

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890450 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31(51) Int. Cl. C07H 21/00 (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2016.08.11

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING

(31) 62/204,677; 62/268,723; 62/356,125

(32) 2015.08.13; 2015.12.17; 2016.06.29

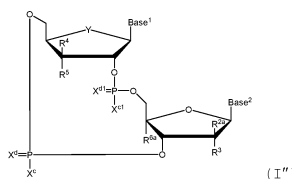
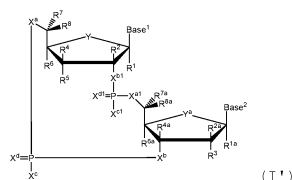
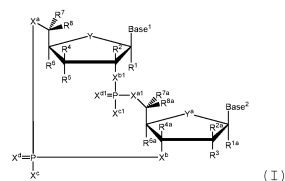
(33) US

(86) PCT/US2016/046444

(87) WO 2017/027646 2017.02.16

(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)(72) Изобретатель:
Алтман Майкл Д., Андресен Брайан,
Чанг Вонсук, Чайлдс Мэгтью
Ллойд, Кьюмминг Джаред Н., Хейдл
Эндрю Марк, Хендерсон Тимоти
Дж., Джеввелл Джеймс П., Лян Жуй,
Лим Чжонгвон, Лю Хун, Лу Минь,
Нортруп Алан Б., Отте Райан Д., Сиу
Тони, Троттер Бенджамин Уэсли,
Труонг Куанг Т., Уолш Шон П., Чжао
Кейк (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлен класс полициклических соединений общей формулы (I), общей формулы (I') или общей формулы (I''), где Base¹, Base², Y, Y^a, X^a, X^{a1}, X^b, X^{b1}, X^c, X^{c1}, X^d, X^{d1}, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ и R^{8a} являются такими, как определено в настоящей заявке, которые могут быть пригодны в качестве индукторов продуцирования интерферона типа I, в частности в качестве агентов, активных в отношении STING. Также представлены способы синтеза и применения соединений.



A1

201890450

201890450

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-547747EA/011

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к циклическим динуклеотидным соединениям и их производным, которые могут быть пригодны в качестве агонистов STING (стимулятор генов интерферонов), которые активируют сигнальный путь STING. Настоящее изобретение также относится к способам синтеза и применению таких циклических динуклеотидных соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммунная система эволюционировала, чтобы распознавать и нейтрализовать угрозы различного типа с целью поддержания гомеостаза хозяина, и, как правило, ее подразделяют на две части: адаптивную и врожденную. Адаптивная иммунная система специализируется на распознавании антигенов, которые в естественных условиях не экспрессируются в организме хозяина, как чужеродных, и на генерации ответа на антиген посредством координированных действий многих подгрупп лейкоцитов. Отличительным признаком адаптивного иммунного ответа является его способность формировать "память" или длительный иммунитет к обнаруженному антигену. Хотя этот специфический и длительный эффект является важным для здоровья и выживания хозяина, в случае адаптивного иммунного ответа, для создания полноценного ответа требуется какое-то время.

Врожденная иммунная система компенсирует эту временную задержку и специализируется на быстрой реакции на различные повреждения или сигналы опасности. Она обеспечивает первую линию защиты против бактерий, вирусов, паразитов и других источников инфекции, но также решительно реагирует на некоторые сигналы опасности, связанные с повреждением клетки или ткани. Врожденная иммунная система не имеет специфичности к антигенам, но реагирует посредством множества различных эффекторных механизмов. Опсонизация, фагоцитоз, активация системы

комплемента и продуцирование растворимых биоактивных молекул, таких как цитокины или хемокины, – все эти механизмы задействованы в генерации ответа врожденной иммунной системой. Отвечая на эти вышеописанные молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью повреждения (DAMP), или молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), врожденная иммунная система способна обеспечивать основную защиту хозяина против источников опасности широкого спектра.

Несвязанные цитозольные ДНК и РНК входят в число этих PAMP и DAMP. Недавно было продемонстрировано, что основным сенсором для цитозольной ДНК является cGAS (циклическая GMP-AMP синтаза). При распознавании цитозольной ДНК cGAS катализирует образование циклического динуклеотида 2'-3'cGAMP, атипичного второго мессенджера, который образует прочную связь с ER-трансмембранным адапторным белком STING. cGAMP-связанный STING претерпевает конформационное изменение и перемещается в перинуклеарный компартмент, где индуцирует активацию важных факторов транскрипции IRF-3 и NF-κB. Это приводит к сильной индукции интерферонов типа I и продуцированию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α и IFN-γ.

Важность интерферонов типа I и провоспалительных цитокинов в различных клетках иммунной системы установлена очень хорошо. В частности, эти молекулы существенно усиливают активацию T-клеток путем повышения способности дендритных клеток и макрофагов поглощать, процессировать, презентировать и кросс-презентировать антигены T клеткам. Способность этих антиген-презентирующих клеток стимулировать T-клетки усиливается за счет активации важных костимулирующих молекул, таких как CD80 или CD86. Наконец, интерфероны типа I могут быстро задействовать свои когнатные рецепторы и запустить активацию генов, стимулируемых интерфероном, которые могут в значительной степени содействовать активации клеток адаптивной иммунной системы.

С терапевтической точки зрения, показано, что интерфероны типа I имеют противовирусную активность путем прямого подавления вируса гепатита В и вируса гепатита С и стимулирования иммунного

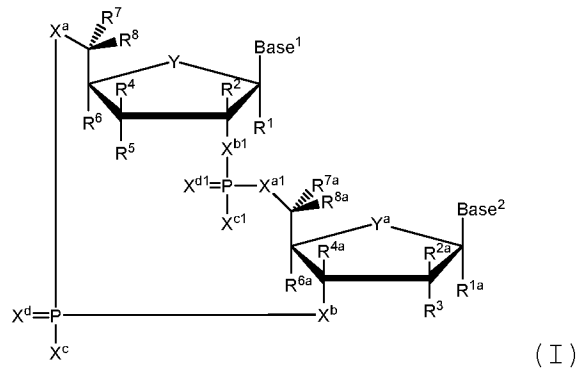
ответа на инфицированные вирусом клетки. Соединения, которые могут индуцировать продуцирование интерферона типа I, используются в вакцинах, где они действуют в качестве адъювантов, усиливая специфические иммунные ответы на антигены и минимизируя побочные эффекты за счет уменьшения дозы и расширения иммунного ответа.

Кроме того, интерфероны и соединения, которые могут индуцировать продуцирование интерферонов, могут оказаться полезными для лечения рака у человека. Такие молекулы потенциально пригодны в качестве противораковых агентов, действующих множеством различных способов. Интерфероны могут напрямую подавлять пролиферацию опухолевых клеток у человека и могут обеспечивать синергический эффект с различными одобренными химиотерапевтическими агентами. Интерфероны типа I могут в значительной степени усиливать противоопухолевые иммунные ответы, индуцируя активацию клеток как адаптивной, так и врожденной иммунных систем. Наконец, можно подавить процесс инвазии опухоли с помощью интерферонов посредством модуляции экспрессии фермента, связанной с ремоделированием тканей.

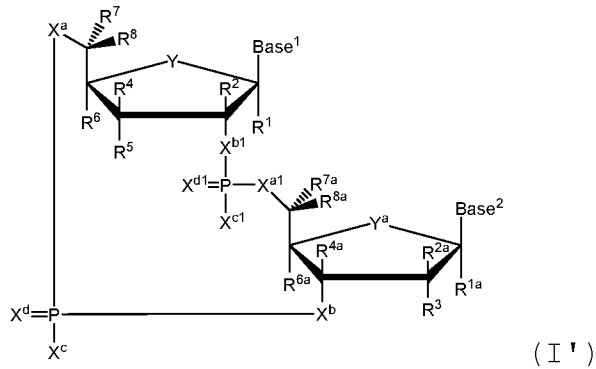
Учитывая потенциал интерферонов типа I и соединений, индуцирующих интерферон типа I, в качестве противовирусных и противораковых агентов, остается потребность в новых агентах, которые способны индуцировать эффективное продуцирование интерферона типа I. С увеличением объема данных, демонстрирующих, что сенсорный путь cGAS-STING цитозольной ДНК обладает значительной способностью индуцировать интерфероны типа I, разработка агентов, активирующих STING, быстро занимает важное место в современной противоопухолевой терапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

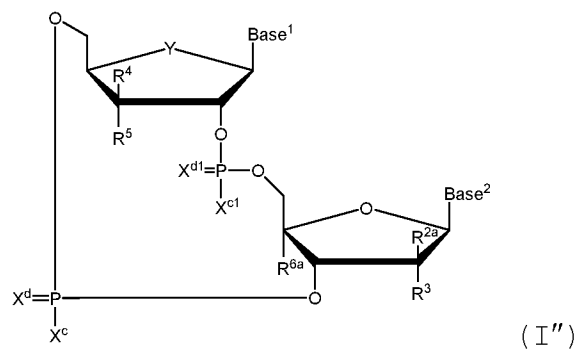
Настоящее изобретение относится к новым циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I), общей формулы (I') и/или общей формулы (I''). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим общую структурную формулу (I):



или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам или пролекарствам, описанным в настоящей заявке. Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим общую структурную формулу (I'):



или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам или пролекарствам, описанным в настоящей заявке. Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим общую структурную формулу (I''):



или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам или пролекарствам, описанным в настоящей заявке.

Варианты осуществления изобретения включают соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства, а также синтез и

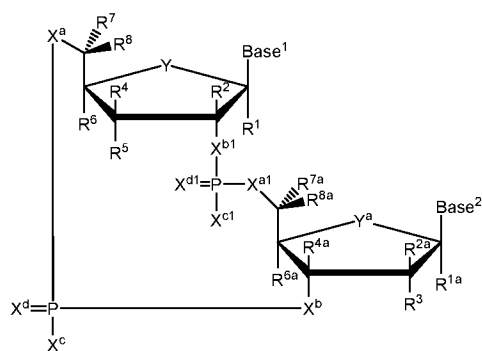
выделение соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') и/или соединений общей формулы (I'') и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или пролекарств. Также раскрыто применение соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') и/или соединений общей формулы (I'').

Другие варианты осуществления, аспекты и признаки настоящего изобретения либо дополнительно описаны, либо будут очевидными из приведенного ниже описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

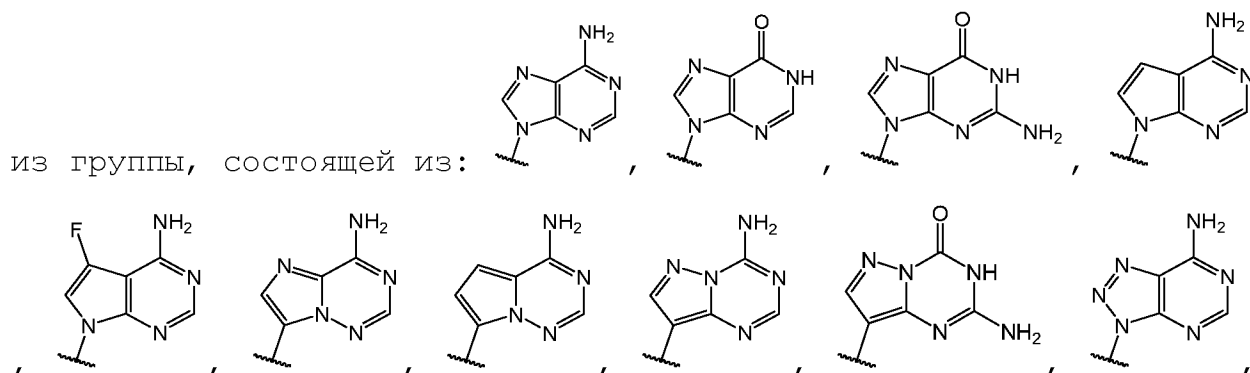
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение включает указанные выше соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства пригодны в качестве агентов для индуцирования продуцирования интерферонов.

Первый вариант осуществления изобретения относится к циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I):



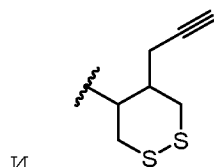
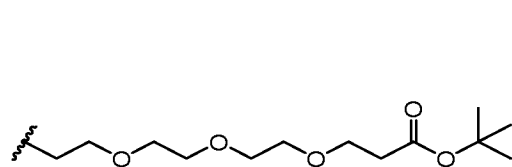
или их фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату или пролекарству, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают



$\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкила})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})_2$ и $\text{N}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкила})_2$; каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CF}_2-$; каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из O , C и S ; каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из O , C и S ; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из O^- , S^- , OR^9 и NR^9R^9 ; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S ; каждый из R^1 и R^{1a} независимо выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I , OH , CN , N_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинила, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкенила и $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкинила, где указанные R^1 и R^{1a} , когда представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинил, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкенил и $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , Br , I , OH , CN и N_3 ; каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I , OH , CN , N_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинила, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкенила и $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкинила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинил, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкенил и $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , Br , I , OH , CN и N_3 ; R^3 выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I , OH , CN , N_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинила, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкенила и $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкинила, где указанный R^3 , когда представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинил, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкенил и $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , Br , I , OH , CN и N_3 ; каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I , OH , CN , N_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ галогеналкинила, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$

C_6 алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^7 и R^{7a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^8

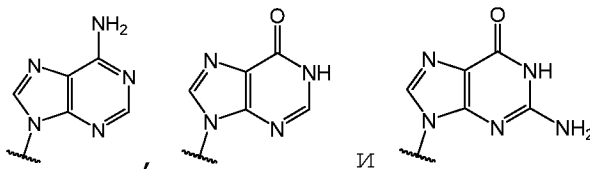
и R^{8a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_{20} алкила,



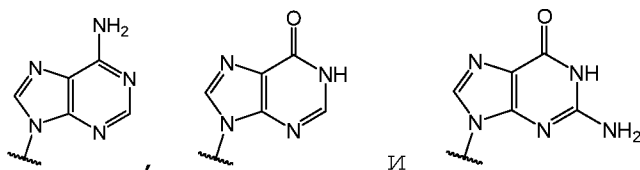
и R^9 , где каждый R^9 , когда представляет собой C_1-C_{20} алкил, необязательно замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; необязательно R^{1a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, таким образом, что там, где R^{1a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; необязательно R^{2a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, таким образом, что там, где R^{2a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; необязательно R^4 и R^5 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 ; необязательно R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$

алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 ; необязательно R^7 и R^8 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена; и необязательно R^{7a} и R^{8a} соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена.

В конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из

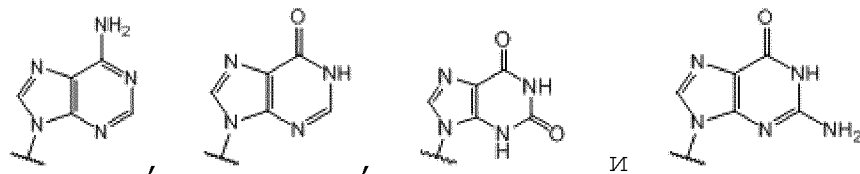


группы, состоящей из , и , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH. Иными словами, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из



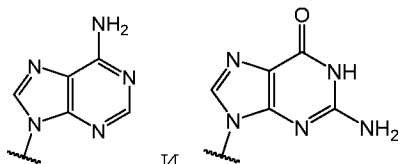
группы, состоящей из , и , любой только один из R^5 и R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F и OH, или ни R^5 , ни R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH. В других конкретных примерах этого аспекта, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O или S, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет

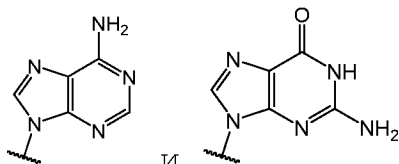
собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из



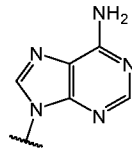
оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, где указанные C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил и C_2 - C_6 алкинил замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH.

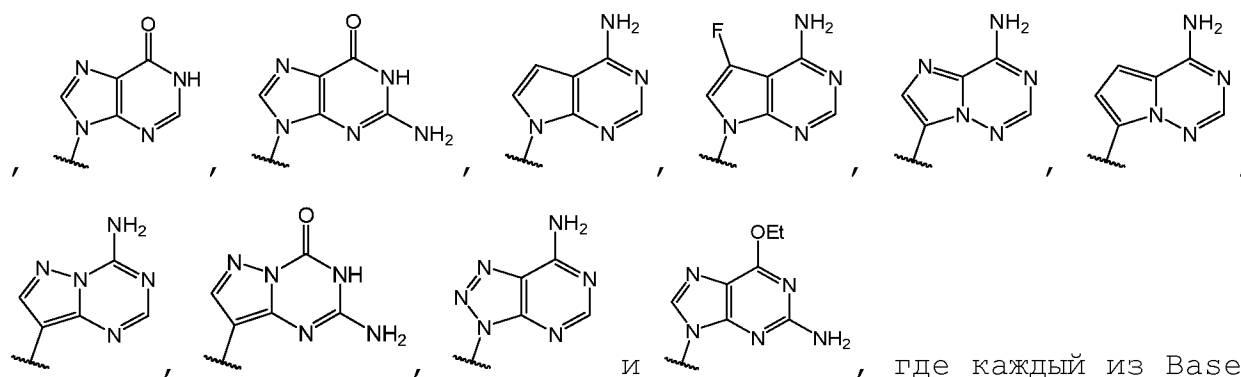
В дополнительных конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы,



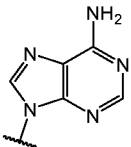
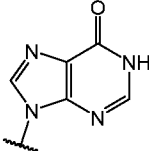
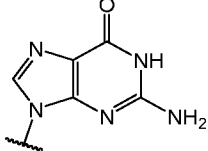
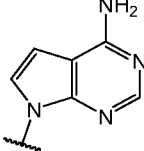
состоящей из , и R^{2a} представляет собой F, а R^5 представляет собой F, по меньшей мере один из X^c и X^{c1} представляет собой SR^9 .

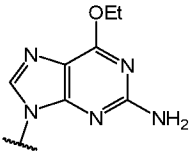
В первом аспекте первого варианта осуществления каждый из

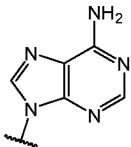
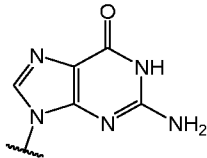
$Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из 



где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ может быть независимо замещен 0-3 заместителями R^{10} , где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH_2 , C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $O(C_{1-3}$ алкила), $O(C_{3-6}$ циклоалкила), $S(C_{1-3}$ алкила), $S(C_{3-6}$ циклоалкила), $NH(C_{1-3}$ алкила), $NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $N(C_{1-3}$ алкила)₂ и $N(C_{3-6}$ циклоалкила)₂. В конкретных вариантах каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают

из группы, состоящей из  ,  ,  , 

и  , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂. В более конкретных примерах каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей

из  и  , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше варианта осуществления.

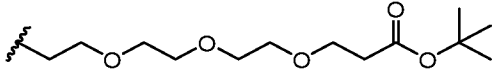
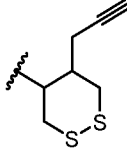
Во втором аспекте первого варианта осуществления каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанном выше первом аспекте.

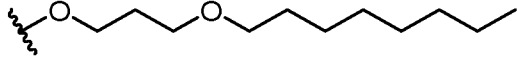
В третьем аспекте первого варианта осуществления каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом и втором аспектах.

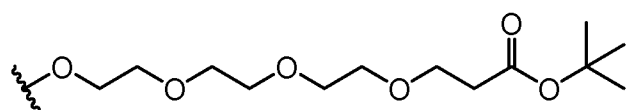
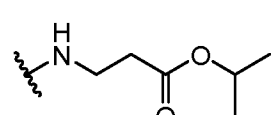
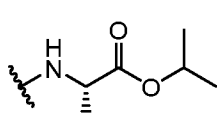
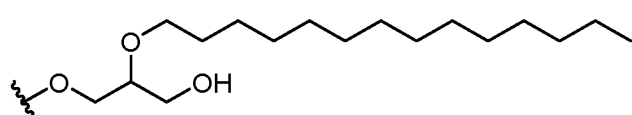
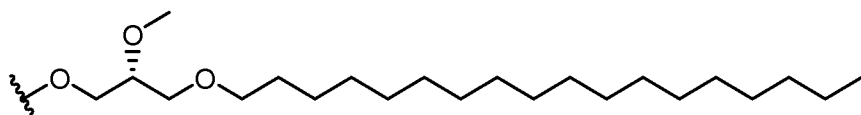
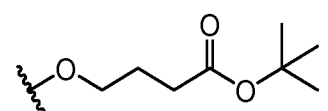
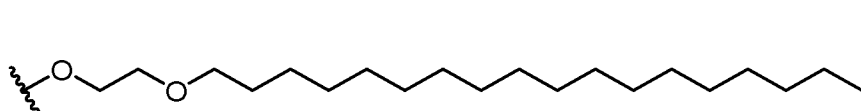
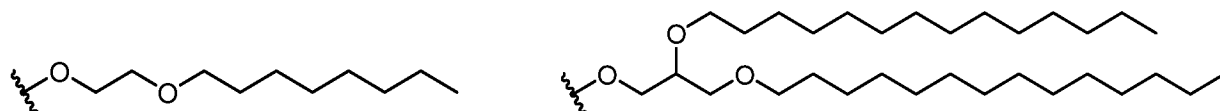
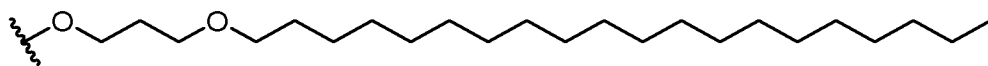
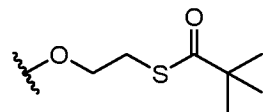
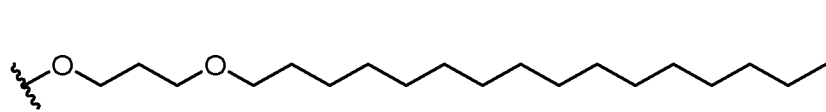
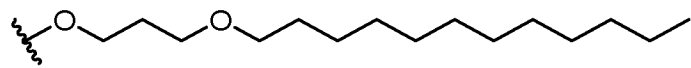
В четвертом аспекте первого варианта осуществления каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S. В

этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-третьем аспектах.

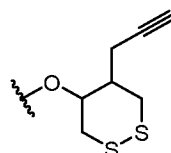
В пятом аспекте первого варианта осуществления каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из O^- , S^- , OR^9 и NR^9R^9 , где каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из

H, C_1-C_{20} алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_1-C_{20} алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила. В конкретных примерах каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из

группы, состоящей из O^- , S^- , ,



и



.

Во всех примерах

этого аспекта все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четвертом аспектах.

В шестом аспекте первого варианта осуществления каждый из X^d и X^{d1} независимы выбирают из группы, состоящей из O и S. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-пятом аспектах.

В седьмом аспекте первого варианта осуществления каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-шестом аспектах.

В восьмом аспекте первого варианта осуществления каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 . В конкретных примерах каждый R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3 , CF_3 , CH_3 , CH_2OH и CH_2CH_3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-седьмом аспектах.

В девятом аспекте первого варианта осуществления R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 . В конкретных примерах каждый R^3 независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3 , CF_3 , CH_3 , CH_2OH и CH_2CH_3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-восьмом аспектах.

В десятом аспекте первого варианта осуществления каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 . В конкретных примерах каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3 , CF_3 , CH_3 , CH_2OH и CH_2CH_3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-девятом аспектах.

В одиннадцатом аспекте первого варианта осуществления R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 . В конкретных примерах каждый R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3 , CF_3 , CH_3 , CH_2OH и CH_2CH_3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-десятом аспектах.

В двенадцатом аспекте первого варианта осуществления каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

В тринадцатом аспекте первого варианта осуществления каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-двенадцатом аспектах.

В четырнадцатом аспекте первого варианта осуществления каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле

(I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-тринадцатом аспектах.

В пятнадцатом аспекте первого варианта осуществления R^{1a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{1a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

В шестнадцатом аспекте первого варианта осуществления R^{2a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена, или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{2a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

В семнадцатом аспекте первого варианта осуществления R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

В восемнадцатом аспекте первого варианта осуществления R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в

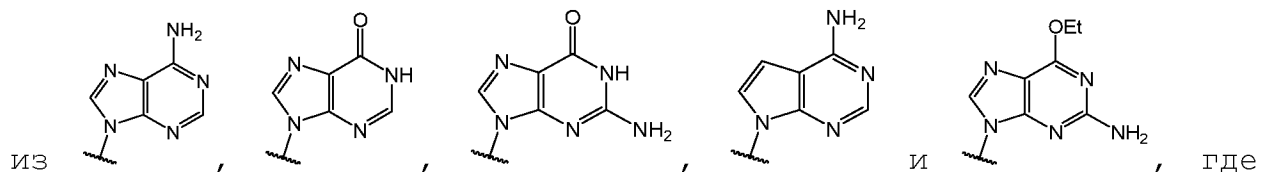
положении R^5 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

В девятнадцатом аспекте первого варианта осуществления R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

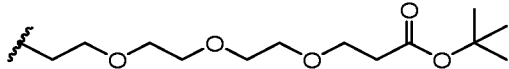
В двадцатом аспекте первого варианта осуществления R^7 и R^8 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

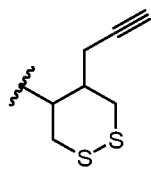
В двадцать первом аспекте первого варианта осуществления R^{7a} и R^{8a} соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления или в описанных выше первом-четырнадцатом аспектах.

В двадцать втором аспекте первого варианта осуществления каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей



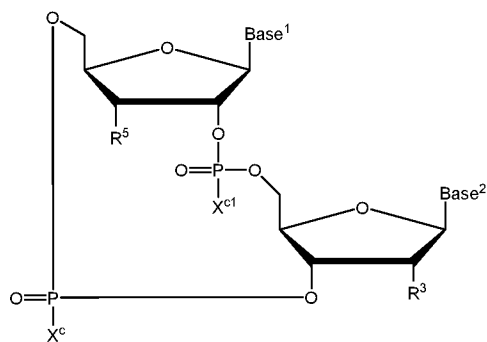
каждый из $Base^1$ и $Base^2$ может быть независимо замещен 0-3 заместителями R^{10} , где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH_2 , C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $O(C_{1-3}$ алкила), $O(C_{3-6}$ циклоалкила), $S(C_{1-3}$ алкила), $S(C_{3-6}$ циклоалкила), $NH(C_{1-3}$ алкила), $NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $N(C_{1-3}$

алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂; каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из -O-, -S-, -SO₂-, -CH₂- и -CF₂-; каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из O⁻, S⁻, OR⁹ и NR⁹R⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H; каждый из R² и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанные R² и R^{2a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанные R⁴ и R^{4a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁶ и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанные R⁶ и R^{6a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H; каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H; каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₂-C₃ алкила,  и



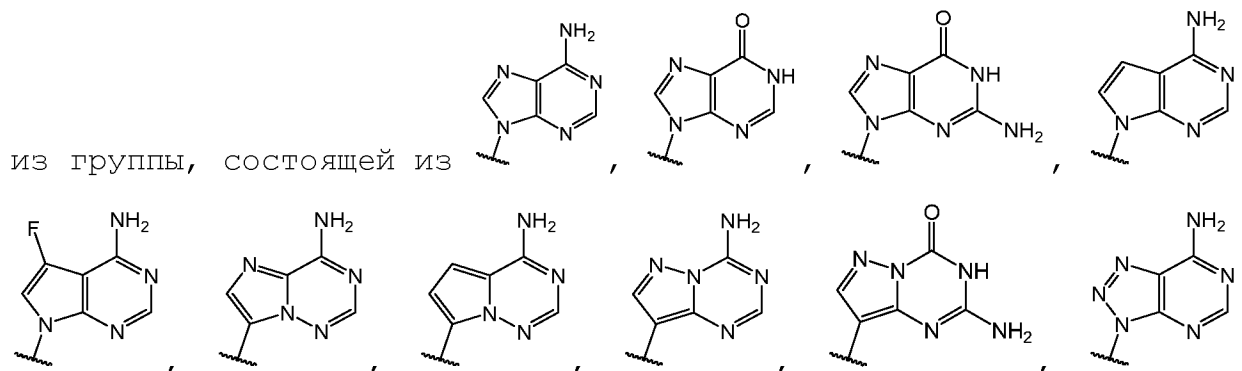
, где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH , $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 , или необязательно R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления.

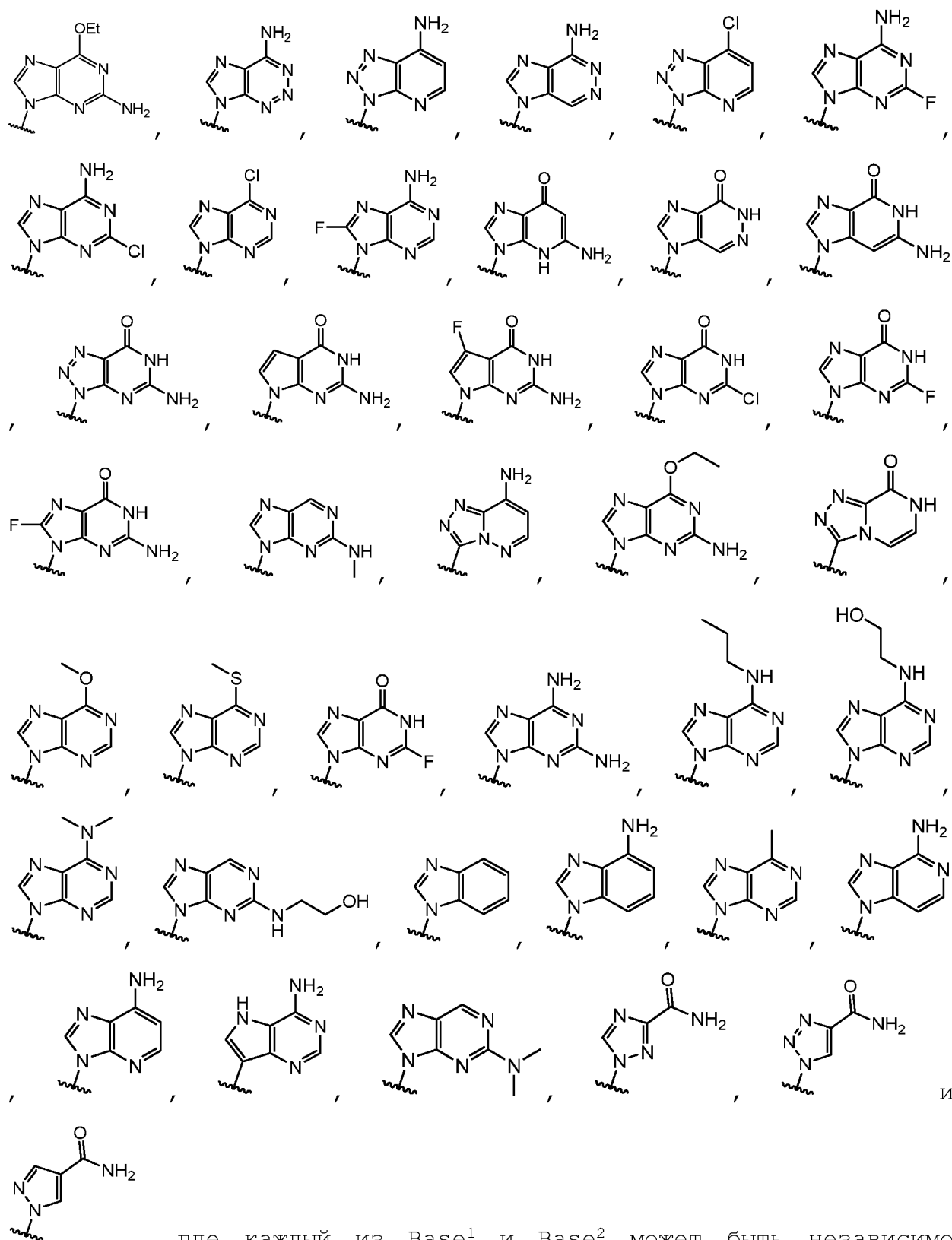
В двадцать третьем аспекте первого варианта осуществления соединения формулы (I) представляет соединение формулы (Ia):



(Ia)

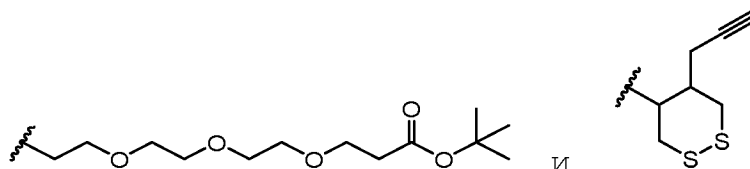
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждое из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают



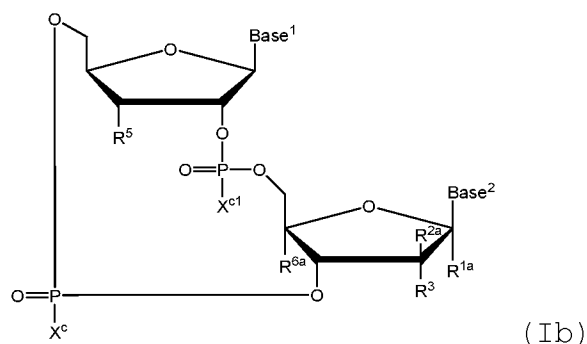


, где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂; каждый из X^c и X^{c1} независимо

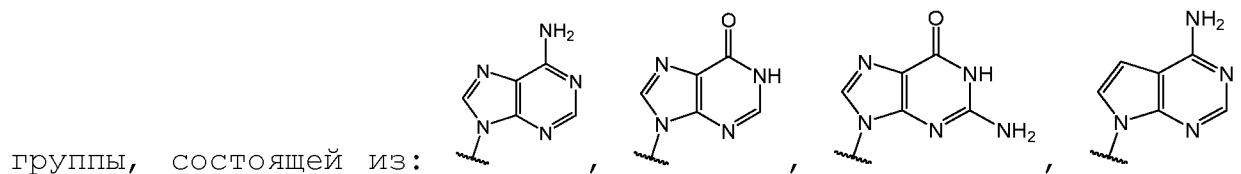
выбирают из группы, состоящей из O^- , S^- , OR^9 и NR^9R^9 ; R^3 выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , I , Br , OH , CN , N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , I , Br и OH ; R^5 выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , I , Br , OH , CN , N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , I , Br и OH ; оба R^3 и R^5 выбирают из группы, состоящей из OH , C_1-C_6 алкила, замещенного OH , и C_1-C_6 галогеналкила, замещенного OH ; и каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H , C_2-C_3 алкила,

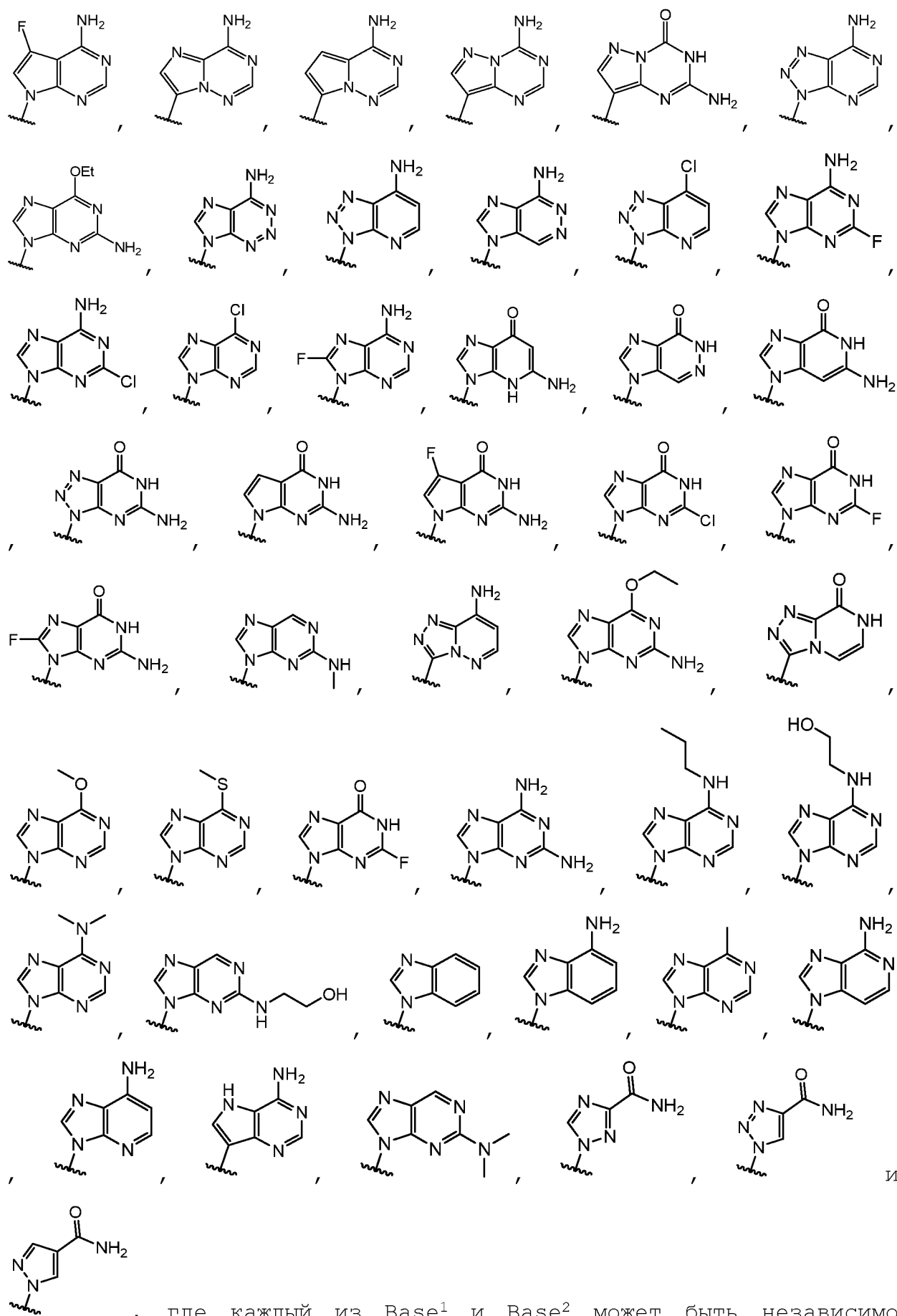
 и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH , $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления.

В двадцать четвертом аспекте первого варианта осуществления соединения формулы (I) представляет соединение формулы (Ib):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из

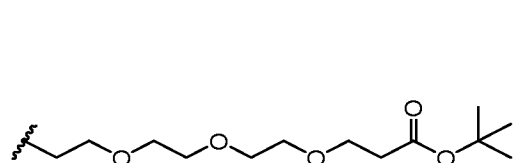




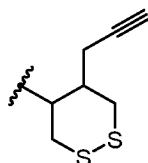
И

, где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают

из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из O⁻, S⁻, OR⁹ и NR⁹R⁹; R^{1a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ галогеналкенила, C₂₋₆ галогеналкинила, -O-C₁₋₆ алкила, -O-C₂₋₆ алкенила и -O-C₂₋₆ алкинила, где указанный R^{1a}, когда представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ галогеналкенил, C₂₋₆ галогеналкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -O-C₂₋₆ алкенил и -O-C₂₋₆ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R^{2a}, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, I, Br и OH; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, I, Br и OH; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, I, Br и OH; оба R³ и R⁵ не выбирают из группы, состоящей из OH, C₁₋₆ алкила, замещенного OH, и C₁₋₆ галогеналкила, замещенного OH; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила; каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₂₋₃ алкила,



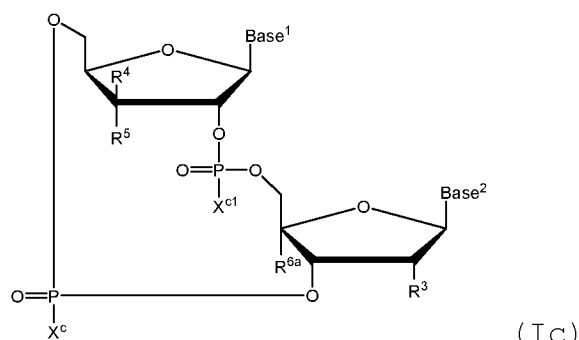
и



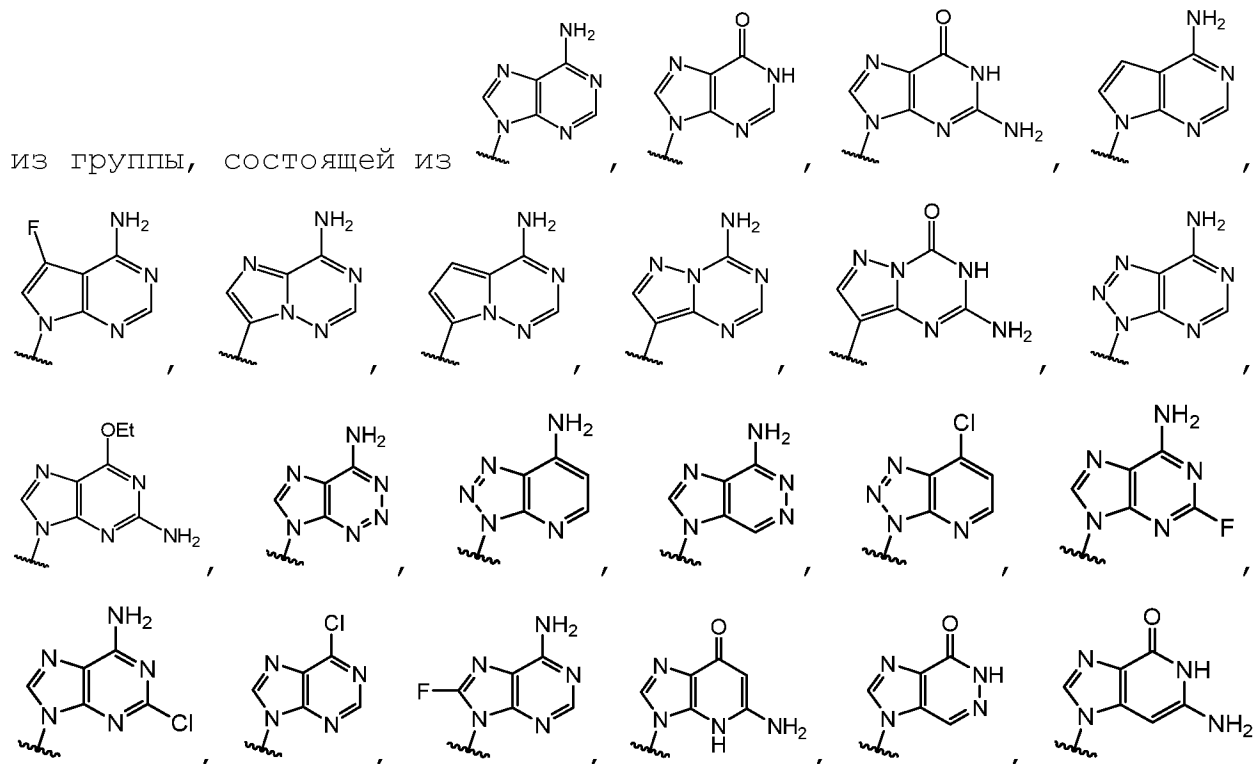
, где каждый R⁹, когда представляет собой C₂₋₃ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH,

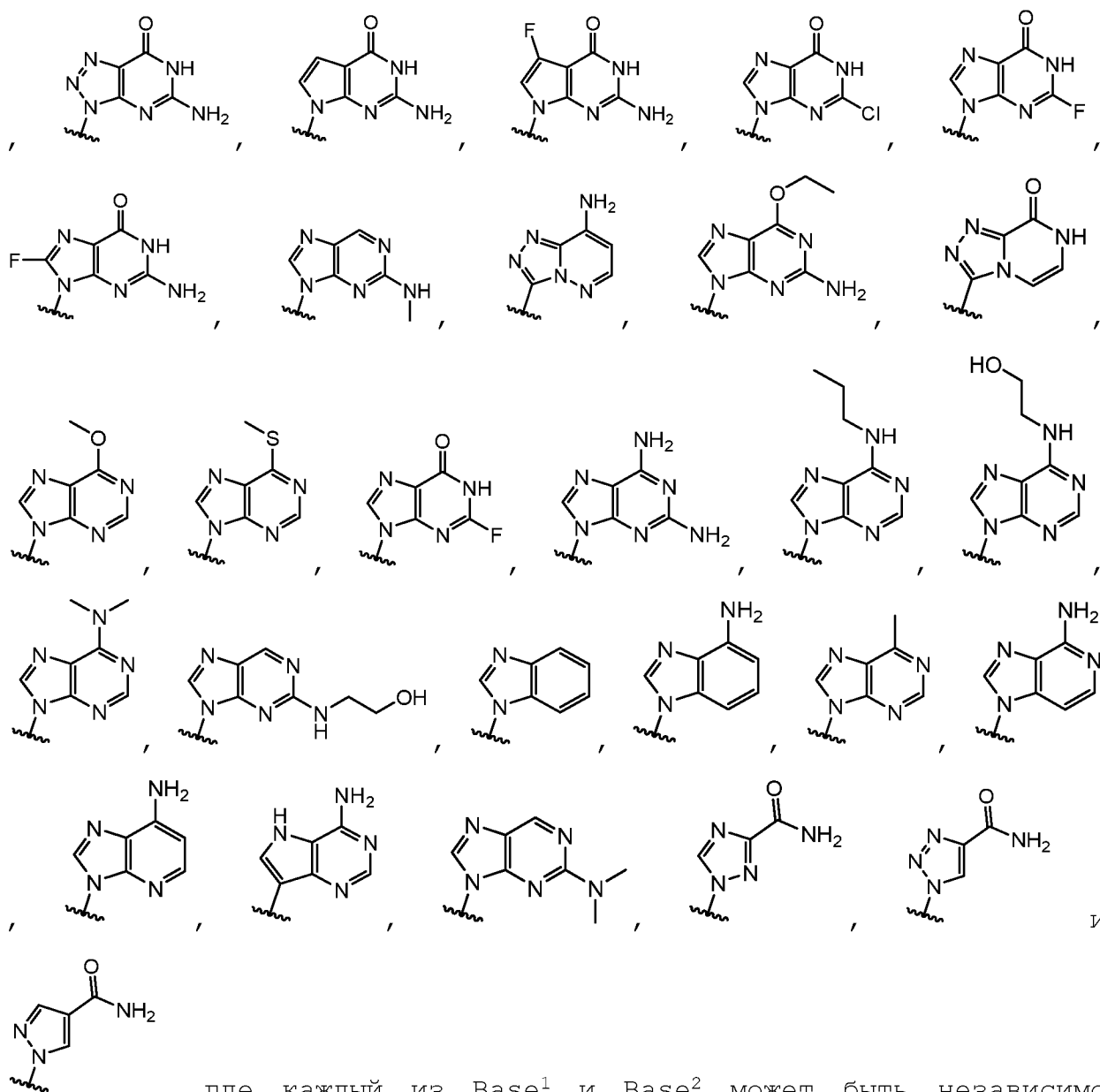
$-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена, таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления.

В двадцать пятом аспекте первого варианта осуществления соединение формулы (I) представляет соединение формулы (Ic):



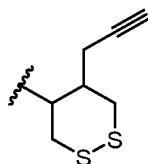
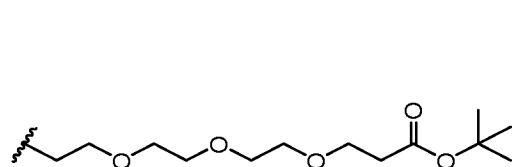
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают





и

алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, I, Br и OH; R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, I, Br и OH; оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из OH, C_1-C_6 алкила, замещенного OH, и C_1-C_6 галогеналкила, замещенного OH; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^{6a} , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, I, Br и OH; каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_2-C_3 алкила,



и R^9 , где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и необязательно R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I) приведенного выше первого варианта осуществления.

Двадцать шестой аспект первого варианта осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей (a) соединение согласно любому соединению общей формулы (I) приведенного выше первого варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать пятом аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

Двадцать седьмой аспект первого варианта осуществления относится к способам индуцирования иммунного ответа у субъекта,

включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому соединению общей формулы (I) приведенного выше первого варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать пятом аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

Двадцать восьмой аспект первого варианта осуществления относится к способам индуцирования иммунного ответа у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше двадцать шестому аспекту.

Двадцать девятый аспект первого варианта осуществления относится к способам индуцирования у субъекта STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому соединению общей формулы (I) приведенного выше первого варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать пятом аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

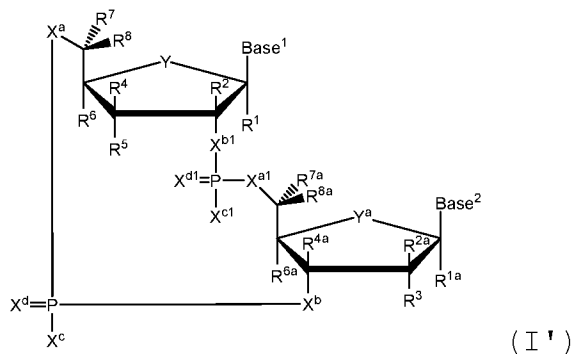
Тридцатый аспект первого варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше двадцать шестому аспекту.

Тридцать первый аспект первого варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому соединению общей формулы (I) приведенного выше первого варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать пятом аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

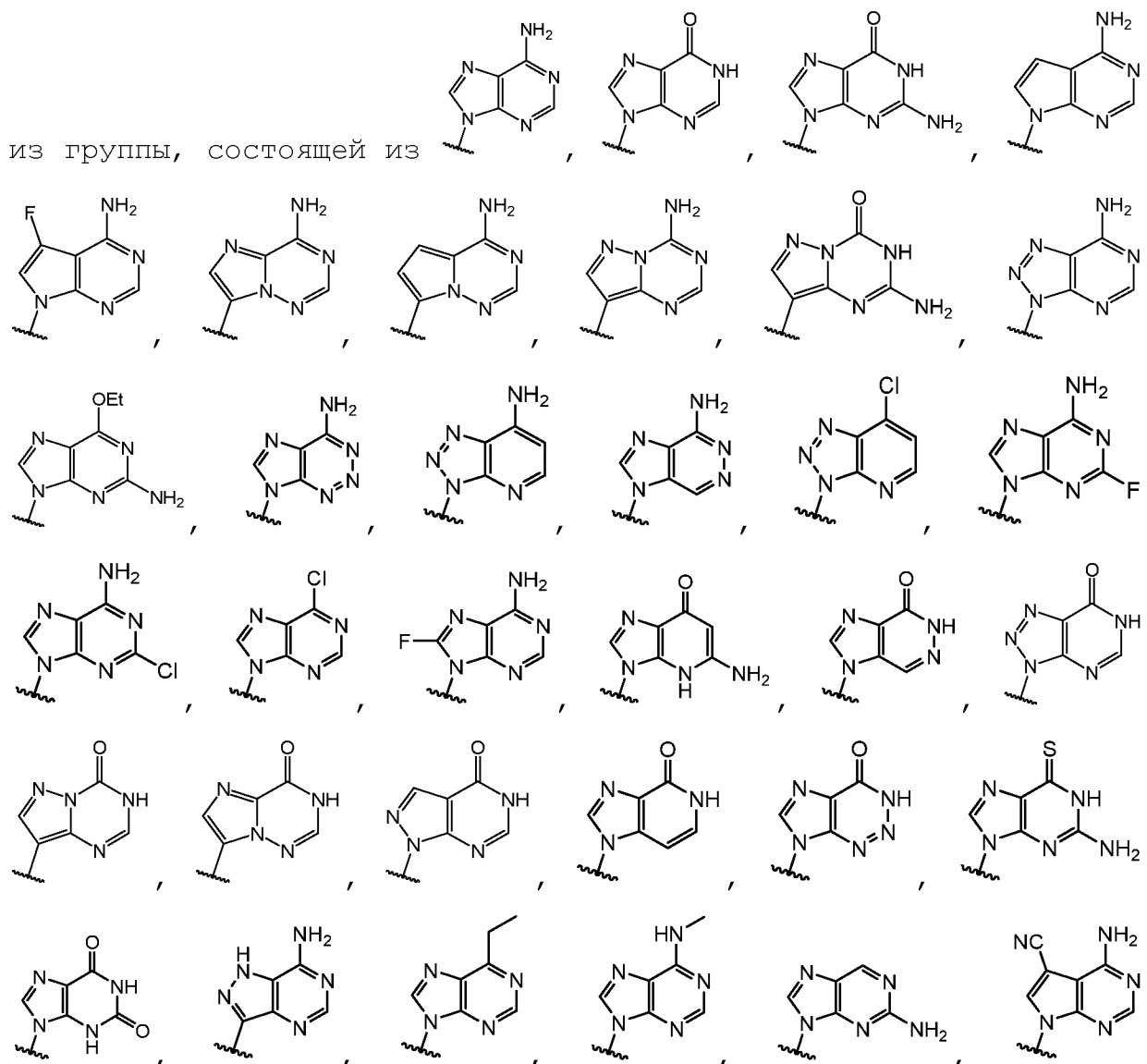
Тридцать второй аспект первого варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно

описанному выше двадцать шестому аспекту.

Второй вариант осуществления изобретения относится к циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I'):



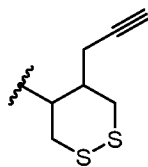
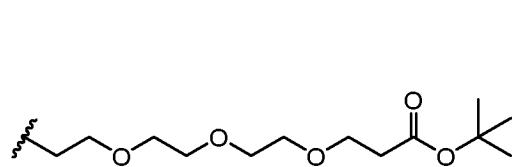
или их фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату или пролекарству, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают



группы, состоящей из O и S; каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 , SR^9 и NR^9R^9 ; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из R^1 и R^{1a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^1 и R^{1a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6

галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; R^5 выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN, NR^9R^9 и N_3 ; каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^7 и R^{7a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ; каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^8 и R^{8a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$

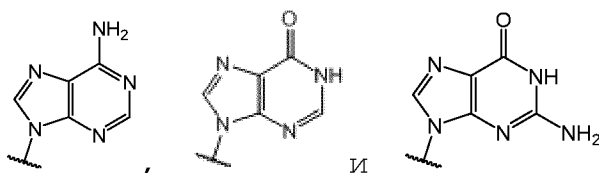
алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₂₀ алкила,



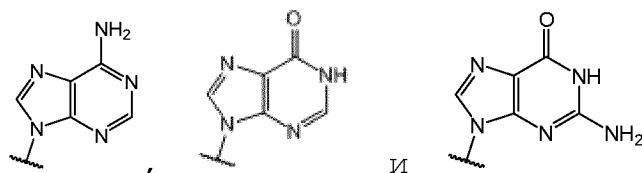
и , где каждый R⁹, когда представляет собой C₁-C₂₀ алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила; необязательно R^{1a} и R³ соединены с образованием C₁-C₆ алкилена, C₂-C₆ алкенилена, C₂-C₆ алкинилена, -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R^{1a} и R³ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³; необязательно R^{2a} и R³ соединены с образованием C₁-C₆ алкилена, C₂-C₆ алкенилена, C₂-C₆ алкинилена, -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R^{2a} и R³ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³; необязательно R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³; необязательно R⁴ и R⁵ соединены с образованием C₁-C₆ алкилена, C₂-C₆ алкенилена, C₂-C₆ алкинилена, -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R⁴ и R⁵ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R⁵; необязательно R⁵ и R⁶ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R⁵ и R⁶ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R⁵; необязательно R⁷ и R⁸ соединены с образованием C₁-C₆ алкилена, C₂-C₆ алкенилена или C₂-C₆ алкинилена; и необязательно R^{7a} и R^{8a} соединены с

образованием C₁-C₆ алкилена, C₂-C₆ алкенилена или C₂-C₆ алкинилена.

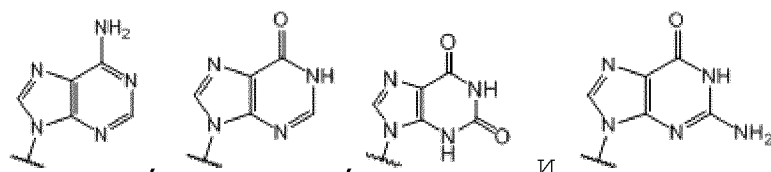
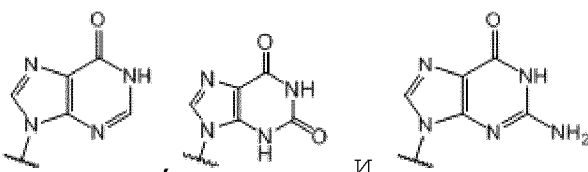
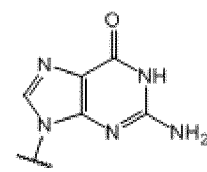
В конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H, R² представляет собой H, каждый из R⁶ и R^{6a} представляет собой H, каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H, каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H, каждый из Base¹ и Base² выбирают из группы,



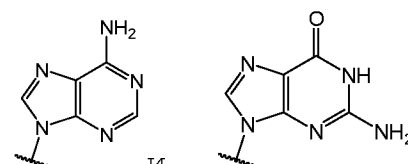
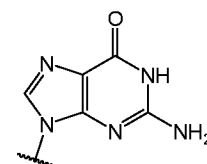
состоящей из , и , оба R⁵ и R³ не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH. Иными словами, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H, R² представляет собой H, каждый из R⁶ и R^{6a} представляет собой H, каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H, каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H, и каждый из Base¹ и Base² выбирают из



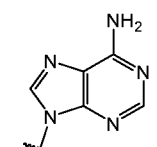
группы, состоящей из , и , любой только один из R⁵ и R³ выбирают из группы, состоящей из H, F и OH, или ни R⁵, ни R³ не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH. В других конкретных вариантах этого аспекта, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O или S, каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H, R² представляет собой H, каждый из R⁶ и R^{6a} представляет собой H, каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H, каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H, и каждый из Base¹ и Base² выбирают из группы, состоящей из

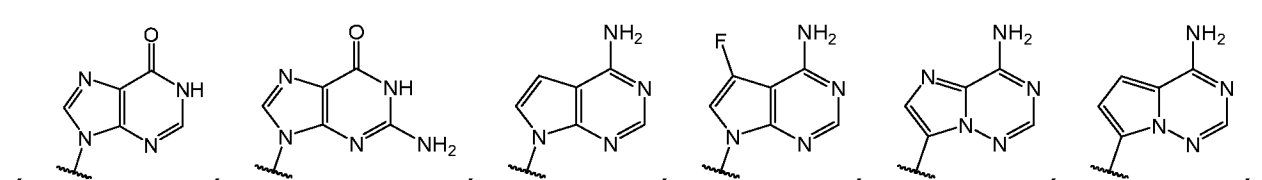

 , 
 и 
 , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, где указанные C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил и C_2 - C_6 алкинил замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH.

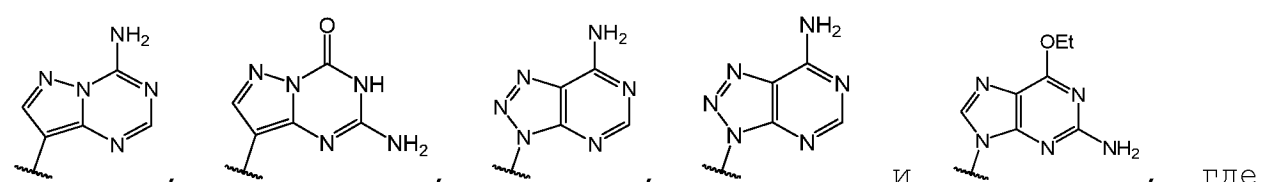
В других конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из


 и 
 , и R^{2a} представляет собой F, и R^5 представляет собой F, по меньшей мере один из X^c и X^{c1} представляет собой SR^9 .

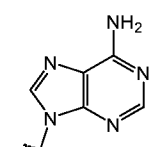
В первом аспекте второго варианта осуществления каждый из

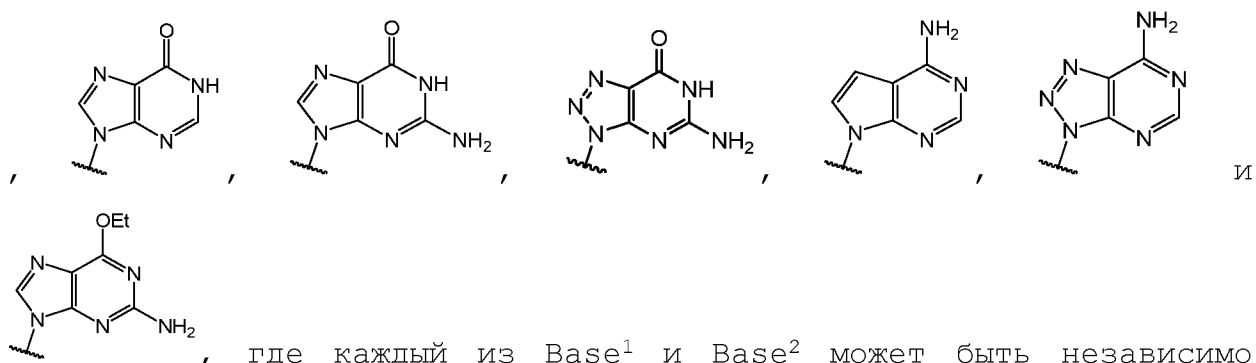
$Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из 




 , где

каждый из $Base^1$ и $Base^2$ может быть независимо замещен 0-3 заместителями R^{10} , где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH_2 , C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $O(C_{1-3}$ алкила), $O(C_{3-6}$ циклоалкила), $S(C_{1-3}$ алкила), $S(C_{3-6}$ циклоалкила), $NH(C_{1-3}$ алкила), $NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $N(C_{1-3}$ алкила) $_2$ и $N(C_{3-6}$ циклоалкила) $_2$. В конкретных примерах каждый из

$Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из 

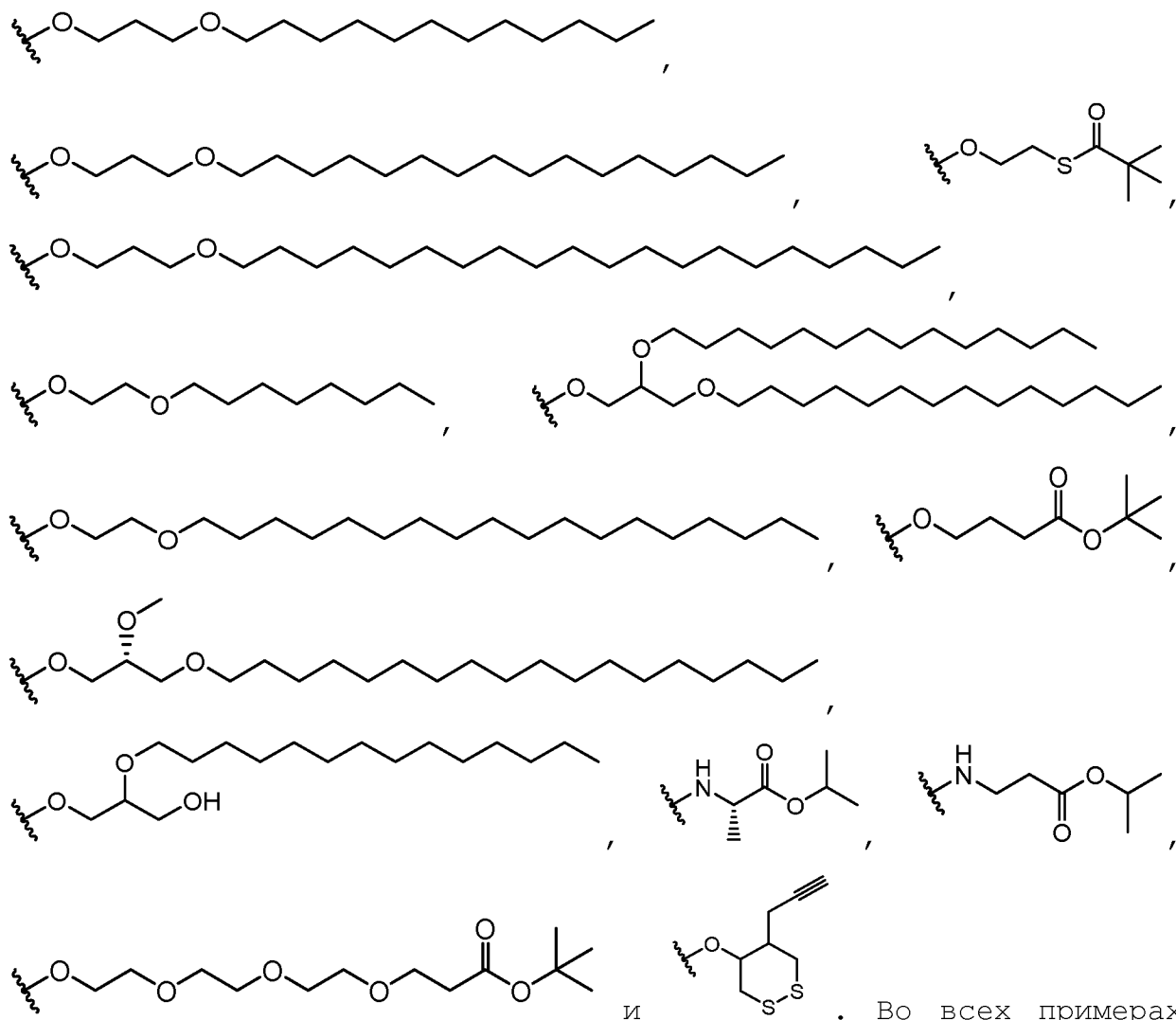


замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂. В более конкретных примерах каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей

из и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') описанного выше варианта осуществления.

Во втором аспекте второго варианта осуществления каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹, где каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из

и , где каждый R⁹, когда представляет собой C₁₋₂₀ алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, -O-C₁₋₂₀ алкила, -S-C(O)C₁₋₆ алкила и C(O)OC₁₋₆ алкила. В конкретных примерах каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из O⁻, S⁻, ,



и . Во всех примерах этого аспекта все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанном выше первом аспекте.

В третьем аспекте второго варианта осуществления каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом и втором аспектах.

В четвертом аспекте второго варианта осуществления каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br, OH, N_3 , C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 . В конкретных примерах каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, I, Br,

ОН, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂ОН и CH₂СН₃. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-третьем аспектах.

В пятом аспекте второго варианта осуществления каждый R³ выбирают из группы, состоящей из Н, F, Cl, I, Br, ОН, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, ОН, CN и N₃. В конкретных примерах каждый R³ независимо выбирают из группы, состоящей из Н, F, Cl, I, Br, ОН, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂ОН и CH₂СН₃. В более конкретных примерах R³ выбирают из NH₂ и N₃. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-четвертом аспектах.

В шестом аспекте второго варианта осуществления каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из Н, F, Cl, I, Br, ОН, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанные R⁴ и R^{4a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, ОН, CN и N₃. В конкретных примерах каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из Н, F, Cl, I, Br, ОН, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂ОН и CH₂СН₃. В более конкретных примерах каждый из R⁴ и R^{4a} представляет собой F. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-пятом аспектах.

В седьмом аспекте второго варианта осуществления каждый R⁵ выбирают из группы, состоящей из Н, F, Cl, Br, I, ОН, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями выбирают из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, ОН, CN, NR⁹R⁹ и N₃. В конкретных примерах каждый R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из Н, F, Cl, I, Br, ОН, CN, N₃, CF₃, CH₃, CH₂ОН и CH₂СН₃. В более конкретных примерах R⁵ выбирают

из NH_2 и N_3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-шестом аспектах.

В восьмом аспекте второго варианта осуществления каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , I , Br , OH , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-седьмом аспектах.

В девятом аспекте второго варианта осуществления каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила. В конкретных примерах каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и CH_3 . В более конкретных примерах R^{7a} представляет собой CH_3 . В дополнительных примерах каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-восьмом аспектах.

В десятом аспекте второго варианта осуществления каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила. В конкретных примерах каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и CH_3 . В более конкретных примерах каждый R^{8a} представляет собой CH_3 . В других примерах каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-девятом аспектах.

В одиннадцатом аспекте второго варианта осуществления R^{1a} и R^3 соединены с образованием $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилена, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилена, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилена, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилена, $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилена или $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{1a} и R^3 соединены с образованием $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилена, $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилена или $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта

осуществления или в описанных выше первом-десятом аспектах.

В двенадцатом аспекте второго варианта осуществления R^{2a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{2a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

В тринадцатом аспекте второго варианта осуществления R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

В четырнадцатом аспекте второго варианта осуществления R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

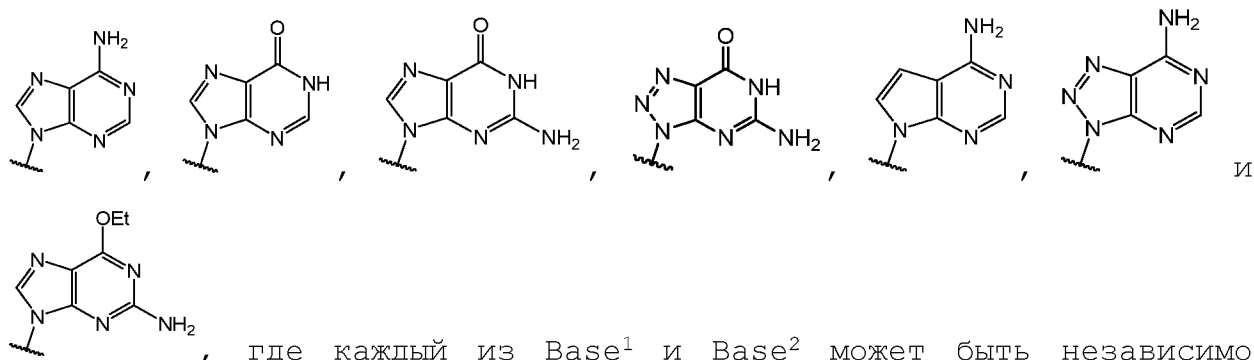
В пятнадцатом аспекте второго варианта осуществления R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 . В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

В шестнадцатом аспекте второго варианта осуществления R^7 и

R^8 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

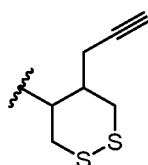
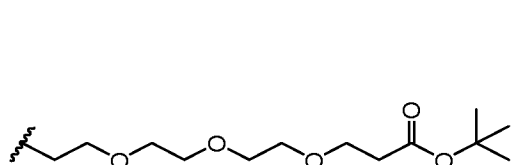
В семнадцатом аспекте второго варианта осуществления R^{7a} и R^{8a} соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления или в описанных выше первом-одиннадцатом аспектах.

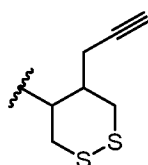
В восемнадцатом аспекте второго варианта осуществления, каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей из



, где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ может быть независимо замещен 0-3 заместителями R^{10} , где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, O(C_{1-3} алкила), O(C_{3-6} циклоалкила), S(C_{1-3} алкила), S(C_{3-6} циклоалкила), NH(C_{1-3} алкила), NH(C_{3-6} циклоалкила), N(C_{1-3} алкила)₂ и N(C_{3-6} циклоалкила)₂; каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H; каждый из R² и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, N₃, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанные R² и R^{2a}, когда представляют собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

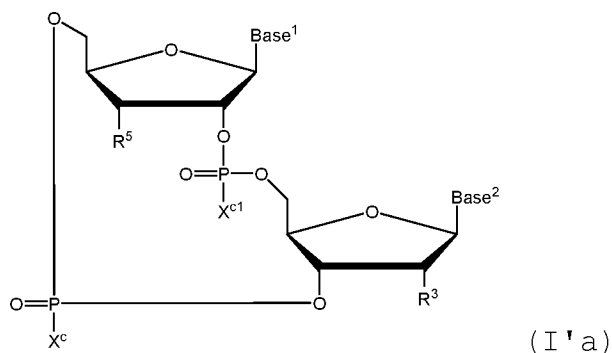
F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанные R⁴ и R^{4a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN, NR⁹R⁹ и N₃; каждый из R⁶ и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанные R⁶ и R^{6a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H; каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H; каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₂-C₃ алкила,



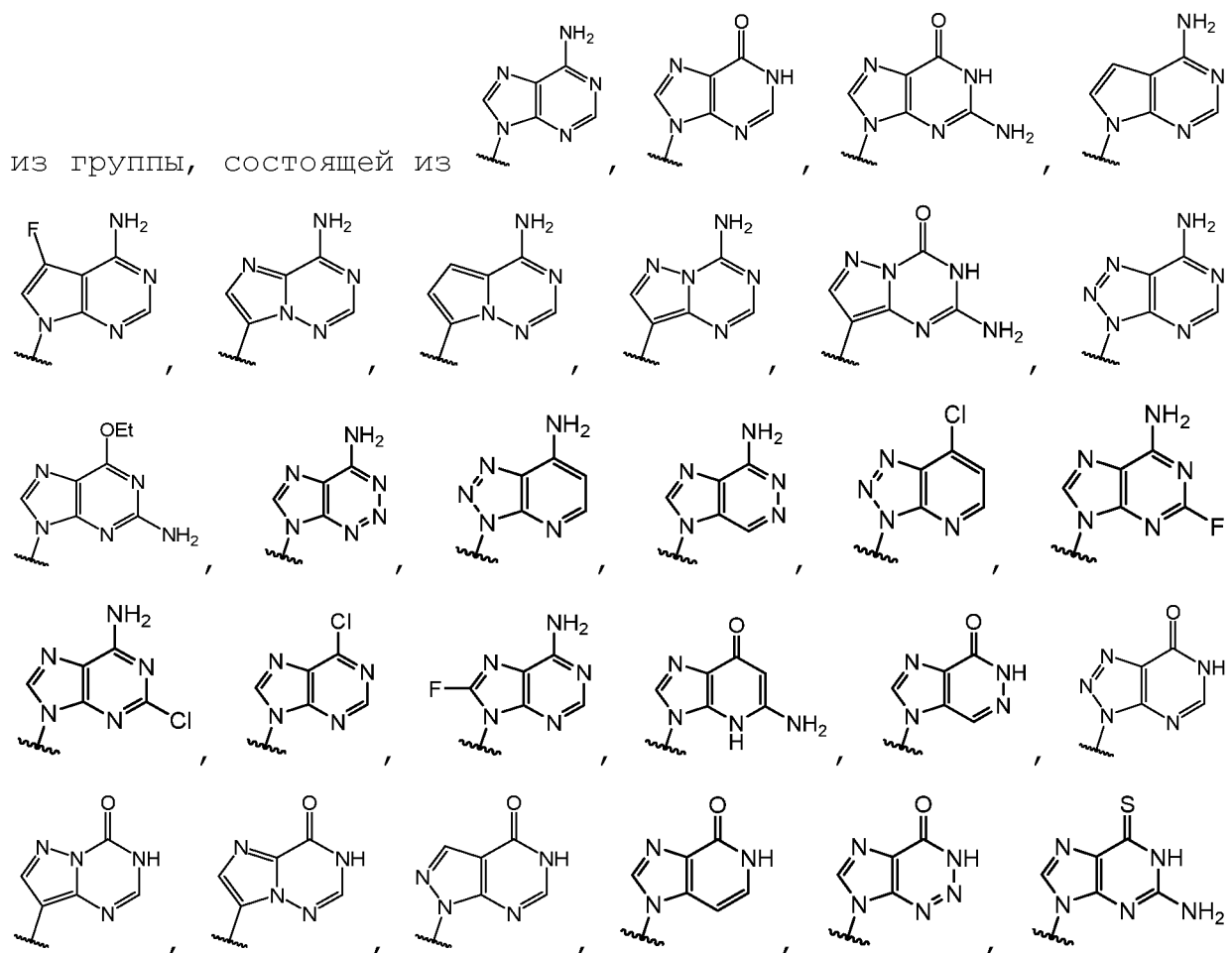
и , где каждый R⁹, когда представляет собой C₂-C₃ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила; необязательно R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена и -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³, или необязательно R⁴ и R⁵ соединены C₁-C₆ алкиленом, -O-C₁-C₆ алкиленом, -O-C₂-C₆ алкениленом или -O-C₂-C₆ алкиниленом таким образом, то там, где R⁴ и R⁵ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена,

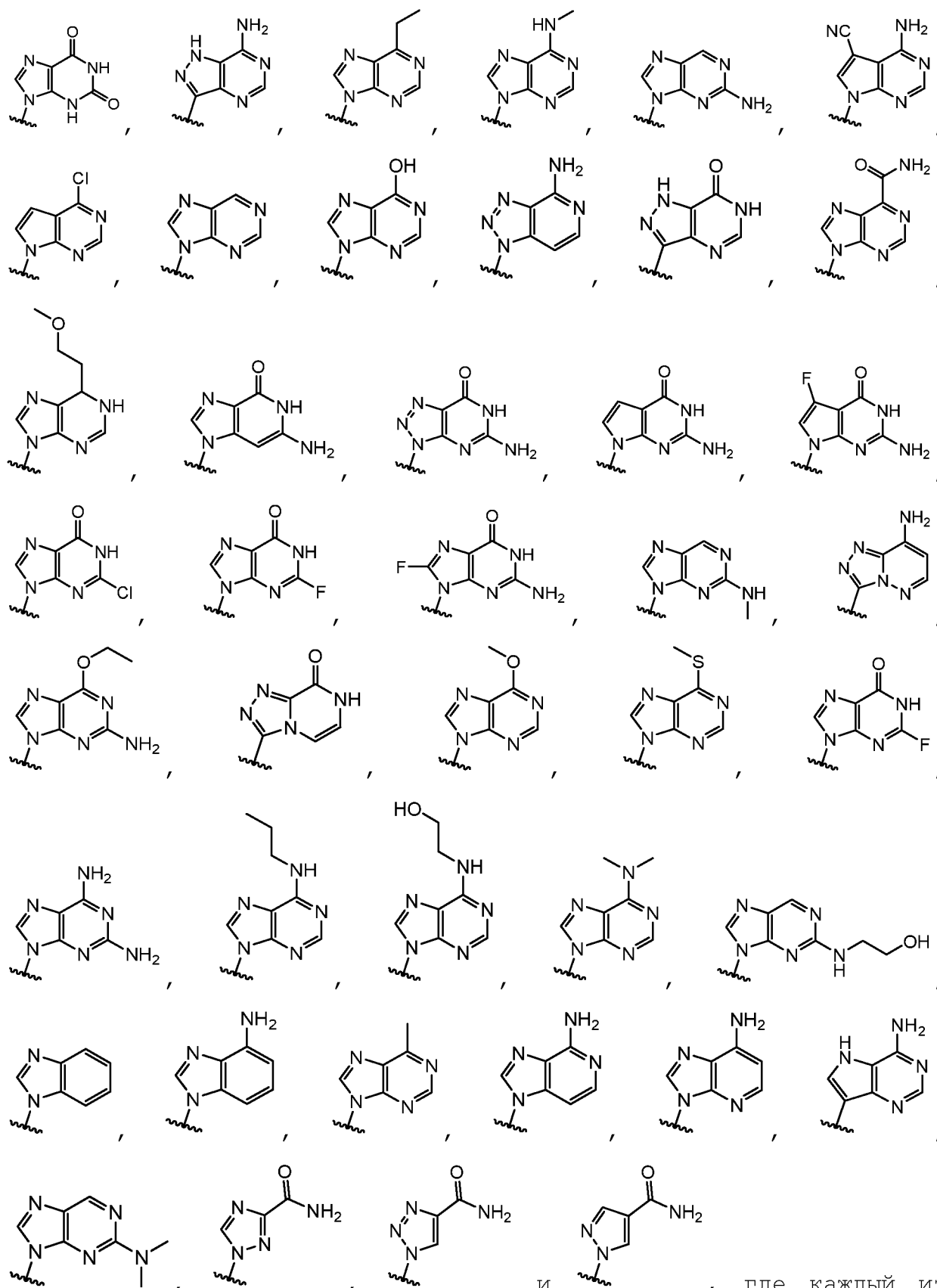
указанный O присоединен в положении R⁵. Во всех примерах этого аспекта все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления.

В девятнадцатом аспекте второго варианта осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'a):



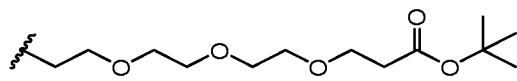
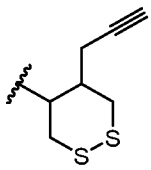
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают



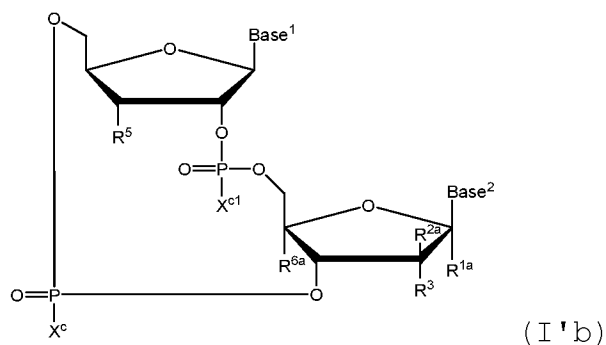


Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃

алкила), $\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкила})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкила})_2$ и $\text{N}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкила})_2$; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR^9 , SR^9 и NR^9R^9 ; R^3 выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I , OH , CN , N_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, где указанный R^3 , когда представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , Br , I и OH ; R^5 выбирают из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I , OH , CN , NH_2 , N_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , Br , I и OH ; оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из: OH , R^5 , представляющего собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный OH , или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, замещенный OH ; каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей

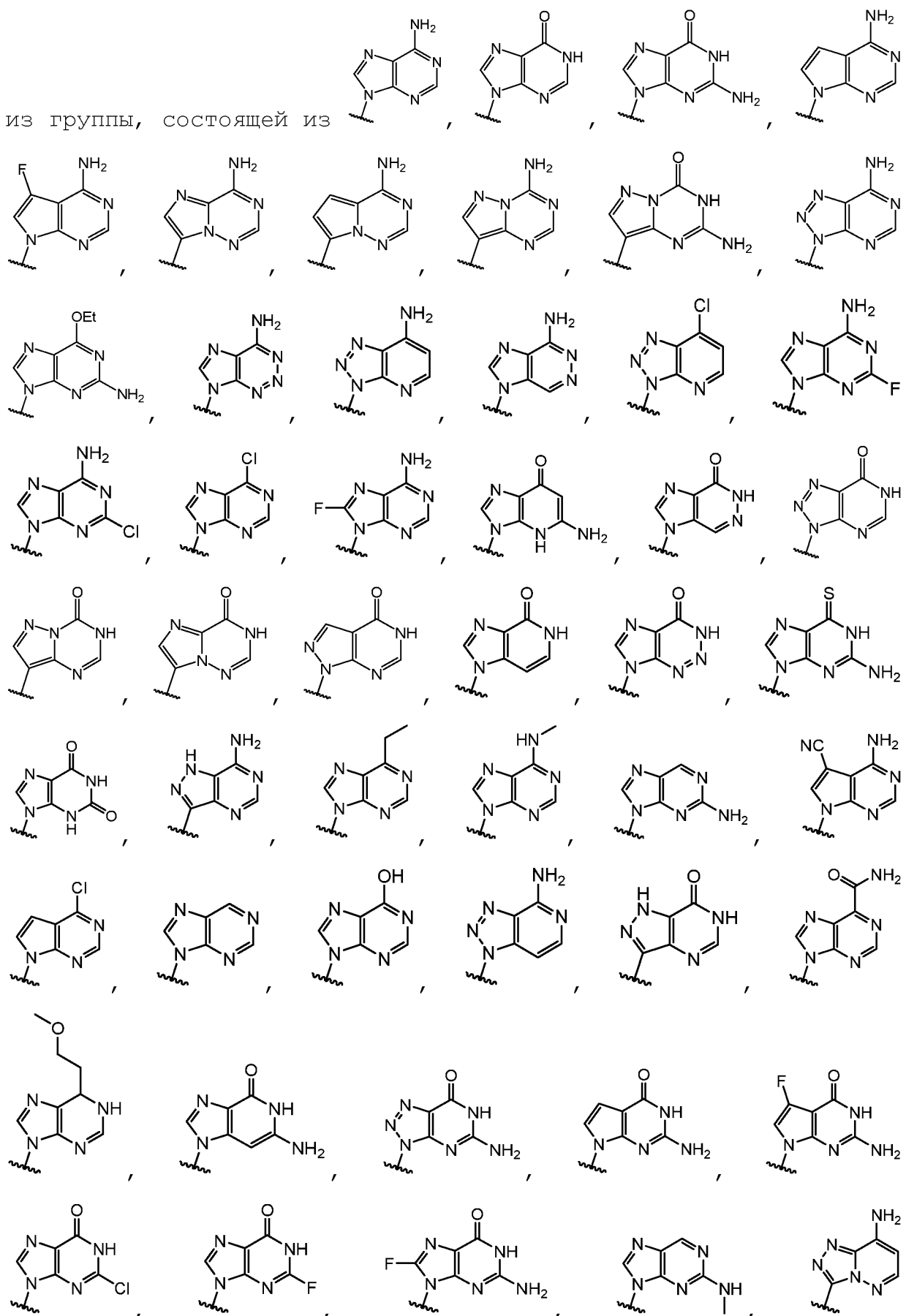
из H , $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH , $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкила, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила. Во всех примерах этого аспекта все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления.

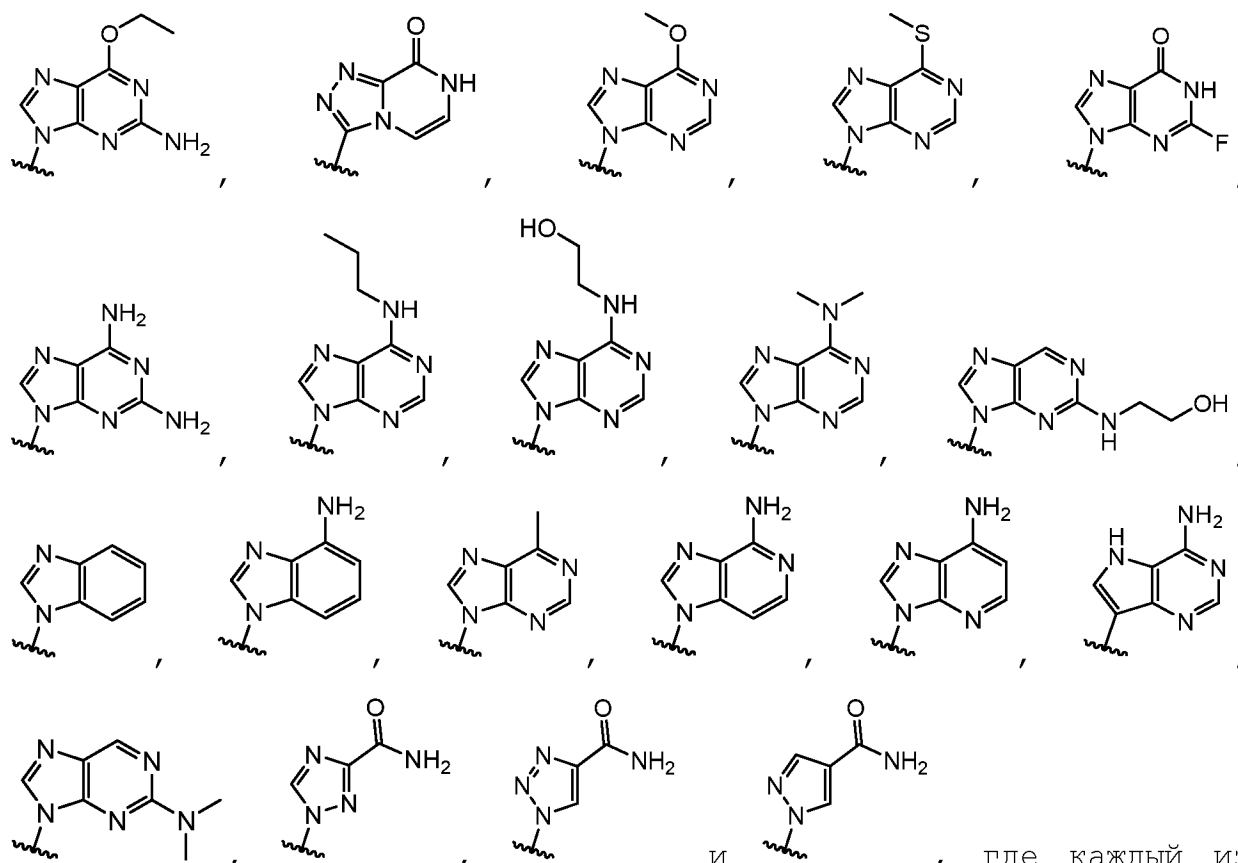
В двадцатом аспекте второго варианта осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'b):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base^1 и Base^2 независимо выбирают

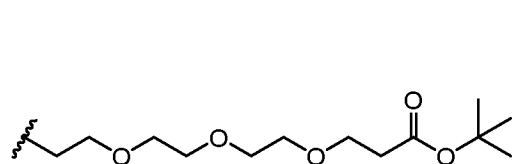
из группы, состоящей из



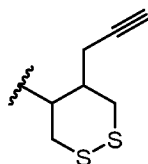


и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹; R^{1a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ галогеналкенила, C₂₋₆ галогеналкинила, -O-C₁₋₆ алкила, -O-C₂₋₆ алкенила и -O-C₂₋₆ алкинила, где указанный R^{1a}, когда представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ галогеналкенил, C₂₋₆ галогеналкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -O-C₂₋₆ алкенил и -O-C₂₋₆ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R^{2a}, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R³ выбирают

из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; оба R³ и R⁵ не выбирают из группы, состоящей из OH, C₁-C₆ алкила, замещенного OH, и C₁-C₆ галогеналкила, замещенного OH; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила; каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₂-C₃ алкила,

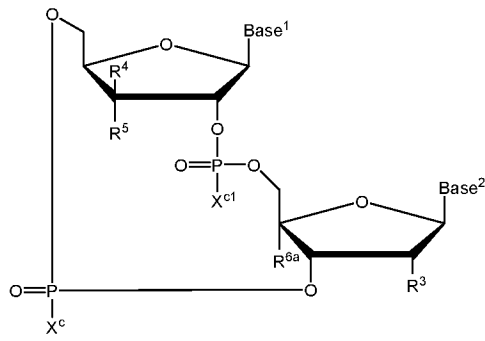


и

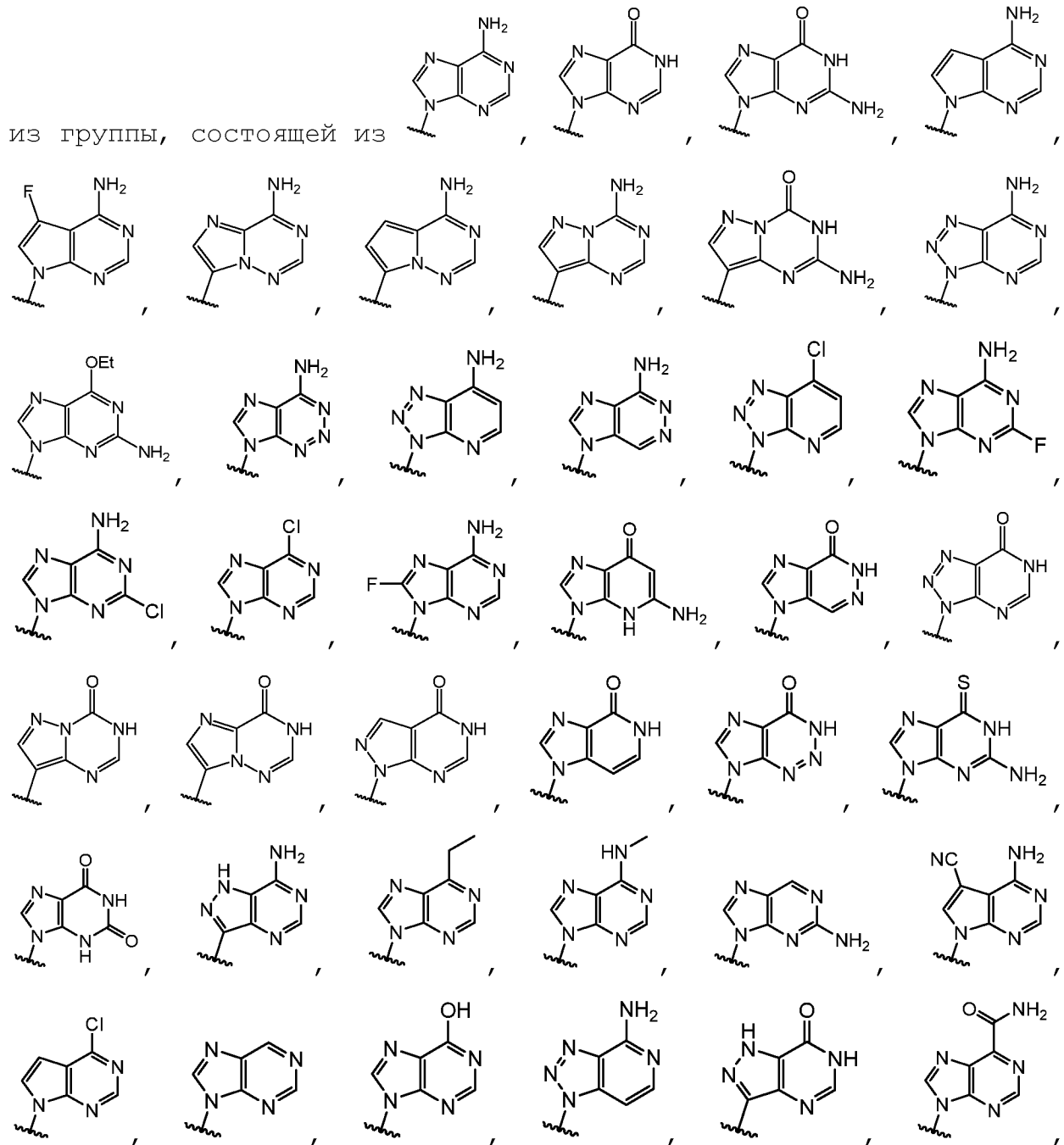


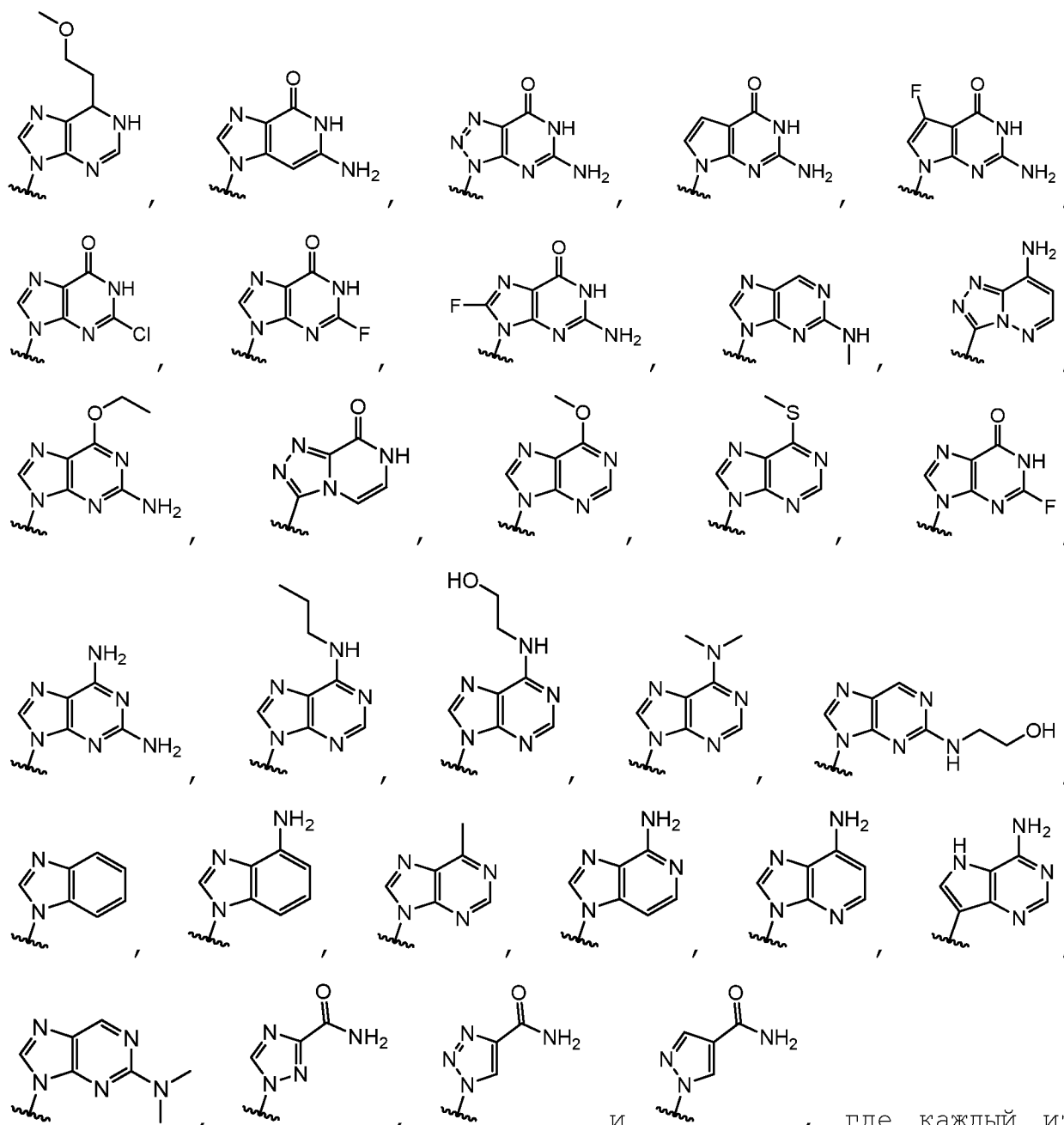
, где каждый R⁹, когда представляет собой C₂-C₃ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила; и необязательно R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена и -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления.

В двадцать первом аспекте второго варианта осуществления соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'c):



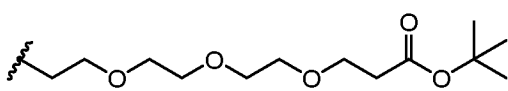
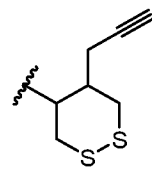
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают





и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R⁴ выбирают из группы, состоящей

из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁴, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R^{6a}, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH; каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₂-

C₃ алкила,  и , где каждый R⁹, когда представляет собой C₂-C₃ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила; и необязательно R⁴ и R⁵ соединены C₁-C₆ алкиленом, -O-C₁-C₆ алкиленом, -O-C₂-C₆ алкениленом или -O-C₂-C₆ алкиниленом таким образом, что там, где R⁴ и R⁵ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R⁵. В этом аспекте все другие группы являются такими, как представлено в общей формуле (I') приведенного выше второго варианта осуществления.

Двадцать второй аспект второго варианта осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей (a) соединение согласно любому соединению общей формулы (I') приведенного выше второго варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать первом аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

Двадцать третий аспект второго варианта осуществления относится к способам индуцирования иммунного ответа у субъекта,

включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому соединению общей формулы (I') приведенного выше второго варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать первом аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство.

Двадцать четвертый аспект второго варианта осуществления относится к способам индуцирования иммунного ответа у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше двадцать второму аспекту или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

Двадцать пятый аспект второго варианта осуществления относится к способам индуцирования у субъекта STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому соединению общей формулы (I') приведенного выше второго варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать первом аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство.

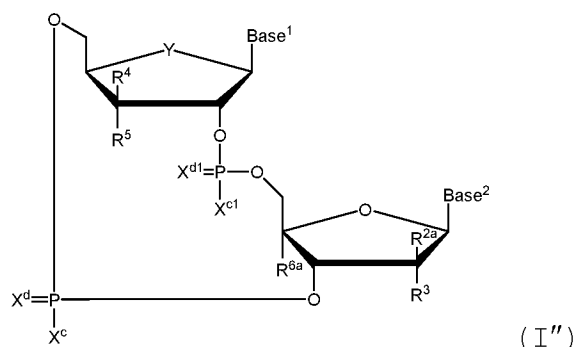
Двадцать шестой аспект второго варианта осуществления относится к способам индуцирования у субъекта STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше двадцать второму аспекту.

Двадцать седьмой аспект второго варианта осуществления относится к способам индуцирования у субъекта STING-зависимого продуцирования цитокинов, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому соединению общей формулы (I') приведенного выше второго варианта осуществления или описанному выше в первом - двадцать первом аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство.

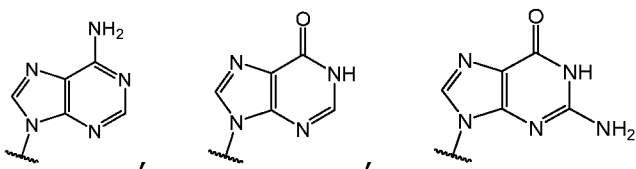
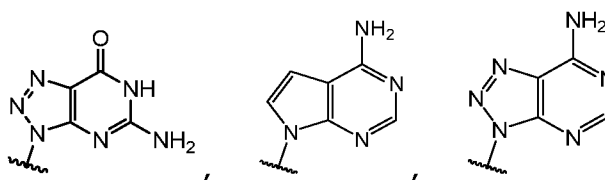
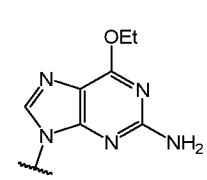
Тридцать третий аспект второго варианта осуществления относится к способам индуцирования у субъекта STING-зависимого продуцирования цитокинов, включающим введение субъекту

терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше двадцать второму аспекту.

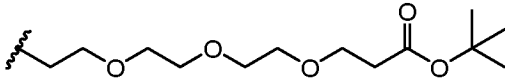
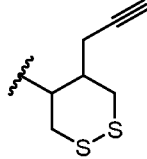
Третий вариант осуществления относится к циклическим динуклеотидным соединениям общей формулы (I''):



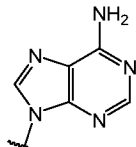
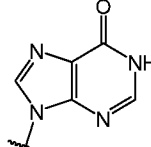
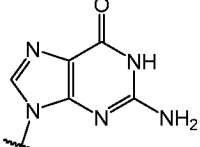
или их фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату или пролекарству, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают

из группы, состоящей из ,  и ; Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R⁴ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆

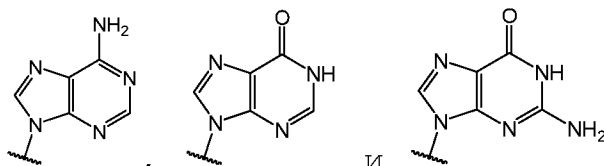
галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила; каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из

H, C_1-C_{20} алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_1-C_{20} алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

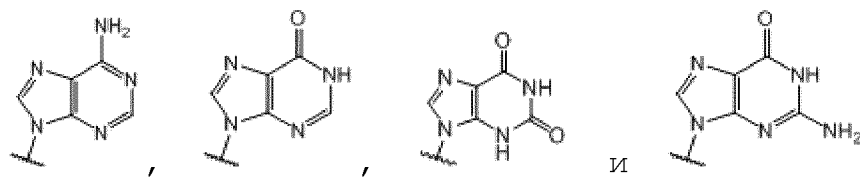
В конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из

группы, состоящей из ,  и , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH. Иными словами, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H,

каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы,

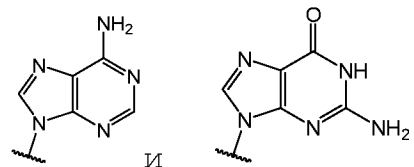


состоящей из , и , любой только один из R^5 и R^3 выбирают из группы, состоящей из H, F и OH, или ни R^5 , ни R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH. В других конкретных вариантах этого аспекта, когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O или S, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, и каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из



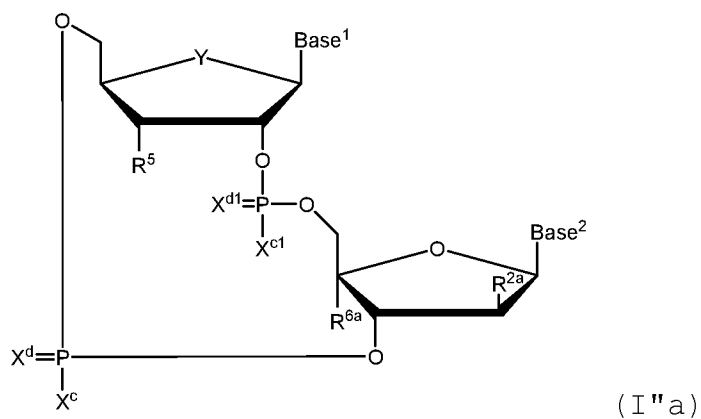
оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, где указанные C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил и C_2-C_6 алкинил замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и OH.

В других конкретных аспектах этого варианта осуществления, когда каждый из $Base^1$ и $Base^2$ выбирают из группы, состоящей из

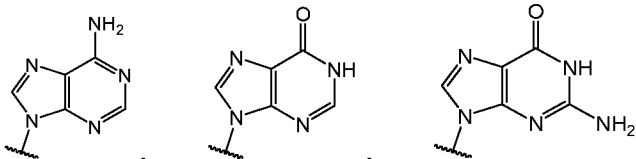


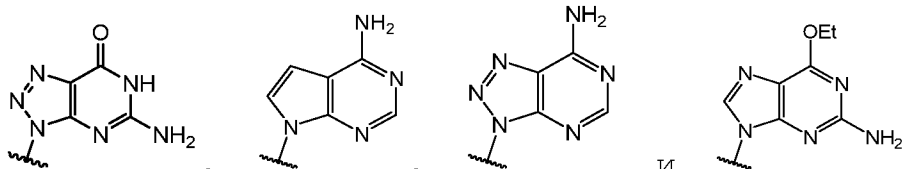
и , и R^{2a} представляет собой F, и R^5 представляет собой F, по меньшей мере один из X^c и X^{c1} представляет собой SR^9 .

В первом аспекте третьего варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''a):

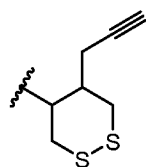


или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают

из группы, состоящей из ,

; Y выбирают из

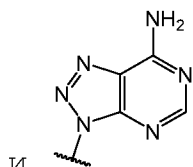
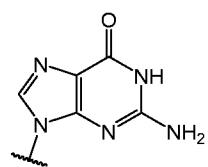
группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; и каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₂₀ алкила, и



, где каждый R⁹, когда представляет собой C₁-C₂₀ алкил,

необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила. В примерах этого аспекта каждый из Base¹ и

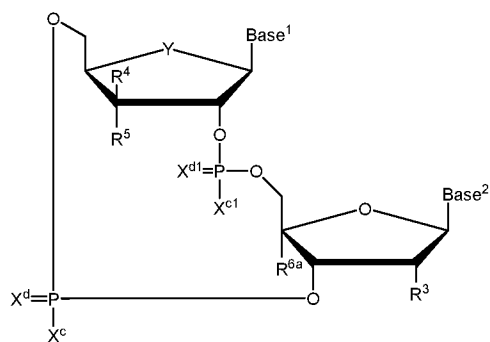
Base² независимо выбирают из группы, состоящей из ,



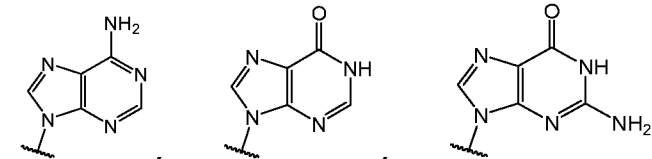
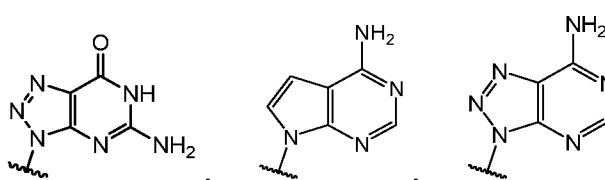
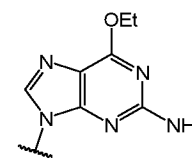
; Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R^{2a} представляет собой F; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила; и каждый R⁹ независимо представляет собой H.

Во втором аспекте третьего варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение, где R³ и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³.

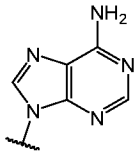
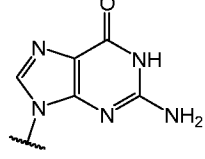
В третьем аспекте третьего варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''b):

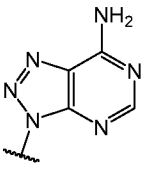


или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают

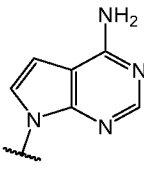
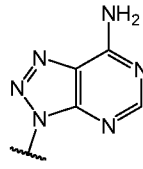
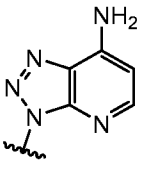
из группы, состоящей из ,  и ; Y выбирают из группы, состоящей из -O- и -S-; каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из OR⁹ и SR⁹; каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из O и S; R³ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R⁴ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; R^{6a} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; каждый R⁹ независимо представляет собой H; и R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там,

где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 . В примерах этого аспекта каждый из $Base^1$ и $Base^2$

независимо выбирают из группы, состоящей из , 

и .

В четвертом аспекте третьего варианта осуществления соединение формулы (I'') представляет собой соединение, в котором по меньшей мере один из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из

группы, состоящей из ,  и .

Пятый аспект третьего варианта осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей (a) соединение согласно любому одному соединению общей формулы (I'') третьего варианта осуществления или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

Шестой аспект третьего варианта осуществления относится к способам индуцирования иммунного ответа у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно общей формуле (I'') приведенного выше третьего варианта осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

Седьмой аспект третьего варианта осуществления относится к способам индуцирования иммунного ответа у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше пятому аспекту.

Восьмой аспект третьего варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у субъекта, включающим введение субъекту

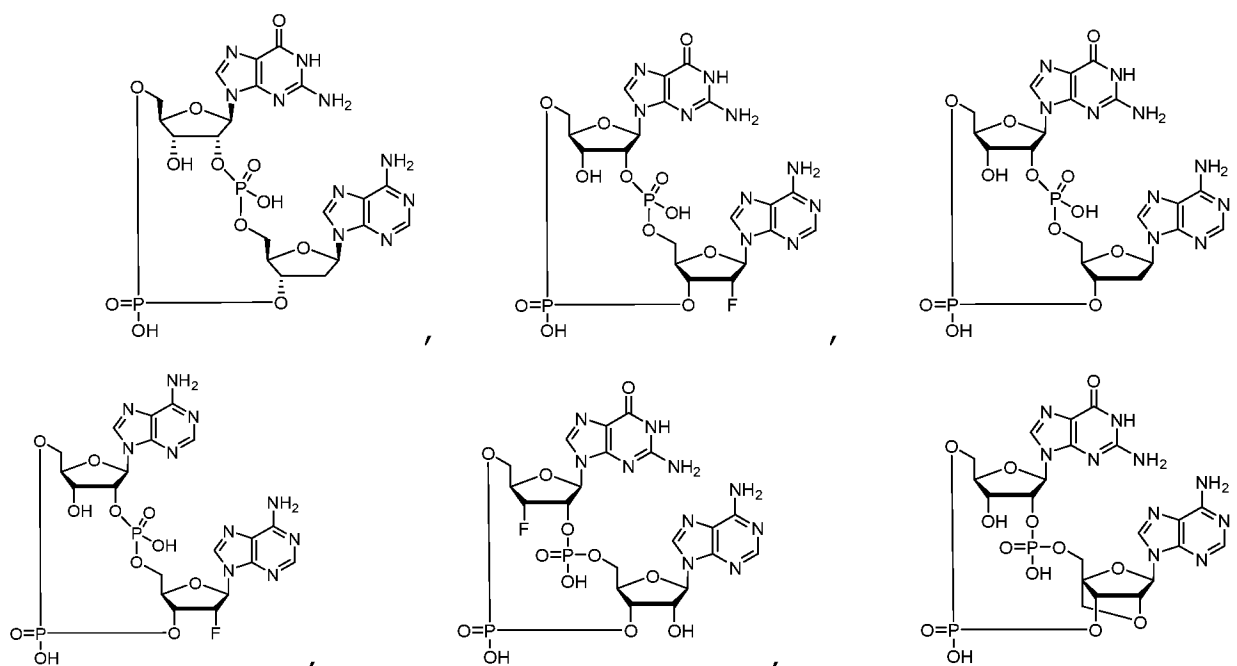
терапевтически эффективного количества соединения согласно общей формуле (I'') приведенного выше третьего варианта осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

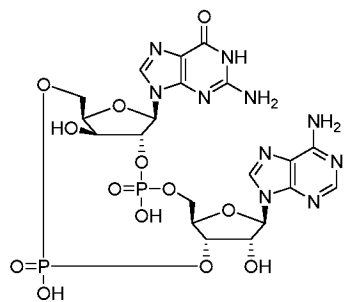
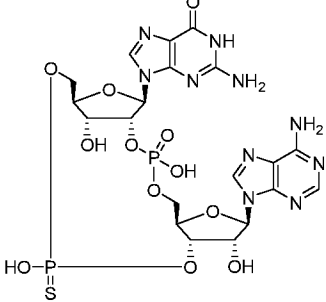
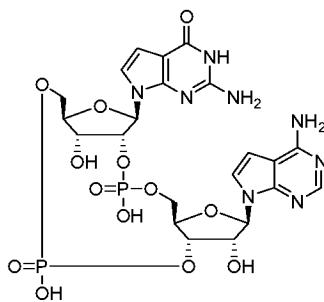
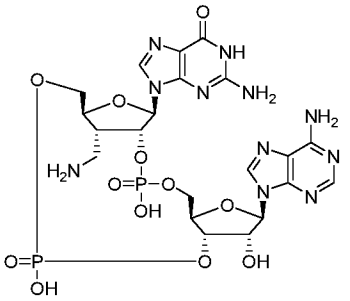
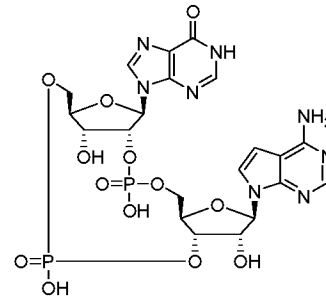
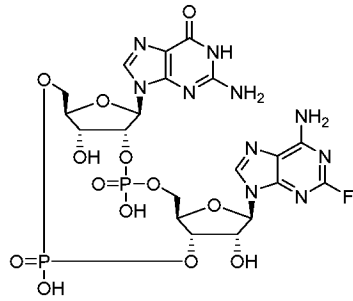
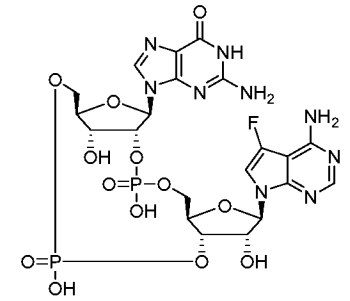
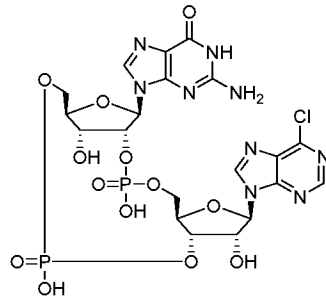
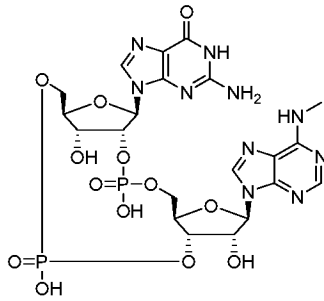
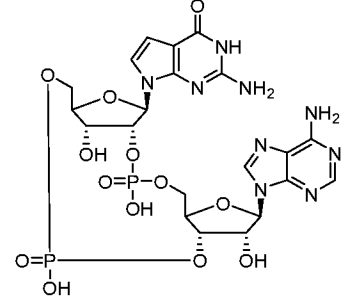
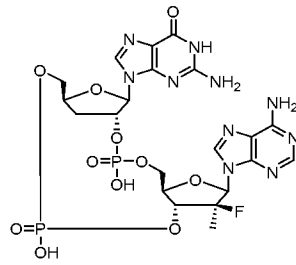
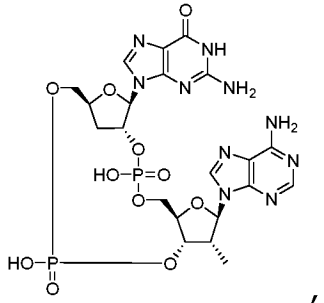
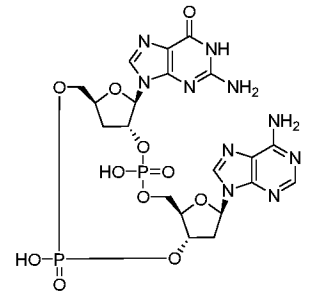
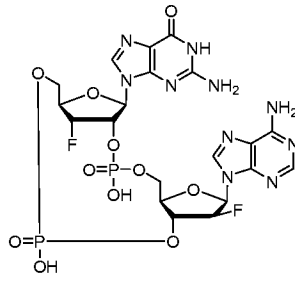
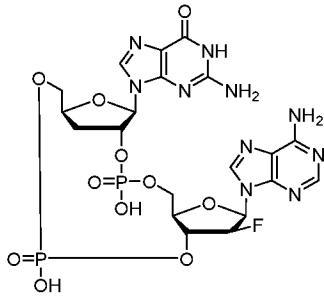
Девятый аспект третьего варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше пятому аспекту.

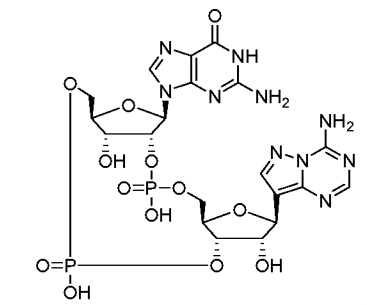
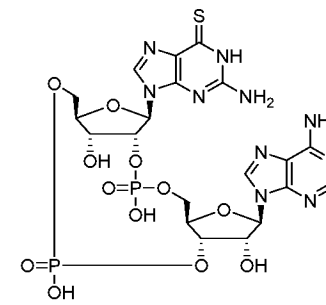
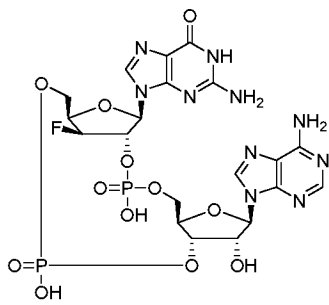
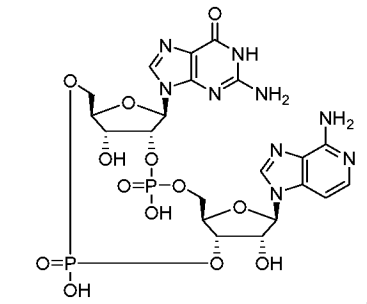
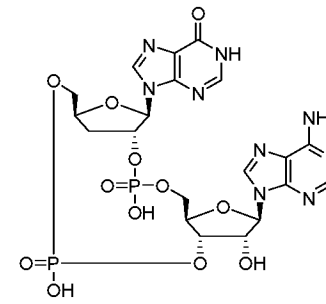
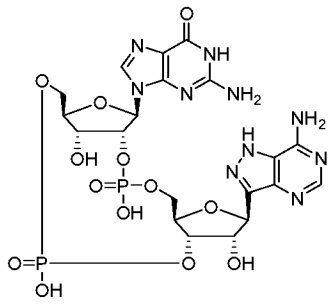
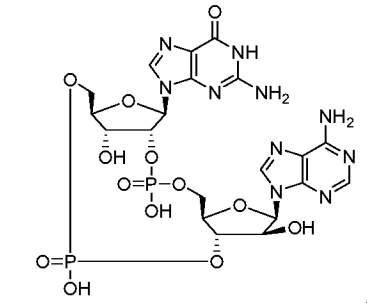
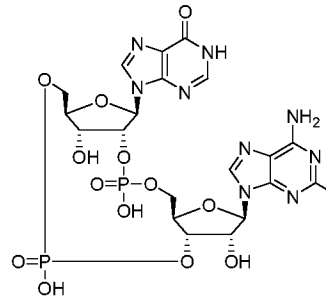
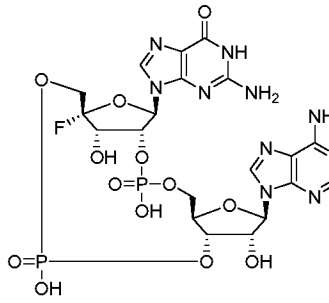
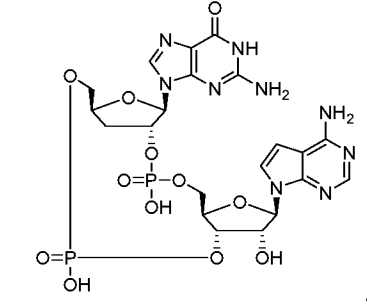
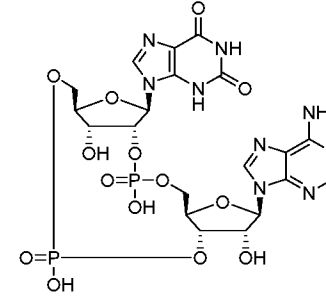
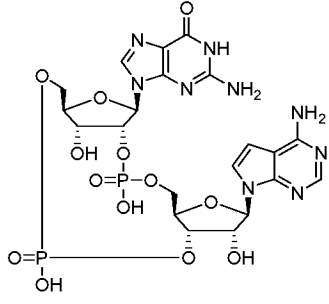
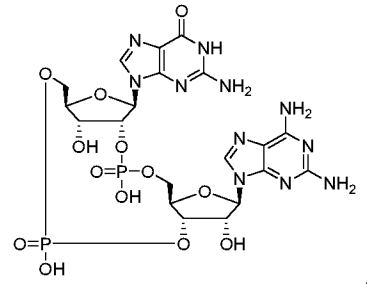
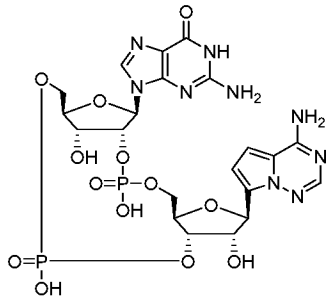
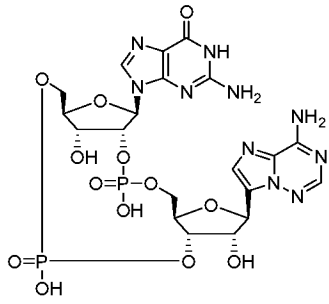
Девятый аспект третьего варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно общей формуле (I'') приведенного выше третьего варианта осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

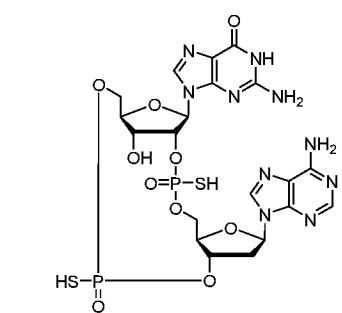
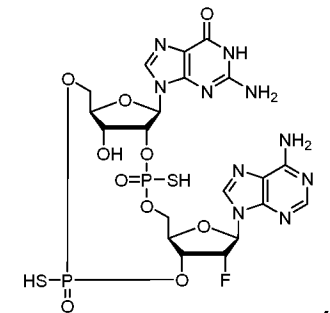
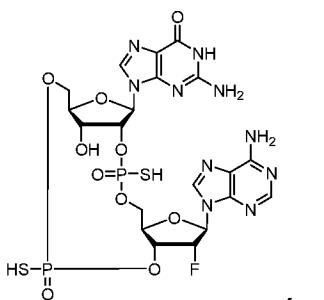
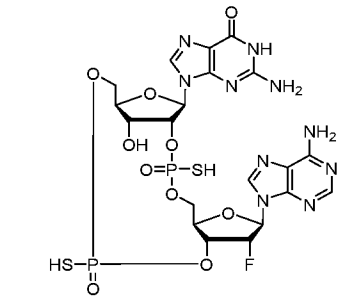
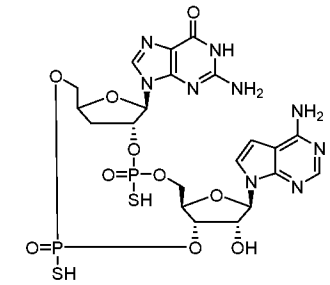
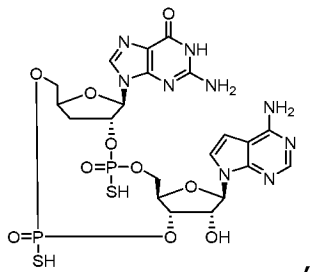
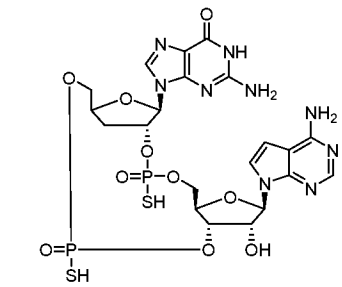
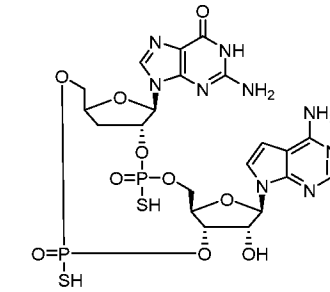
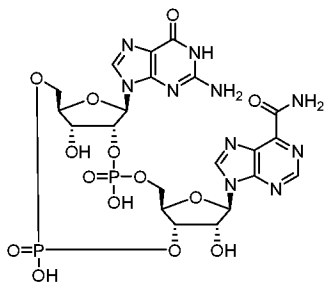
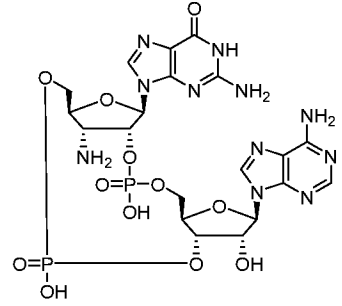
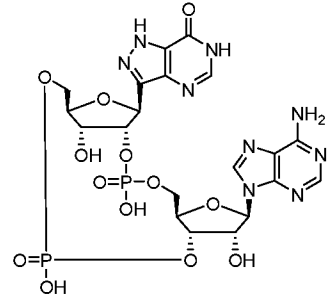
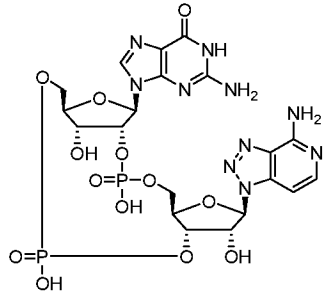
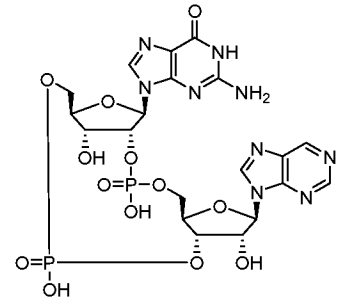
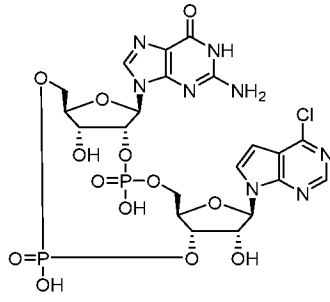
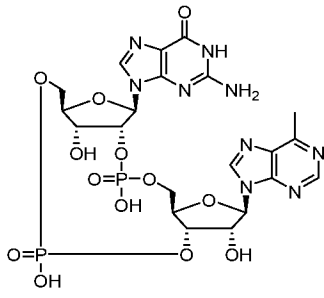
Одиннадцатый аспект третьего варианта осуществления относится к способам индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно описанному выше пятому аспекту.

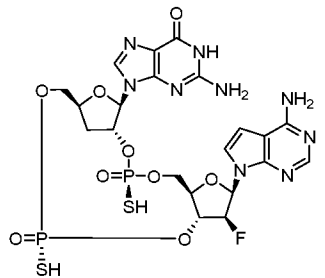
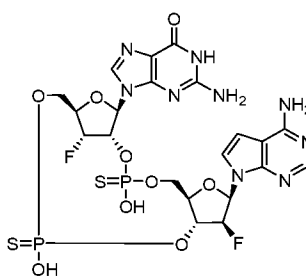
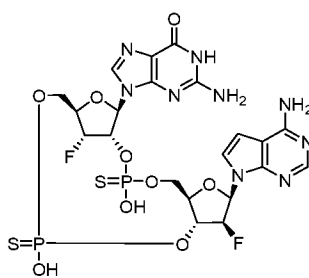
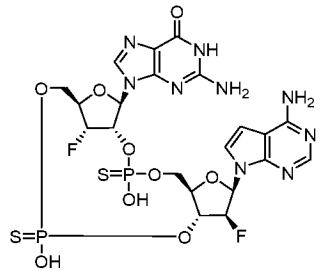
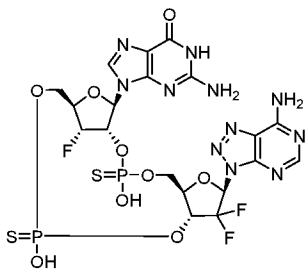
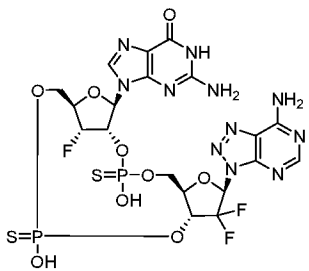
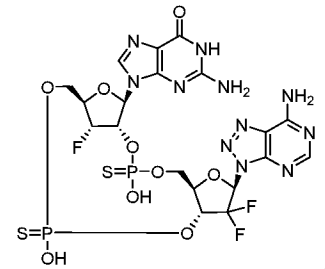
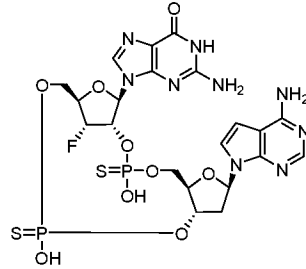
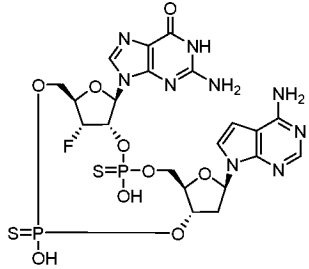
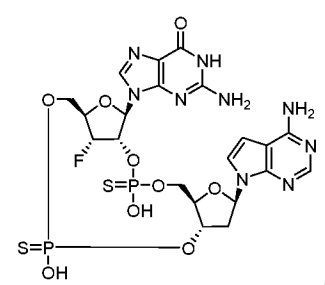
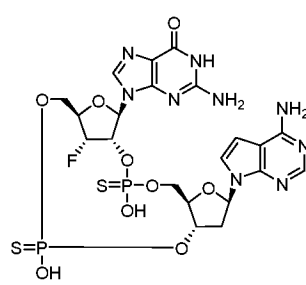
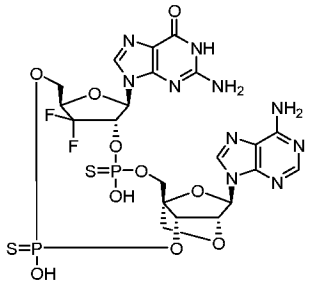
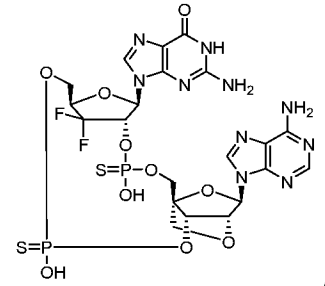
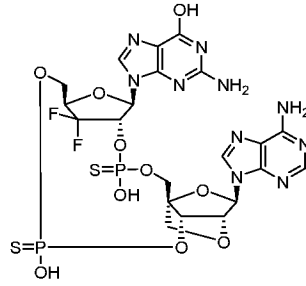
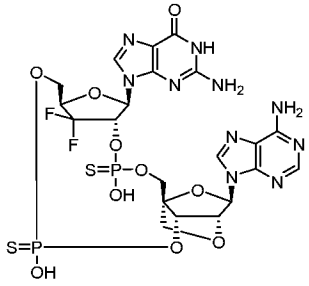
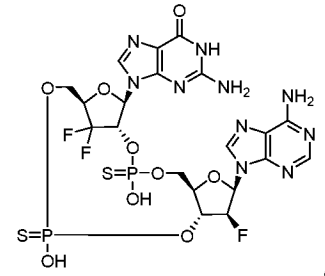
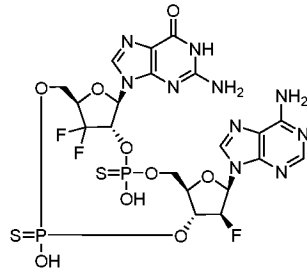
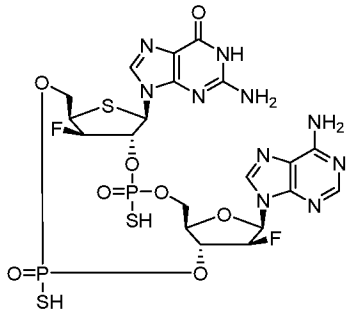
В другом варианте осуществления соединения выбирают из группы, состоящей из:

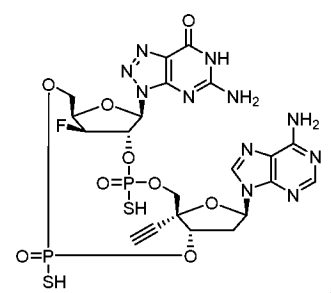
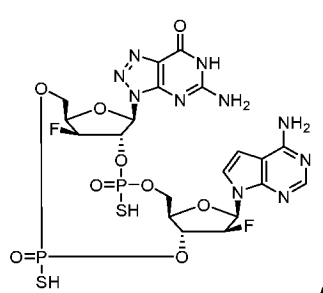
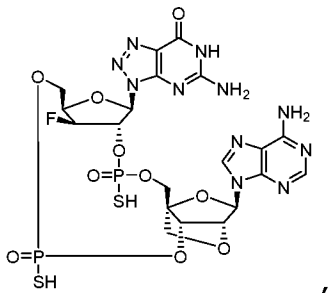
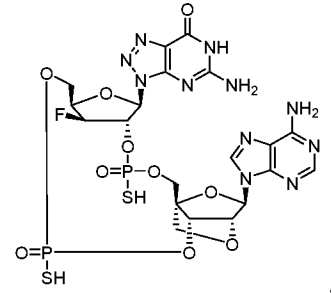
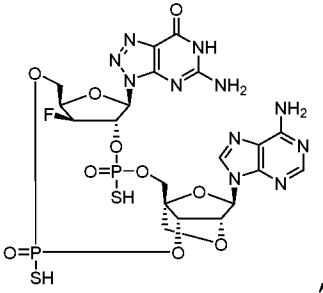
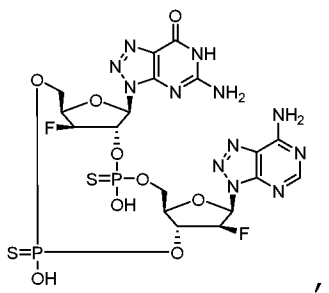
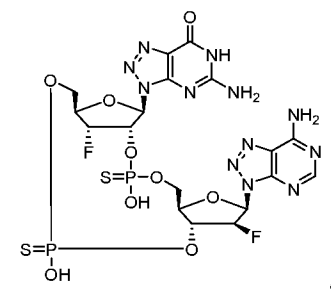
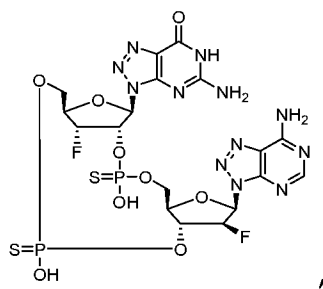
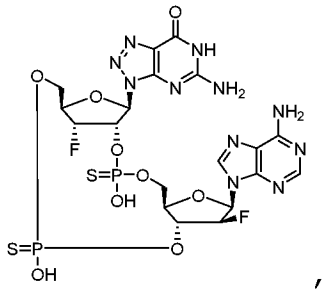
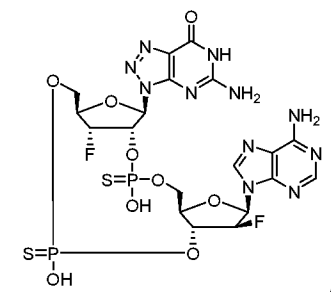
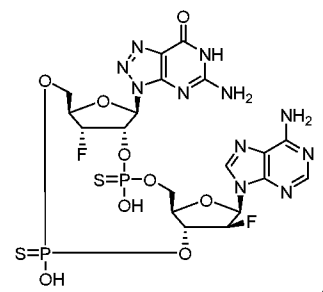
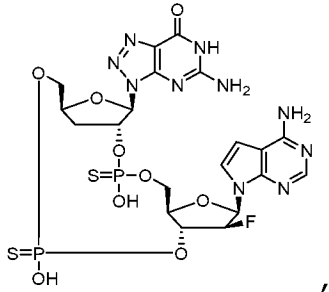
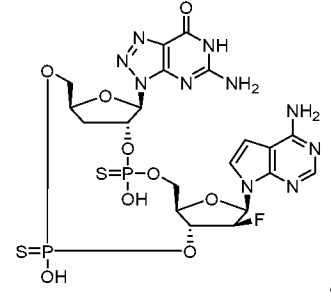
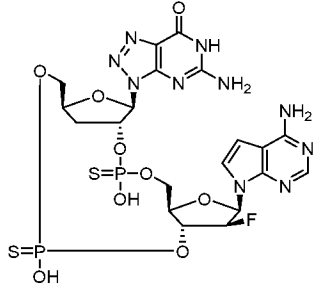
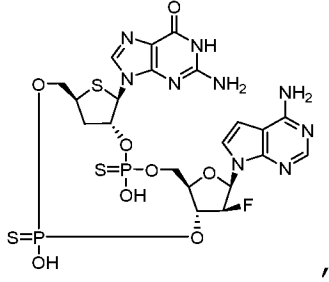
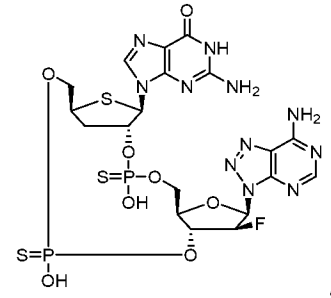
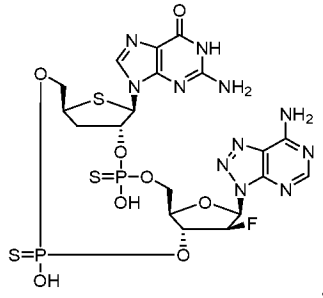
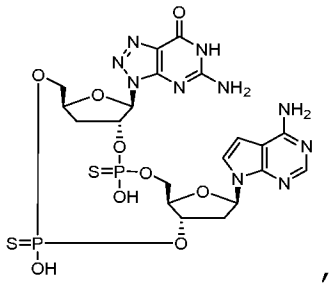


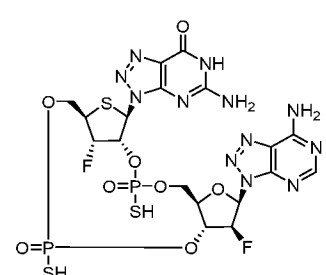
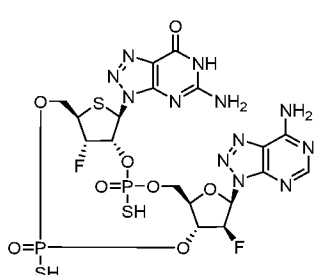
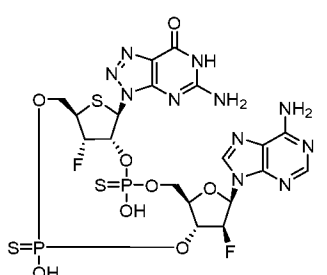
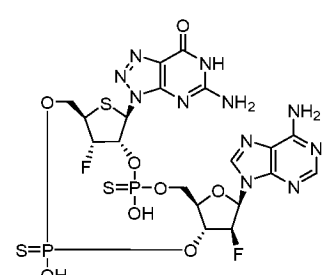
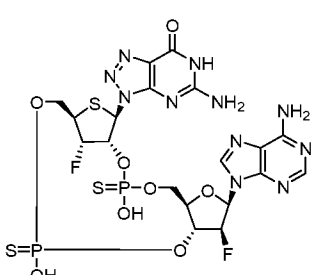
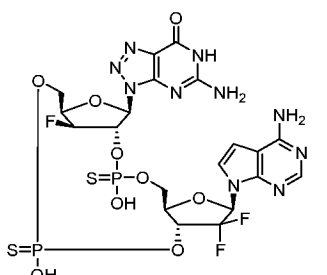
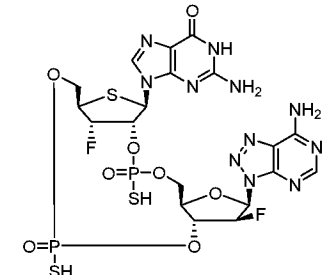
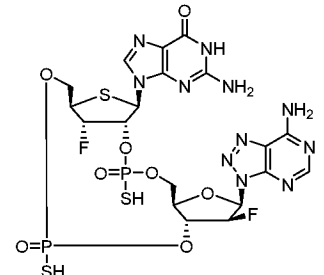
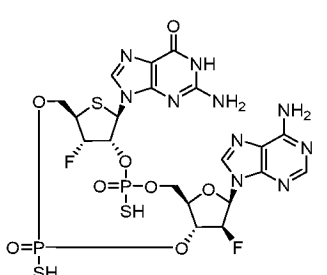
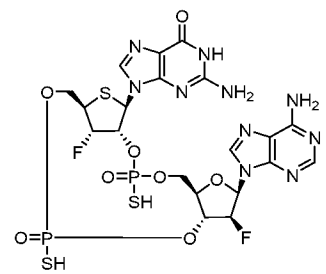
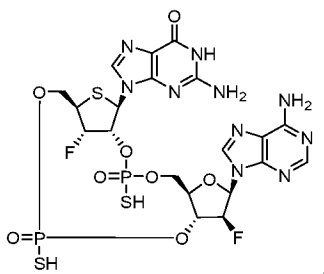
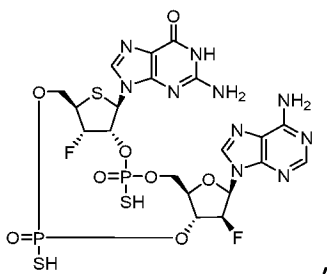
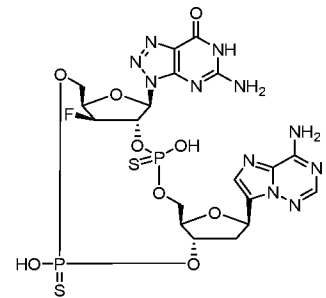
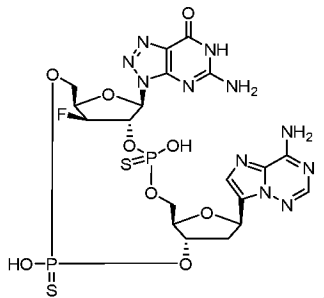
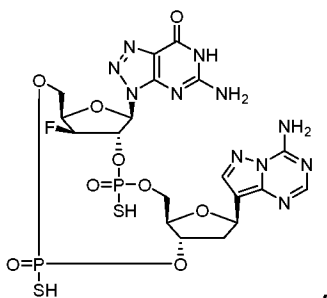
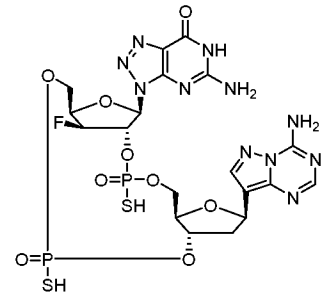
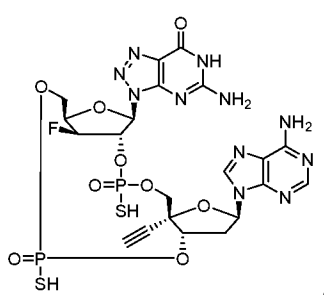
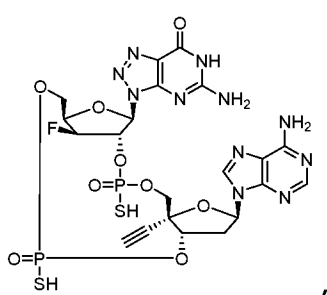


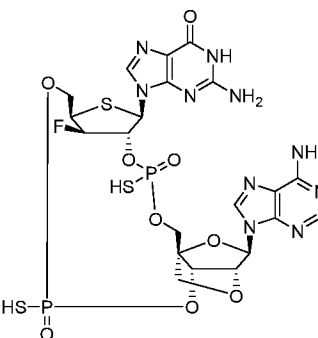
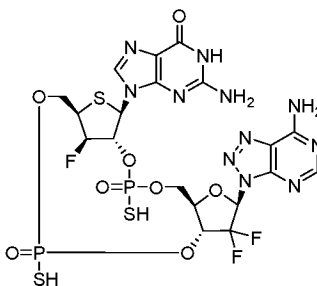
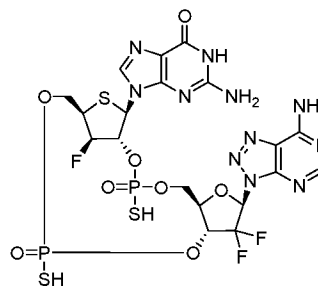
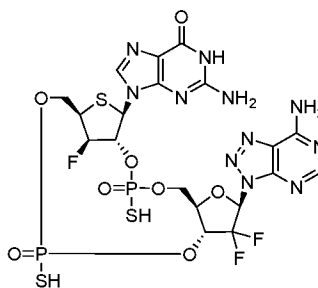
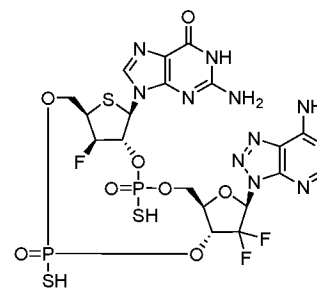
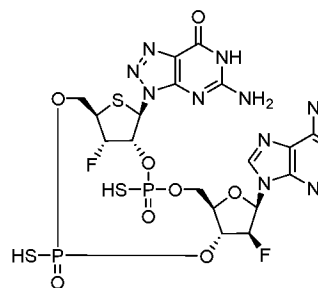
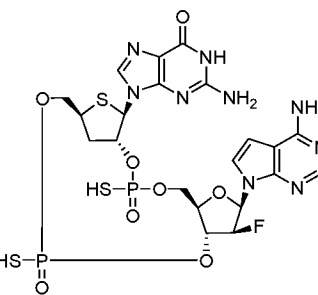
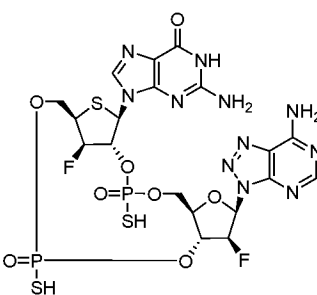
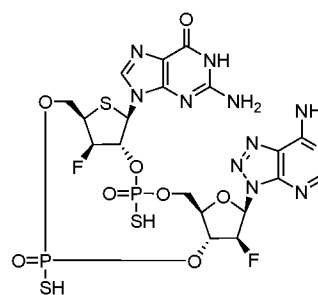
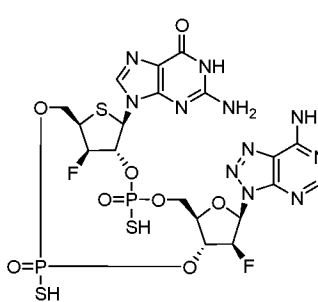
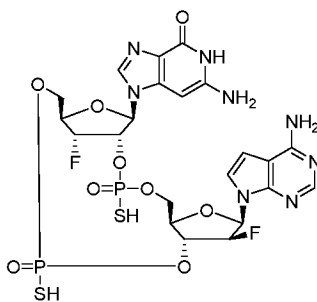
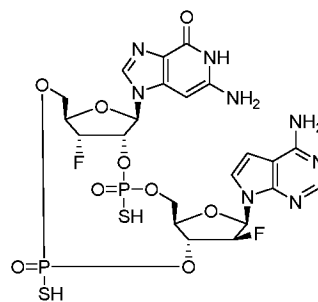
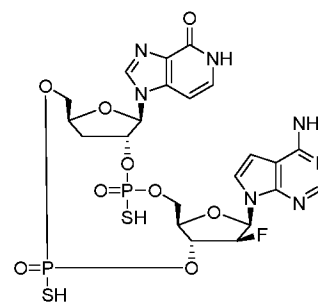
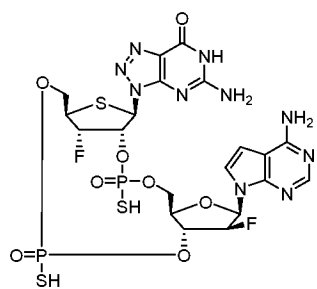
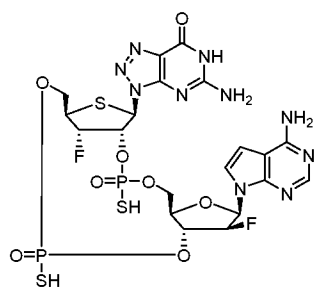


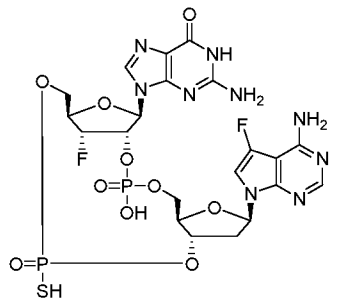
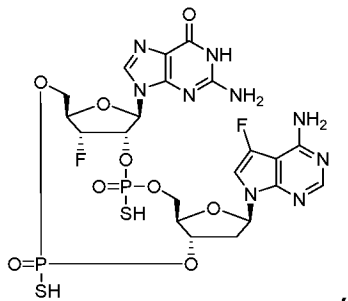
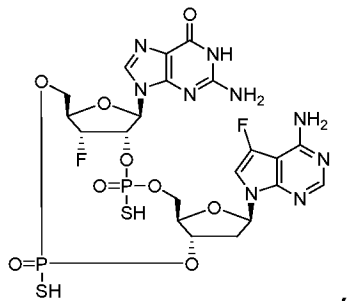
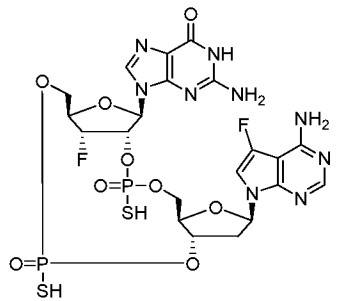
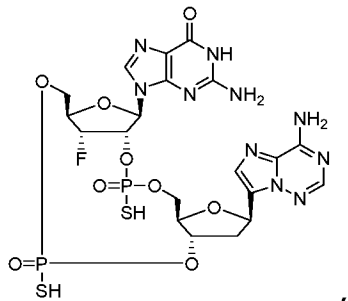
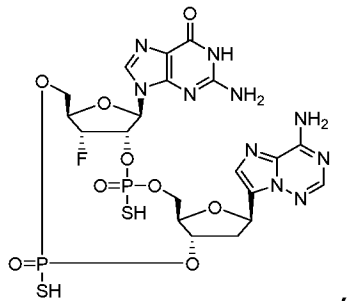
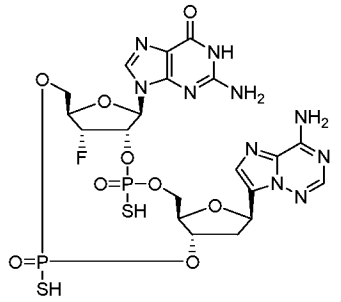
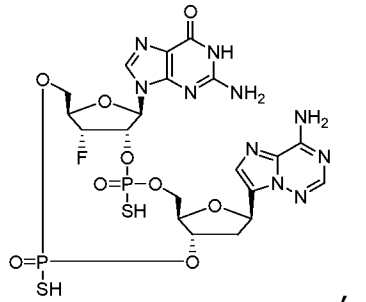
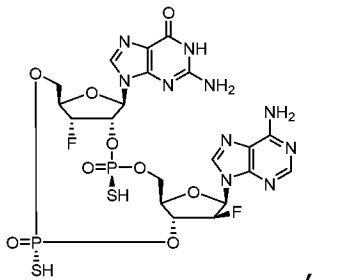
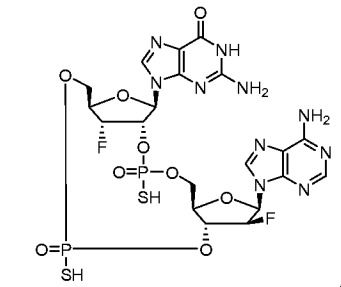
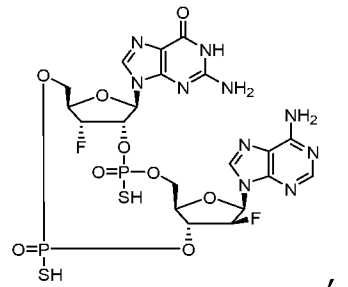
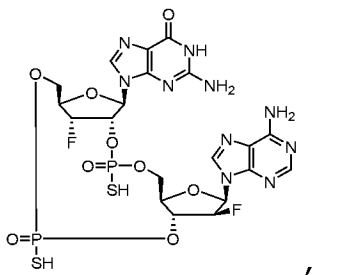
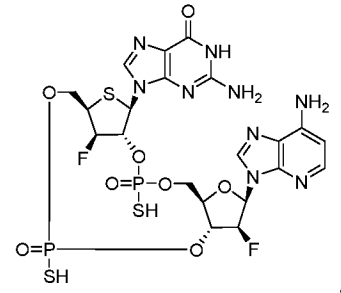
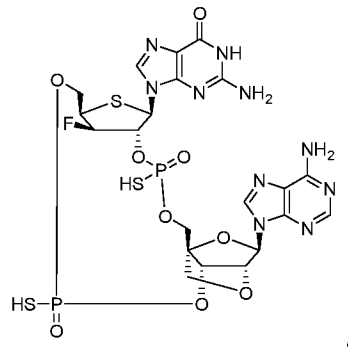
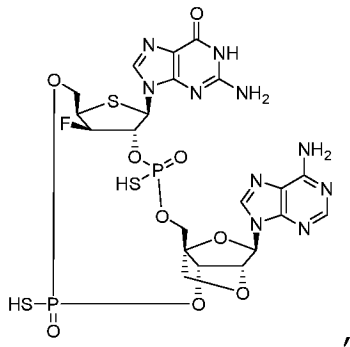


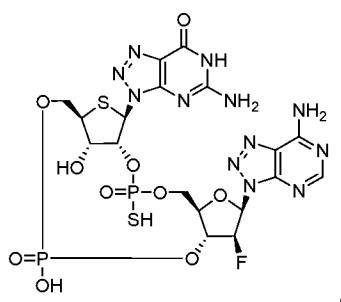
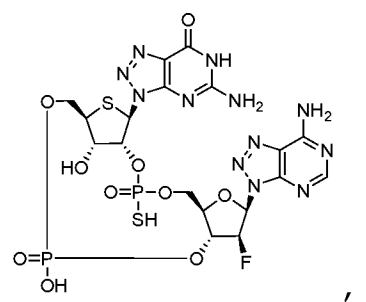
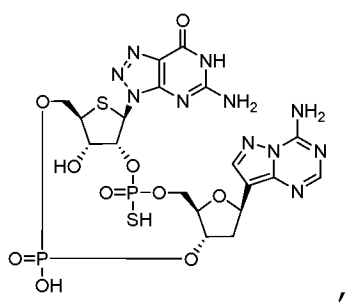
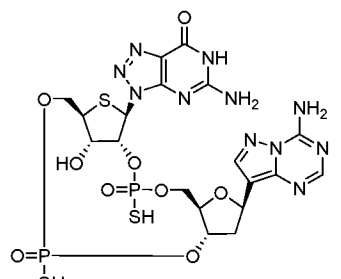
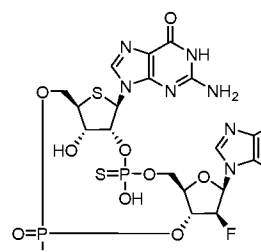
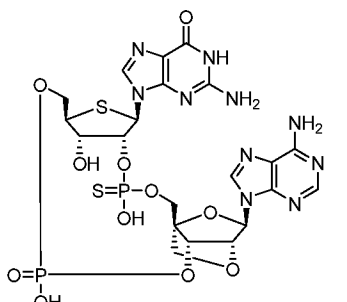
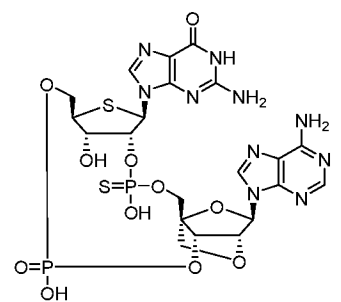
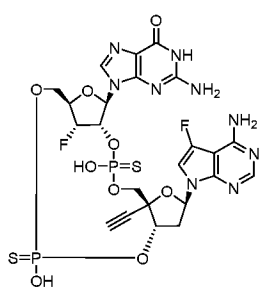
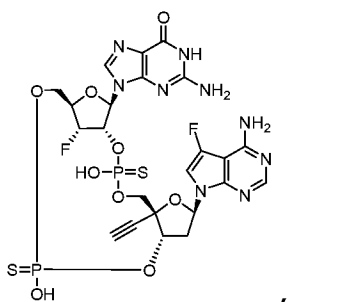
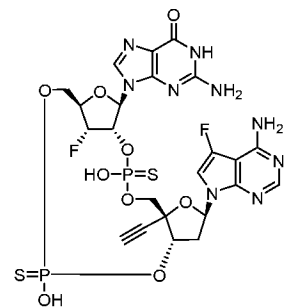
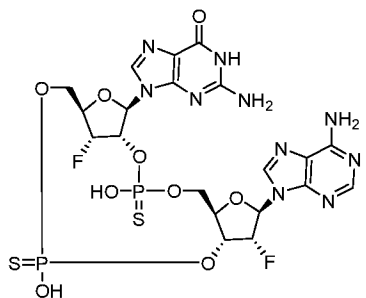
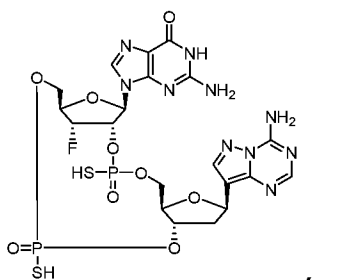
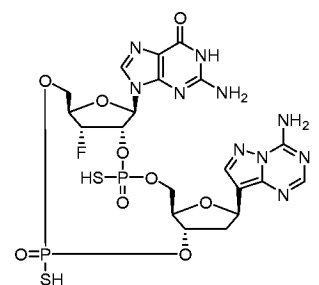
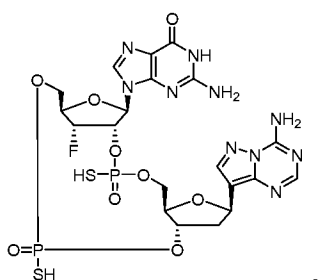
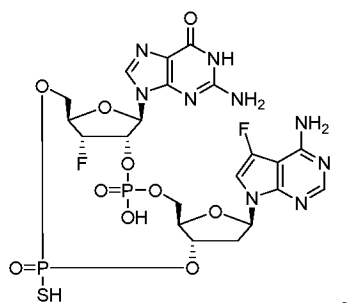


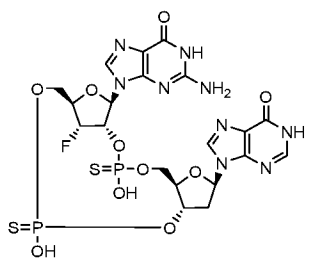
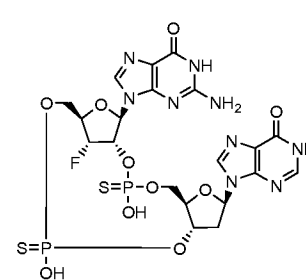
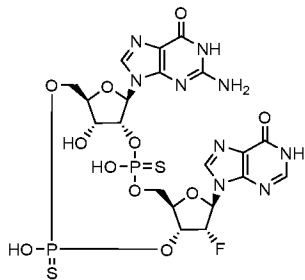
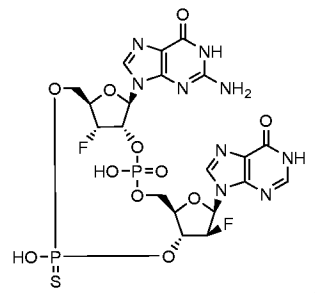
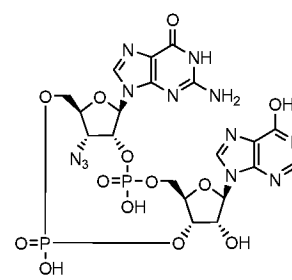
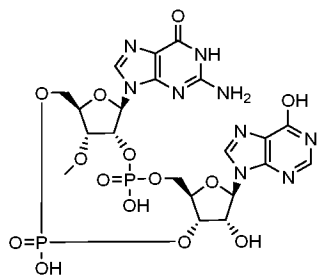
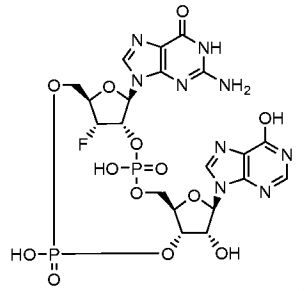
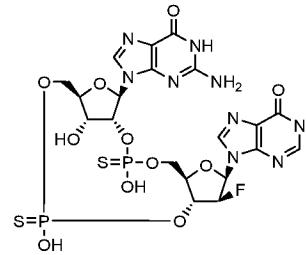
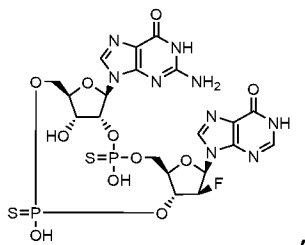
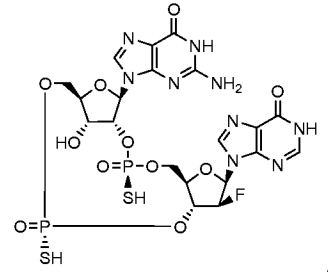
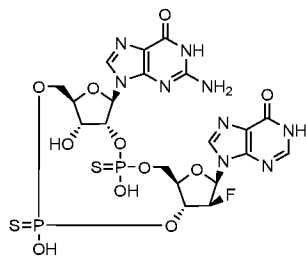
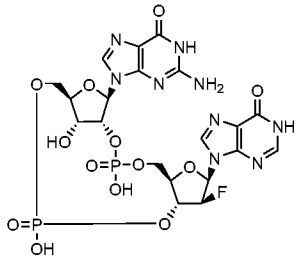
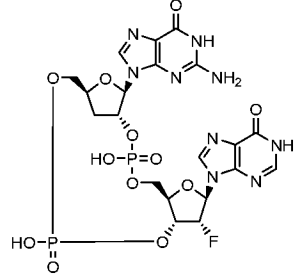
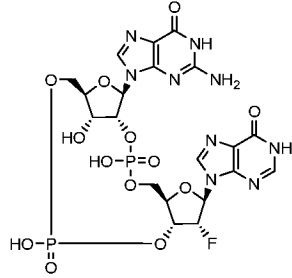
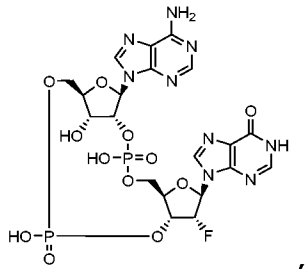
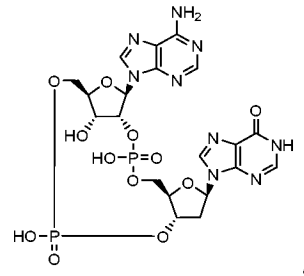
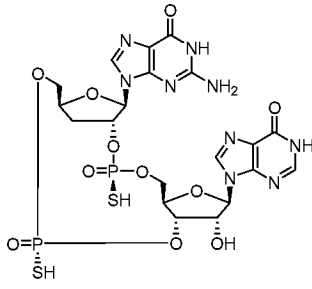
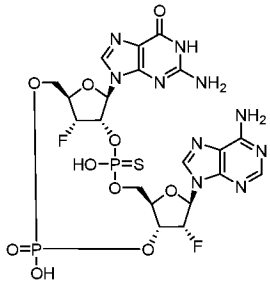


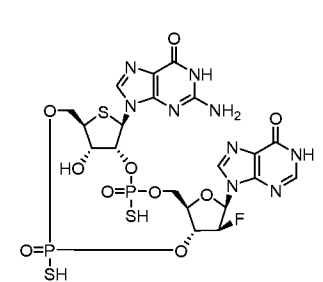
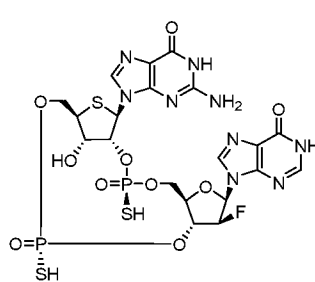
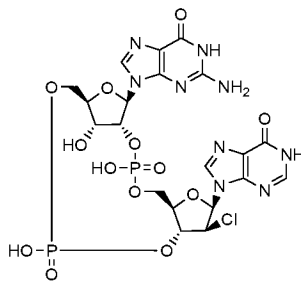
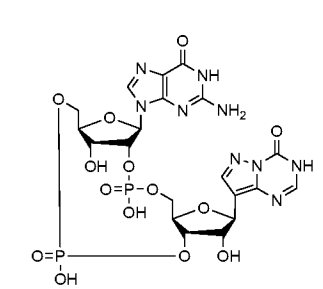
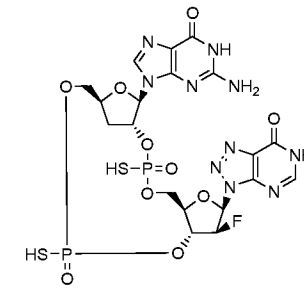
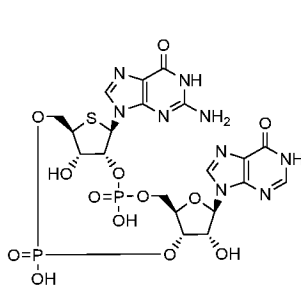
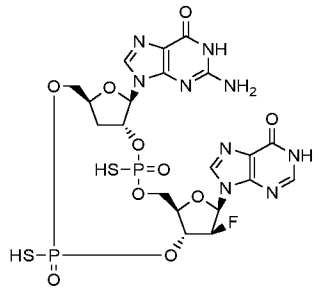
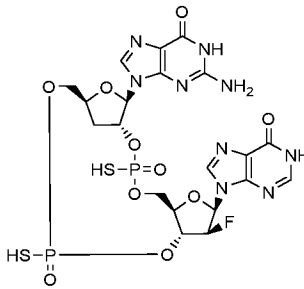
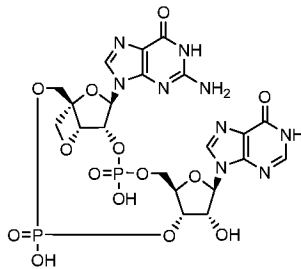
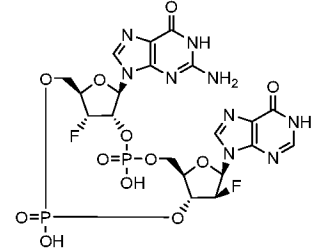
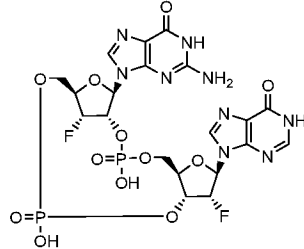
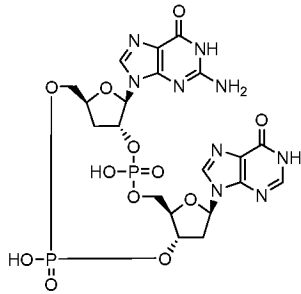
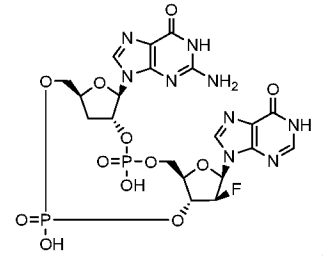
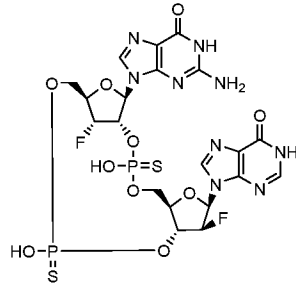
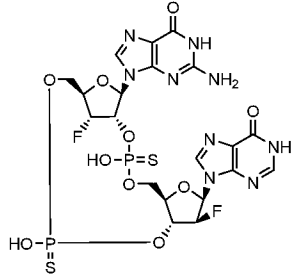
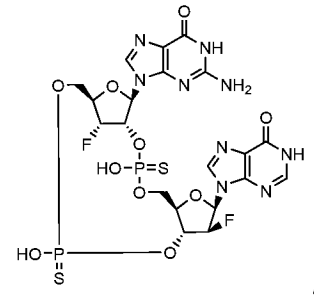
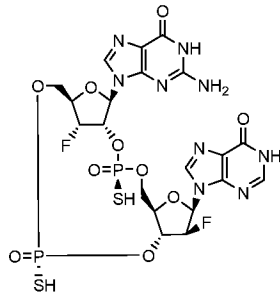
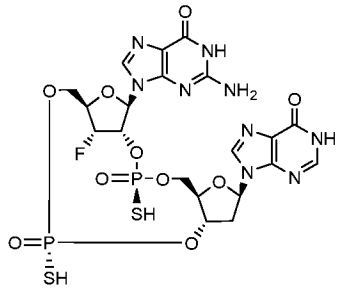


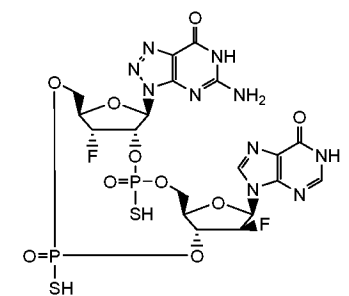
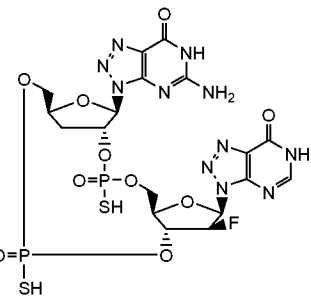
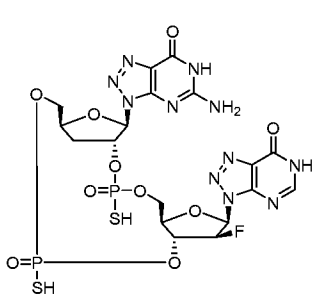
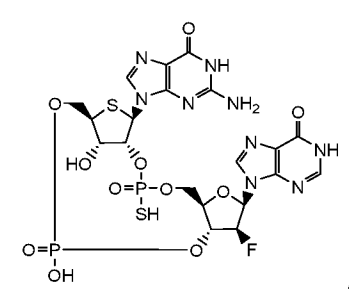
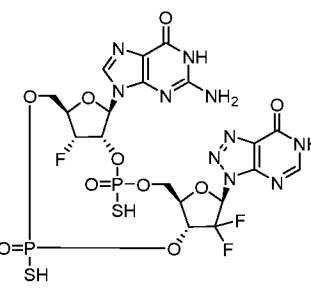
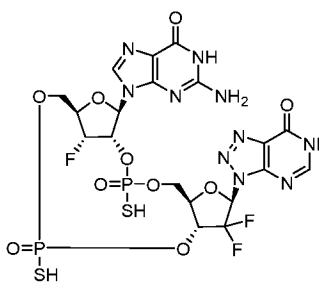
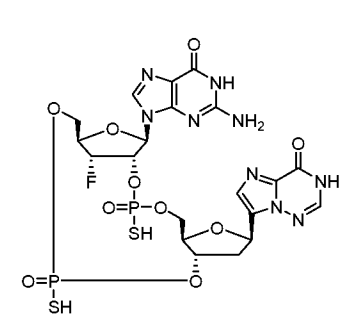
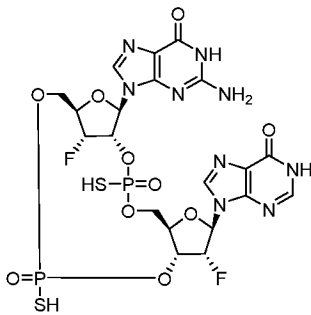
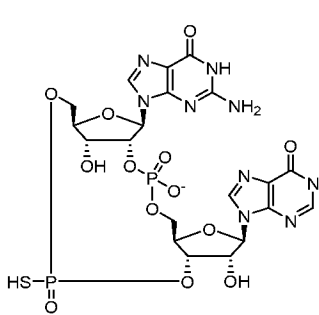
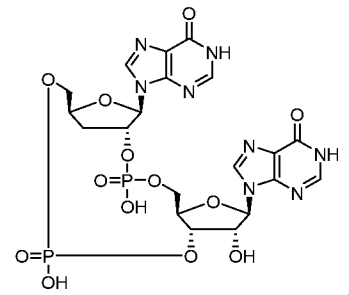
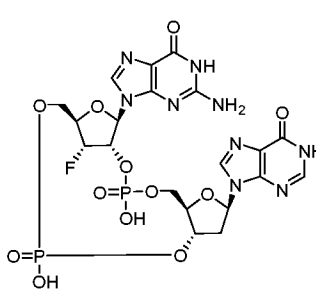
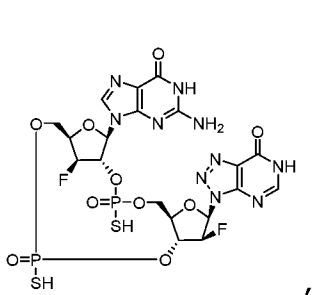
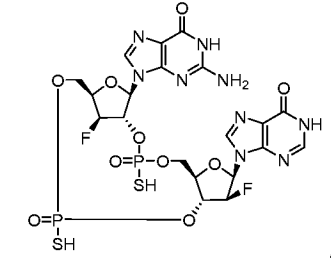
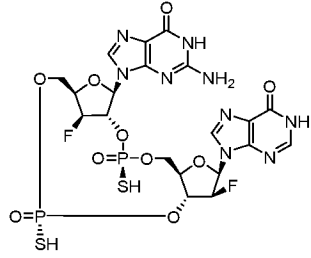
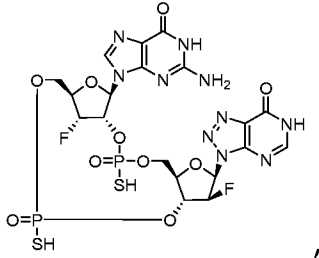
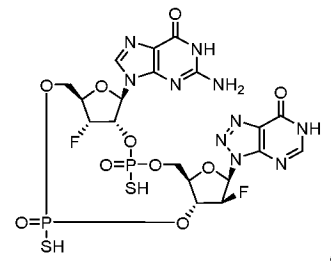
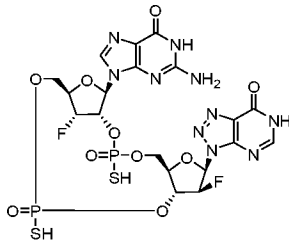
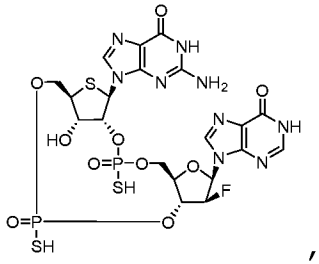


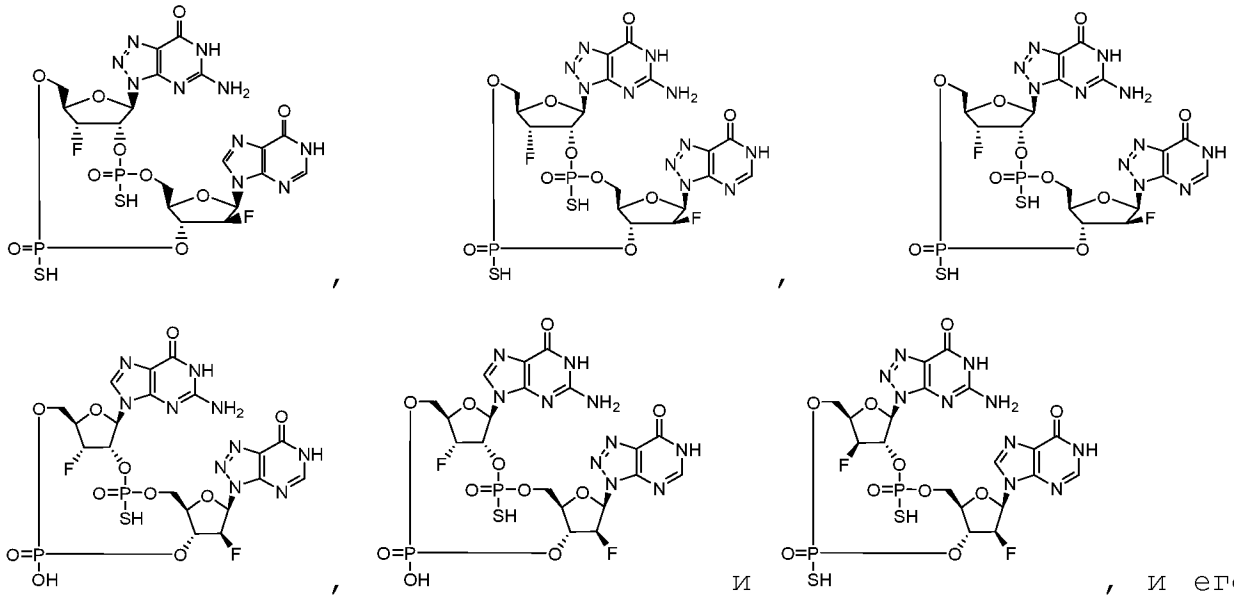




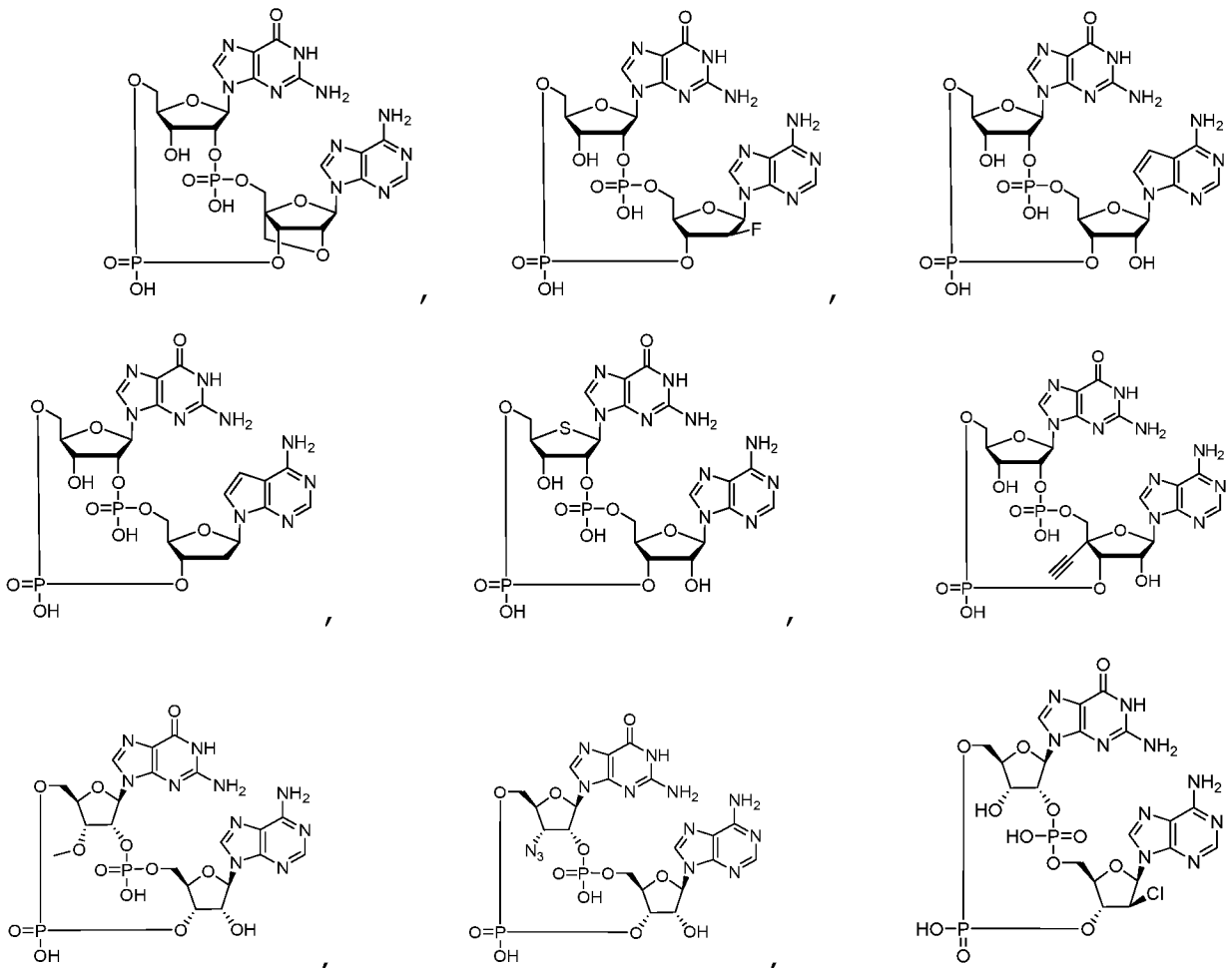


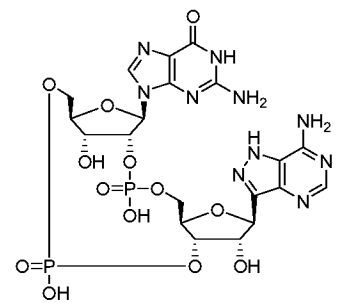
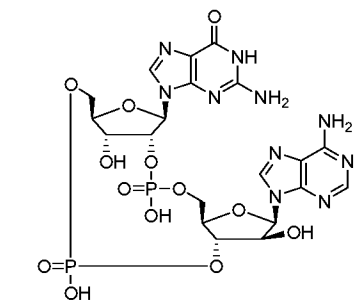
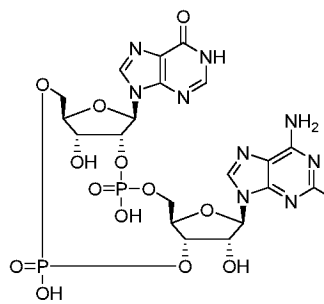
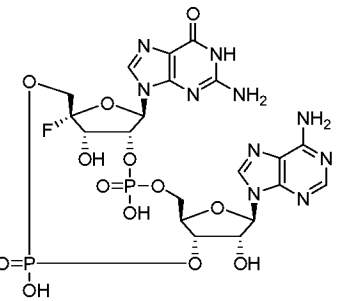
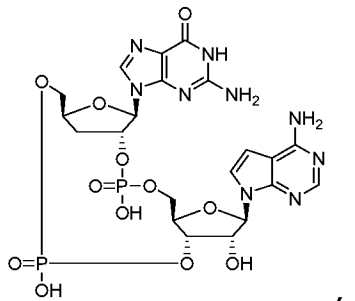
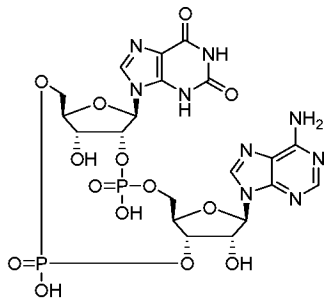
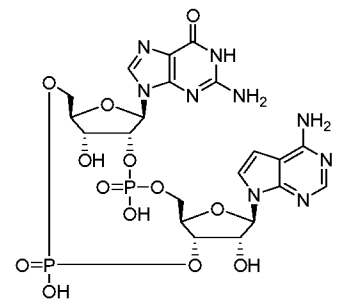
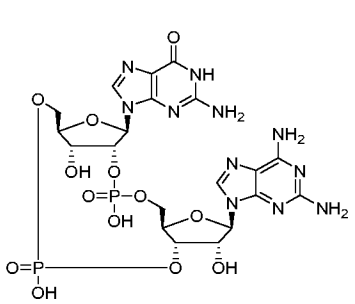
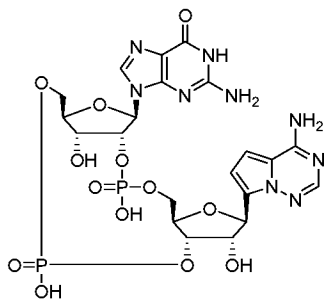
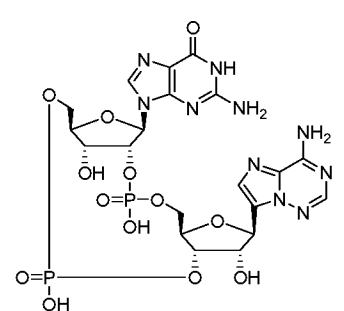
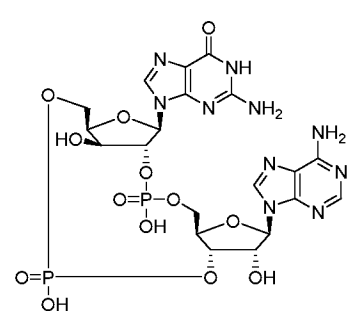
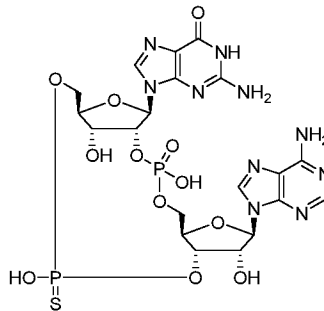
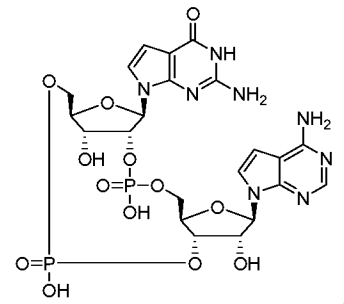
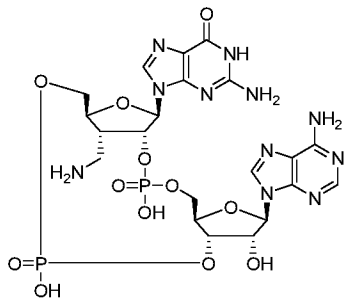
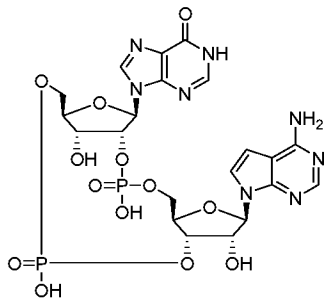


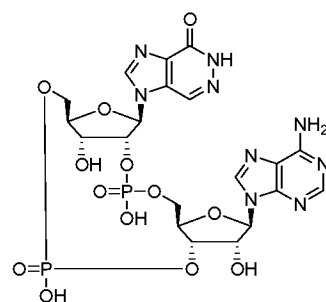
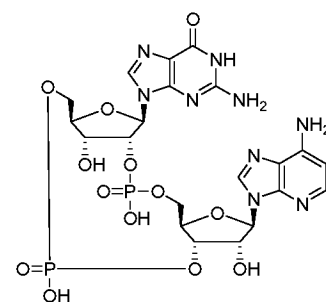
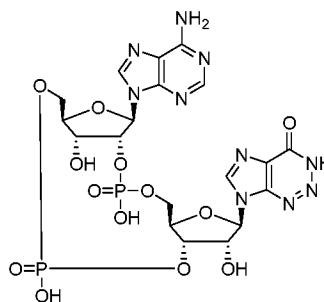
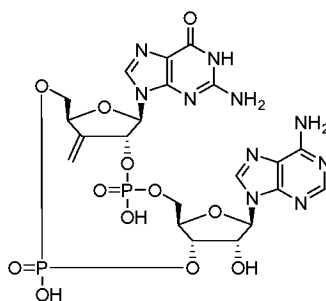
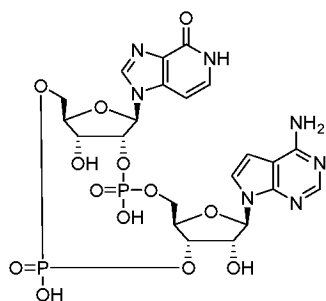
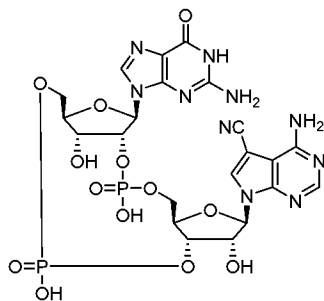
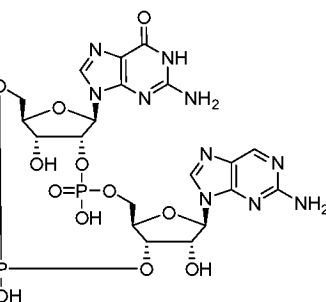
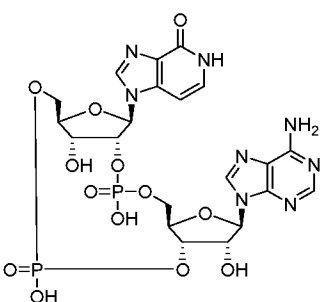
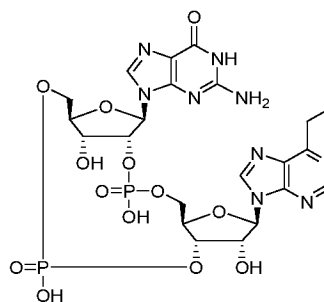
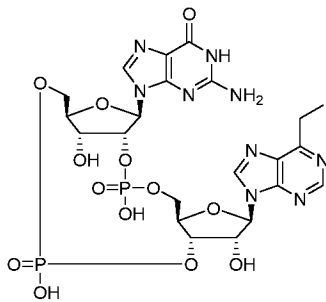
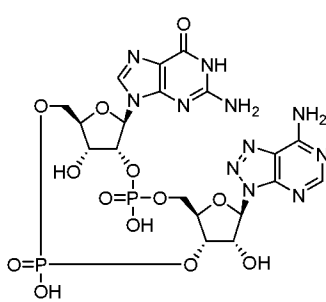
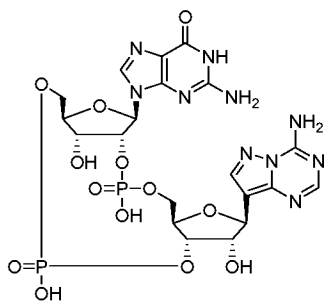
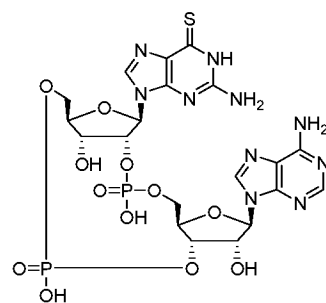
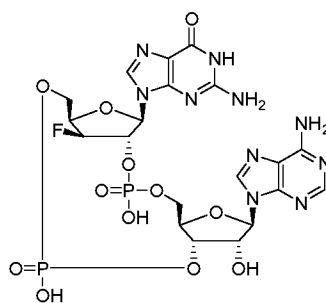
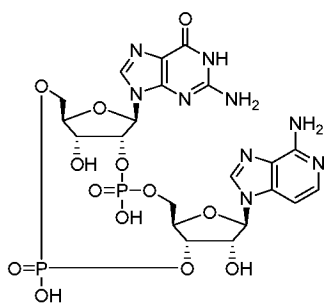


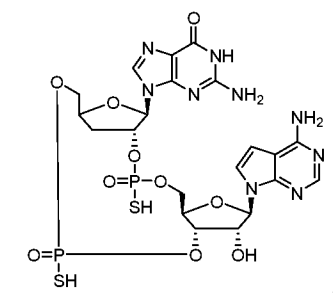
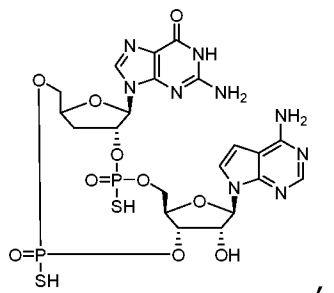
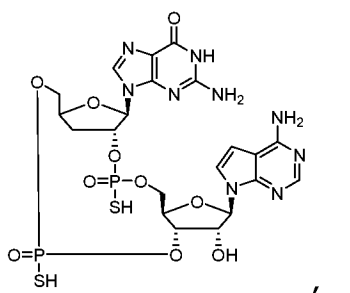
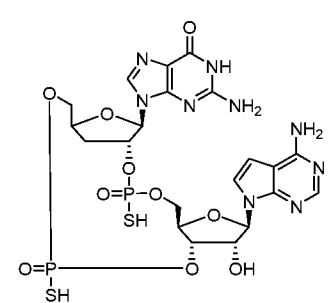
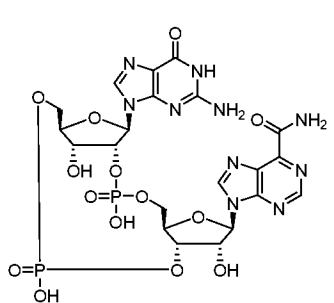
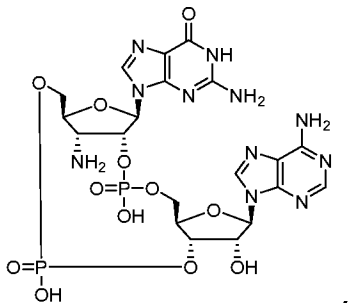
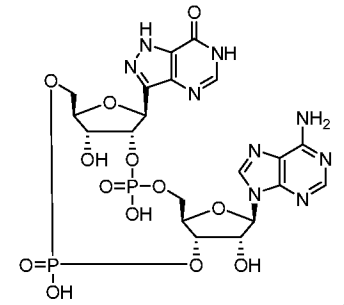
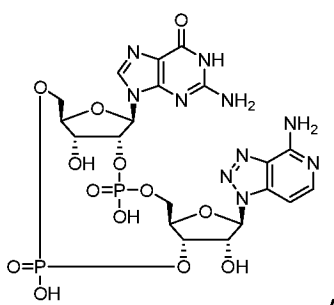
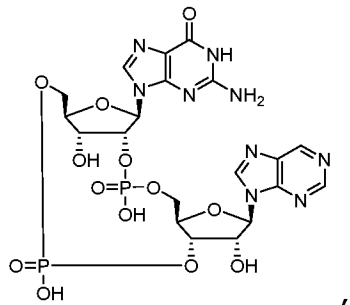
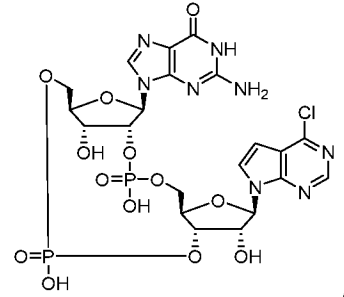
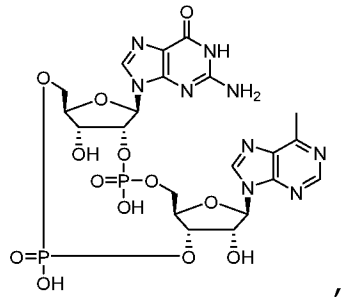
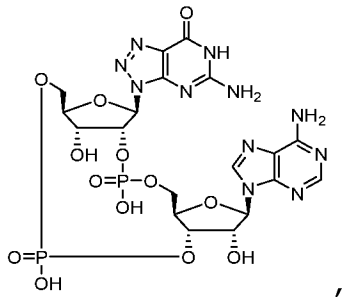
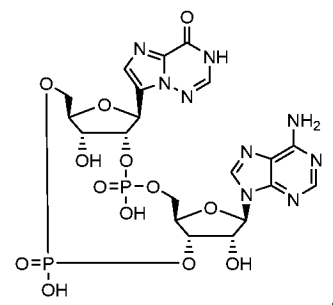
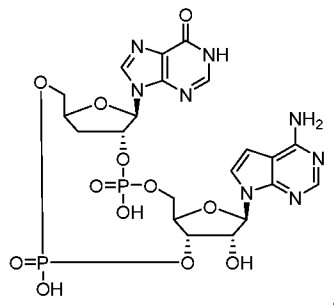
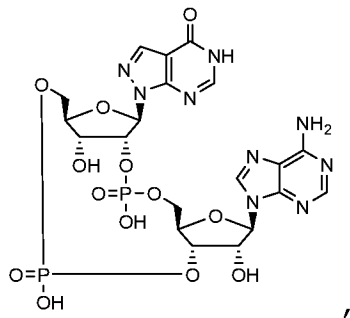


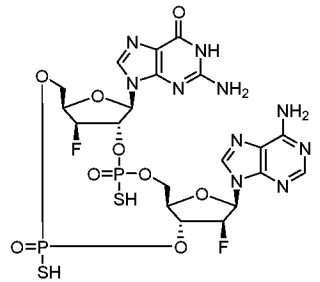
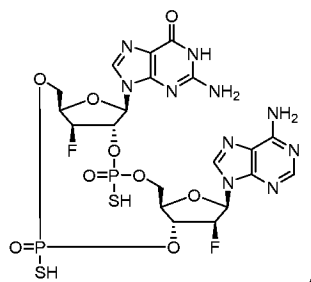
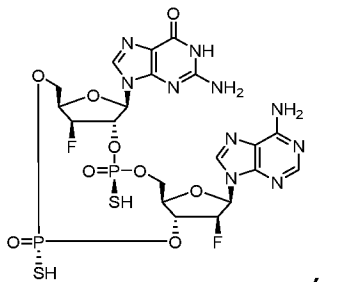
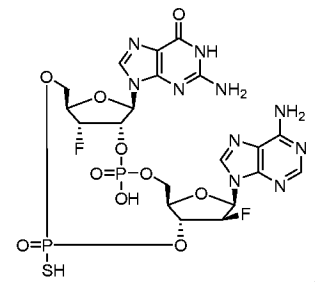
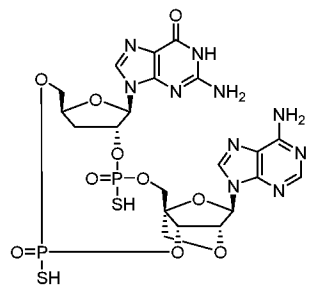
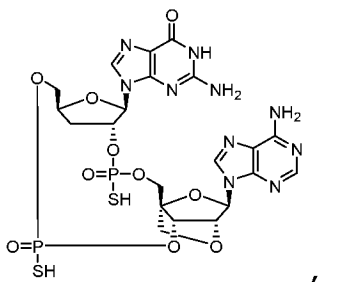
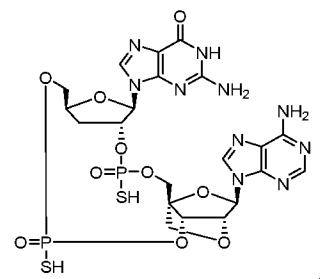
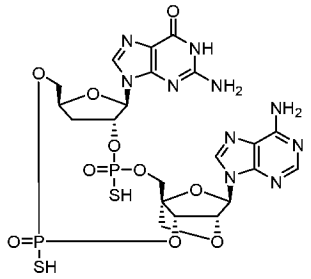
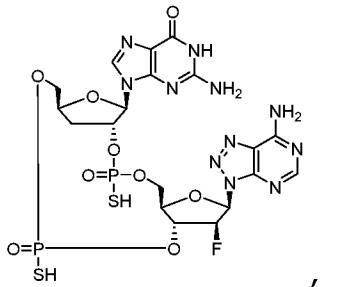
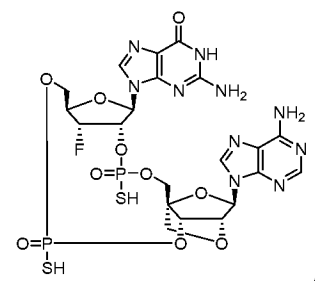
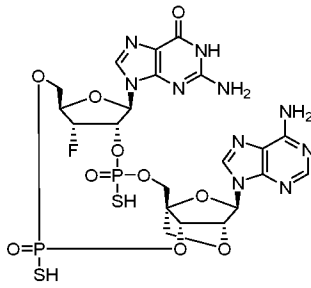
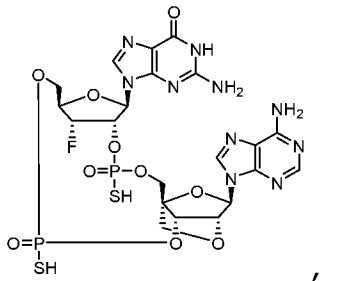
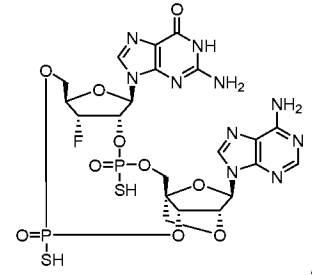
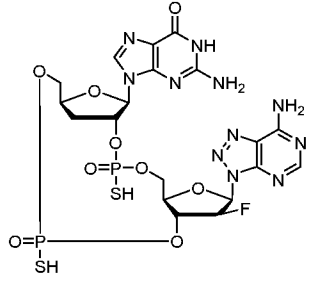
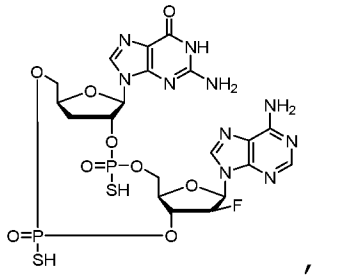
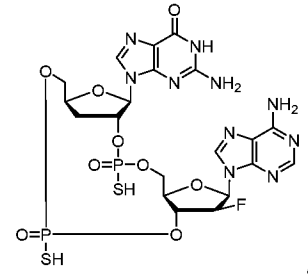
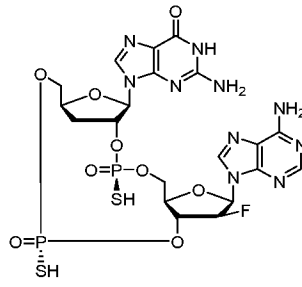
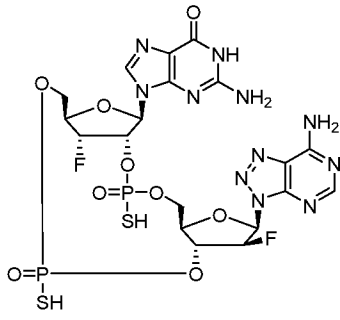
фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или пролекарств. В аспектах этого варианта осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из:

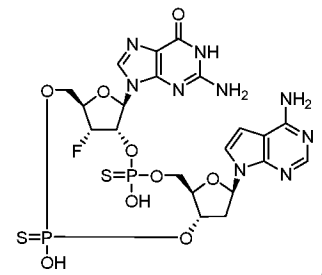
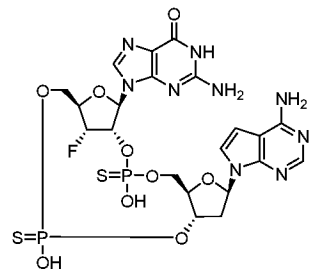
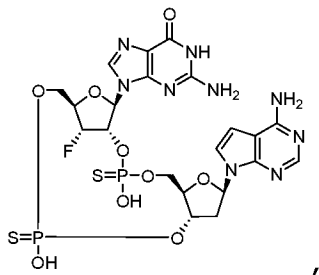
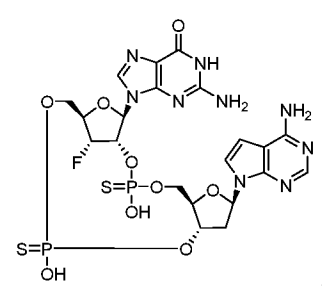
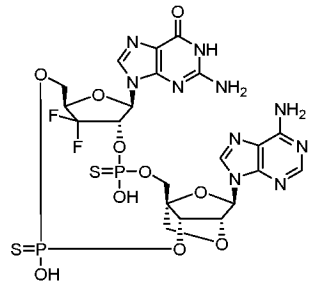
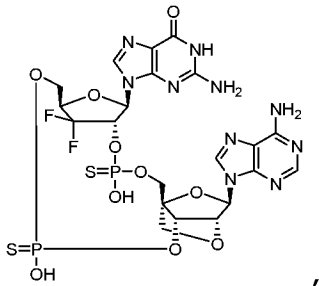
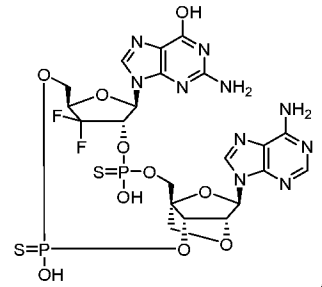
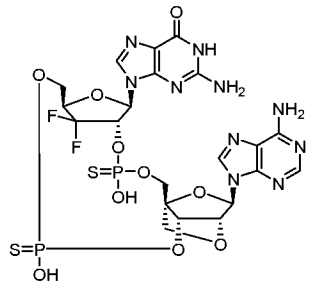
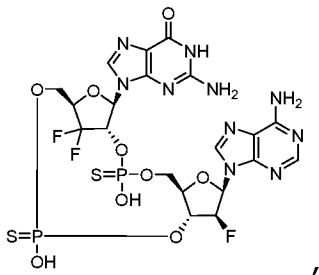
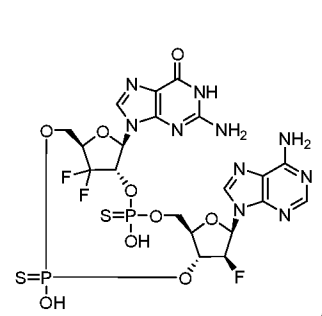
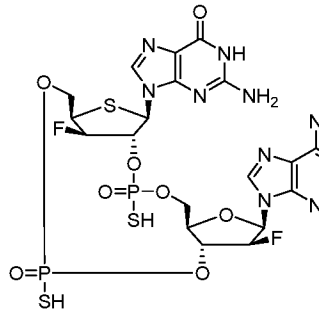
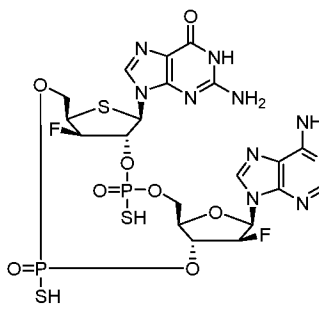
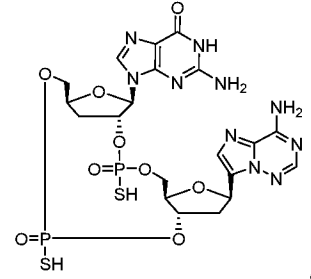
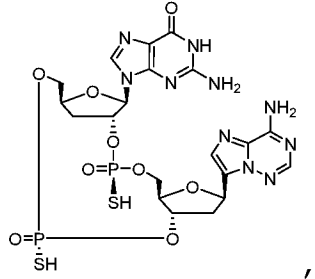
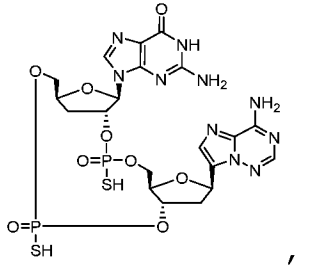
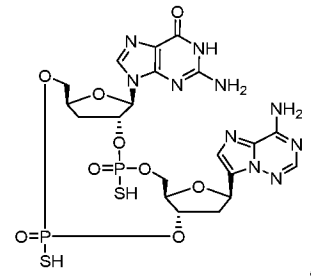
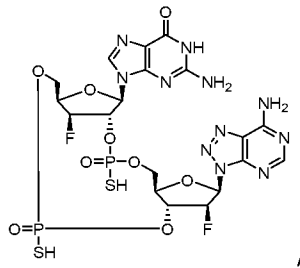
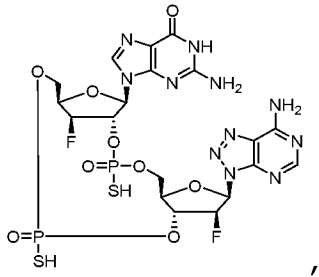


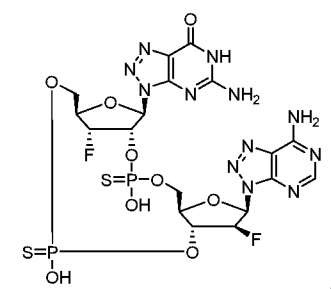
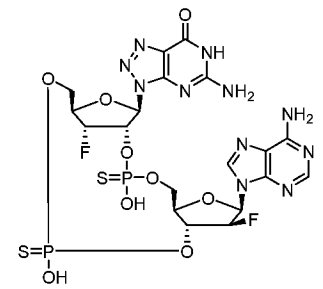
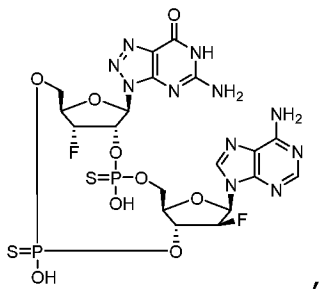
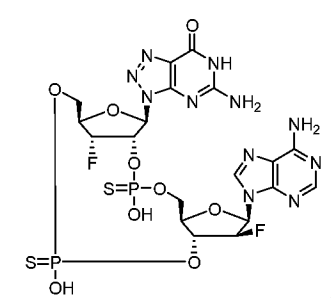
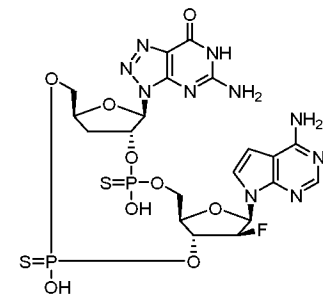
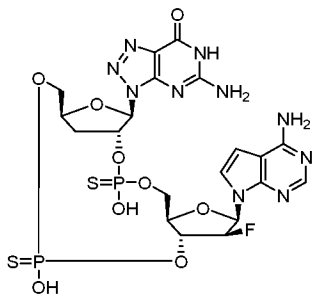
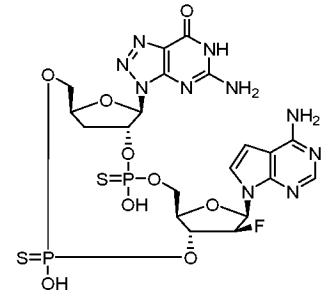
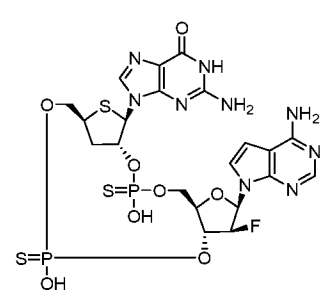
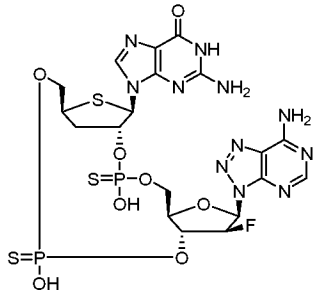
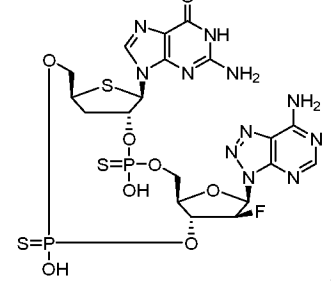
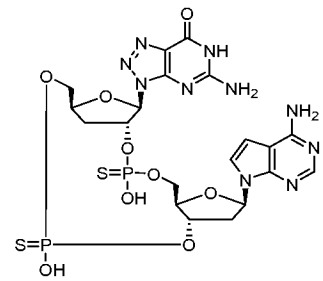
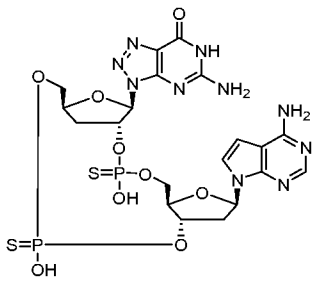
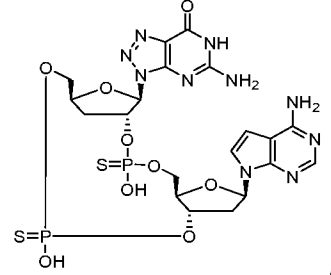
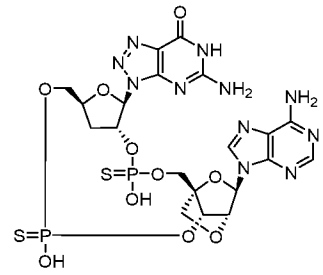
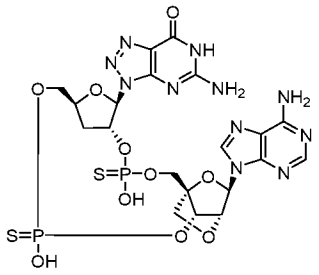
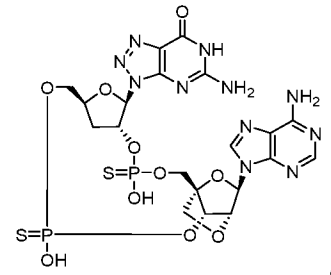
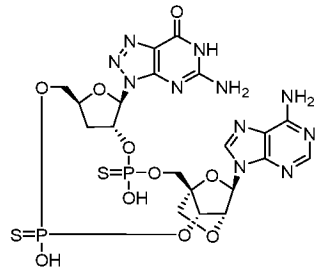
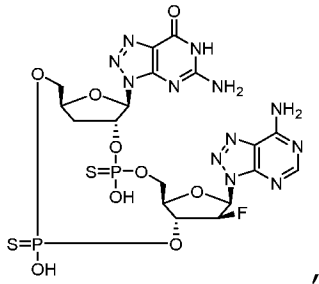


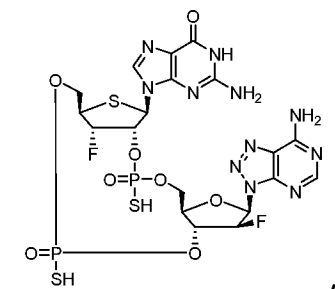
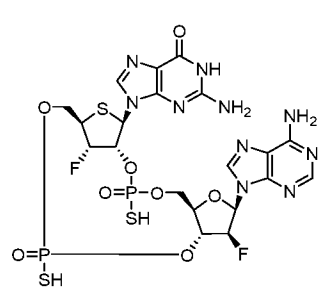
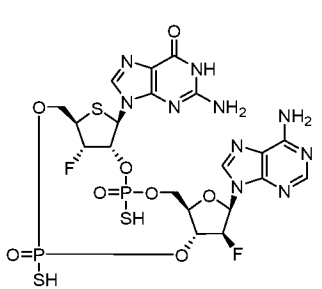
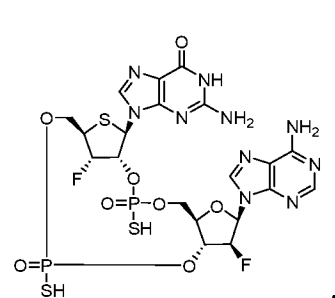
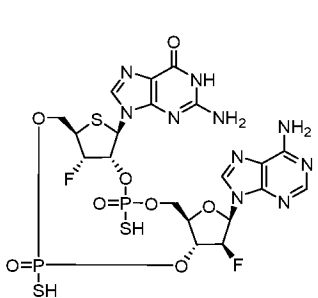
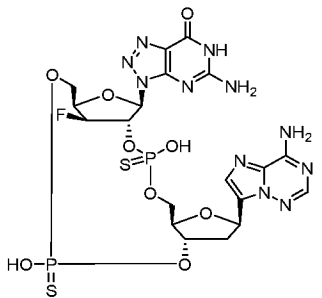
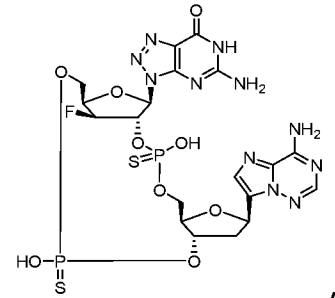
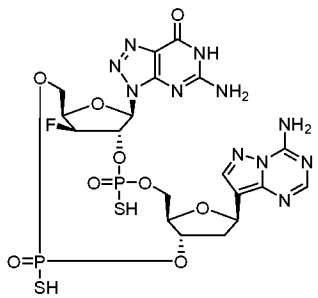
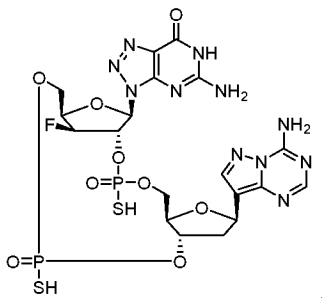
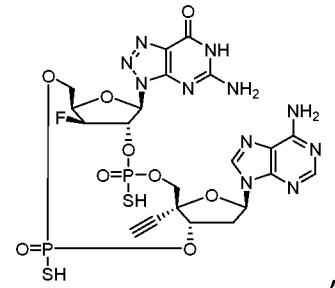
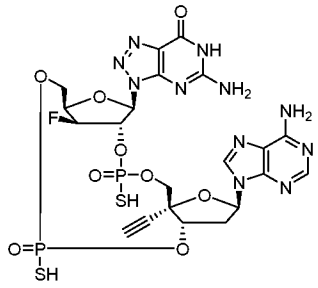
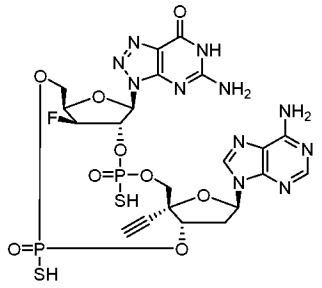
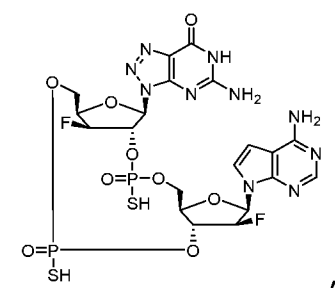
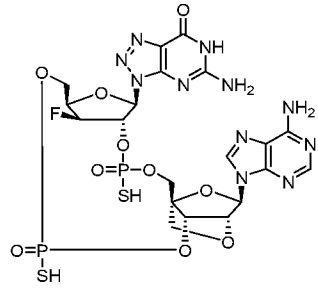
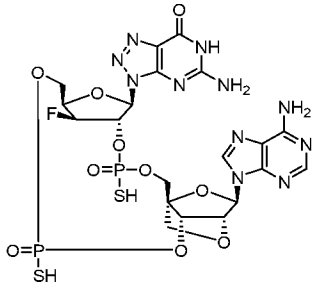
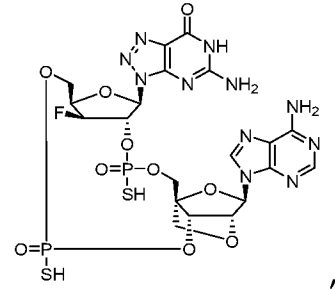
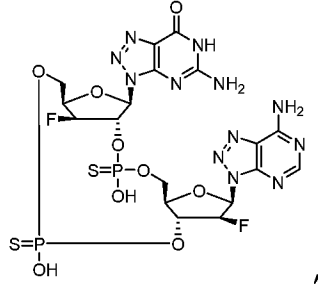
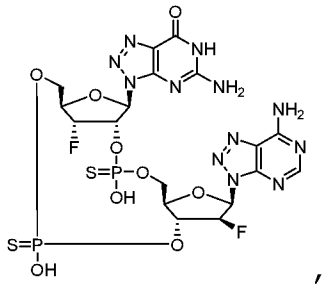


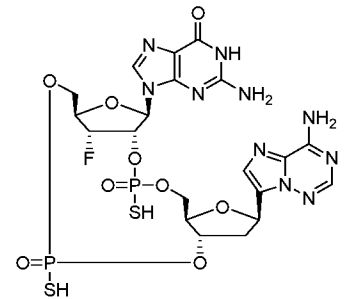
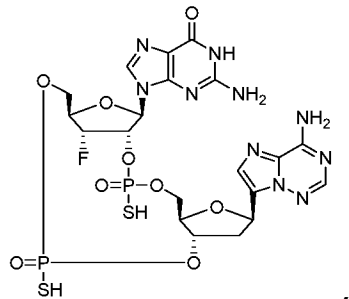
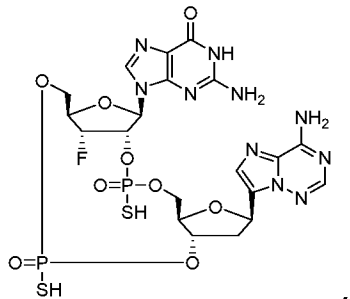
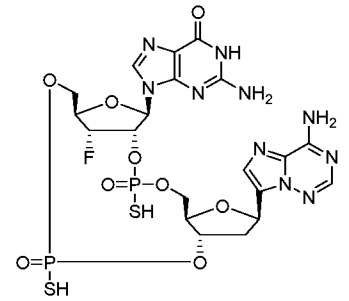
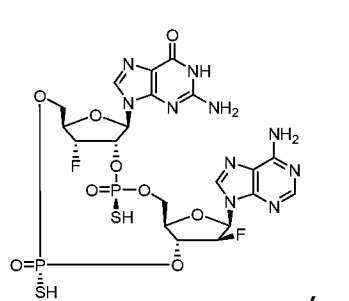
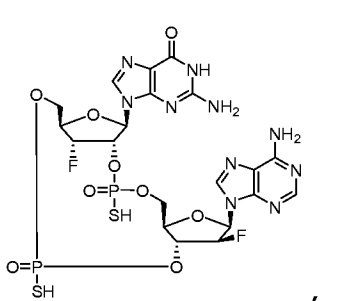
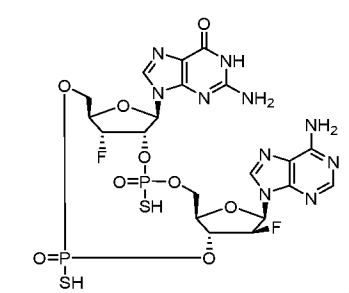
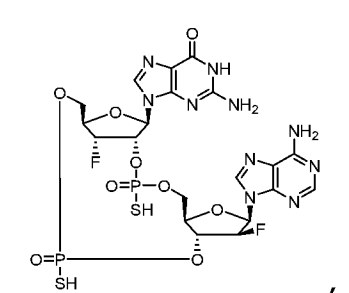
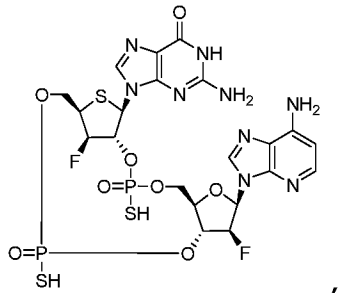
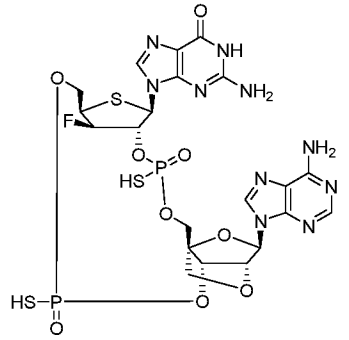
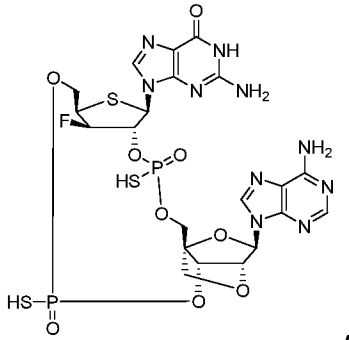
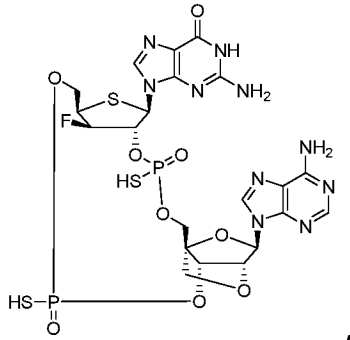
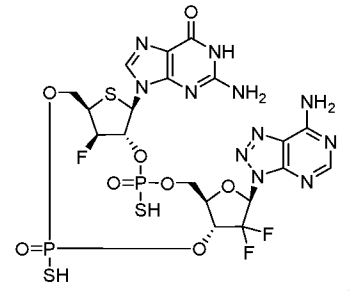
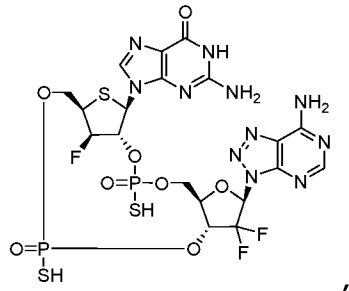
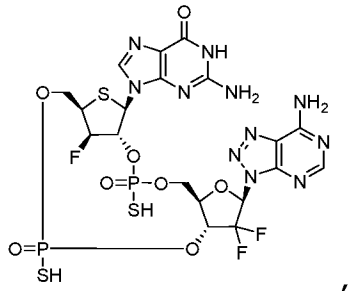


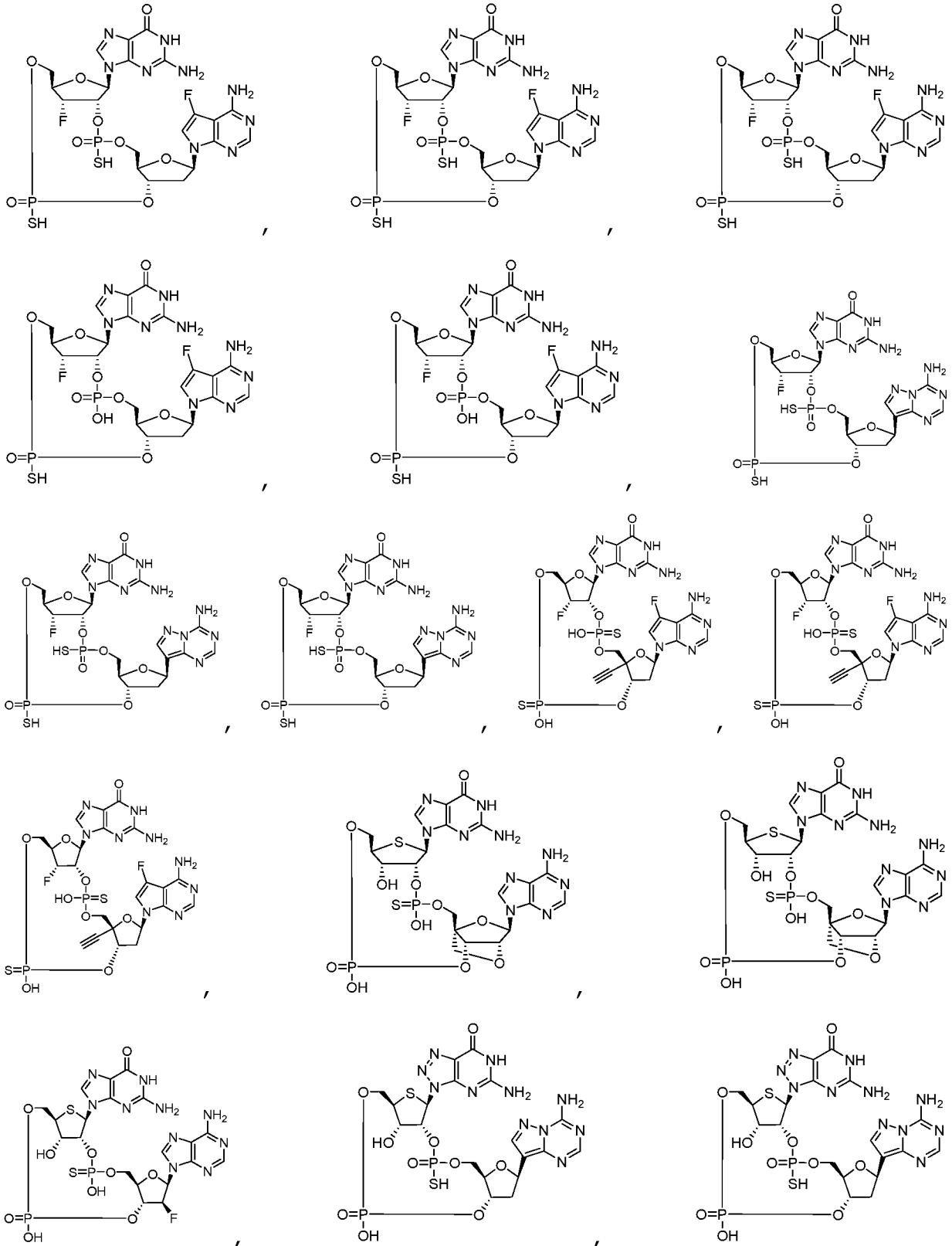


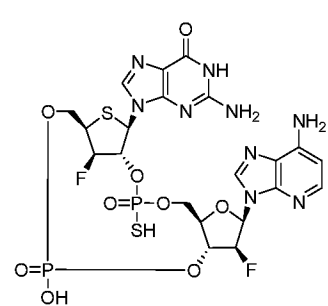
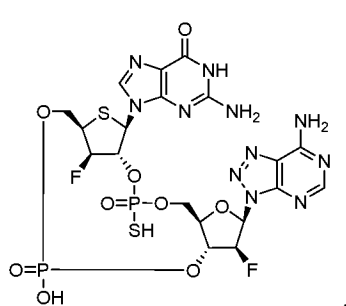
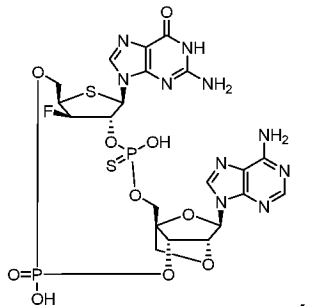
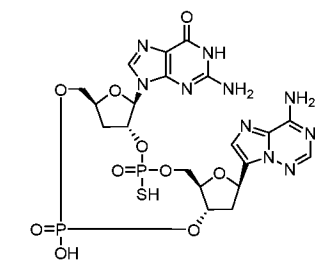
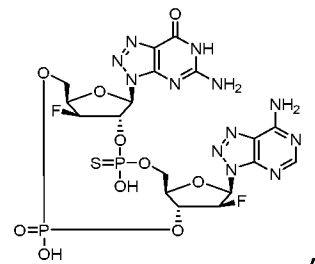
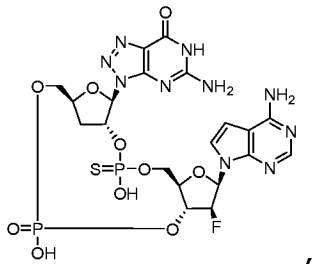
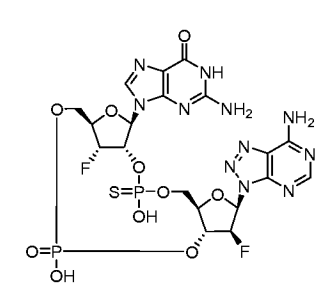
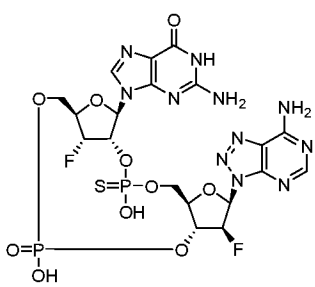
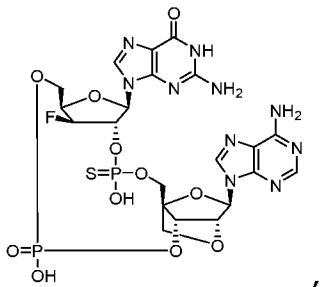
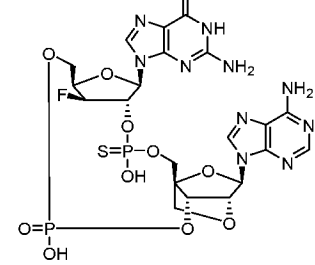
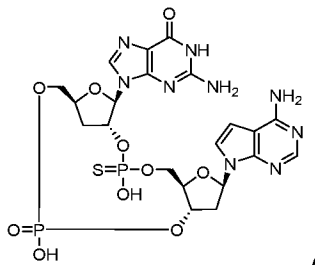
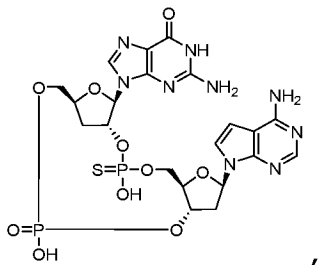
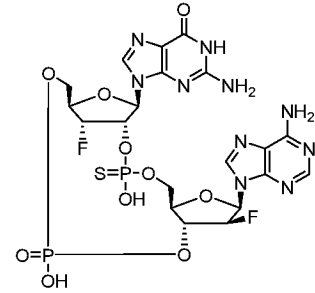
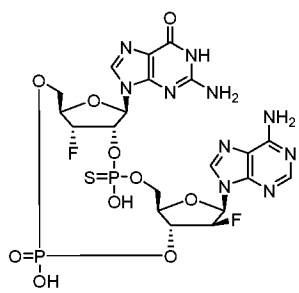
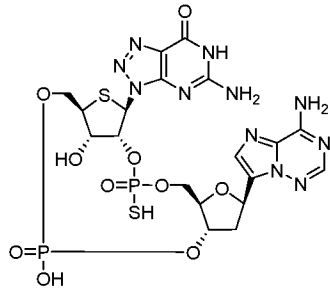
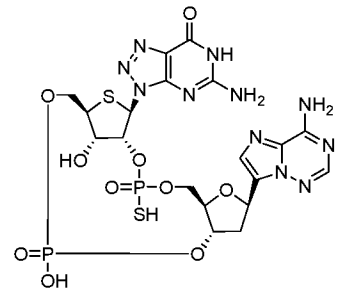
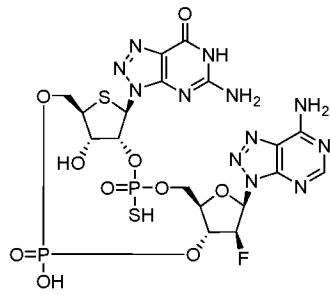
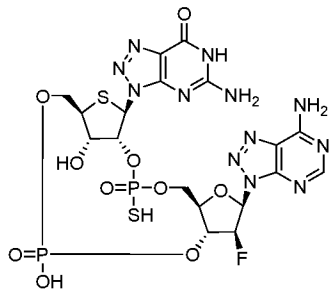


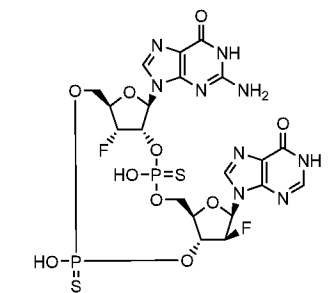
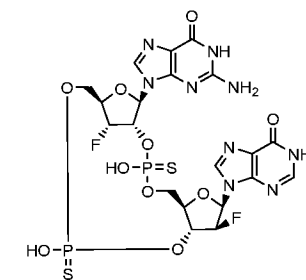
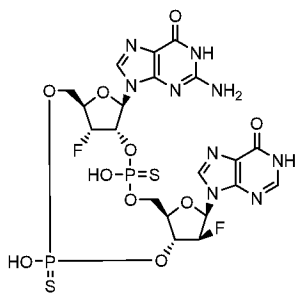
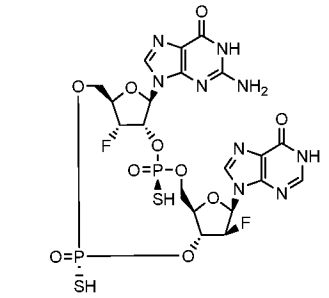
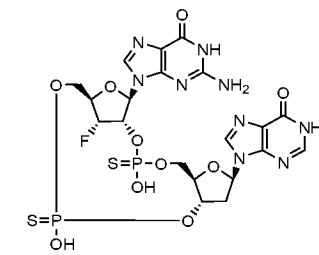
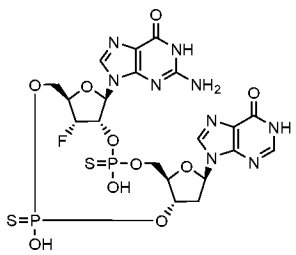
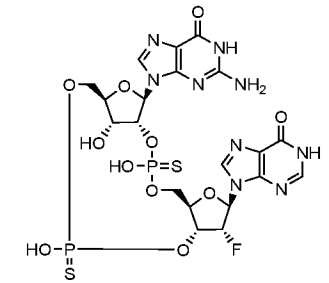
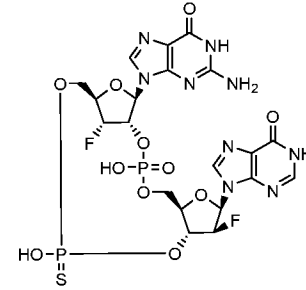
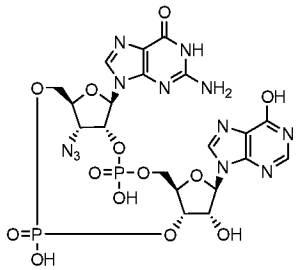
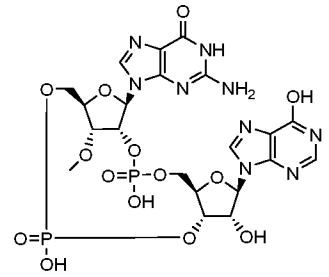
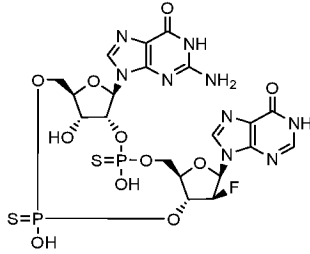
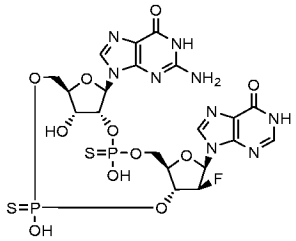
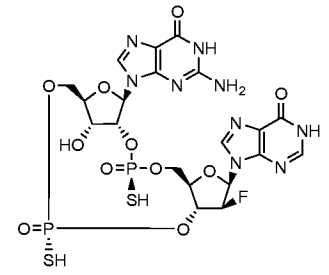
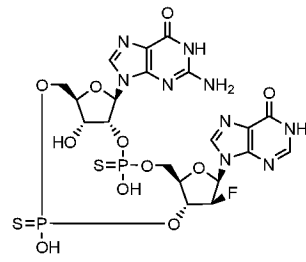
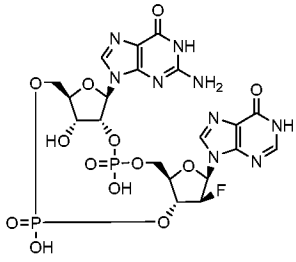
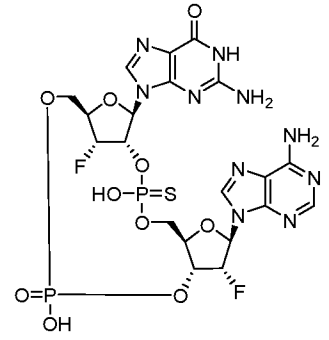
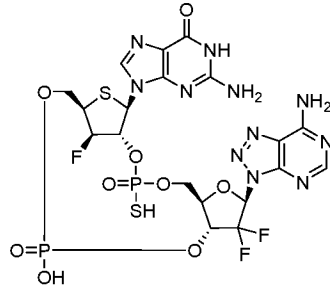
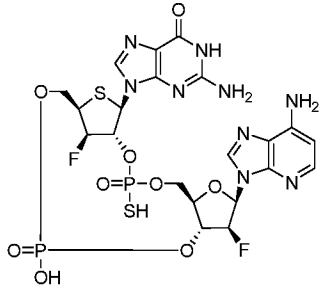


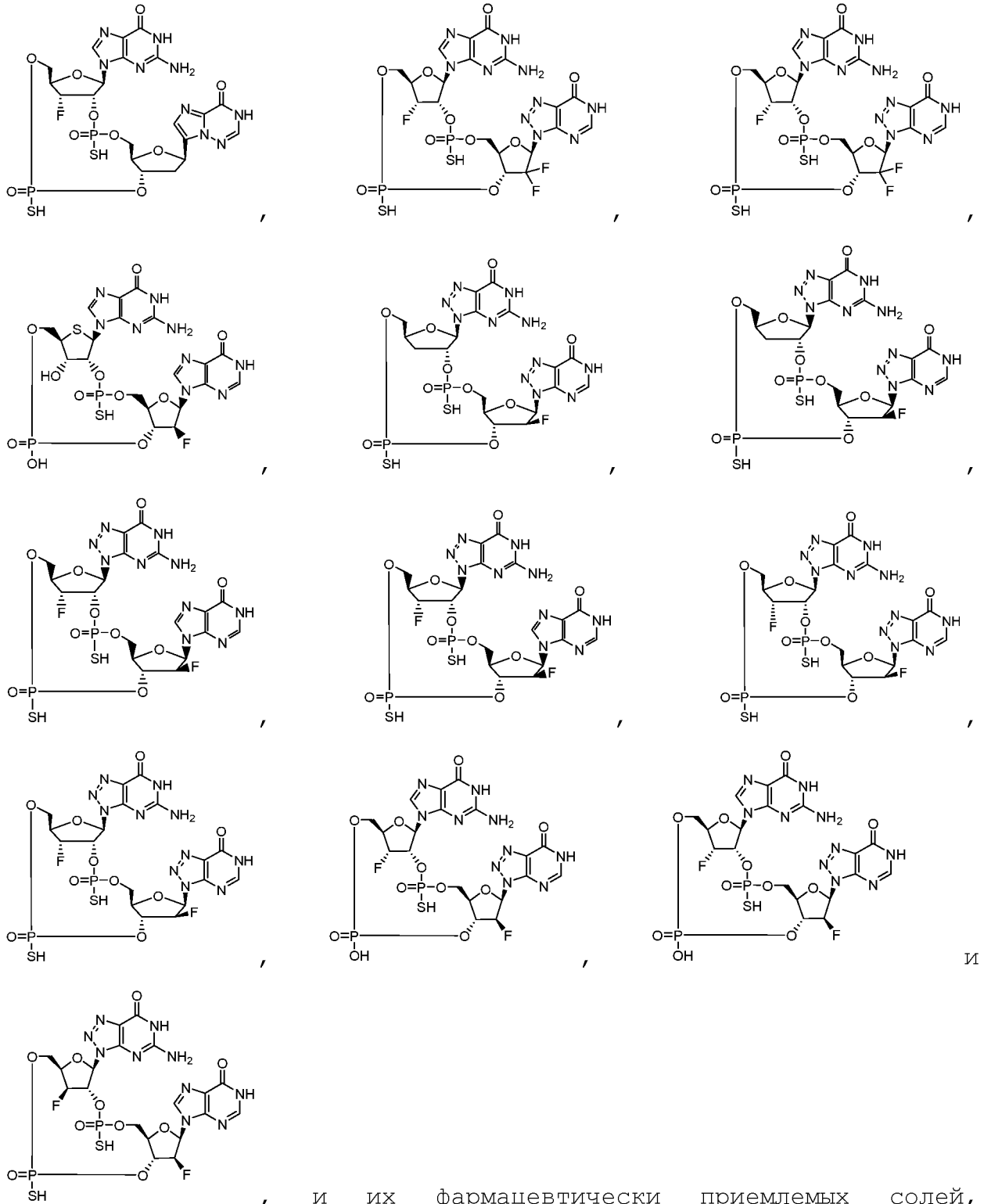




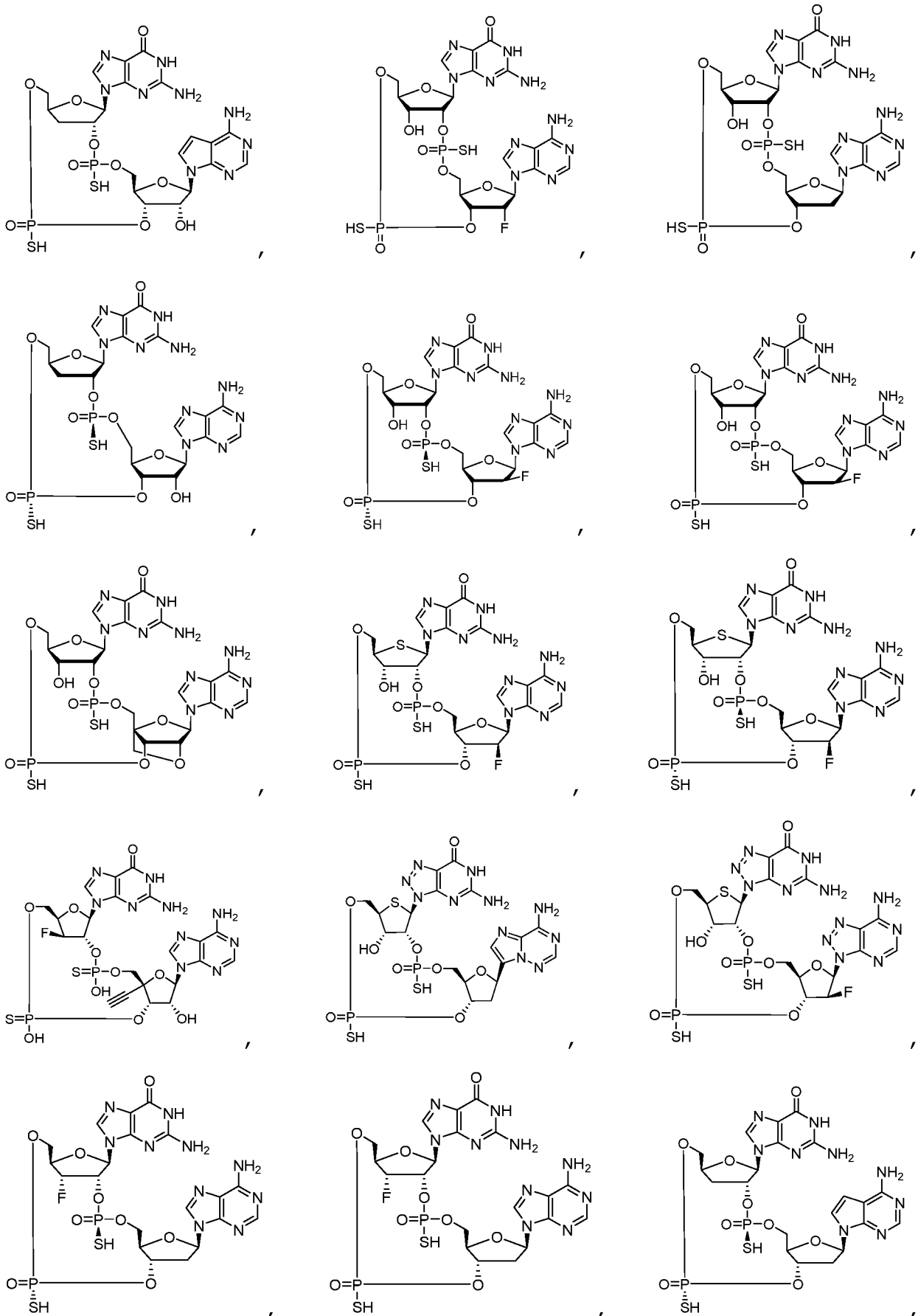


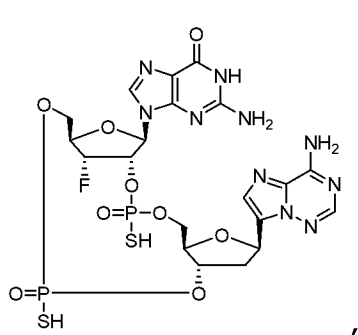
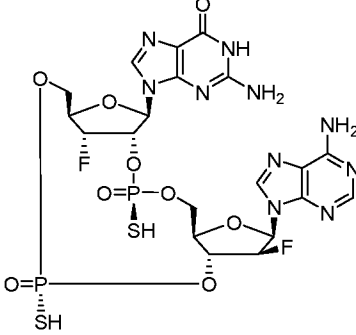
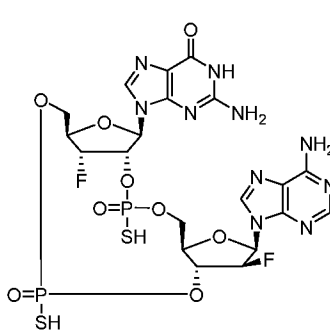
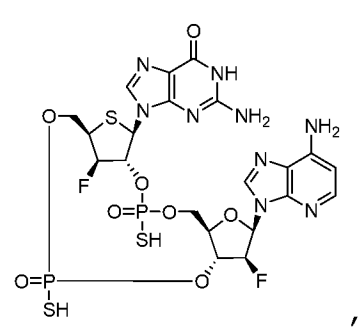
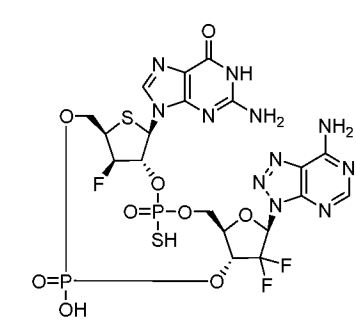
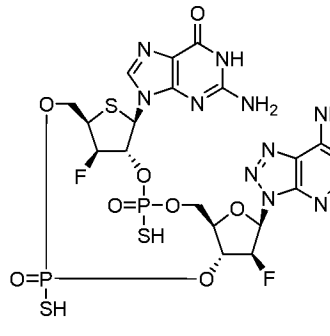
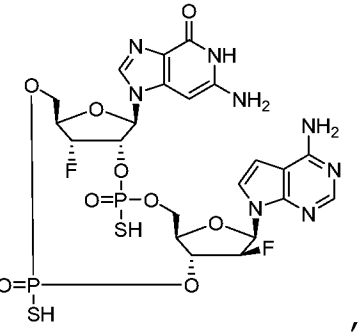
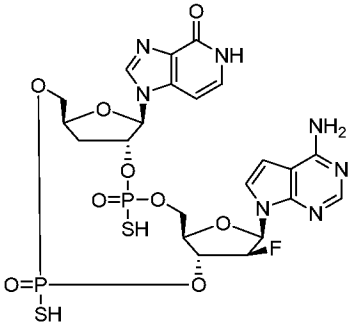
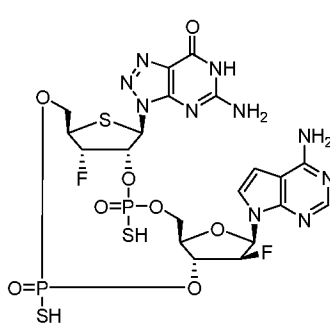
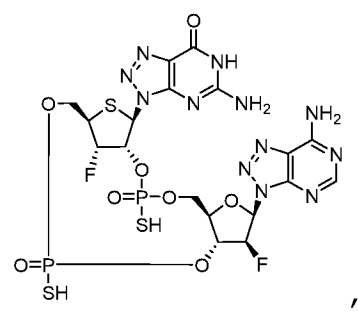
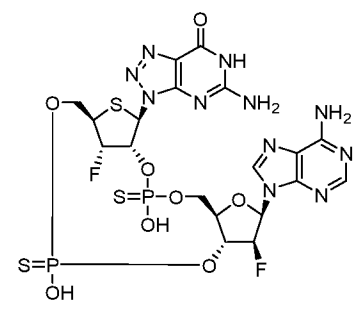
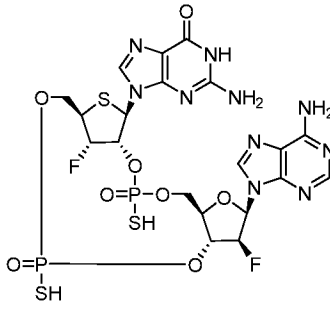
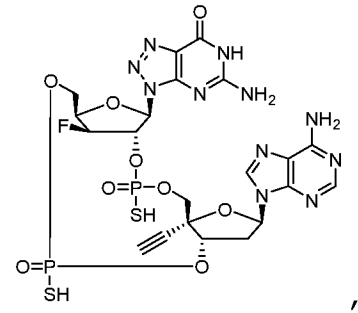
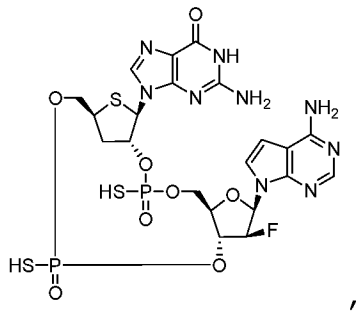
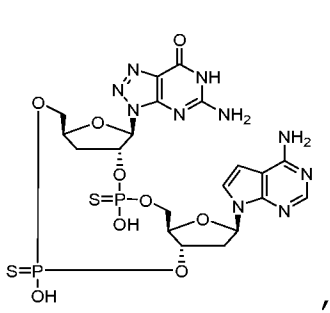


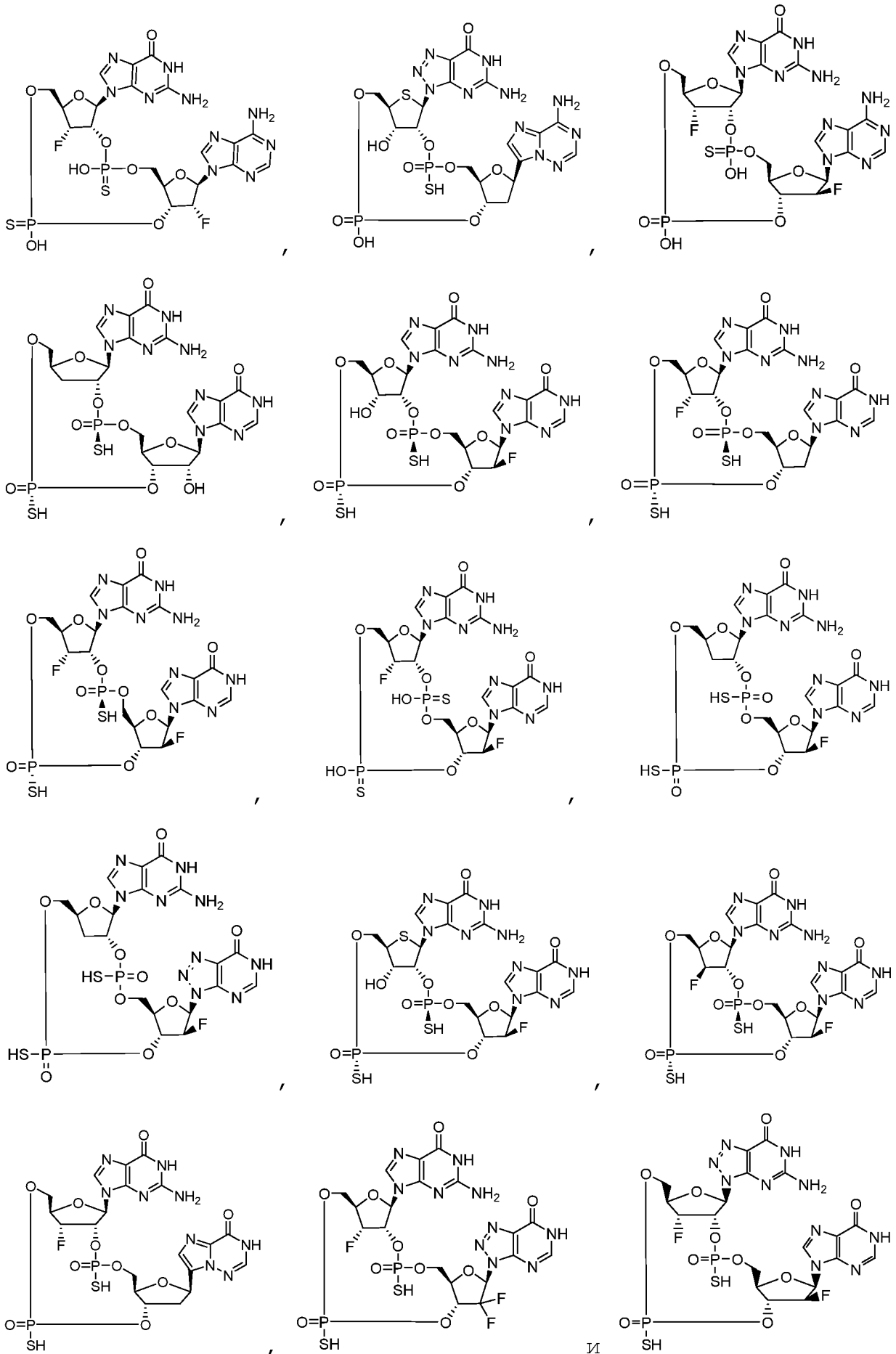




, и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или пролекарств. В конкретных аспектах соединение выбирают из группы, состоящей из:

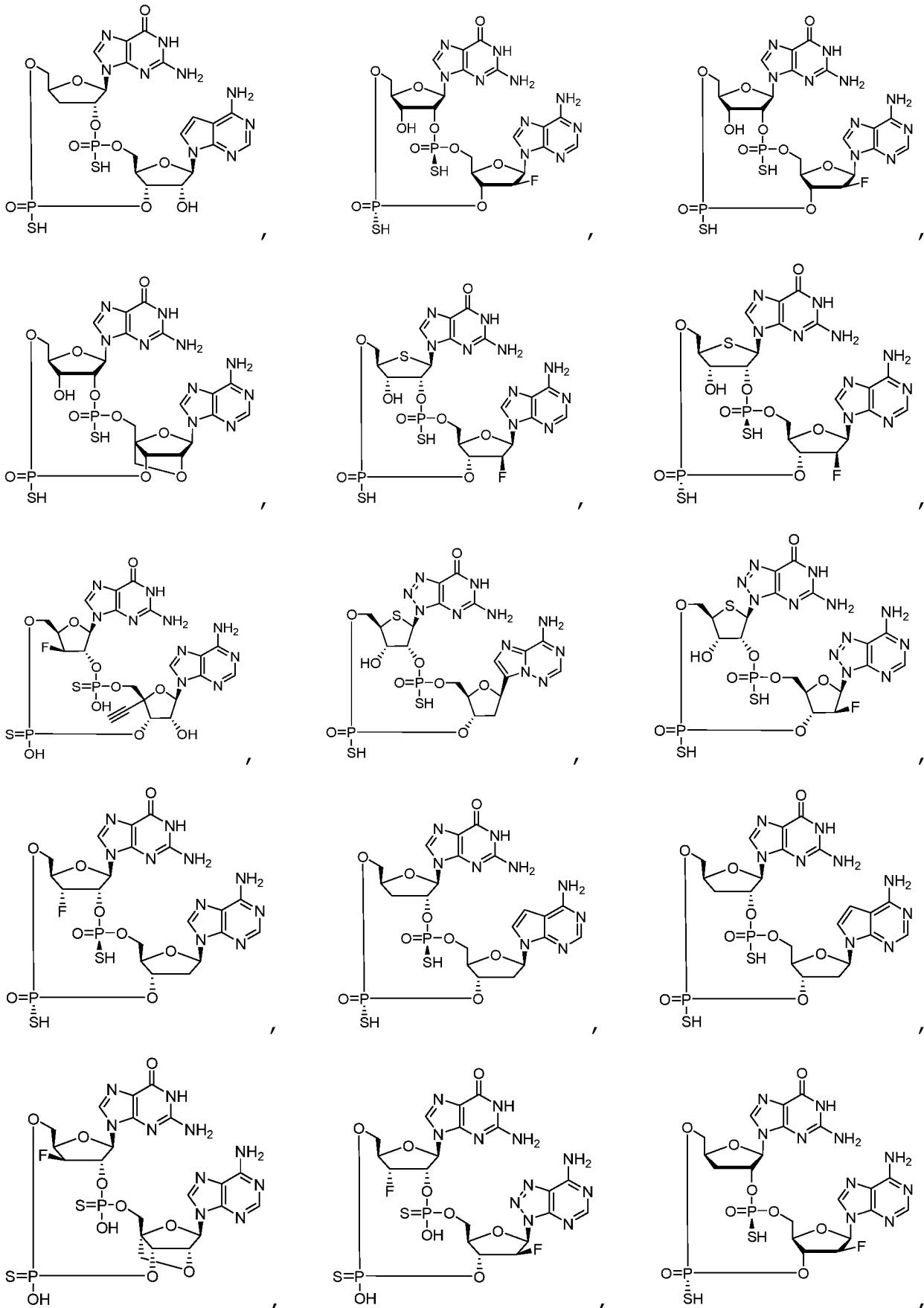


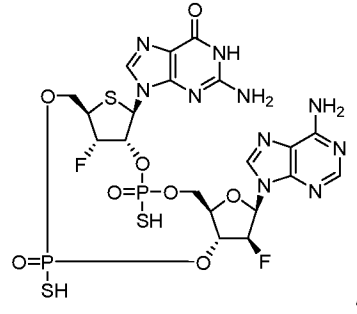
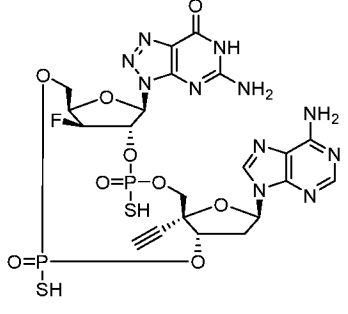
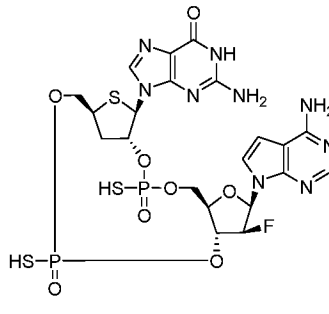
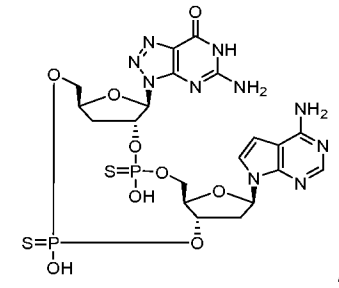
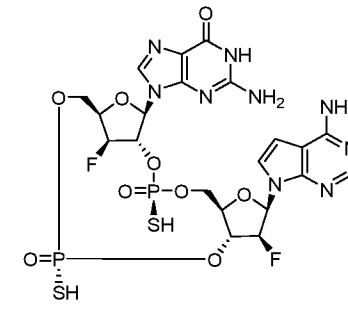
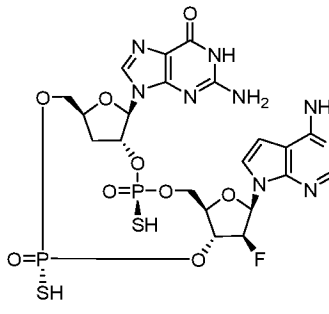
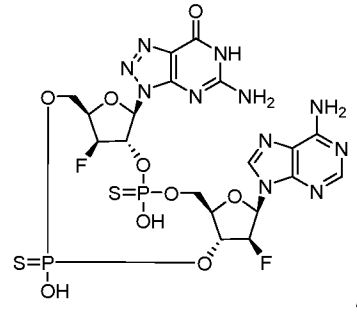
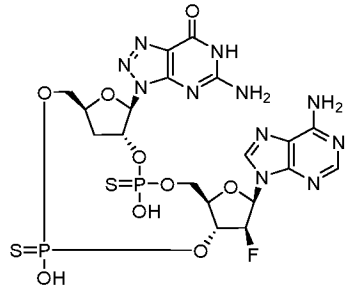
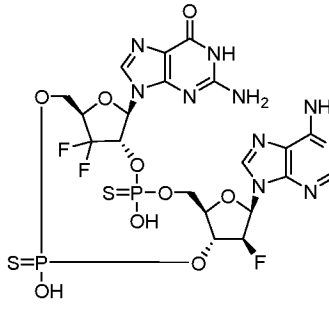
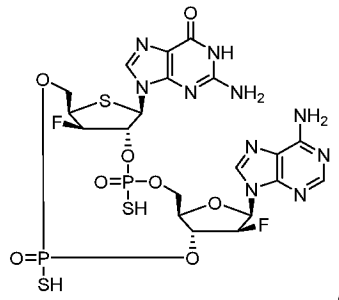
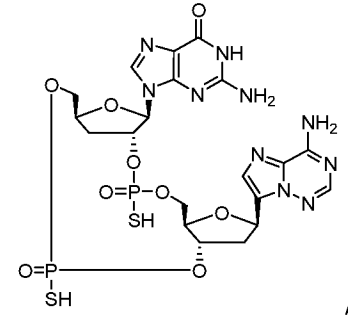
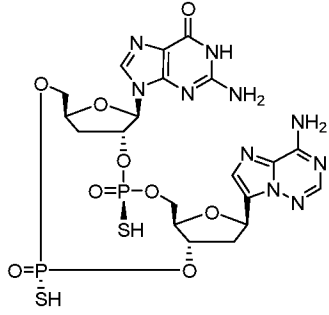
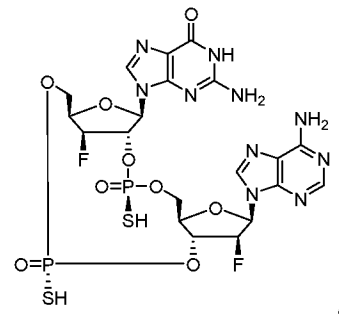
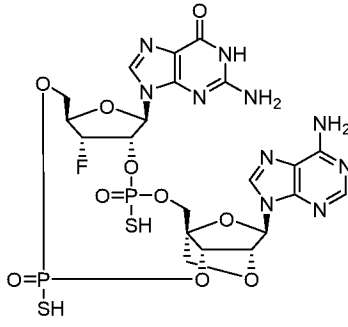
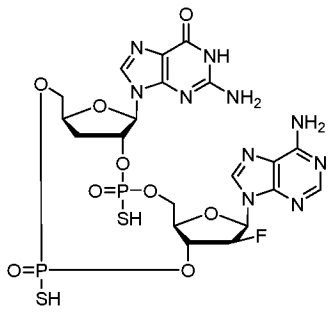


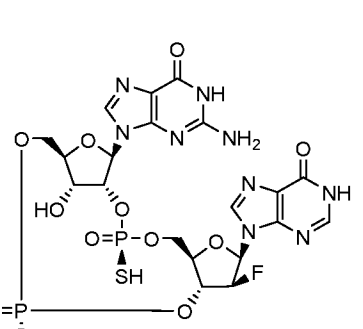
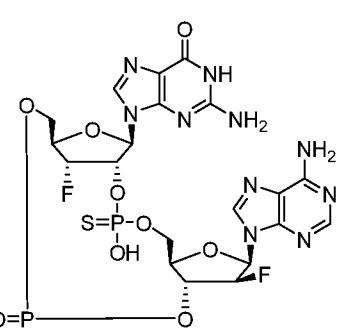
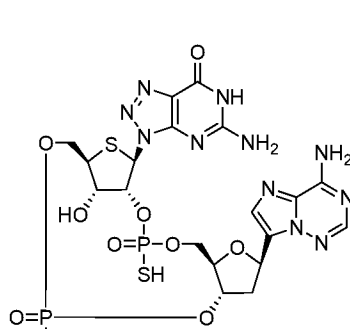
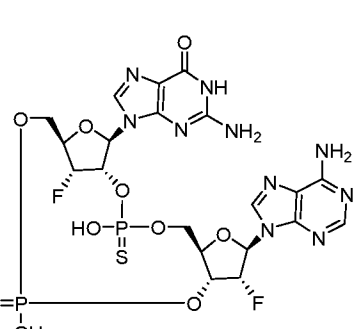
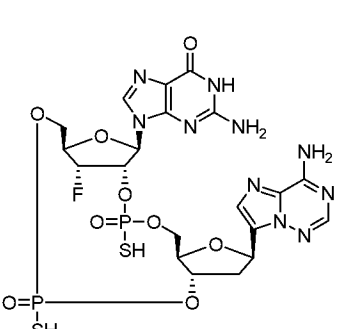
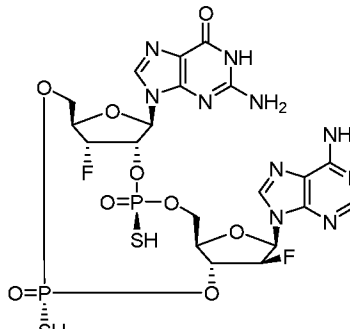
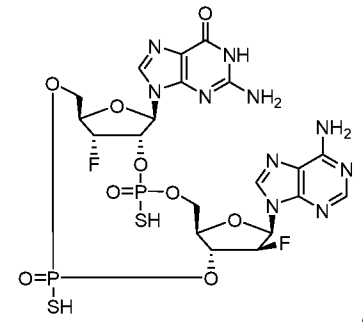
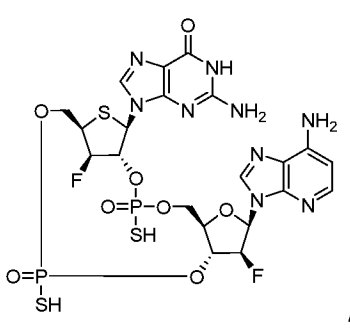
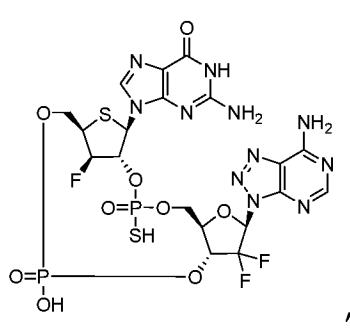
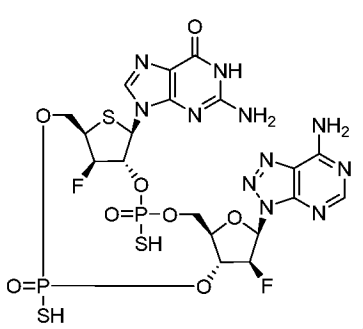
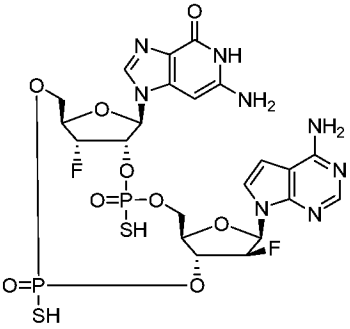
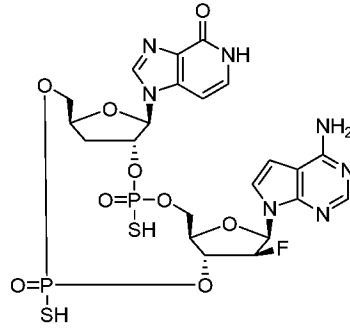
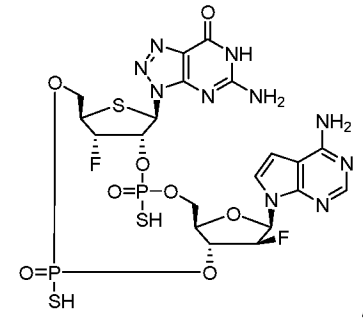
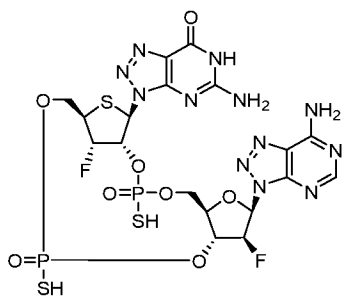
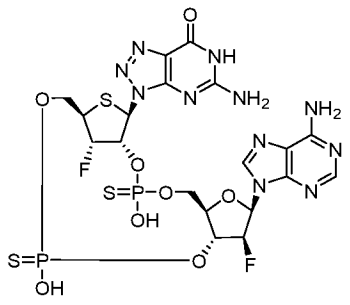


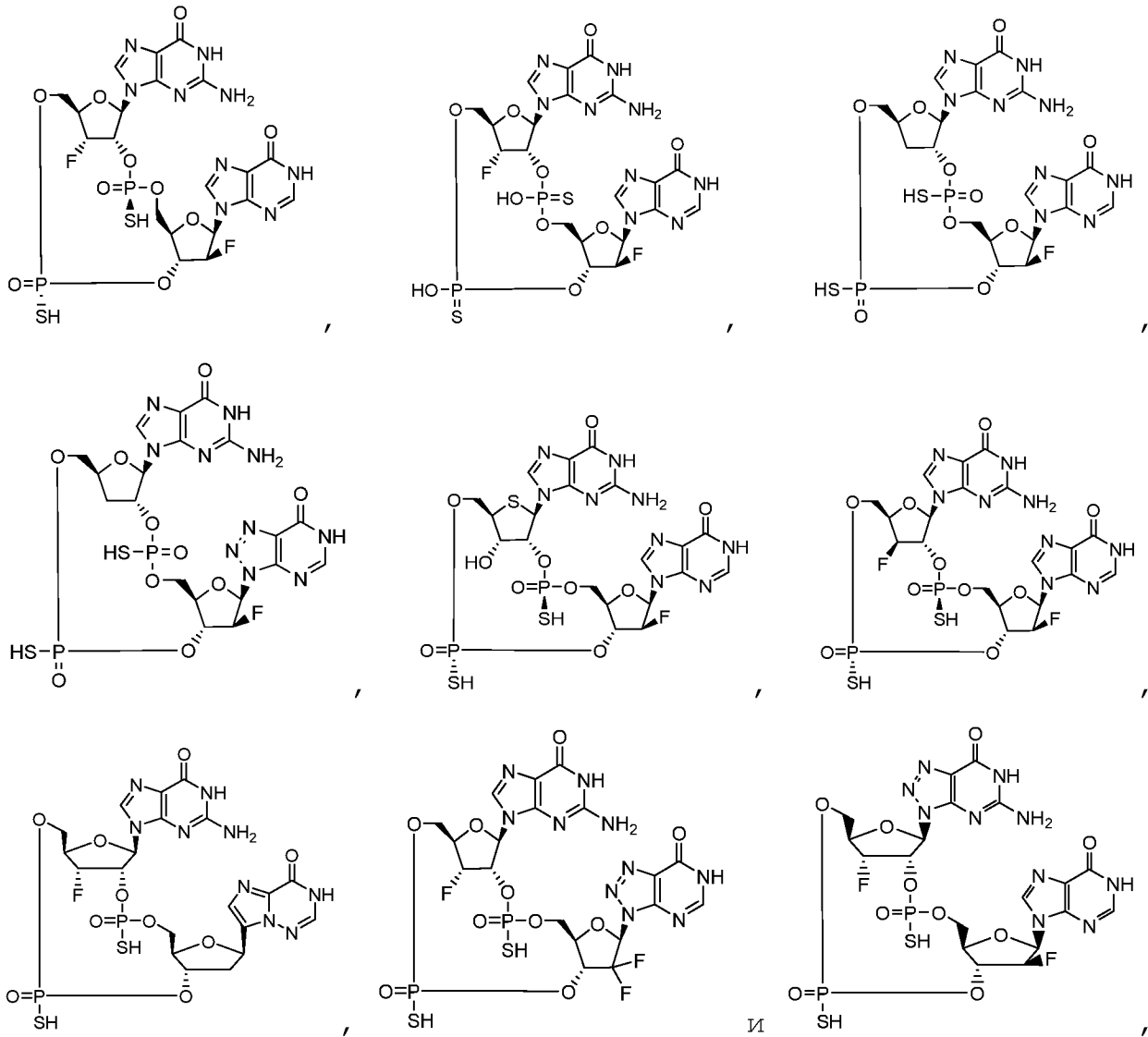
и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или

пролекарств. В более конкретных аспектах этого варианта осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из:



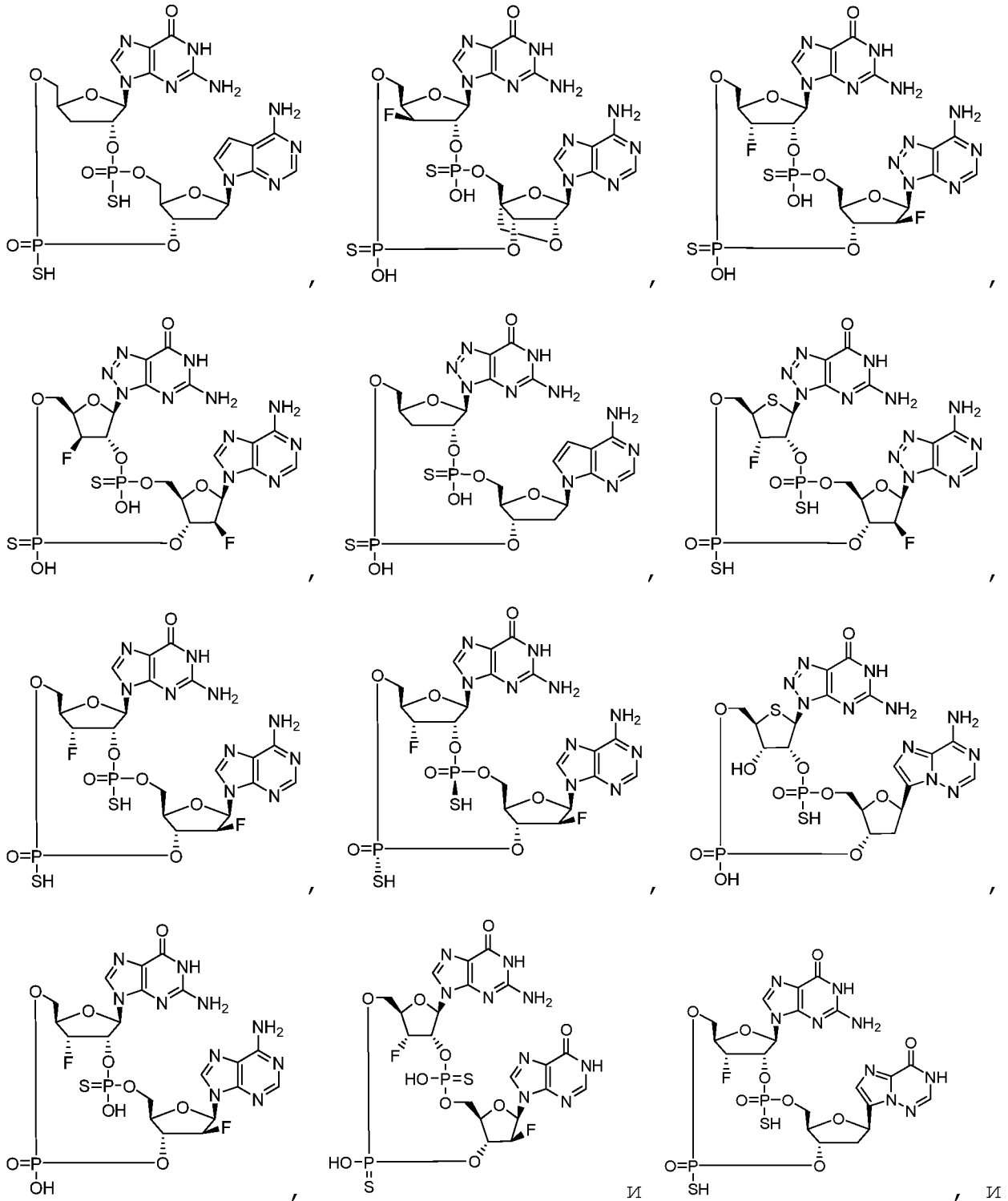






и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или пролекарств. В еще более конкретных аспектах соединение выбирают из группы, состоящей из:





их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или пролекарств.

В другом варианте осуществления для соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') и соединений общей формулы (I''), каждое из значений Base¹, Base², Y, Y^a, X^a, X^{a1}, X^b, X^{b1}, X^c, X^{c1}, X^d, X^{d1}, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ и R¹⁰ выбирают независимо друг от друга.

В другом варианте осуществления изобретения соединение по

изобретению выбирают из приведенных в качестве примера соединений, изображенных ниже в примерах 1-348.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующие:

(a) фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения общей формулы (I) или соединения общей формулы (I'), или соединения общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) фармацевтическую композицию (a), также содержащую второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из агонистов STING, противовирусных соединений, антигенов, адъювантов, антагонистов сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 и других иммуномодуляторов, липидов, липосом, пептидов, противораковых и химиотерапевтических агентов.

(c) фармацевтическую комбинацию, которая представляет собой (i) соединение общей формулы (I) или соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, и (ii) второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из агонистов STING, противовирусных соединений, антигенов, адъювантов, антагонистов сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 и других иммуномодуляторов, липидов, липосом, пептидов, противораковых и химиотерапевтических агентов; где соединение общей формулы (I) или соединение общей формулы (I'), или соединение общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство и второй терапевтический агент, применяют в количестве, при котором указанная комбинация является эффективной для индуцирования у пациента иммунного ответа.

(e) способ индуцирования иммунного ответа у пациента, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I) или соединения общей формулы (I'), или соединения общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

(f) способ индуцирования иммунного ответа у пациента,

который включает введение субъекту эффективного количества композиции по (a), композиции по (b) или комбинации по (c).

(g) способ индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у пациента, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I) или соединения общей формулы (I'), или соединения общей формулы (I").

(h) способ индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у пациента, который включает введение субъекту эффективного количества композиции по (a), композиции по (b) или комбинации по (c).

(i) способ индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов у пациента, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I) или соединения общей формулы (I'), или соединения общей формулы (I") или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

(j) способ индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов у пациента, который включает введение субъекту эффективного количества композиции по (a), композиции по (b) или комбинации по (c).

(k) способ лечения нарушения клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I) или соединения общей формулы (I'), или соединения общей формулы (I") или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства;

(l) способ по (k), где нарушение клеточной пролиферации представляет собой рак.

(m) способ лечения нарушения клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по (a), композиции по (b) или комбинации по (c).

(n) способ по (m), где нарушение клеточной пролиферации представляет собой рак.

Настоящее изобретение также включает соединение по настоящему изобретению для применения (i) в, (ii) в качестве лекарственного средства для, или (iii) в производстве лекарственного средства для: (a) индуцирования иммунного ответа у пациента или (b) индуцирования STING-зависимого продуцирования цитокинов у пациента. В этих применениях соединения по настоящему изобретению необязательно могут использоваться в комбинации с одним или более вторыми терапевтическими агентами, выбранными из агонистов STING, противовирусных соединений, антигенов, адъювантов, антагонистов сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 и других иммуномодуляторов, липидов, липосом, пептидов, противораковых и химиотерапевтических агентов.

Другие дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации и способы, приведенные в указанных выше пунктах (a) - (n) и применение, указанное в предыдущем параграфе, где соединение по настоящему изобретению, используемое в настоящей заявке, представляет собой соединение по одному из вариантов осуществления, аспектов, классов, подклассов или признаков описанных выше соединений. Во всех этих вариантах осуществления соединение необязательно может быть использовано в форме подходящей фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

Что касается вариантов осуществления приведенного выше соединения, следует понимать, что каждый вариант осуществления может быть объединен с одним или более другими вариантами осуществления в той степени, в которой такая комбинация обеспечивает стабильное соединение и находится в соответствии с описанием этих вариантов осуществления. Также следует понимать, что варианты осуществления композиций и способов, приведенных в указанных выше пунктах (a) - (n) следует рассматривать как включающие все варианты осуществления соединений, включая такие варианты осуществления как результат комбинаций этих вариантов осуществления.

Термин "субъект" (альтернативно упоминаемый в настоящем

описании как "пациент"), как используется в настоящем описании, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, такому как человек, мужского или женского рода, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Субъект также может относиться к одной или более коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам и птицам. В вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Используемый в настоящем описании термин "иммунный ответ" относится к любому одному или более из следующего: специфическому иммунному ответу, неспецифическому иммунному ответу, к обоим специфическому и неспецифическому иммунным ответам, врожденному ответу, первичному иммунному ответу, приобретенному иммунитету, вторичному иммунному ответу, иммунному ответу памяти, активации иммунных клеток, пролиферации иммунных клеток, дифференциации иммунных клеток и экспрессии цитокинов. В некоторых вариантах осуществление соединения общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство вводят в сочетании с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включая вакцины, предназначенные для стимуляции иммунного ответа к одному или более заданным противовирусным соединениям, антигены, адъюванты, антагонисты сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 и другие иммуномодуляторы, липиды, липосомы, пептиды, противораковые и химиотерапевтические агентам и т.д. В некоторых вариантах осуществления соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') соединения общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство вводят в сочетании с одной или более дополнительными композициями, включающими вакцины, предназначенные для стимуляции иммунного ответа к одному или более заданным противовирусным соединениям, антигены, адъюванты, антагонисты сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 и другие иммуномодуляторы, липиды, липосомы, пептиды, противораковые и

химиотерапевтические агенты и т.д.

Соединения

Термин "алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с моновалентной линейной или разветвленной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне. Так, например, "C₁₋₆ алкил" (или "C₁-C₆ алкил") относится к любому из алкилов: изомерам гексила и пентила, а также н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера, "C₁₋₄ алкил" относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкилен" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с бивалентной линейной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкенил" относится к ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу с моновалентной линейной или разветвленной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне, содержащему одну или более двойных связей.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкенилен" относится к ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу с бивалентной линейной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне, содержащему одну или более двойных связей.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкинил" относится к ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу с моновалентной линейной или разветвленной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне, содержащему одну или более тройных связей.

Как используется в настоящей заявке, термин "алкинилен" относится к ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу с бивалентной линейной цепью с количеством атомов углерода в заданном диапазоне, содержащему одну или более тройных связей.

Термин "галоген" (или "гало") относится к фтору, хлору, брому и йоду (альтернативно обозначаемым как фторо, хлоро, бромо и йодо или F, Cl, Br и I).

Термин "галогеналкил" относится к определенной выше алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном. Так, например, "C₁₋₆ галогеналкил" (или "C₁-C₆ галогеналкил") относится к описанной выше C₁-C₆ линейной или разветвленной алкильной группе с одним или более заместителями, представляющими собой галоген. Термин "фторалкил" имеет аналогичное значение, за исключением того, что заместители, представляющие собой галоген, ограничены фтором. Подходящие фторалкилы включают ряд (CH₂)₀₋₄CF₃ (т.е., трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифтор-н-пропил и т.д.).

Используемый в настоящем описании термин "галогеналкенил" относится к описанной выше алкенильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном.

Используемый в настоящем описании термин "галогеналкинил" относится к описанной выше алкинильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном.

Используемый в настоящем описании термин "спироцикл" или "спироциклическое кольцо" относится к боковой циклической группе, образованной заместителями на одном атоме. Например, в общей формуле (I) спироцикл может быть образован R^{2a} и R³.

Если в явном виде не указано иное, все приведенные в настоящем описании диапазоны являются закрытыми; т.е. диапазон включает значения верхнего и нижнего пределов диапазона, а также все значения между ними. В качестве примера, диапазоны температур, процентов, диапазоны эквивалентов и т.п., описанные в настоящей заявке, включают верхний и нижний пределы диапазона и любое значение в континууме между ними. Числовые значения, приведенные в настоящем описании, и использование термина "примерно" может включать изменения ±1%, ±2%, ±3%, ±4%, ±5%, ±10%, ±15% и ±20% и их числовые эквиваленты.

Используемый в настоящем описании термин "один или более"

элемент включает один элемент, выбранный из списка, а также смеси двух или более элементов, выбранных из списка.

В соединениях общей формулы (I), соединениях общей формулы (I') и соединениях общей формулы (I'') атомы могут присутствовать в своем естественном изотопном составе, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим такое же атомное число, но другую атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Настоящее раскрытие подразумевает включение всех подходящих изотопных вариантов соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') и соединений общей формулы (I''). Например, разные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий является преобладающим изотопом водорода, обнаруженным в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение дозировки, или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения в общей формуле (I) могут быть получены без чрезмерного экспериментирования с использованием общепринятых способов, хорошо известных специалистам в данной области, или способов, аналогичных способам, описанным в схемах и примерах настоящего изобретения, с использованием подходящих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

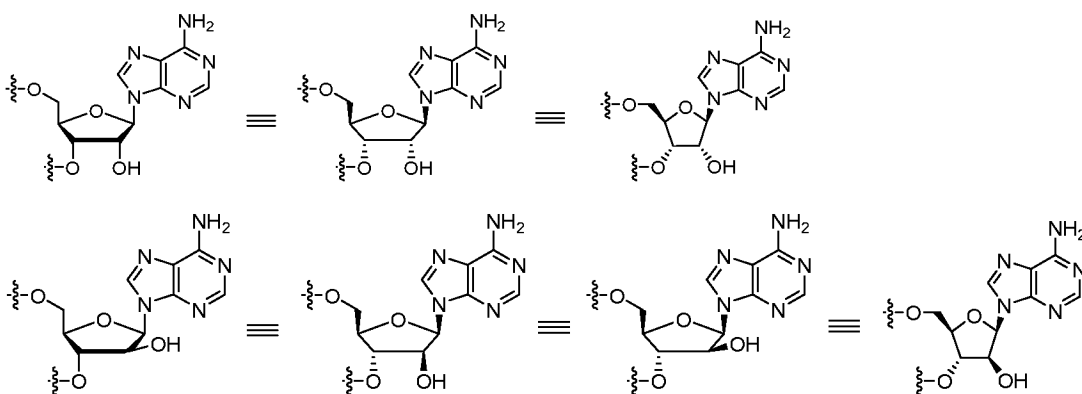
В конкретных вариантах осуществления соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') и соединений общей формулы (I''), соединения являются изотопно обогащенными дейтерием. В аспектах этих вариантов осуществления один или более из: R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 и R^{10} могут быть дейтерием.

Как показано в общих структурных формулах и структурах конкретных соединений, приведенных в настоящем описании, прямая линия в хиральном центре включает оба (R) и (S) стереоизомера и их смеси. Также, если не определено иное (например, 100%

очищенное соединение), ссылка на конкретную стереохимию в определенном положении определяет соединение, имеющее указанную стереохимию, но не исключает наличия стереоизомеров, имеющих другую стереохимию в указанном положении.

Перечисление или описание конкретного соединения в формуле изобретения (т.е. ряда) без конкретного обозначения стереоконфигурации или с таким обозначением для менее чем всех хиральных центров означает включение рацематов, рацемические смеси, каждый индивидуальный энантиомер, смесь диастереоизомеров и каждый отдельный диастереомер соединения, причем такие формы возможны благодаря наличию одного или более асимметричных центров. Разделение смеси стереоизомеров может быть выполнено на промежуточной стадии синтеза соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I''), или разделение может быть выполнено после получения конечного рацемического продукта. Абсолютная стереохимия может быть определена методом рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости подвергают дериватизации реагентом, содержащим стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена методом спектроскопии вибрационного кругового дихроизма (VCD). Настоящее изобретение включает все такие изомеры, а также соли, сольваты (которые включают гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смеси.

Специалисты в данной области поймут, что хиральные соединения и, в частности сахара, могут быть представлены несколькими различными способами, которые являются эквивалентными. Специалисты в данной области также поймут, что идентичность и региохимическое положение заместителей на рибозе могут меняться в широких пределах, и что независимо от заместителя применяются одни и те же принципы стереохимической эквивалентности. Неограничивающие примеры такой эквивалентности включают приведенные ниже примеры.



Соли

Описанные в настоящей заявке соединения, имеющие соответствующие функциональные группы, могут быть представлены в виде солей. Примеры таких соединений описаны в настоящей заявке со ссылкой на возможные соли. Такая ссылка предназначена только для иллюстрации. Дополнительные варианты осуществления включают соли любых описанных в настоящей заявке соединений, имеющих соответствующие группы.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы с соединениями для лечения пациентов. Однако не являющиеся фармацевтическими соли могут быть полезны при получении промежуточных соединений.

Фармацевтически приемлемые соли пригодны для введения пациенту, предпочтительно человеку. Подходящие соли включают соли присоединения кислоты, которые могут быть получены, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. Соединения, содержащие кислотный фрагмент, могут быть смешаны с подходящими фармацевтически приемлемыми солями для получения, например, солей щелочных металлов (например, солей натрия или калия), солей щелочно-земельных металлов (например, солей кальция или магния) и солей, образованных с подходящими органическими лигандами, такими как соли четвертичного аммония. Кроме того, в случае присутствия кислотной (-COOH) или спиртовой группы могут быть использованы фармацевтически приемлемые сложные эфиры для модификации растворимости или гидролиза соединения.

Способы получения соединений

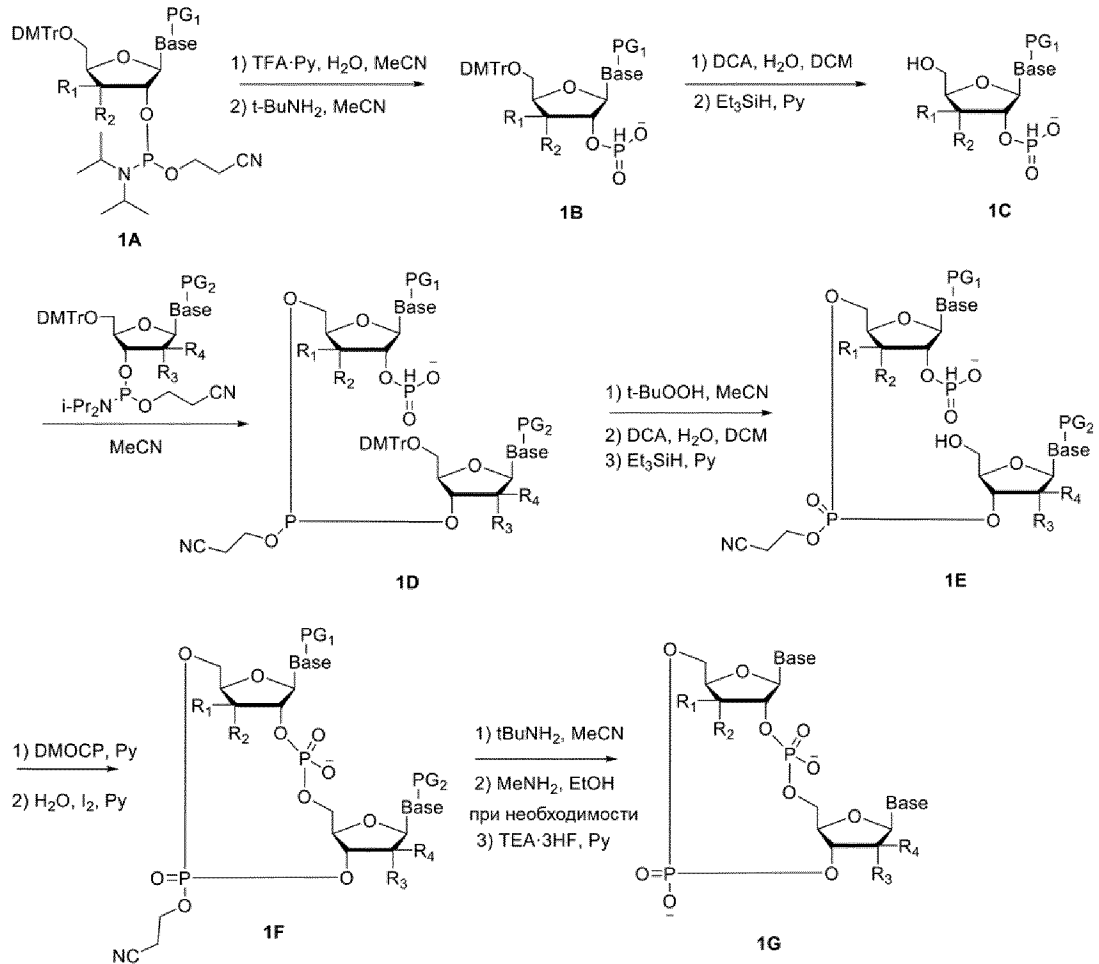
Несколько способов получения соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') и соединений общей формулы (I'') или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или пролекарств описаны в приведенных ниже схемах и примерах. Исходные материалы и промежуточные соединения получают из коммерческих источников, с помощью известных процедур или проиллюстрированы иным образом. В некоторых случаях порядок выполнения этапов в реакционных схемах может быть изменен для облегчения реакции или для предотвращения образования нежелательных продуктов реакции.

Способ 1

Одним из способов получения примеров изобретения подробно показан на Схеме 1. Эта процедура является соответствующей модификацией ранее описанной процедуры синтеза циклических динуклеотидов (Barbara L. Gaffney *et al.*, *One-Flask Syntheses of c-di-GMP and the [Rp,Rp] and [Rp,Sp] Thiophosphate Analogues*, 12 *ORG. LETT.* 3269-3271 (2010)). Процедура начинается с модифицированного рибонуклеозида с нуклеотидным основанием, аминогруппа которого соответствующим образом защищена алкильной или фенилкарбонильной группой, фосфорамидитной связью в положении 2'-O и DMTr эфиром в положении 5'-O. Его обрабатывали водным раствором TFA/пиридина, а затем трет-бутиламином для превращения 2'-фосфорамидитного фрагмента в Н-фосфонат. Затем DMTr эфир удаляли в кислой среде. Обеспечивали взаимодействие полученной 5'-гидроксильной группы с 3'-фосфорамидитными связями полностью защищенного второго модифицированного рибонуклеозида с получением циклизованного соединения, которое сразу окисляли трет-бутилгидропероксидом. Затем снимали защиту с 5'-гидроксильной группы второго рибонуклеозида, используя дихлоруксусную кислоту. Используя 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид в качестве реагента для реакции сочетания, Н-фосфонат в положении 2'-O первого рибонуклеозида подвергали взаимодействию с 5'-ОН второго рибонуклеозида с получением циклического продукта, который сразу окисляли водным

раствором йода. Для получения требуемого циклического нуклеотида 1G использовали обработку трет-бутиламином и метиламином, а также фторид-анионом в случае использования силильной защитной группы.

СХЕМА 1

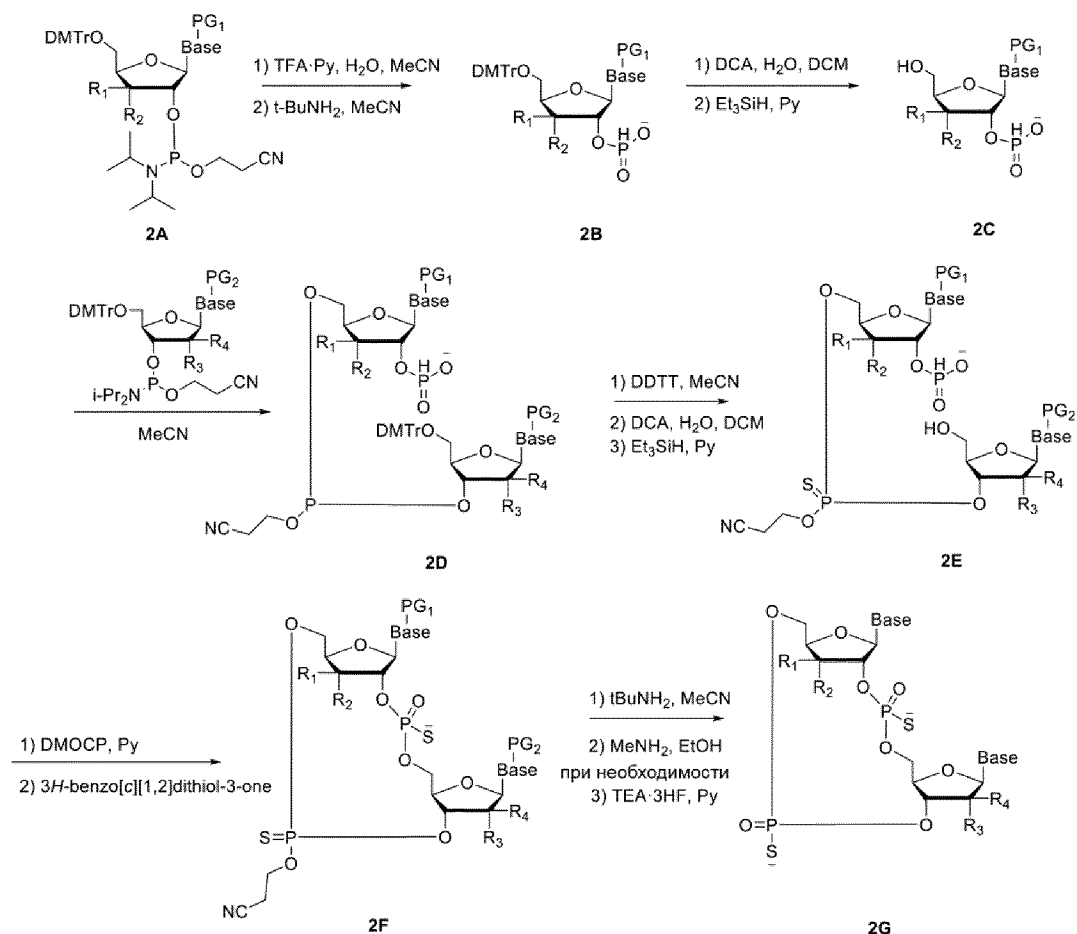


Метод 2

Другой способ получения примеров изобретения подробно показан на схеме 2. Эта процедура является модификацией схемы 1. Процедура начинается с модифицированного рибонуклеозида с нуклеотидным основанием, аминогруппа которого защищена соответствующим образом алкильной или фенилкарбонильной группой, фосфорамидитной связью в положении 2'-О и DMTr эфиром в положении 5'-О. Его обрабатывали водным раствором TFA/пиридина, а затем трет-бутиламином для превращения 2'-фосфорамидитного фрагмента в Н-фосфонат. Затем DMTr эфир удаляли в кислой среде. Обеспечивали взаимодействие полученной 5'-гидроксильной группы с 3'-фосфорамидитными связями полностью защищенного второго модифицированного рибонуклеозида с получением циклизованного

соединения, которое сразу превращали в тиоэфир с помощью (Е)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3Н-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамида. Затем снимали защиту с 5'-гидроксильной группы второго рибонуклеозида, используя дихлоруксусную кислоту. Используя 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан-2-оксид в качестве реагента для реакции сочетания, Н-фосфонат в положении 2'-О первого рибонуклеозида подвергали взаимодействию с 5'-ОН второго рибонуклеозида с получением циклического продукта, который сразу превращали в тиоэфир с помощью 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-она. Для получения требуемого циклического динуклеотида дифосфотиоата 2G использовали обработку трет-бутиламином и метиламином, а также фторид-анионом в случае использования силильной защитной группы.

СХЕМА 2



Способы применения

Описанные в настоящей заявке соединения, имеющие терапевтическое применение, такие как соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и соединения общей формулы

(I") и соединения примеров 1-348, могут быть введены пациенту для индуцирования иммунного ответа, индуцирования продуцирования STING-зависимых цитокинов и/или индуцирования противоопухолевой активности. Термин "введение" и его варианты (например, "вводить" соединение) означает предоставление соединения индивидууму, нуждающемуся в лечении. Когда соединение предоставляется в комбинации с одним или более другими активными агентами (например, противовирусными агентами, пригодными для лечения ВИЧ инфекции, или противоопухолевыми агентами для лечения рака), "введение" и его варианты следует понимать, как включающие одновременное и последовательное предоставление соединения или соли и других агентов.

Описанные в настоящей заявке соединения являются агонистами STING и ингибиторами вирусной репликации. Эти соединения потенциально полезны для лечения заболеваний или расстройств, включая, без ограничения, нарушения клеточной пролиферации, такие как рак.

Нарушения клеточной пролиферации включают, без ограничения, рак. Примеры такого рака включают, без ограничения, острый лимфобластный лейкоз; острый миелоидный лейкоз; аденокарциному; СПИД-ассоциированную лимфому; СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования; рак ануса (анальный рак); астроцитому; рак желчного протока; рак мочевого пузыря; рак кости, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому; глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, церебральную астроцитому; опухоль головного мозга, церебральную астроцитому/злокачественную глиому; опухоль головного мозга, эпендимому; опухоль головного мозга, медуллобластому; опухоль головного мозга, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; опухоль головного мозга, глиому гипоталамического и зрительного пути; рак молочной железы; бронхиальные аденомы/карциноиды; карциноидную опухоль; карциноидную опухоль, желудочно-кишечный тракт; карциному, аденокарциному, клетка островка; лимфому центральной нервной системы, первичную; церебральную

астроцитому/злокачественную глиому; рак шейки матки; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелоидный лейкоз; хронические миелопролиферативные расстройства; светлоклеточную саркому в области сухожилий; рак толстой кишки; колоректальный рак; кожную Т-клеточную лимфому; рак эндометрия; эпендимому; эпителиальный рак, яичник; рак пищевода; рак пищевода; семейство опухолей Юинга; экстракраниальную опухоль зародышевых клеток; экстрагепатический рак желчного протока; рак глаза, внутриглазную меланому; рак глаза, ретинобластому; рак желчного пузыря; рак желудка; карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта; опухоль из зародышевых клеток, внечерепную, у детей; опухоль из зародышевых клеток, экстрагонадную; опухоль из зародышевых клеток, овариальную; гестационную трофобластическую опухоль; глиому, ствол головного мозга у детей; глиому, гипоталамический и зрительный путь у детей; волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; гепатоцеллюлярный рак (печени); лимфому Ходжкина; гипофарингеальный рак; гликому гипоталамического и зрительного пути; внутриглазную меланому; карциному из клеток островков Лангерганса (эндокринная часть поджелудочной железы); саркому Капоши; рак почки; рак гортани; лейкоз, острый лимфобластный; лейкоз, острый миелоидный; лейкоз, хронический лимфоцитарный; лейкоз, хронический миелогенный; лейкоз, волосатоклеточный; рак губ и полости рта; рак печени; рак легких, немелкоклеточный; рак легких, мелкоклеточный; лимфобластный лейкоз; лимфому, связанную со СПИДом; лимфому, центральная нервная система (первичная); лимфому, кожную Т-клеточную; лимфому, Ходжкина; лимфому, Ходжкина во время беременности; лимфому, неходжкинскую; лимфому, первичную, центральная нервная система; макроглобулинемию, Вальденстрема; рак молочной железы; злокачественную мезотелиому; злокачественную тимому; медуллобластому у детей; меланому; меланому, внутриглазную; карциному из клеток Меркеля; мезотелиому, злокачественную; метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения; синдром множественных эндокринных неоплазий у детей; множественную миелому/плазмноклеточную опухоль; фунгоидный микоз;

миелодиспластические синдромы; миелогенный лейкоз, хронический; миелоидный лейкоз; миелому, множественную; миелопролиферативные расстройства, хронические; рак полости носа и параназального синуса; рак носоглотки; нейробластому; неходжкинскую лимфому; немелкоклеточный рак легких; рак полости рта; рак губ и полости рта; орофарингеальный рак; остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому костей; эпителиальный рак яичников; опухоль яичников из зародышевых клеток; опухоль яичников с низкой степенью злокачественности; рак поджелудочной железы; рак носа и параназального синуса; рак паращитовидной железы; рак полового члена; феохромоцитому; пинеальные и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; опухоль гипофиза; плазмоклеточную неоплазию/множественную миелому; плевропульмонарную бластому; беременность и рак молочной железы; беременность и лимфому Ходжкина; беременность и неходжкинскую лимфому; лимфому первичной центральной нервной системы; первичный рак печени; рак простаты; рак прямой кишки; рак почки; почечная лоханка и мочеточник, рак переходных клеток; ретинобластому; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; саркому, семейство опухолей Юинга; саркому, Капоши; саркому (остеосаркому)/злокачественную фиброзную гистиоцитому костей; саркому, мягкие ткани; синдром Сезари; рак кожи; рак кожи (меланому); карциному кожи, клетка Меркель; рак молочной железы; рак толстой кишки; саркому мягких тканей; плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатический; рак желудка; супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; Т-клеточную лимфому, кожную; рак яичек; тимому, злокачественную; рак щитовидной железы; рак переходных клеток почечной лоханки и мочеточника; трофобластическую опухоль, гестационную; мочеточник и почечная лоханка, рак переходных клеток; рак влагалища; глиому гипоталамического и зрительного пути; рак вульвы; макроглобулинемию Вальденстрема; и опухоль Вильмса.

В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак мозга, такой как астроцитарная опухоль (например, пилоцитарная астроцитома, субэпидимальная гигантоклеточная астроцитома, диффузная астроцитома, плеоморфная

ксантоастроцитомы, анапластическая астроцитомы, астроцитомы, гигантоклеточная глиобластома, глиобластома, вторичная глиобластома, первичная глиобластома у взрослых и педиатрическая первичная глиобластома); олигодендроглиальную опухоль (например, олигодендроглиому и анапластическую олигодендроглиому); олигоастроцитарную опухоль (например, олигоастроцитому и анапластическую олигоастроцитому); эпендимому (например, миксопапиллярную эпендимому и анапластическую эпендимому); медуллобластому; примитивную нейроэктодермальную опухоль, шванному, менингиому, атипичную менингиому, анапластическую менингиому; и аденомы гипофиза. В другом варианте осуществления рак мозга представляет собой глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому или супратенториальные первичные нейроэктодермальные опухоли (sPNET).

В другом варианте осуществления рак представляет собой лейкемию, такую как острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хроническую миелогенную лейкемию (CMML), миелопролиферативное новообразование (MPN), пост-MPN AML, пост-MDS AML, del(5q)-ассоциированный MDS высокого риска или AML, хронический миелогенный лейкоз в бластной фазе, ангиоиммунобластную лимфому и острый лимфобластный лейкоз.

В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак кожи, включая меланому. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки или рак легких. В другом варианте осуществления рак представляет собой саркому, включая центральную хондросаркому, центральную и периостальную хондрому и фибросаркому. В другом варианте осуществления рак представляет собой холангиокарциному.

Используемый здесь термин "лечение" относится ко всем процессам, которые могут представлять собой замедление, прерывание, арест, контроль или остановку прогрессирования описанного в настоящей заявке заболевания или расстройства. Термины не обязательно указывают на полное устранение всех симптомов заболевания или расстройства.

Термин "введение" в организм соединения следует понимать как включающий предоставление субъекту описанного в настоящей заявке соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства и композиций вышеперечисленного.

Количество соединения, вводимого субъекту, представляет собой количество, достаточное для индуцирования иммунного ответа и/или индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у субъекта. В одном из вариантов осуществления количество соединения может быть "эффективным количеством" или "терапевтически эффективным количеством", где указанное соединение вводят в количестве, которое будет вызывать, соответственно, биологический или медицинский (т.е. предназначенный для лечения) ответ на уровне ткани, на системном уровне у животного или человека, получение которого добивается исследователь, ветеринар, врач или клиницист. Эффективное количество необязательно определяется с учетом вопросов токсичности и безопасности, связанных с введением соединения.

Эффективное количество соединения может меняться в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, с учетом активности, эффективности и/или периода полувыведения соединения); выбранного пути введения; состояния, подлежащего лечению; тяжести состояния, подлежащего лечению; возраста, размера, веса и физического состояния подлежащего лечению субъекта; истории болезни подлежащей лечению; продолжительности лечения; характера параллельной терапии; требуемого терапевтического эффекта; и аналогичных факторов, и обычно может быть определено квалифицированным специалистом.

Описанные в настоящей заявке соединения можно вводить любым подходящим способом, включая пероральное и парентеральное введение. Парентеральное введение обычно осуществляют путем инъекции или инфузии, что включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию.

Описанные в настоящей заявке соединения можно вводить один раз или в соответствии с режимом дозирования, при котором несколько доз вводят через различные промежутки времени в

течение определенного периода времени. Например, дозы можно вводить один, два, три или четыре раза в день. Дозы можно вводить до тех пор, пока не будет достигнут требуемый терапевтический эффект или в течение неограниченного промежутка времени для сохранения желаемого терапевтического эффекта. Подходящие схемы дозирования для раскрытого в настоящей заявке соединения зависят от фармакокинетических свойств этого соединения, таких как абсорбция, распределение и период полувыведения, которые могут быть определены специалистом в данной области. Кроме того, подходящие режимы дозирования, включая продолжительность таких режимов, для введения описанных в настоящей заявке соединений зависят от заболевания или состояния, подлежащего лечению, тяжести заболевания или состояния, возраста и физического состояния подлежащего лечению субъекта, истории болезни подлежащего лечению субъекта, характера параллельной терапии, требуемого терапевтического эффекта и подобных факторов в пределах знаний и опыта квалифицированного специалиста. Специалистам в данной области техники будет понятно, что может возможен подбор подходящего режима дозирования с учетом реакции отдельного субъекта на режимы дозирования или с течением времени по мере изменения состояния отдельного субъекта. Типичные суточные дозы могут меняться в зависимости от конкретного выбранного способа введения.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения предоставляет способ лечения нарушения клеточной пролиферации, включающий введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') или соединения общей формулы (I''). В одном из вариантов осуществления нарушение клеточной пролиферации представляет собой рак.

В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак мозга, лейкемию, рак кожи, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, рак легких или саркому. В другом варианте осуществления рак выбирают из группы, состоящей

из глиомы, мультиформной глиобластомы, параганглиомы, супратенториальных первичных нейроэктодермальных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелогенного лейкоза, меланомы, рака молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, толстой кишки, легких, центральной хондросаркомы, центральной и периостальной хрящевых опухолей, фибросаркомы и холангиокарциномы.

В одном из вариантов осуществления раскрыто применение в терапии соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства. Соединение можно использовать в способе индуцирования иммунного ответа и/или индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I у субъекта, такого как млекопитающее, нуждающегося в таком ингибировании, включающем введение субъекту эффективного количества соединения.

В одном из вариантов осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') и/или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство для применения в потенциальном лечении для индуцирования иммунного ответа и/или индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I.

В одном из вариантов осуществления раскрыто применение соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства для изготовления лекарственного средства для лечения с целью индуцирования иммунного ответа и/или индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I. В одном из вариантов осуществления заболевание или расстройство, подлежащее лечению, представляет собой нарушение клеточной пролиферации. В другом варианте осуществления нарушение клеточной пролиферации представляет собой рак. В другом варианте осуществления рак

представляет собой рак мозга, лейкемию, рак кожи, груди, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, рак легких или саркому. В другом варианте осуществления рак представляет собой глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные первичные нейроэктодермальные опухоли, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, хроническую миелогенную лейкемию, меланому, рак молочной железы, простаты, щитовидной железы, толстой кишки, легких, центральную хондросаркому, центральную и периостальную хрящевые опухоли, фибросаркому и/или холангиокарциному.

Композиции

Используемый в настоящем описании термин "композиция" включает лекарственную форму, содержащую определенное соединение в определенном количестве, а также любую лекарственную форму, которую получают, прямо или опосредованно, из комбинации указанного соединения в определенном количестве. Такой термин включает лекарственную форму, содержащую соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') и/или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство и один или более фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Соответственно, композиции по настоящему изобретению включают любую композицию, полученную путем смешивания соединения по настоящему изобретению с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носители или наполнители совместимы с описанным в настоящей заявке соединением и с другими ингредиентами композиции.

С целью индуцирования иммунного ответа и/или индуцирования STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, соединения, необязательно в форме соли, гидрата, сольвата или пролекарства, можно вводить с помощью средств, которые обеспечивают контакт активного агента с участком воздействия этого агента. Они могут быть введены с помощью обычных средств, доступных для использования в сочетании с фармацевтическими веществами, либо в

виде отдельных терапевтических агентов, либо в комбинации терапевтических агентов. Они могут быть введены отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным, исходя из выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

В одном из вариантов осуществления раскрыта композиция, содержащая соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') и/или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Композиция может быть приготовлена и упакована в объемную форму, из которой может быть экстрагировано эффективное количество соединения по изобретению, а затем предоставлено субъекту, например, в виде порошка или сиропа. Альтернативно, композиция может быть приготовлена и упакована в виде стандартной лекарственной формы, в которой каждая физически дискретная единица содержит эффективное количество соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'').

Описанные в настоящей заявке соединения и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель (наполнители), как правило, должны быть составлены в лекарственную форму, адаптированную для введения субъекту согласно требуемому способу введения. Например, лекарственные формы включают формы, адаптированные для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и крахмальные капсулы; и (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для приготовления раствора. Подходящие фармацевтически приемлемые носители или наполнители меняются в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом определенной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности облегчать

получение однородных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности облегчать перенос или транспортировку описанного в настоящей заявке соединения после введения субъекту из одного органа или части тела в другой орган или другую часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые носители или наполнители могут быть выбраны с учетом их способности улучшать соблюдение пациентом режима лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают следующие типы наполнителей: разбавители, лубриканты, связующие вещества, разрыхлители, наполнители, глиданты, гранулирующие агенты, агенты для нанесения покрытия, смачивающие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, вкусовые добавки, вещества, корректирующие вкус лекарственного средства, красители, антикомкователи, увлажняющие агенты, хелатирующие агенты, пластификаторы, повышающие вязкость агенты, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты.

Специалист в данной области обладает знаниями и навыками в данной области для выбора подходящих фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей в соответствующих количествах для использования в настоящем изобретении. Кроме того, имеется ряд ресурсов, доступных квалифицированному специалисту, в которых описаны фармацевтически приемлемые носители и наполнители и которые могут быть полезными при выборе подходящих фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Композиции по настоящему изобретению получают методами и

способами, известными специалистам в данной области. Некоторые методы, обычно используемые в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к твердой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, содержащая эффективное количество соединения по изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители и наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать связующее. Подходящие связующие включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал) желатин, аравийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать дезинтегрант. Подходящие дезинтегранты включают кросповидон, натрийкрахмалгликолят, кроскармелозу, альгиновую кислоту и натрийкарбоксиметилцеллюлозу. Твердая дозированная форма для перорального введения может дополнительно содержать лубрикант. Подходящие лубриканты включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

Если необходимо, составы для дозированных форм для перорального введения могут быть микрокапсулированы. Композиция также может быть приготовлена для пролонгированного или замедленного высвобождения, например, путем покрытия или заливки материала в виде частиц полимерами, воском и т.п.

Описанные в настоящей заявке соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол,

полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по изобретению могут быть связаны с классом биodeградируемых полимеров, применяемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианакрилатами и поперечно-связанными или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к жидкой лекарственной форме для перорального введения. Жидкости для перорального введения, такие как раствор, сиропы и эликсиры, могут быть получены в единичной дозированной форме, такой что данное количество содержит заданное количество описанного в настоящей заявке соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения по изобретению в ароматизированном подходящим образом водном растворе; в то время как эликсиры готовят путем использования нетоксичного алкогольного носителя. Суспензии могут быть составлены путем диспергирования описанного в настоящей заявке соединения в нетоксичной несущей среде. Также могут быть добавлены солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и эфиры полиоксиэтиленсорбитола, консерванты, вкусовые добавки, такие как масло перечной мяты или другие натуральные подсластители или сахарин или другие искусственные подсластители и т.п.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к композициям для парентерального введения. Композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, благодаря которым композиция становится изотоничной крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут быть представлены в контейнерах с единичной дозой или несколькими дозами, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном

(лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Комбинации

Соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') и/или соединения общей формулы (I'') или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства могут быть введены в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В вариантах осуществления одно или более соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') или соединений общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство и один или более дополнительных терапевтических агентов могут вводиться совместно. Дополнительный терапевтический агент(агенты) можно вводить в виде единичной дозированной формы с соединением общей формулы (I), соединением общей формулы (I') или соединением общей формулы (I'') или фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или пролекарством, или дополнительный терапевтический агент(агенты) можно вводить в виде дозированной формы(форм) отдельно от дозированной формы, содержащей соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство. Дополнительный терапевтический агент(агенты) может представлять собой один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений-агонистов STING, противовирусных соединений, антигенов, адъювантов, противораковых агентов, антагонистов сигнальных путей CTLA-4, LAG-3 и PD-1, липидов, пептидов, цитотоксических агентов, химиотерапевтических агентов, линий иммуномодуляторных клеток, ингибиторов контрольных точек, ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов Smoothed, алкилирующих агентов, противоопухолевых антибиотиков, антиметаболитов, ретиноидов и иммуномодулирующих

агентов, включая, без ограничения, противораковые вакцины. Следует понимать, что описания вышеуказанных дополнительных терапевтических агентов могут быть перекрывающимися. Следует также понимать, что комбинации методов лечения предназначены для оптимизации, а также то, что наилучшая комбинация для использования соединений общей формулы (I), соединений общей формулы (I') или соединений общей формулы (I'') и одного или более дополнительных терапевтических агентов будут определяться, исходя из потребностей отдельного пациента.

Раскрытое в настоящей заявке соединение может быть использовано в комбинации с одним или более другими активными агентами, включая, без ограничения, другие противораковые агенты, которые используются для профилактики, лечения, контроля, улучшения или снижения риска развития конкретного заболевания или состояния (например, нарушения клеточной пролиферации). В одном из вариантов осуществления раскрытое в настоящей заявке соединение объединяют с одним или более другими противораковыми агентами для применения для профилактики, лечения, улучшения контроля или снижения риска развития конкретного заболевания или состояния, для которого пригодны раскрытые в настоящей заявке соединения. Такие другие активные агенты можно вводить способом и в количестве, обычно используемом для этих агентов, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению.

Когда раскрытое в настоящей заявке соединение используется одновременно с одним или более другими активными агентами, предполагается композиция, содержащая такие другие активные агенты дополнительно к раскрытому в настоящей заявке соединению. Соответственно, композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые также содержат один или более других активных ингредиентов, в дополнение к раскрытому в настоящей заявке соединению. Раскрытое в настоящей заявке соединение может быть введено либо одновременно, либо до или после одного или более других терапевтических агентов. Раскрытое в настоящей заявке соединение может быть введено отдельно таким же или

другим способом введения или вместе в одной и той же фармацевтической композиции, что и другой агент(агенты).

Продукты, предоставляемые в виде комбинаций, могут включать композицию, содержащую соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство вместе с одним или более другими активными агентами в одной и той же фармацевтической композиции, или могут включать композицию, содержащую соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, и композицию, содержащую один или более других терапевтических агентов, в форме отдельных единиц, например в виде набора или в любой форме, разработанной для отдельного введения либо параллельно, либо согласно независимым графикам дозирования.

Весовое соотношение раскрытого в настоящей заявке соединения со вторым активным агентом может варьировать и зависеть от эффективной дозы каждого агента. Как правило, используется эффективная доза каждого из них. Комбинации описанного в настоящей заявке соединения и других активных агентов, как правило, также находятся в вышеуказанном диапазоне, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого активного агента. В таких комбинациях раскрытые в настоящей заявке соединения и другие активные агенты можно вводить отдельно или вместе. Кроме того, введение одного элемента можно осуществлять до, одновременно или после введения другого агента(агентов).

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I'') или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство и по меньшей мере один другой терапевтический агент в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном

из вариантов осуществления терапия представляет собой лечение нарушения клеточной пролиферации, такого как рак.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство. В одном из вариантов осуществления набор содержит средство для отдельного хранения указанных композиций, такое как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению может быть использован для введения различных дозированных форм для, например, перорального и парентерального введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для обеспечения соответствия, набор по изобретению обычно содержит инструкции по введению.

Также предоставлено применение соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') или соединения общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства для лечения нарушения клеточной пролиферации, где лекарственное средство приготовлено для введения с другим активным агентом. Настоящее изобретение также относится к применению другого активного агента для лечения нарушения клеточной пролиферации, где лекарственное средство вводят с соединением общей формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), соединения общей формулы (I') или соединения общей формулы (I'') или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства для лечения нарушения клеточной пролиферации, при котором пациент ранее (например, в пределах 24 часов) получал лечение другим активным агентом. Настоящее изобретение также относится к применению другого

терапевтического агента для лечения нарушения клеточной пролиферации, при котором пациент ранее (например, в пределах 24 часов) принимал соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (I') или соединение общей формулы (I''), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство. Второй агент может быть применен через неделю, несколько недель, месяц или несколько месяцев после введения описанного в настоящей заявке соединения.

Соединения-агонисты STING, которые могут быть использованы в комбинации с раскрытыми в настоящей заявке соединениями общей формулы (I), соединениями общей формулы (I') и соединениями общей формулы (I''), включают, без ограничения, циклические динуклеотидные соединения.

Противовирусные соединения, которые могут быть использованы в комбинации с раскрытыми в настоящей заявке соединениями общей формулы (I), соединениями общей формулы (I') и соединениями общей формулы (I''), включают ингибиторы вируса гепатита В (HBV), ингибиторы протеазы вируса гепатита С (HCV), ингибиторы полимеразы HCV, ингибиторы NS4A HCV, ингибиторы NS5A HCV, ингибиторы NS5b HCV и ингибиторы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Антигены и адъюванты, которые могут быть использованы в комбинации с раскрытыми в настоящей заявке соединениями общей формулы (I), соединениями общей формулы (I') и соединениями общей формулы (I''), включают костимулирующую молекулу B7, интерлейкин-2, интерферон- γ , GM-CSF, CTLA-4, OX-40/OX-40 лиганд, CD40/CD40 лиганд, сарграмостим, левамизол, вирус коровьей оспы, Bacille Calmette-Guerin (BCG), липосомы, квасцы, полный или неполный адъювант Фрейнда, детоксифицированные эндотоксины, минеральные масла, поверхностно-активные вещества, такие как липолецитин, полиолы Pluronic, полианионы, пептиды и масляные или углеводородные эмульсии. Адъюванты, такие как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, могут быть добавлены для повышения способности вакцины запускать, усиливать или продлевать иммунный ответ. Потенциальными адъювантами также являются дополнительные

материалы, такие как цитокины, хемокины и последовательности бактериальных нуклеиновых кислот, такие как CpG, агонист toll-подобного рецептора (TLR) 9, а также другие агонисты TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR9, включая липопротеин, LPS, монофосфорил-липид А, липотейхоевую кислоту, имиквимод, резиквимод, а также агонисты индуцируемого ретиноевой кислотой гена I (RIG-I), такие как поли I:C, используемые отдельно или в комбинации с описанными композициями.

Пути CTLA-4 и PD-1 являются важными отрицательными регуляторами иммунного ответа. Активированные Т-клетки активируют CTLA-4, который связывается с антиген-презентирующими клетками и ингибирует стимуляцию Т-клеток, экспрессию гена IL-2 и пролиферацию Т-клеток; эти противоопухолевые эффекты наблюдались в мышинных моделях рака толстой кишки, метастатического рака предстательной железы и метастатической меланомы. PD-1 связывается с активными Т-клетками и подавляет активацию Т-клеток; антагонисты PD-1 также продемонстрировали противоопухолевые эффекты. Антагонисты CTLA-4 и PD-1, которые могут быть использованы в комбинации с описанными в настоящей заявке соединениями общей формулы (I), включают ипилиумаб, тремелиумаб, ниволумаб, пембролизумаб, ST-011, AMP-224 и MDX-1106.

"Антагонист PD-1" или "Антагонист пути PD-1" означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая блокирует связывание PD-L1, экспрессируемого в раковой клетке с PD-1, экспрессируемым в иммунной клетке (Т-клетке, В-клетке или НКТ-клетке), и предпочтительно также блокирует связывание PD-L2, экспрессируемого в раковой клетке, с PD-1, экспрессируемым иммунной клеткой. Альтернативные названия или синонимы для PD-1 и его лигандов включают: для PD-1 - PDCD1, PD1, CD279 и SLEB2; для PD-L1 - PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 и B7-H; и для PD-L2 - PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc и CD273. В любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, относящихся к лечению человека, антагонист PD-1 блокирует связывание человеческого PD-L1 с человеческим PD-1 и,

предпочтительно, блокирует связывание как PD-L1, так и PD-L2 с человеческим PD-1. Аминокислотные последовательности человеческого PD-1 можно найти в NCBI для локуса под номером NP_005009. Аминокислотные последовательности PD-L1 и PD-L2 человека можно найти в NCBI для локусов под номерами NP_054862 и NP_079515, соответственно.

Антагонисты PD-1, которые могут быть использованы в любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают моноклональное антитело (mAb) или его антиген-связывающий фрагмент, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и, предпочтительно, специфически связывается с человеческими PD-1 или PD-L1. mAb может быть человеческим антителом, гуманизированным антителом или химерным антителом и может включать константную область человека. В некоторых вариантах осуществления константную область человека выбирают из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и в предпочтительных вариантах константная область человека представляет собой константную область IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антиген-связывающий фрагмент выбирают из группы, состоящей из фрагментов Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv и Fv.

Примеры mAb, которые связываются с человеческим PD-1 и которые могут быть использованы в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, описаны в патентах США US7488802, US7521051, US8008449, US8354509 и US8168757, международных заявках PCT WO2004/004771, WO2004/072286 и WO2004/056875 и публикации заявки на патент США № US1011/0271358.

Примеры mAb, которые связываются с PD-L1 человека и которые могут быть использованы в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, описаны в международных заявках на патент PCT WO2013/019906 и WO2010/077634 A1 и в патенте США №8383796; специфические mAb против человеческого PD-L1, используемые в качестве антагониста PD-1 в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают MPDL3280A, BMS-936559,

MEDI4736, MSB0010718C и антитело, которое содержит переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO:24 и SEQ ID NO:21, соответственно, WO 0201/019906.

Другие антагонисты PD-1, которые могут быть использованы в любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают молекулу иммунной адгезии, которая специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и предпочтительно специфически связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, слитый белок, содержащий внеклеточную или связывающую PD-1 часть PD-L1 или PD-L2, слитый с константной областью, такой как Fc-область молекулы иммуноглобулина. Примеры молекул иммунной адгезии, которые специфически связываются с PD-1, описаны в публикациях международных заявок PCT WO02010/027827 и WO2011/066342. Специфические слитые белки, которые можно использовать в качестве антагониста PD-1 в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают AMP-224 (также известный как B7-DCIg), который представляет собой слитый белок PD-L2-Fc и связывается с PD-1 человека.

Примеры цитотоксических агентов, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями общей формулы (I), соединениями общей формулы (I') и соединениями общей формулы (I'') или фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или пролекарствами, описанными в настоящей заявке, включают, без ограничения, триоксид мышьяка (продаваемый под торговым наименованием Тризенокс®), аспарагиназу (также известную как L-аспарагиназа и L-аспарагиназа Erwinia, продаваемые под торговыми наименованиями Элспар® и Кидролаз®).

Химиотерапевтические агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями общей формулы (I), соединениями общей формулы (I') и соединениями общей формулы (I'') или фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или пролекарствами, описанными в настоящей заявке, включают абиратерона ацетат, алтретамин, ангидровинбластин, ауристати́н, бексаротен, бикалутамид, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-

фтор-4-метоксифенил) бензолсульфонамид, блеомицин, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-пролил-L-пролин-трет-бутиламид, кахектин, цемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамид, 3',4'-дидегидро-4'-деокси-8'-норвин-калейкобластин, доцетаксол, доксетаксел, циклофосфамид, карбоплатин, кармустин, цисплатин, криптофицин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, даунорубицин, децитабин, доластатин, доксорубицин (адриамицин), этопозид, 5-фторурацил, финастерид, флутамид, гидроксимочевина и гидроксиретананы, ифосфамид, лиарозол, лонидамин, ломустин (CC NU), MDV3100, мехлорэтамин (азотная горчица), мелфалан, мивобулин изетионат, ризоксин, сертенеф, стрептозоцин, митомицин, метотрексат, таксаны, нилутамид, ниволумаб, онапристон, паклитаксел, пембролизумаб, преднимустин, прокарбазин, RPR109881, страмустина фосфат, тамоксифен, тазонермин, таксол, третиноин, винбластин, винкристин, виндезина сульфат и винфлунин.

Примеры ингибиторов рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) включают, без ограничения, бевацизумаб (продаваемый под торговой маркой Авастин компании Genentech/Roche), акситиниб (описанный в публикации международной заявки РСТ W001/002369), Бриваниб Аланинат ((S)-(R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-6-илокси) пропан-2-ил)-2-аминопропаноат, также известный как BMS-582664), мотесаниб (N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации международной заявки РСТ W002/068470), пасиреотид (также известный как SO 230 и описанный в публикации международной заявке РСТ W002/010192) и сорафениб (продаваемый под торговым наименованием Нексавар).

Примеры ингибиторов топоизомеразы II включают, без ограничения, этопозид (также известный как VP-16 и этопозидфосфат, продаваемый под торговыми названиями Топозар, Вепезид и Этопофос) и тенипозид (также известный как VM-26, продаваемый под торговым наименованием Вумон).

Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, 5-азацитидин (продаваемый под торговым наименованием Вайдаза),

децитабин (продаваемый под торговым наименованием Декоген), темозоломид (продаваемый под торговыми названиями Темодар и Темодал компании Schering-Plough/Merck), дактиномицин (также известный как актиномицин-D и продаваемый под торговым наименованием Космеген), мелфалан (также известный как L-РАМ, L-сарколизин и фенилаланиновая горчица, продаваемый под торговым наименованием Алкеран), альтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), продаваемый под торговым наименованием Гексален), кармустин (продаваемый под торговым наименованием ВСNU), бендамустин (продаваемый под торговым наименованием Треанда), бусульфан (продаваемый под торговыми наименованиями Бусульфекс® и Милеран®), карбоплатин (продаваемый под торговым наименованием Параплатин®), ломустин (также известный как ССNU, продаваемый под торговым наименованием СиИНУ®), цисплатин (также известный как CDDP, продаваемый под торговыми наименованиями Платинол® и Платинол®-AQ), хлорамбуцил (продаваемый под торговым наименованием Лейкеран®), циклофосфамид (продаваемый под торговыми наименованиями Цитоксан® и Неосар®), дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, продаваемый под торговым наименованием DTIC-DOME®), альтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), продаваемый под торговым наименованием Гексален®), ифосфамид (продаваемый под торговым наименованием IFEX®), прокарбазин (продаваемый под торговым наименованием Матулан®), мехлорэтамин (также известный как азотная горчица, месил и хлорметамин гидрохлорид, продаваемый под торговым наименованием Мустарген®), стрептозоцин (продаваемый под торговым наименованием Заносар®), тиотепа (также известный как тиофосфамид, TESPA и TSPA, продаваемый под торговым наименованием Тиоплекс®).

Примеры противоопухолевых антибиотиков включают, без ограничения, доксорубицин (продаваемый под торговыми наименованиями Адриамицин® и Рубекс®), блеомицин (продаваемый под торговым наименованием Леноксан®), даунорубицин (также известный как гидрохлорид даунорубицина, дауномицин и

рубидомицин гидрохлорид, продаваемый под торговым наименованием Церубидин®), даунорубицин липосомальный (липосомальная форма даунорубицина цитрата, продаваемая под торговым наименованием Дауноксом®), митоксантрон (также известный как DNAD, продаваемый под торговым наименованием Новантрон®), эпирубицин (продаваемый под торговым наименованием Элленс™), идарубицин (продаваемый под торговым наименованием Идамицин®, Идамицин PFS®) и митомицином С (продаваемый под торговым наименованием Мутамицин®).

Примеры антиметаболитов включают, без ограничения, кларибин (2-хлордеоксиаденозин, продаваемый под торговым наименованием Леустатин®), 5-фторурацил (продаваемый под торговым наименованием Адруцил®), 6-тиогуанин (продаваемый под торговым наименованием Пуринетол®), пеметрексед (продаваемый под торговым наименованием Алимата®), цитарабин (также известный как арабинозилцитозин (Ara-C), продаваемый под торговым наименованием Цитозар-U®), липосомальный цитарабин (также известный как липосомальный Ara-C, продаваемый под торговым наименованием ДепоЦит™), децитабин (продаваемый под торговым наименованием Дакоген®), гидроксимочевина (продаваемая под торговыми наименованиями Гидреа®, Дроксия™ и Милоцел™), флударабин (продаваемый под торговым наименованием Флудара®), флоксуридин (продаваемый под торговым наименованием Фудр®), кладрибин (также известный как 2-хлордеоксиаденозин (2-CdA), продаваемый под торговым наименованием Леустатин™), метотрексат (также известный как аметоптерин, натрия метотрексат (MTX), продаваемый под торговыми наименованиями Ревматрекс® и Трексалл™) и пентостатин (продаваемый под торговым наименованием Нипент®).

Примеры ретиноидов включают, без ограничения, алитретиноин (продаваемый под торговым наименованием Панретин®), третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота, также известный как АТРА, продаваемый под торговым наименованием Весаноид®), изотретиноин (13-с/с-ретиноевая кислота, продаваемая под торговыми

наименованиями Аккутан®, Амнестим®, Кларавис®, Кларус®, Декутан®, Исотане®, Изотек®, Оратане®, Изотрет® и Сотрет®) и бексаротен (продаваемый под торговым наименованием Таргретин®)

Активность: Биохимический анализ конкурентного связывания [3H]cGAMP со STING

Отдельные соединения, раскрытые в приведенных в настоящем описании примерах, определены как агонисты STING по результатам связывания с белком STING с EC₅₀, равным 20 мкМ или менее, в биохимическом анализе конкурентного связывания [3H]cGAMP со STING и по результатам продуцирования интерферона с 20% или более индукцией люминесценции при 30 мкМ в секрети IFN-β в анализе с использованием клеток THP1.

Способность соединений связывать STING определяют количественно по способности конкурировать с обогащенным тритием лигандом cGAMP за связывание с мембраной с человеческими рецепторами STING в анализе связывания на фильтрах с радиоактивностью. В анализе связывания используют рецептор STING, полученный из клеточных мембран Hi-Five, сверхэкспрессирующих полноразмерный HAQ STING, приготовленный в местной лаборатории, и обогащенный тритием лиганд cGAMP, также очищенный в местной лаборатории.

Сокращения

¹ H-ЯМР	протонная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
¹⁹ F-ЯМР	¹⁹ F ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
³¹ P-ЯМР	³¹ P ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Å	ангстрем
A ^{Bz}	б-N-бензоиладенин
водн.	водный
Ar	аргон
АТР	аденозин-5'-трифосфат
Bz	бензоил

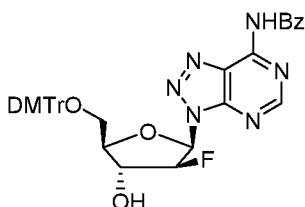
CD ₃ OD	метиловый спирт, обогащенный дейтерием; метанол, обогащенный дейтерием
CHCl ₃	трихлорметан
Ci	Кюри, нестандартная единица радиоактивности; 1Ки=3,7×10 ¹⁰ Бк, где Бк представляет собой беккерель, единица радиоактивности в системе СИ, эквивалентная 1 распад в секунду (dps)
CO ₂	диоксид углерода
д	дублет
д	день (дни)
D ₂ O	вода, обогащенная дейтерием
DCA	дихлоруксусная кислота
DCM,	дихлорметан
CH ₂ Cl ₂	
ддд	дублет дублетов дублетов
ддт	дублет дублетов триплетов
DDTT	(E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3H-1,2,4- дитиазол-5-ил) формамид
DMF	N,N-диметилформамид
DMOCP	2-хлор-5,5-диметил-1,3,2- диоксафосфоринан-2-оксид
DMSO	диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-диметокситритил
DMTrCl	4,4'-диметокситритилхлорид
дкв	дублет кватетов
EC ₅₀	половина максимальной эффективной концентрации лекарственного вещества, антитела или токсического вещества, которое индуцирует ответ посередине между исходным уровнем и максимумом после определенного времени воздействия
экв.	эквиваленты
ES	электронное распыление
Et	этил

Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ SiH	триэтилсилан
EtOAc	этилацетат
EtOH	этиловый спирт, этанол
г	грамм
GTP	гуанозин-5'-трифосфат
ч	час
H ₂ O	вода
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота, цвиттерионный органический химический забуферивающий агент
гепт	гептет
Hex	гексаны
HF-Pyr	комплекс фтористого водорода с пиридином
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
ITP	Инозин-5'-трифосфат
J	ЯМР постоянная взаимодействия
ЖХ-МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
м	мультиплет
М	молярный, молей на литр
мКю	милликюри
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeNH ₂	метиламин
мг	миллиграмм
MgCl ₂	хлорид магния
МГц	мегагерц
мин	минута (минуты)
мл	миллилитр
мМ	миллимолей на литр
ммол	миллимоль
МОІ	множественность заражения

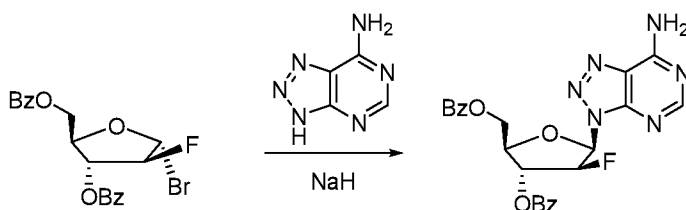
MPLC	жидкостная давления	хроматография	среднего
MTBE	метил-трет-бутиловый бутил-метиловый	эфир,	третичный
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия		
NaCl	хлорид натрия		
NaHCO ₃	бикарбонат натрия		
NaHSO ₃	бисульфат натрия		
NaOH	гидроксид натрия		
нг	нанограмм (нанограммы)		
NH ₄ HCO ₃	бикарбонат аммония		
NH ₄ OH	гидроксид аммония		
нл	нанолистр		
нм	нанометр		
нМ	наномолярный		
P ₂ O ₅	пентоксид фосфора		
Py	пиридин		
кв.	квартет		
об/мин	оборотов в минуту		
RT, rt	комнатная температура, 25°C	приблизительно	
с	синглет		
нас.	насыщенный		
т	триплет		
TBS	t-бутилдиметилсилил		
TMA	триметиламин		
TEA, Et ₃ N	триэтиламин		
TFA	трифторуксусная кислота		
TLC	тонкослойная хроматография		
TMSCl	триметилсилилхлорид		
T _R	время удерживания		
TrisCl	трис (гидроксиметил) аминометан хлорид		
об/об	объем/объем		
λ _{em}	длина волны излучения		
λ _{ex}	длина волны возбуждения		

МКГ	микрограмм
МКЛ	микролитр
МКМ	микромольный

Получение 1: **N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид**



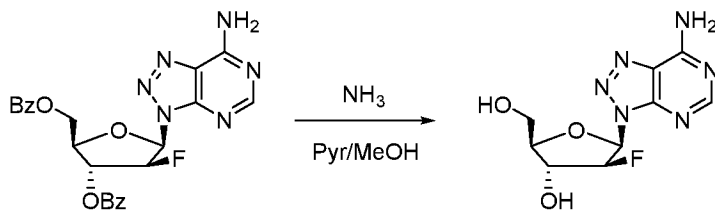
Этап 1: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-илбензоат



К смеси 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-амина (2,36 г, 17,4 ммол) в NMP (50 мл) добавляли NaH (60%, 0,744 г, 18,6 ммол). Смесь интенсивно перемешивали, и через 1 час полностью прекратилось образование пузырей. Эту смесь добавляли одной порцией к ((2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-бром-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоату (чистый, 5,25 г, 12,4 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. На ЖХ-МС наблюдали несколько пиков с требуемой массой ($m/e=479$). В реакционную смесь добавляли EtOAc (70 мл) и воду (70 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали полунасыщенным соевым раствором (3×10 мл) и соевым раствором (1×10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали элюированием из колонки на силикагеле смесью 0-50% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 479,3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,49-7,42 (м, 2H), 6,97 (дд, $J=6,5, 3,1$ Гц, 1H), 6,49 (дт,

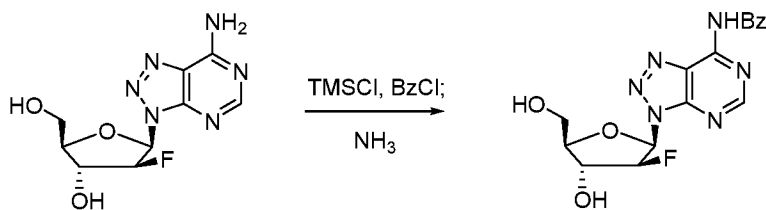
$J=17,6, 6,9$ Гц, 1H), 6,16 (дт, $J=56, 6,6$ Гц, 1H), 4,76-4,62 (м, 3H).

Этап 2: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол



К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ибензоата (2,00 г, 4,18 ммол) в пиридине (10 мл) добавляли NH_3 в MeOH (7N, 20 мл, 140 ммол). Смесь перемешивали в течение 48 часов. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС ($m/e=271$). Полученный продукт концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 271,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,54 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,73 (дд, $J=6,5, 2,6$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,51 (ддд, $J=5,3, 7,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,93 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,77-3,61 (м, 2H).

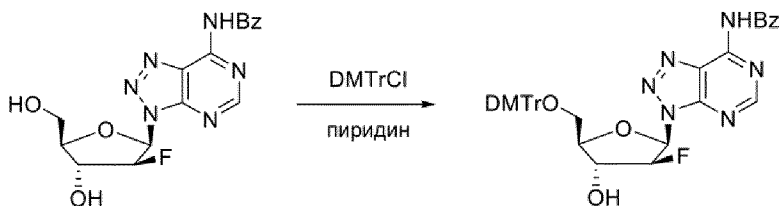
Этап 3: N-(3-((2R,3S,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (1,34 г, 4,96 ммол) в пиридине (30 мл) при 0°C добавляли TMSCl (1,46 мл, 11,4 ммол). Раствор нагревали до rt и перемешивали в течение 1 часа. Затем его снова охлаждали до 0°C , и к нему по каплям добавляли BzCl (0,921 мл, 7,93 ммол). Реакционную смесь медленно нагревали до rt в течение 2 часов. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС ($m/e=375, 479$). Добавляли воду (3 мл).

Раствор охлаждали до 0°C, и добавляли NH₃ в MeOH (7N, 2,8 мл, 20 ммол). Через 1 час реакционную смесь концентрировали. Очистку выполняли методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 375,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11,95 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,59 (т, J=5,3, 6,8 Гц, 1H), 4,90 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,82 (дкв, J=19,8, 7,0 Гц, 1H), 3,92 (тд, J=7,6, 2,9 Гц, 1H), 3,75 (ддд, J=12,1, 5,6, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (дт, J=12,0, 6,6 Гц, 1H).

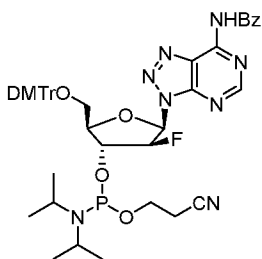
Этап 4: N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



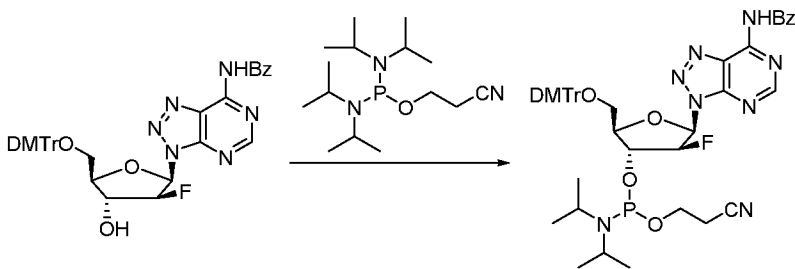
К раствору N-(3-((2R,3S,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид (1,25 г, 3,34 ммол) в пиридине (15 мл) при 0°C добавляли DMTrCl (1,58 г, 4,68 ммол). Раствор перемешивали при rt в течение 1 часа. На ЖХ-МС наблюдали пик с требуемой массой (m/e=677). После частичной концентрации (до 5 мл) добавляли EtOAc (20 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-60% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 675,5 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,13-8,07 (м, 2H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 6H), 6,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 2H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,07 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,62 (дт, J=5,3, 7,0 Гц, 1H), 4,91-4,79

(м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,44 (дд, $J=10,4, 8,0$ Гц, 1H), 3,21 (дд, $J=10,3, 2,4$ Гц, 1H).

Получение 2: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит



Этап 1: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит



К

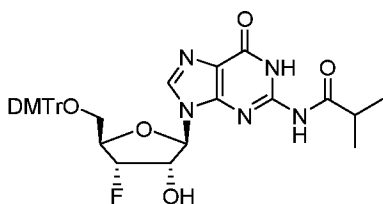
раствору

3-

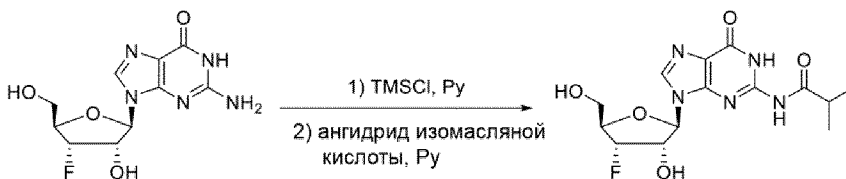
((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (8,02 г, 26,6 ммол) в АСN (90 мл) при rt добавляли пиридин-1-иума 2,2,2-трифторацетат (3,85 г, 19,95 ммол) и раствор N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид (9 г, 13,30 ммол) в АСN (90 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем ее концентрировали, и осадок растворяли в CH_2Cl_2 (1000 мл), промывали водн. NaHCO_3 (1%, 2×300 мл), водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (С18) элюированием смесью 0-95% АСN в воде с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 877,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,01 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,66 (дт, $J=42,3, 7,5$ Гц, 3H), 7,32 (тд

$J=7,2, 6,6, 2,9$ Гц, 2H), 7,22-7,00 (м, 9H), 6,83-6,63 (м, 4H), 5,86 (ддт, $J=52,8, 17,6, 6,9$ Гц, 1H), 5,16 (тд, $J=17,7, 17,2, 8,8$ Гц, 1H), 3,78-3,63 (м, 7H), 3,59-3,35 (м, 5H), 2,74 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,63 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 1,23-0,99 (м, 10H), 0,91 (д, $J=6,7$ Гц, 2H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 150,26, 149,60 (2 с, 1P).

Получение 3. **N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד**



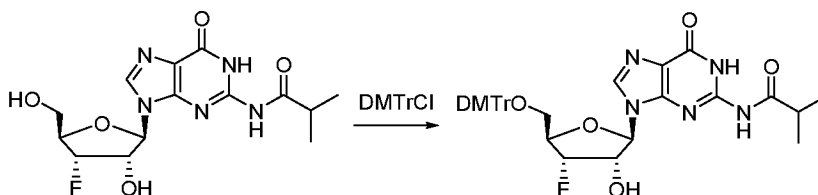
Этап 1: **N-(9-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד**



К суспензии 2-амино-9-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Carbosynth, кат. № ND10826, 1,50 г, 5,26 ммол) в пиридине (30 мл) при 0-5°C добавляли TMSCl (2,86 г, 26,3 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (2,50 г, 15,8 ммол) и снова перемешивали в течение 2 часов. Затем добавляли MeOH (5,3 мл). Спустя 5 мин по каплям добавляли NH_4OH (10,5 мл) и продолжали перемешивать в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и добавляли MeOH (2 мл) в CH_2Cl_2 (18 мл) до выпадения осадка. Нерастворимые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией смесью 2-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,11

(с, 1H), 11,68 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 5,98 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,24 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,14 (д, $J=4,1$ Гц, 0,5H), 5,01 (д, $J=4,2$ Гц, 0,5H), 4,87-4,69 (м, 1H), 4,26 (т, $J=4,4$ Гц, 0,5H), 4,19 (т, $J=4,4$ Гц, 0,5H), 3,61 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,77 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,13 (д, $J=6,7$ Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -197,5 (с).

Этап 2: N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד

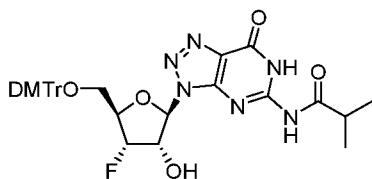


Осуществляли совместное испарение N-(9-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (1,30 г, 3,66 ммол) и пиридина (3×10 мл) и снова растворяли в пиридине (26 мл). К раствору при 0-5°C добавляли DMTrCl (1,36 г, 4,02 ммол). Затем перемешивали при rt в течение 3 часов, после чего концентрировали. Добавляли CH_2Cl_2 (40 мл, с 1% Et_3N), промывали нас. водн. NaHCO_3 (15 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический раствор сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле смесью 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 (1% Et_3N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 656,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,10 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 7H), 6,89-6,78 (м, 4H), 6,08 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,23 (дд, $J=4,1$, 1,8 Гц, 0H), 5,10 (д, $J=4,4$ Гц, 0H), 4,96 (дкв, $J=22,4$, 5,9 Гц, 1H), 4,30 (дт, $J=26,1$, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (д, $J=1,1$ Гц, 6H), 3,39 (дд, $J=10,6$, 5,7 Гц, 1H), 3,22 (дд, $J=10,6$, 3,8 Гц, 1H), 2,76 (п, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,13 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -198,1 (с, 1F).

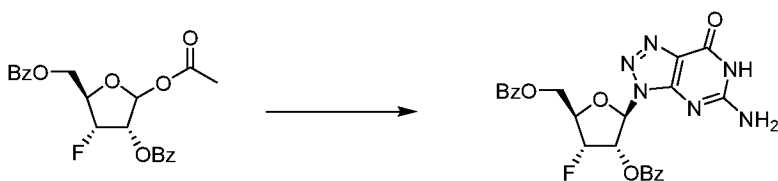
Продукт Получения 3 необязательно может быть обработан согласно процедуре, описанной на этапах 4 и 5 Приготовления 22

(ниже) с получением (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфата. ЖХ-МС (ES, m/z): 720 [M-H]⁻.

Получение 4: N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутираמיד

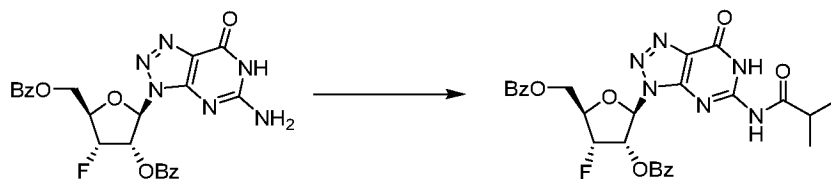


Этап 1: ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(5-амино-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



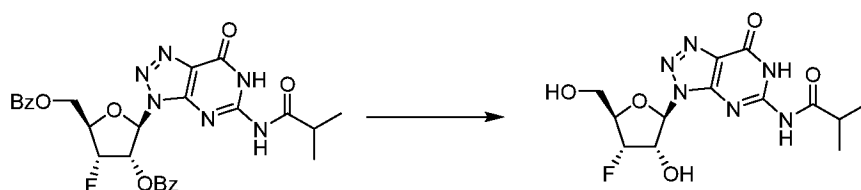
К суспензии 8-азагуанина (5,14 г, 33,8 ммол) в безводном CH₃CN (100 мл) при rt по каплям добавляли (E)-триметилсилил N-(триметилсилил)ацетимидат (16,53 мл, 67,6 ммол), затем смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до rt, и добавляли раствор ((2R, 3R, 4S)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (6,8 г, 16,90 ммол) в безводном CH₃CN (20 мл), после чего по каплям добавляли хлорид олова (IV) (67,6 мл, 67,6 ммол). Гомогенный раствор перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до rt и концентрировали. Осадок растворяли в EtOAc (1000 мл) и нейтрализовали, выливая ее в нас. водн. NaHCO₃ (500 мл). Органический слой отделяли, и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×500 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×700 мл), солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 495,3 [M+H]⁺.

Этап 2: ((2R,3R,4S,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил) тетрагидрофуран-2-ил) метилбензоат



К раствору ((2R,3R,4S,5R)-5-(5-амино-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (8 г, 16,18 ммол) из Этапа 1 в безводном DMA (40 мл) при rt по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (4,02 мл, 24,27 ммол). Смесь перемешивали при 140°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали и разбавляли EtOAc (600 мл), промывали нас. водн. NH₄Cl (4×500 мл), соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом MPLC (220 г силикагеля, элюирование в градиенте 100% гексанов - 100% этилацетата) с получением ((2R,3R,4S,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил) тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата. ЖХ-МС (ES, m/z): 565,3 [M+H]⁺.

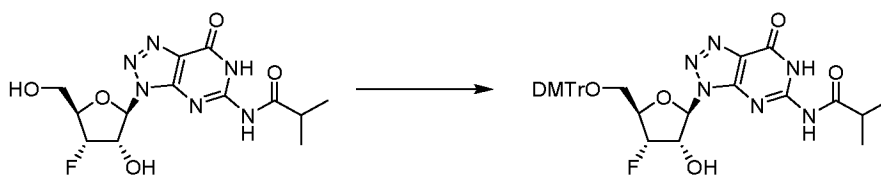
Этап 3: N-(3-((2R,3S,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил) изобутирамид



К раствору ((2R,3R,4S,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил) тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (6 г, 10,63 ммол) в THF (20 мл), CH₃OH (16 мл) и воды (4 мл) при 0°C добавляли 5N водный NaOH (4,89 мл, 24,45 ммол) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтализовали муравьиной кислотой (1,223 мл, 31,9 ммол). Растворитель удаляли, и осадок очищали с помощью MPLC (120 г, силикагель, элюирование в

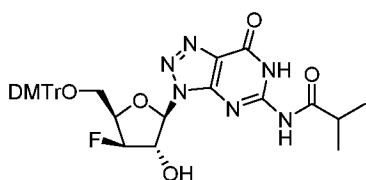
градиенте 100% CH_2Cl_2 -20% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамида. ЖХ-МС (ES, m/z): 357,2 [M+H]⁺.

Этап 4: N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамид



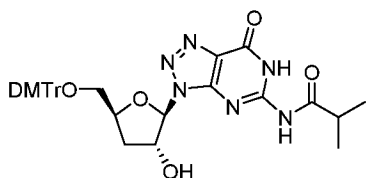
К раствору N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамида (3 г, 8,42 ммол) в безводном пиридине (40 мл) при 0°C добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (3,42 г, 10,10 ммол). Водяную баню убрали, и реакционную смесь оставляли нагреваться до RT и перемешивали в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (400 мл), промывали нас. водн. NaHCO_3 (100 мл), водой (3×100 мл), соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом MPLC (120 г силикагеля, элюирование в градиенте 100% CH_2Cl_2 -15% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{CH}_2$ с получением N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамида. ЖХ-МС (ES, m/z): 659,3 [M+H]⁺.

Получение 5: N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамид



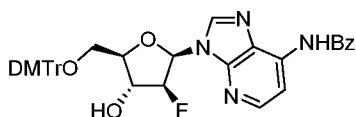
N- (3- ((2R, 3S, 4R, 5R) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) -7-оксо-6, 7-дигидро-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамид получали согласно процедуре, аналогичной процедуре, описанной для Получения **4**, с использованием соответствующим образом замещенной рибозы на Этапе 1. ЖХ-МС (ES, m/z): 659,4 [M+H]⁺.

Получение 6: N- (3- ((2R, 3R, 5S) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) -7-оксо-6, 7-дигидро-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамид

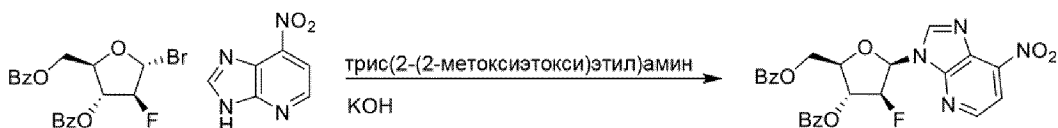


N- (3- ((2R, 3R, 5S) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) -7-оксо-6, 7-дигидро-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-5-ил) изобутирамид получали согласно процедуре, аналогичной процедуре, описанной для Получения **4** с использованием соответствующим образом замещенной рибозы на Этапе 1. ЖХ-МС (ES, m/z): 641,2 [M+H]⁺.

Получение 7: 3-{5-O-[бис (4-метоксифенил) (фенил) метил] -2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил} -N-(фенилкарбонил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-7-амин

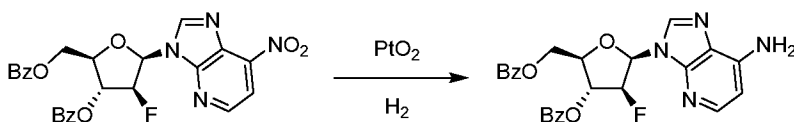


Этап 1: 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-О-(фенилкарбонил) -β-D-арабинофуранозил] -7-нитро-3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин



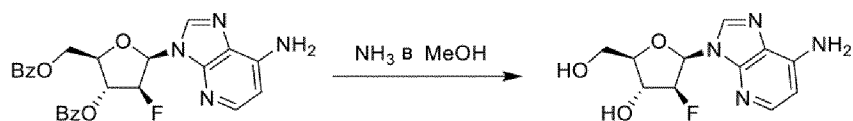
К перемешиваемой смеси свежеразмолотого КОН (308 мг, 5,48 ммол) в ацетонитриле (50 мл) добавляли трис(2-(2-метоксиэтокси)этил)амин (0,070 мл, 0,219 ммол). Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин при температуре окружающей среды с последующим добавлением одной порцией 7-нитро-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин (600 мг, 3,66 ммол). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. По каплям добавляли раствор 2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- α -D-арабинофуранозил бромид (1700 мг, 4,02 ммол) в ацетонитриле (10 мл), и полученную смесь интенсивно перемешивали при RT в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. хлоридом аммония (80 мл) и экстрагировали DCM (3×150 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем; 120 г упакованной, (0-70% этилацетат/гексаны) с получением 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -D-арабинофуранозил]-7-нитро-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина. MS: 507 (M+H)⁺.

Этап 2: 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -D-арабинофуранозил]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин



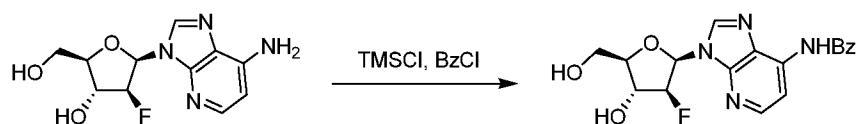
К перемешиваемому раствору 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -D-арабинофуранозил]-7-нитро-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина (1380 мг, 2,72 ммол) в метаноле (55 мл) при RT добавляли оксид платины (IV) (61,9 мг, 0,272 ммол). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при в течение 72 часов. Катализатор удаляли фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (80 г) ((0-40% (3:1, этилацетат:этанол)/гексаны) с получением 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-*O*-(фенилкарбонил)- β -D-арабинофуранозил]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-амин. MS: 477 (M+H)⁺.

Этап 3: 3-(2-деокси-2-фтор- β -D-арабинофуранозил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин



К перемешиваемому раствору 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-бис-О-(фенилкарбонил)- β -D-арабинофуранозил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амина (995 мг, 2,09 ммол) в метаноле (36 мл) при температуре окружающей среды добавляли аммиак (7N в метаноле, 12 мл, 84,0 ммол). Полученный раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до RT и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок суспендировали в смеси метанол/дихлорметан и обрабатывали ультразвуком до выпадения из раствора осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием через стеклянную фритту с получением 3-(2-деокси-2-фтор- β -D-арабинофуранозил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин. MS: 269 (M+H)⁺.

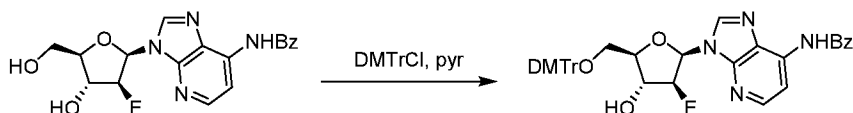
Этап 4: 3-(2-деокси-2-фтор- β -D-арабинофуранозил)-N-(фенилкарбонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин



К перемешиваемому раствору 3-(2-деокси-2-фтор- β -D-арабинофуранозил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амина (550 мг, 2,05 ммол) в пиридине (6,5 мл) при RT добавляли TMSCl (2,62 мл, 20,5 ммол). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часов с последующим добавлением бензоил хлорида (0,357 мл, 3,08 ммол). После перемешивание в течение еще одного часа к реакционной смеси добавляли воду (2,15 мл), а затем перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли водный аммиак (28% в/в) (0,370 мл, 4,79 ммол). Реакционную смесь снова нагревали до RT и перемешивали в течение 45 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок помещали в воду (20 мл) и экстрагирован этиловым спиртом (3×40 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым

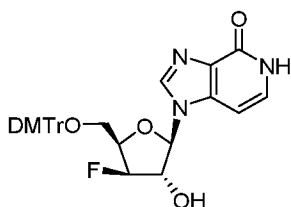
раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (120 г) (0-7% метанол/дихлорметан) с получением 3-(2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-N-(фенилкарбонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин. MS: 373 (M+N)⁺.

Этап 5: 3-{5-O-[бис(4-метоксифенил)(фенил)метил]-2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил}-N-(фенилкарбонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин

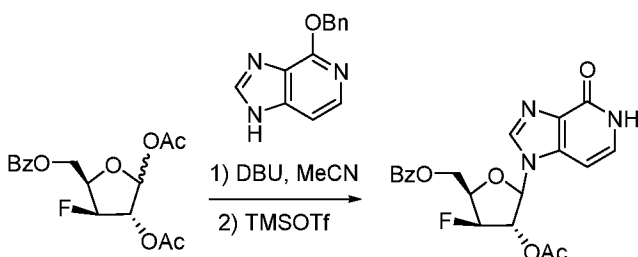


К перемешиваемой смеси 3-(2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-N-(фенилкарбонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин (185 мг, 0,497 ммол) и 4Å молекулярным ситам в пиридине (3 мл) при 0°C добавляли одной порцией 4,4'-диметокситритил хлорид (253 мг, 0,745 ммол). Реакционную смесь оставляли нагреваться до RT и перемешивали в течение 18 часов. Сита удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок помещали в смесь метанол/эфир и добавляли в воду. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали эфиром (3 раза). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, предварительно упакованный) ((0-40% (3:1, этилацетат:этанол)/гексаны) с получением 3-{5-O-[бис(4-метоксифенил)(фенил)метил]-2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил}-N-(фенилкарбонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин. MS: 675 (M+N)⁺.

Получение 8: 1-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он

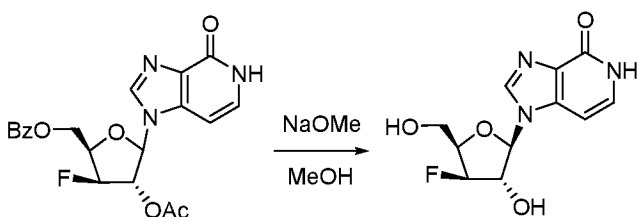


Этап 1: ((2*R*,3*S*,4*S*)-4-ацетокси-3-фтор-5-(4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-1-ил) тетрагидрофуран-2-ил) метилбензоат



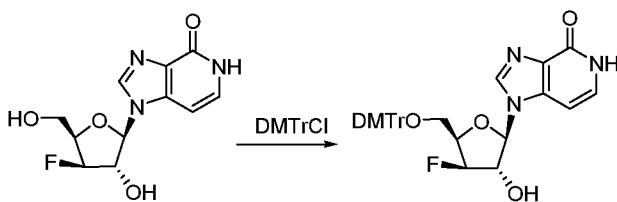
К суспензии 4-(бензилокси)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридина (0,795 г, 3,53 ммол) и (3*S*,4*S*,5*R*)-5-((бензоилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-2,3-диил диацетата (1 г, 2,94 ммол) в ACN (20 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-*a*]азепин (1,34 г, 8,815 ммол). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем к раствору добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (3,92 г, 17,65 ммол) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до rt, и добавляли нас. водн. NaHCO₃ (10 мл) и воду (30 мл). Проводили экстракцию с EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над (Na₂SO₄), концентрировали, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-10% MeOH в CH₂Cl₂ получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 416,3 [M+H]⁺.

Этап 2: 1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-4-он



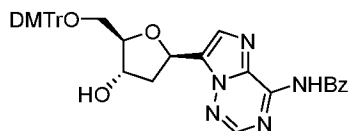
К раствору ((2*R*, 3*S*, 4*S*)-4-ацетокси-3-фтор-5-(4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-1-ил) тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,5 г, 5,3 ммол) в MeOH (10 мл) добавляли метанолат натрия (3,47 г, 21,2 ммол). Раствор перемешивали при rt в течение 1 часа, затем нейтрализовали AcOH, и концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (AQ C18) элюированием смесью 0-30% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 270.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,31 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,23 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,62 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,37 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,85 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,22-4,98 (м, 2H), 4,54 (д, *J*=17,7 Гц, 1H), 4,28 (дтд, *J*=29,6, 6,0, 3,1 Гц, 1H), 3,93-3,62 (м, 2H).

Этап 3: 1-((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-4-он

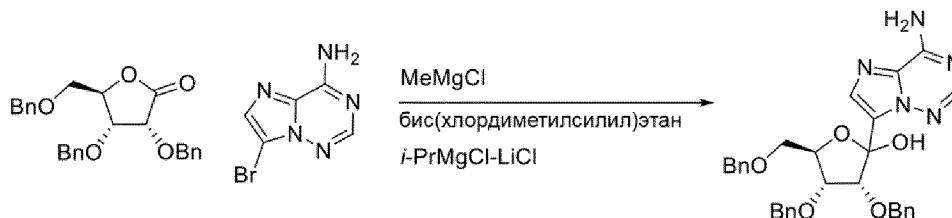


К перемешиваемому раствору 1-((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-4(5*H*)-она (340 мг, 1,26 ммол) в пиридине (3 мл) при rt добавляли 4,4'- (хлор (фенил) метилен) бис (метоксибензол) (426 мг, 1,1 ммол). Перемешивали в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-10% MeOH в CH₂Cl₂ (0.5% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 572,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,41 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,37-7,15 (м, 8H), 6,86 (дд, *J*=10,5, 8,6 Гц, 4H), 6,60 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,50-6,36 (м, 1H), 5,92 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,27-5,06 (м, 1H), 4,65-4,42 (м, 2H), 3,73 (д, *J*=2,6 Гц, 6H), 3,30-3,24 (м, 1H).

Получение 9: *N*- (7- ((2*R*, 4*S*, 5*R*)-5- ((бис(4-метоксифенил) (фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-

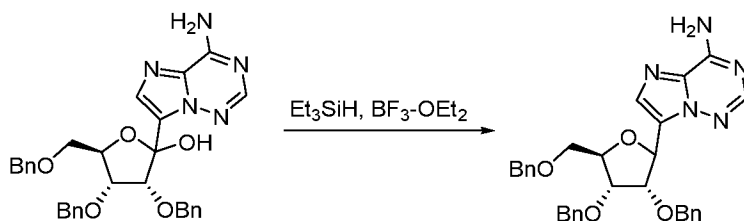
ил) имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил) бензамид

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



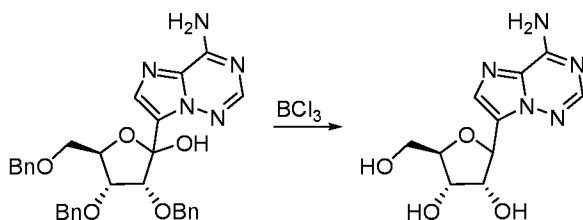
К перемешиваемой смеси 7-бромимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина (41 г, 0,19 мол) в THF (0,50 л) при 0°C добавляли по каплям MeMgBr (3,0 М в THF, 66 мл, 0,19 мол), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Добавляли одной порцией бис(хлордиметилсилил)этан (41 г, 190 ммол). Затем по каплям добавляли MeMgBr (3,0 М в диэтиловом эфире, 66 мл, 0,19 мол), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Добавляли *i*-PrMgCl-LiCl (1,3 М в THF, 0,16 л, 0,21 мол), поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже 10°C. Смесь (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)дигидрофуран-2(3*H*)-она (160 г, 0,38 мол) в THF добавляли по каплям при 0°C, и смесь оставляли нагреваться до *rt* и перемешивали в течение 12 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором аммония хлорида (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (высота колонки: 2500 мм, диаметр: 1000 мм, градиент 25%-75% этилацетата в гексанах) с получением (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-тетрагидрофуран-2-ол.

Этап 2: 7-((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин



К перемешиваемой смеси (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола (64 г, 0,12 ммол) в DCM (1,3 л) при 0°C добавляли триэтилсилан (81 г, 0,69 мол), а затем диэтиловый эфир трифторид бора (21 г, 0,15 мол). Затем смесь оставляли нагреваться до 25°C, после чего перемешивали в течение 1 часа. Добавляли еще диэтиловый эфир трифторид бора (57 г, 0,40 мол), после чего смесь нагревали до 35°C в течение 4 часов. При охлаждении до *rt*, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната (200 мл), и выполняли экстракцию этилцетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (градиент 15-75% этилацетата в гексанах) с получением 7-((3*S*, 4*R*, 5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин. MS (ES, *m/z*)=538 [M+H]⁺.

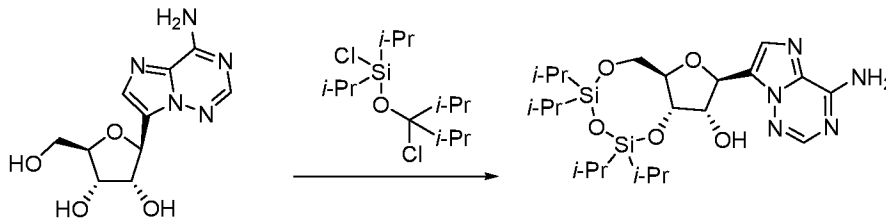
Этап 3: (3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол



К перемешиваемой смеси 7-((3*S*, 4*R*, 5*R*)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (12 г, 22 ммол) в DCM (850 мл) при -78°C добавляли по каплям рихлорид бора (18 г, 0,16 мол). После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Спустя 3 часа реакцию останавливали добавлением метанола (50 мл) при -78°C, и оставляли смесь нагреваться до температуры 25°C. Смесь

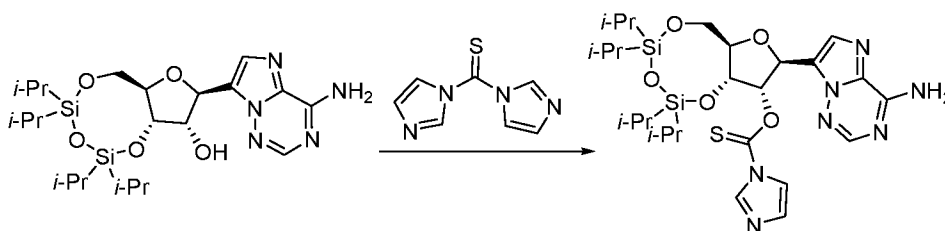
концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (градиент 9–25% метанола в дихлорметане) с получением (3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола.

Этап 4: (6*aR*, 8*S*, 9*S*, 9*aS*)-8-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ол



К перемешиваемой смеси (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (4,0 г, 15 ммол) в пиридине (0,10 л) добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисулоксан (5,8 мл, 18 ммол). Через 3 часа смесь разбавляли толуолом (50 мл) и затем концентрировали. Полученную смесь помещали в DCM и метанол, а затем добавляли силикагель (40 г). Смесь концентрировали, держали под вакуумом в течение 1 часа и затем очищали колоночной хроматографией (градиент 0–80% этилацетата в гексанах) с получением (6*aR*, 8*S*, 9*S*, 9*aS*)-8-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ола. MS (ES, *m/z*)=510 [M+H]⁺.

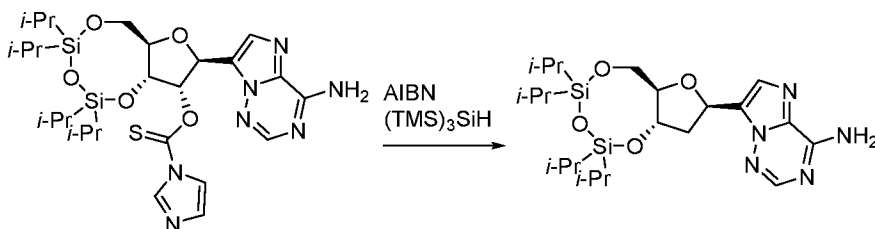
Этап 5: *O*-((6*aR*, 8*S*, 9*S*, 9*aR*)-8-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил)1*H*-имидазол-1-карботиоат



К смеси (6*aR*, 8*S*, 9*S*, 9*aS*)-8-(4-аминоимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ола (6,45 г, 12,7 ммол)

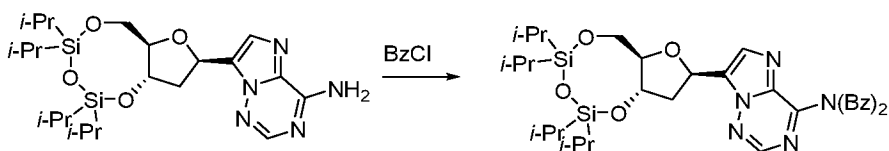
в ацетонитриле (63,0 мл) и пиридине (63,0 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдимидазол (2,71 г, 15,2 ммол). Через 90 мин добавляли еще 1,1'-тиокарбонилдимидазол (2,71 г, 15,2 ммол), и смесь перемешивали в течение ночи. После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент 0-100% этилацетата в гексанах) с получением *O*-((6*aR*, 8*S*, 9*S*, 9*aR*)-8-(4-аминоимдазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил)1*H*-имидазол-1-карботиоата. MS (ES, *m/z*)=620 [M+H]⁺.

Этап 6: 7-((6*aR*, 8*R*, 9*aS*)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин



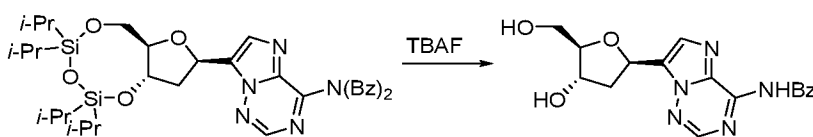
К смеси *O*-((6*aR*, 8*S*, 9*aR*)-8-(4-аминоимдазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил) (5,65 г, 9,11 ммол) в толуоле (91,0 мл) добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,300 г, 1,82 ммол) и трис(триметилсилил)силан (4,22 мл, 13,7 ммол). Смесь нагревали до 85°C в течение 30 мин. Через 30 мин смесь оставляли охлаждаться до *rt* и помещали сразу в колонку и очищали (градиент 0-80% этилацетата в гексанах) с получением 7-((6*aR*, 8*R*, 9*aS*)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин. MS (ES, *m/z*)=494 [M+H]⁺ 494.

Этап 7: *N*-бензоил-*N*-(7-((6*aR*, 8*R*, 9*aS*)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил) бензамид



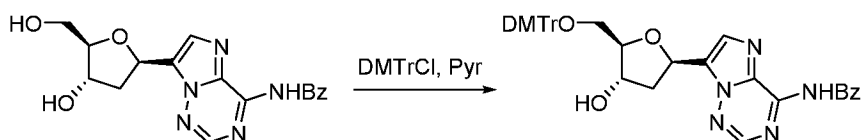
К смеси 7-((6*aR*, 8*R*, 9*aS*)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (15,7 г, 31,8 ммол) в пиридине (64,0 мл) добавляли бензоилхлорид (11,0 мл, 95,0 ммол), и смесь нагревали до 50°C в течение 45 мин. Через 45 мин смесь оставляли охлаждаться до *rt*. После охлаждения выпал осадок, который был отфильтрован. Фильтрат разбавляли DCM (50 мл) и толуолом (50 мл). Смесь концентрировали до примерно 50 мл. Смесь фильтровали, и твердые вещества промывали DCM. Фильтрат и смывы объединяли, помещали в колонку и очищали (градиент 0-50% этилацетата в гексанах) с получением *N*-бензоил-*N*-(7-((6*aR*, 8*R*, 9*aS*)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензамида. MS (ES, *m/z*)=702 [M+H]⁺.

Этап 8: *N*-(7-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид



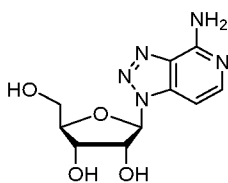
К смеси *N*-бензоил-*N*-(7-((6*aR*, 8*R*, 9*aS*)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6*H*-фуоро[3,2-*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензамида (10 г, 14 ммол) в тетрагидрофуране (0,14 л) добавляли TBAF ((1,0 М в THF, 29 мл, 29 ммол), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением *N*-(7-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензамида. MS (ES, *m/z*)=356 [M+H]⁺.

Этап 9: *N*-(7-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид

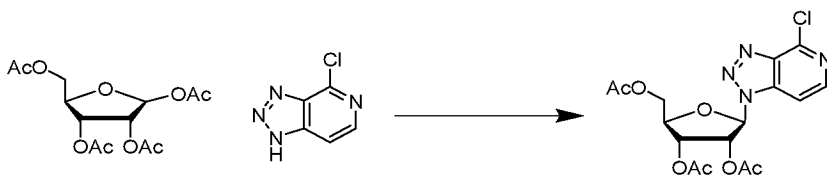


К смеси *N*-(7-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) имидазо[2,1-*f*][1,2,4] триазин-4-ил) бензамид (6,1 г, 17 ммол) в пиридине (86 мл) при 0°C добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метилене) бис(метоксибензол) (5,8 г, 17 ммол), и смесь оставляли нагреваться до RT течение ночи. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли толуолом и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% этилацетата в гексанах) с получением *N*-(7-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(бис(4-метоксифенил) (фенил)-метокси) метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) имидазо[2,1-*f*][1,2,4] триазин-4-ил) бензамида. MS (ES, *m/z*)=658 [M+H]⁺.

Получение 10: (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-амино-1*H*-[1,2,3] триазоло[4,5-*c*] пиридин-1-ил)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3,4-диол



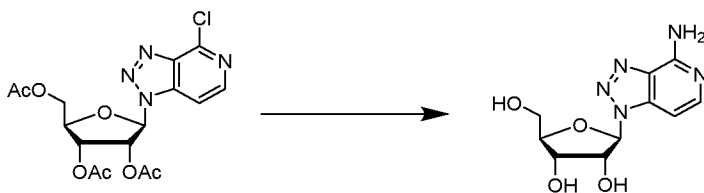
Этап 1: (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(ацетоксиметил)-5-(4-хлор-1*H*-[1,2,3] триазоло[4,5-*c*] пиридин-1-ил) тетрагидрофуран-3,4-диил диацетат



К суспензии 4-хлор-1*H*-[1,2,3] триазоло[4,5-*c*] пиридин (1,0 г, 6,5 ммол) и (3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(ацетоксиметил) тетрагидрофуран-2,3,4-триил триацетата (3,1 г, 9,7 ммол) в нитрометане (50 мл) добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,23 мл, 9,7 ммол), и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до *rt*, разбавляли 100 мл DCM и промывали нас. водн. NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали

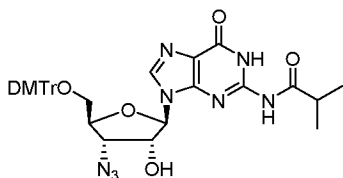
на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-100% EtOAc:EtOH (3:1)/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 413,07 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=4,1 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=5,3, 4,1 Гц, 1H), 5,74 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,58 (ддд, J=5,3, 3,9, 2,9 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=12,5, 3,9 Гц, 1H), 2,17 (д, J=18,8 Гц, 6H), 2,03 (с, 3H).

Этап 2: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол



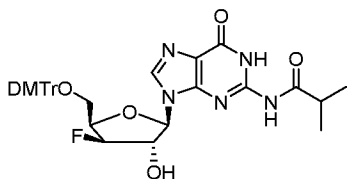
К раствору (2R,3R,4R,5R)-2-(ацетоксиметил)-5-(4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диил диацетата (1,2 г, 2,9 ммол) в MeOH (8,3 мл) добавляли 7N раствор аммиака в MeOH (8,3 ммол, 58, Реакционную смесь перемешивали при 150°C в герметичном трубчатом реакторе высокого давления Q-Tube™ в течение 18 часов. Избыток растворителя удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали на колонке с обращенной фазой на силикагеле элюированием смесью 0-10% ацетонитрил/H₂O, содержащая 0,05% TFA. ЖХ-МС (ES, m/z): 268,17 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,87 (с, 2H), 9,34 (с, 4H), 7,89 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,42 (с, 4H), 7,32 (с, 6H), 7,22 (с, 5H), 6,69 (с, 2H), 6,30 (д, J=4,9 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 4,75-4,67 (м, 0H), 4,65 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,27 (т, J=4,6 Гц, 2H), 4,07 (кв, J=4,2 Гц, 2H), 3,86-3,67 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 2H), 3,54 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 2H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,23 (с, 0H), 1,76 (д, J=0,5 Гц, 5H), 1,11 (дт, J=26,0, 7,1 Гц, 1H).

Получение 11: 9-{3-азидо-5-О-[бис(4-метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-β-D-рибофуранозил}-2-[(2-метилпропаноил)амино]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



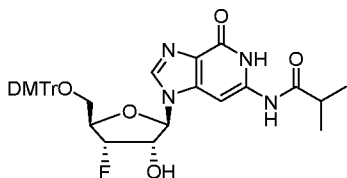
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2005, 24(10-12), 1707-1727).

Получение 12: 9-{5-О-[бис(4-метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-3-фтор- β -D-ксилофуранозил}-2-[(2-метилпропаноил)амино]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



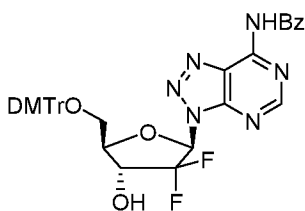
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Tetrahedron Letters*, 1989, 30(24), 3171-3174).

Получение 13: 1-{5-О-[бис(4-метоксифенил)(фенил)метил]-3-деокси-3-фтор- β -D-рибофуранозил}-6-[(2-метилпропаноил)амино]-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он



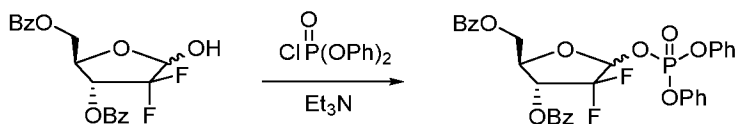
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2002057425).

Получение 14: N-(3-((2R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)бензамид



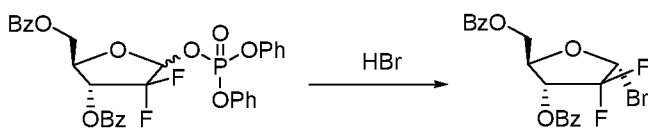
Этап 1: ((2R,3R)-3-(бензоилокси)-5-((дифеноксифосфорил)окси)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-

ил) метилбензоат



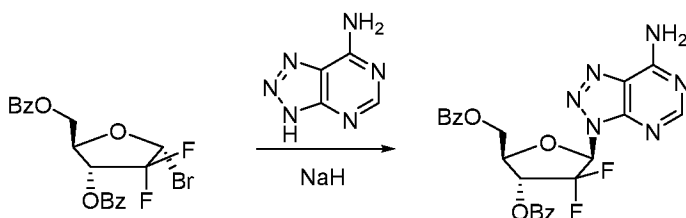
К ((2*R*, 3*R*)-3-(бензоилокси)-4,4-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоату (20,0 г, 52,9 ммол) в толуоле (150 мл) при 0°C добавляли по каплям Et₃N (7,74 мл, 55,5 ммол) и дифенилфосфорилхлорид (12,1 мл, 58,2 ммол) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 3 часов. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (*m/e*=611). Добавляли воду (30 мл) и водн. HCl (1 М, 5 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенный органический раствор промывали нас. водн. NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-30% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 611,3 [M+H]⁺.

Этап 2: ((2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-(бензоилокси)-5-бром-4,4-дифлортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



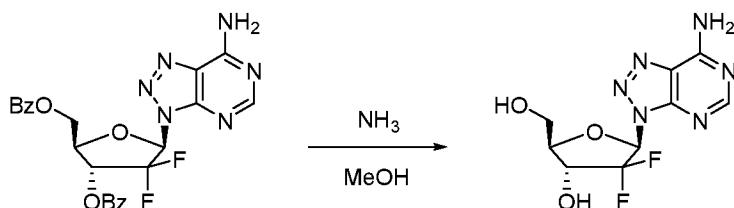
К ((2*R*, 3*R*)-3-(бензоилокси)-5-(дифеноксифосфорил)окси)-4,4-дифлортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоату (23,8 г, 39,0 ммол) при 0°C добавляли HBr в уксусной кислоте (33%, 51,2 мл, 292 ммол). После того как смесь нагрелась до rt, ее перемешивали. Через 6 часов результаты ЖХ-МС показали завершение реакции (*m/e*=441 и 443). CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли, и органический слой промывали водой (2×50 мл), нас. водн. NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 441,1, 443,1 [M+H]⁺.

Этап 3: (2*R*, 3*R*, 5*R*)-5-(7-амино-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-2-(бензоилокси)метил)-4,4-дифлортетрагидрофуран-3-ил бензоат



К смеси 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-амина (3,21 г, 23,6 ммол) в NMP (60 мл) добавляли NaH (60%, 0,979 г, 24,5 ммол). Смесь интенсивно перемешивали, и через 1 час образование пузырей полностью завершилось. К этой смеси добавляли ((2R,3R,5R)-3-(бензоилокси)-5-бром-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (чистый, 8,00 г, 18,1 ммол). Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до 90°C в течение 5 часов. После охлаждения до rt к ней добавляли CH₂Cl₂ (300 мл) и воду (150 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали водой (8×150 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0%-30% EtOAc с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 497,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (с, 1H), 8,15-8,08 (м, 2H), 8,08-7,99 (м, 2H), 7,63 (ддт, J=8,7, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 2H), 6,79-6,68 (м, 2H), 6,04 (уш.с, 2H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,80-4,72 (м, 2H).

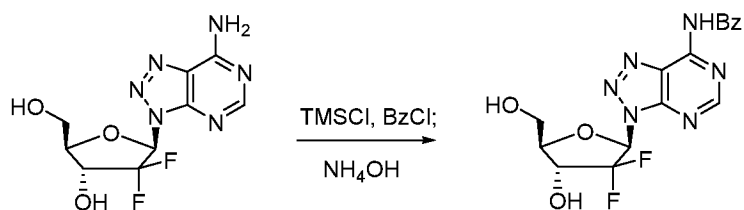
Этап 4: (2R,3R,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол



К (2R,3R,5R)-5-(7-амино-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил бензоату (1,05 г, 2,11 ммол) добавляли аммиак в MeOH (7N, 9,0 мл, 63 ммол), и смесь перемешивали в течение 24 часов. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=289). Смесь концентрировали, и осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-15% MeOH в

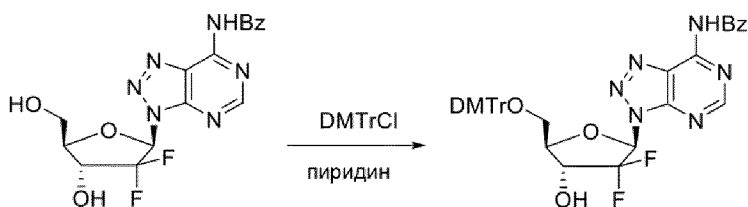
CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 289,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,65 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,65 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,03 (дд, J=6,4, 5,3 Гц, 1H), 4,83 (дкв, J=16,5, 8,9 Гц, 1H), 4,00 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,77 (ддд, J=12,3, 5,2, 2,5 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=12,5, 6,3 Гц, 1H).

Этап 5: N-(3-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил) бензамид



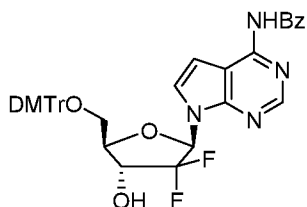
К раствору (2R,3R,5R)-5-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (0,57 г, 2,0 ммол) в пиридине (15 мл) при 0°C добавляли TMSCl (0,55 мл, 4,3 ммол). Смесь нагревали до и перемешивали в течение 1 часа, после чего охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли BzCl (0,34 мл, 2,9 ммол). Реакционную смесь медленно нагревали до rt в течение 2 часов. Завершение реакции отслеживали по ЖХ-МС (m/e=393, 497). Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли гидроксид аммония (28%, 1,1 мл, 7,9 ммол). Через 30 мин смесь концентрировали, и осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 393,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,02 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 6,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,46 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,01 (дд, J=6,3, 5,4 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=16,7, 8,3 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=8,8, 6,2, 2,6 Гц, 1H), 3,78 (ддд, J=12,3, 5,4, 2,7 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=12,4, 6,2 Гц, 1H).

Этап 6: N-(3-((2R,4R,5R)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил) бензамид

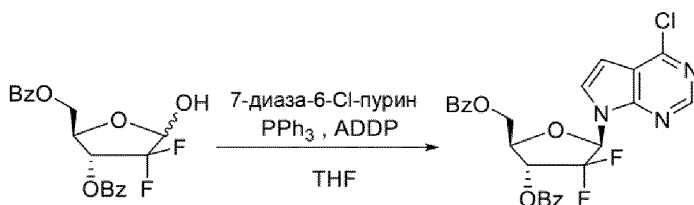


К раствору N-(3-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-3Н-[1,2,3] триазоло [4,5-d]пиримидин-7-ил) бензамид (0,68 г, 1,7 ммол) в пиридине (15 мл) при 0°С добавляли DMTrCl (0,65 г, 1,9 ммол). Смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. На ЖХ-МС присутствовал пик требуемой массы ($m/e=695$). После частичной концентрации (до 5 мл) добавляли EtOAc (20 мл) и воду (10 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0%-60% EtOAc в Hex с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 695,2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12,05 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,60 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,25-7,13 (м, 7H), 6,96 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 6,84-6,73 (м, 4H), 6,48 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,97 (дкв, $J=16,7, 8,3$ Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H).

Получение 15: N-(7-((2R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) бензамид

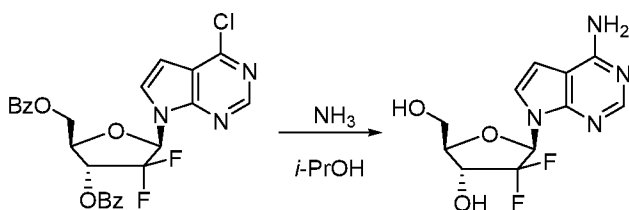


Этап 1: ((2R,3R,5R)-3-(бензоилокси)-5-(4-хлор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил) метилбензоат



К раствору 4-хлор-7*H*-пирроло [2,3-*d*]пиримидина (4,06 г, 26,4 ммол) и ((2*R*,3*R*)-3-(бензоилокси)-4,4-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (10,0 г, 26,4 ммол) и трифенилфосфина (20,80 г, 79 ммол) в THF (100 мл) добавляли по каплям (*E*)-дизазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (20,01 г, 79 ммол). Полученный раствор медленно нагревали до *rt*. После перемешивания в течение 2 часов смесь концентрировали. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 514,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,71 (с, 1H), 8,08-7,87 (м, 5H), 7,76-7,42 (м, 6H), 6,98 (дд, *J*=10,3, 7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 6,29 (ддд, *J*=10,0, 6,0, 3,8 Гц, 1H), 5,44 (кв, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,79-4,60 (м, 2H).

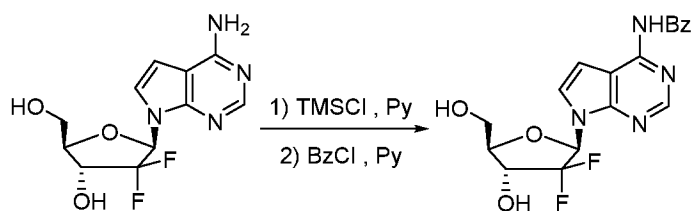
Этап 2: (2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-амино-7*H*-пирроло [2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол



Раствор ((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(бензоилокси)-5-(4-хлор-7*H*-пирроло [2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (1,9 г, 3,70 ммол) в NH₃/2-пропанол (насыщенный при -78°C, 100 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов, затем охлаждали до *rt*, концентрировали, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 287,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (с, 1H), 7,40-7,25 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,82 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 6,60 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 6,34 (дд, *J*=16,2, 2,1 Гц, 1H), 4,88 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,27 (ддд, *J*=9,9, 6,2, 3,6 Гц, 1H), 4,08 (дкв, *J*=6,8, 4,1, 3,5 Гц, 1H), 3,78 (дт, *J*=11,1, 5,4 Гц, 1H), 3,62 (дт, *J*=11,4, 5,8 Гц,

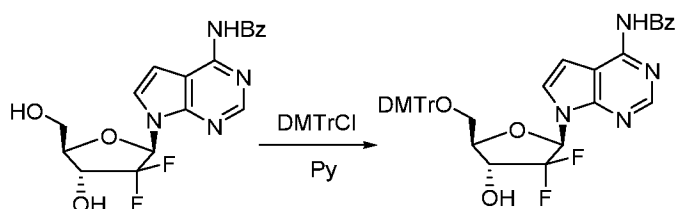
1H).

Этап 3: *N*-(7-((2*R*,4*R*,5*R*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензамид



К раствору (2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (900 мг, 3,14 ммол) в пиридине (15 мл) при 0°C добавляли хлортриметилсилан (3,42 г, 31,4 ммол). Смесь охлаждали до rt в течение 1 часа, и по каплям добавляли бензоил хлорид (663 мг, 4,72 ммол). Через 2 часа добавляли NH₄OH (28%, 15,00 мл), и смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Полученную смесь концентрировали, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 391,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,61 (с, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,67-7,51 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 6,70 (д, *J*=3,9 Гц, 1H), 6,56 (дд, *J*=15,6, 1,5 Гц, 1H), 4,32 (дд, *J*=9,4, 3,6 Гц, 1H), 4,16 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,80 (дд, *J*=11,5, 5,2 Гц, 1H), 3,66 (дд, *J*=11,5, 6,5 Гц, 1H), 3,12 (с, 2H).

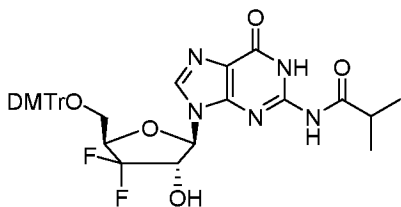
Этап 4: *N*-(7-((2*R*,4*R*,5*R*)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензамид



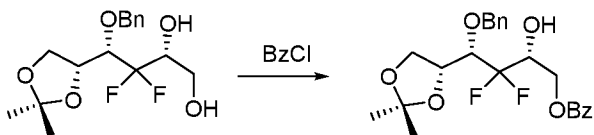
К раствору *N*-(7-((2*S*,4*R*,5*R*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензамид (1,1 г, 2,82 ммол) в пиридине (12 мл) при 0°C добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метилден)-бис(метоксибензол)

(0,955 г, 2,82 ммол). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 3 часов, затем концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 693,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,25 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 3H), 7,33-7,18 (м, 7H), 6,91-6,78 (м, 4H), 6,75-6,57 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 4,55-4,33 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H).

Получение 16: N-(9-((2R,3S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



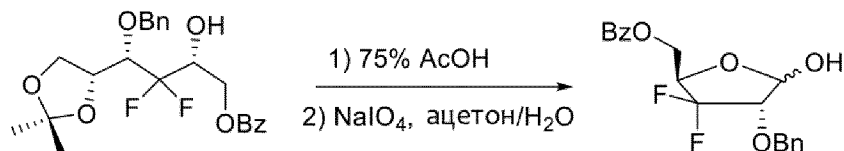
Этап 1: (2R,4S)-4-(бензоилокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3,3-дифтор-2-гидроксибутилбензоат



К раствору (2R,4S)-4-(бензоилокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3,3-дифторбутан-1,2-диола (3,50 г, 10,5 ммол) в CH₂Cl₂ (52 мл) и пиридине (26 мл) при -70°C добавляли по каплям бензоилхлорид (1,48 г, 10,5 ммол) в CH₂Cl₂ (11 мл) в течение 50 мин. Через 2 часа добавляли метанол (150 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 0,5 часа. Добавляли воду (200 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали эфиром (4×150 мл). Объединенные органические слои промывали водн. HCl (1 N, 2×150 мл), нас. водн. NaHCO₃ (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл), затем сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/10) с получением продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,11-8,01 (м, 2 H), 7,61-7,55 (м, 1 H), 7,48-7,31 (м, 7H), 4,89-4,53 (м, 4H),

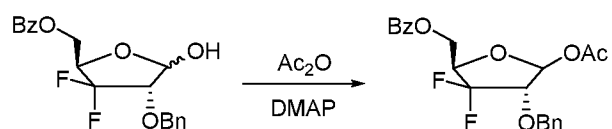
4,46-4,41 (м, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 4,17-4,02 (м, 2H), 3,98-3,84 (м, 0,5H), 3,74-3,66 (м, 0,5H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).
 ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CDCl_3): δ -106,8 (д, $J=270,7$ Гц, 1F), -119,2 (д, $J=270,7$ Гц, 1F).

Этап 2: ((2R,4S)-4-(бензоилокси)-3,3-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



((2R,4S)-4-(бензоилокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3,3-дифтор-2-гидроксипентилбензоат (3,00 г, 6,87 ммол) растворяли в водн. АсОН (75%, 66 мл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 3 часов, частично концентрировали. Осадок повторно растворяли в ацетоне (33 мл). В этот раствор при rt добавляли периодат натрия (1,20 г, 5,61 ммол) в воде (33 мл). Через 1,5 часа твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали. Добавляли воду и CH_2Cl_2 , и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (4×150 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,05-8,01 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 7H), 5,49-5,42 (м, 1H), 4,99-4,72 (м, 1H), 4,67-4,47 (м, 4H), 4,11-3,80 (м, 1H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CDCl_3): δ -117,1 (д, $J=240,6$ Гц, 1F), -117,9 (д, $J=251,9$ Гц, 1F).

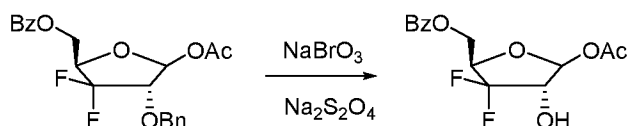
Этап 3: ((2R,4S)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору ((2R,4S)-4-(бензоилокси)-3,3-дифтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (2,40 г, 6,59 ммол) в CH_2Cl_2 (66 мл) при rt добавляли по каплям N,N-диметилпиридин-4-амин (0,080 г, 0,659 ммол) и уксусный ангидрид (4,03 г, 39,5 ммол). Через 6 часов реакцию останавливали добавлением нас.

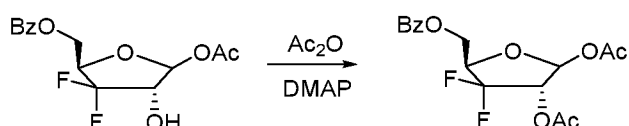
водн. NaHCO_3 (30 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×150 мл) и соевым раствором (2×100 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/7) с получением продукта. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,08–7,89 (м, 2H), 7,61–7,48 (м, 1H), 7,47–7,25 (м, 7H), 6,15 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,89–4,75 (м, 1H), 4,73–4,40 (м, 4H), 4,18–4,02 (м, 1H), 1,98 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР: (282 МГц, CDCl_3): δ -116,5 (д, $J=248,2$ Гц, 1F), -120,9 (д, $J=248,2$ Гц, 1F).

Этап 4: ((2R,4S)-5-ацетокси-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



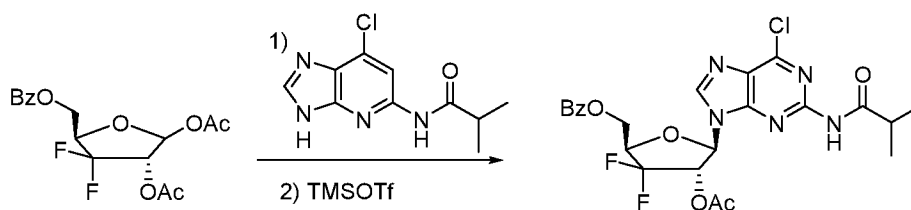
К раствору ((2R,4S)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3,3-дифлортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (2,50 г, 6,15 ммол) в EtOAc (60 мл) добавляли бромат натрия (5,57 г, 36,9 ммол) в воде (46 мл). Смесь интенсивно перемешивали, и к ней по каплям добавляли дитионит натрия (6,43 г, 36,9 ммол) в воде (92 мл) в течение 1 часа. Через 5 часов слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (5×150 мл). Объединенные органические слои промывали нас. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением продукта. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,10–7,89 (м, 2H), 7,63–7,50 (м, 1H), 7,48–7,30 (м, 2H), 6,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,71–4,42 (м, 3H), 4,36–4,26 (м, 1H), 2,04 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР: (282 МГц, CDCl_3): δ -119,5 (д, $J=248,2$ Гц, 1F), -122,0 (д, $J=248,2$ Гц, 1F).

Этап 5: (3S,5R)-5-((бензоилокси)метил)-4,4-дифлортетрагидрофуран-2,3-диил диацетат



К раствору ((2R, 4S)-5-ацетокси-3,3-дифтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2,00 г, 6,32 ммол) в CH_2Cl_2 (84 мл) при rt по каплям добавляли DMAP (0,08 г, 0,632 ммол) и уксусный ангидрид (3,87 г, 37,9 ммол). Через 6 часов реакцию останавливали добавлением нас. водн. NaHCO_3 (30 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×140 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×140 мл) и соевым раствором (2×140 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/6) с получением продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11-8,01 (м, 2 H), 7,63-7,54 (м, 1 H), 7,50-7,41 (м, 2H), 6,20 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,69-4,48 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CDCl_3): δ -117,6 (д, $J=251,9$ Гц, 1F), -119,5 (д, $J=251,9$ Гц, 1F).

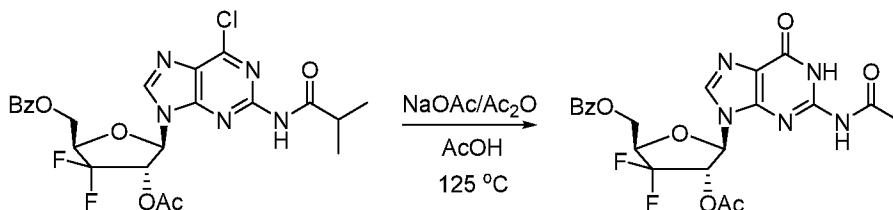
Этап 6: ((2R, 4S, 5R)-4-ацетокси-5-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору (3S, 5R)-5-((бензоилокси)метил)-4,4-дифтортетрагидрофуран-2,3-диил диацетата (2,20 г, 6,14 ммол) и N-(6-хлор-9H-пурин-2-ил)изобутирамида (1,77 г, 7,37 ммол) в ACN (80 мл) при 0°C добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (2,80 мл, 18,4 ммол). Через 0,5 часа к реакционной смеси добавляли по каплям триметилсилил трифторметансульфонат (6,82 мл, 36,8 ммол) при 0°C . Через 0,5 часа смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Затем реакцию останавливали путем добавления воды (150 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали нас. водн. NaHCO_3 (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (с, 1H),

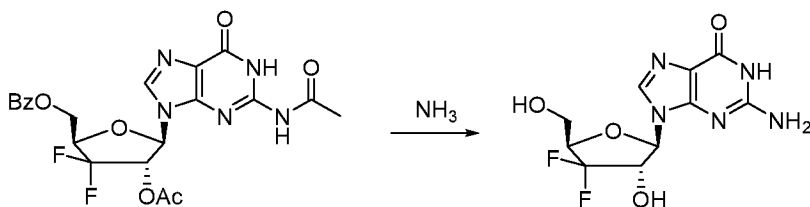
8,08–7,98 (м, 2 Н), 7,64–7,53 (м, 1 Н), 7,51–7,40 (м, 2Н), 6,25 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 5,98–5,93 (м, 1Н), 4,85–4,53 (м, 3Н), 2,92–2,80 (м, 1Н), 2,22 (с, 3Н) 1,28 (д, $J=4,0$ Гц, 6Н). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CDCl_3): δ -116,7 (д, $J=248,2$ Гц, 1F), -118,1 (д, $J=248,2$ Гц, 1F).

Этап 7: ((2R,4S,5R)-5-(2-ацетамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-ацетокси-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат



К раствору ((2R,4S,5R)-4-ацетокси-5-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (1,80 г, 3,35 ммол) в AcOH (29 мл) добавляли ацетат натрия (1,37 г, 16,7 ммол) и уксусный ангидрид (29 мл). Реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 2,5 часов, затем охлаждали до rt , и добавляли MeOH (50 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок выпаривали совместно с этилом (2×50 мл). Добавляли DCM (150 мл) и воду (150 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали нас. водн. NaHCO_3 (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 492,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

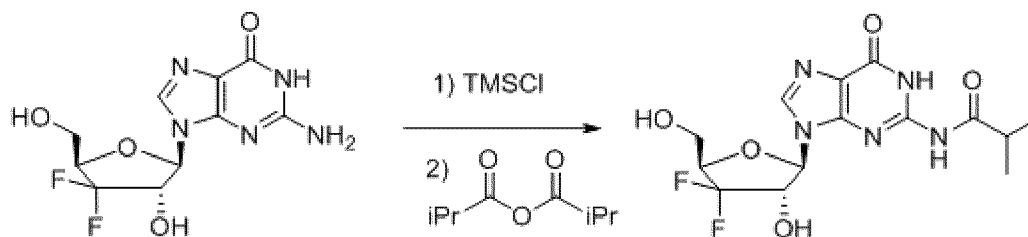
Этап 8: 2-амино-9-((2R,3S,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



К ((2R,4S,5R)-5-(2-ацетамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-ацетокси-3,3-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (чистый, 1,80 г, 3,66 ммол) добавляли NH_3 в MeOH (7 М, 90 мл, MeOH). Смесь перемешивали при rt в течение 60 часов, затем концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой

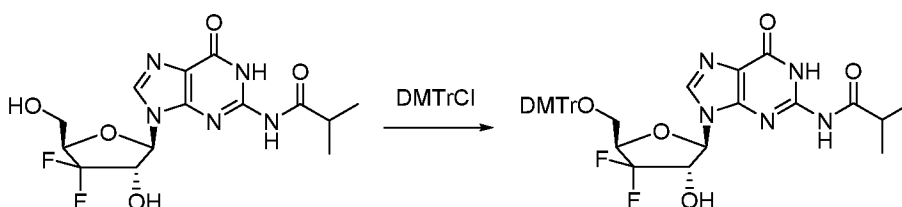
(C18) элюированием смесью 5-20% MeCN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,7 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,56-6,44 (м, 3H), 5,62 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,32 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,90-4,77 (м, 1H), 4,23-4,08 (м, 1H), 3,68-3,52 (м, 2H). ^{19}F -ЯМР: (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -113,1 (д, $J=234,1$ Гц, 1F), -121,8 (д, $J=234,1$ Гц, 1F).

Этап 9: N-(9-((2R,3S,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



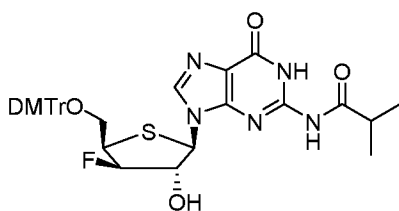
2-Амино-9-((2R,3S,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (800 мг, 2,64 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3×3 мл), затем снова ресуспендировали в пиридине (13 мл). К смеси при 0°C по каплям добавляли хлортриметилсилан (1,686 мл, 13,19 ммол). Смесью нагревали до rt и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (0,656 мл, 3,96 ммол). Смесью нагревали до rt, перемешивали в течение 2 часов, и затем в реакционную смесь добавляли воду (4 мл) и NH_4OH (8 мл). Через 30 мин смесь концентрировали. Осадок очищали колоночной флэш-хроматографией с помощью 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,11 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,58 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,74 (дд, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,96-4,83 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 1,11 (д, $J=9,0$ Гц, 6H).

Этап 10: N-(9-((2R,3S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид

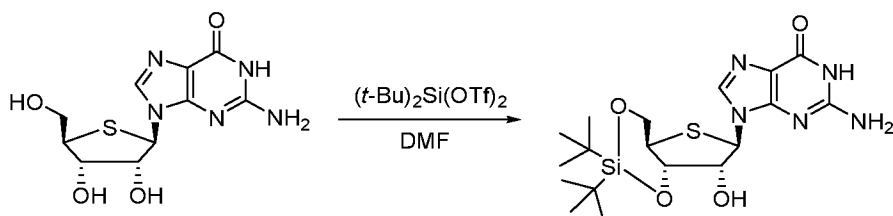


N-(9-((2R,3S,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (640 мг, 1,714 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3×3 мл) и затем повторно ресуспендировали в пиридине (5,7 мл). К суспензии добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)ен)бис(метоксибензол) (639 мг, 1,886 ммол), и смесь перемешивали в течение 16 часов. Затем ее концентрировали, после чего выпаривали совместно с толуолом (3×20 мл). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-30% MeOH в CH₂Cl₂ (содержащем 1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 676,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,34 (J=6,0, 3,0 Гц, 2H), 7,28-7,19 (м, 7H), 6,85-6,80 (м, 4H), 6,71 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,78 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 1,11 (д, J=9,0 Гц, 6H).

Получение 17: N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидро-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид

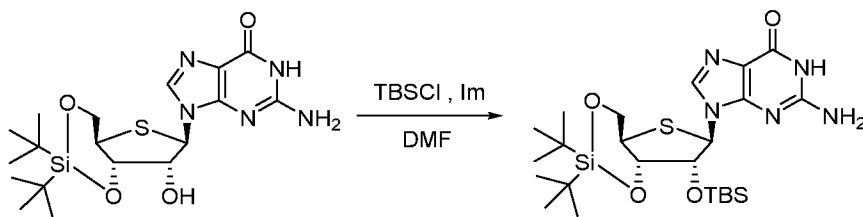


Этап 1: 2-амино-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2,2-ди-трет-бутил-7-гидрокситетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



В перемешиваемую суспензию 2-амино-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1*H*-пурин-6(9*H*)-она (15 г, 50,1 ммол) в DMF (150 мл) при 0°C в атмосфере Ar вводили ди-*tert*-бутилсиландиил бис(трифторметансульфонат) (26,5 г, 60,1 ммол). Полученный раствор перемешивали при *rt* в течение 1 часа. Его использовали на следующем этапе реакции сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 440,2 [M+H]⁺.

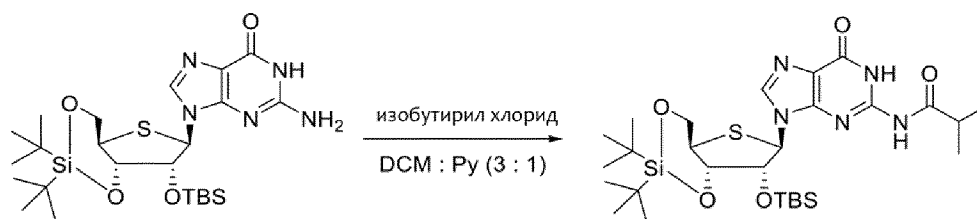
Этап 2: 2-амино-9-((4*aR*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2,2-ди-*tert*-бутил-7-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4*H*-тиено[3,2-*d*][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он



К реакционной смеси из предыдущего этапа при 0°C добавляли одной порцией 1*H*-имидазол (17,05 г, 251 ммол). Смесь перемешивали при *rt* в течение 0,5 часа. К смеси добавляли *tert*-бутилхлордиметилсилан (15,10 г, 100 ммол) добавляли, и перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Затем летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество суспендировали в холодном метаноле (75 мл), фильтровали и промывали холодным метанолом (2×30 мл). Твердое вещество держали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 554,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,80 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,46 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,42 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 4,34 (дд, *J*=9,9, 4,7 Гц, 1H), 4,21 (т, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 1,04 (с, 9H), 1,00 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,19 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

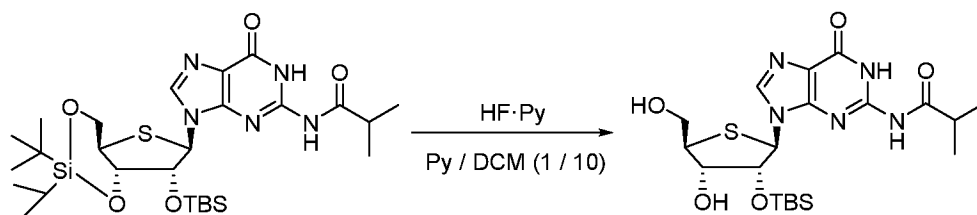
Этап 3: *N*-9-((4*aR*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2,2-ди-*tert*-бутил-7-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4*H*-тиено[3,2-

d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил) изобутирамид



2-Амино-9-((4aR,6R,7R,7aS)-2,2-ди-*трет*-бутил-7-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидро-4H-тиено[3,2-d][1,3,2]диоксасилин-6-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (29,1 г, 52,5 ммол) выпаривали совместно с сухим пиридином (3×50 мл) и повторно растворяли в пиridине (70 мл) и дихлорметане (210 мл). Смесь наполняли Ar и охлаждали до 0°C. В смесь добавляли изобутирил хлорид (11,20 г, 105 ммол) и перемешивали при *rt* в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество суспендировали в холодном метаноле (100 мл), фильтровали и промывали холодным метанолом (3×50 мл). Твердое вещество выдерживали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 624,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,13 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,66 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,48 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,21 (т, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 1,13 (д, *J*=6,7 Гц, 6H), 1,06 (с, 9H), 1,01 (с, 9H), 0,91 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

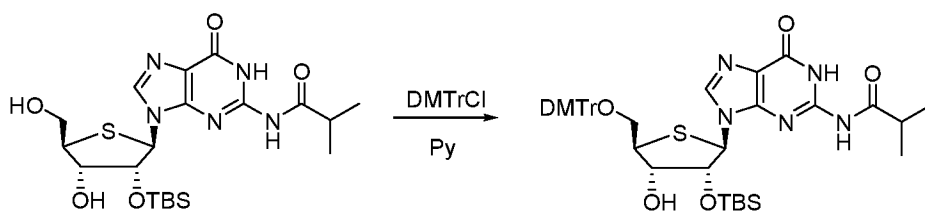
Этап 4: N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил) изобутирамид



HF-Пиридин (26,6 г, 188 ммол) при 0°C разбавляли пиридином (29 мл). Полученный раствор медленно добавляли к перемешиваемой суспензии N-(9-((4aR,6R,7R,7aS)-2,2-ди-*трет*-бутил-7-((*трет*-

бутилдиметилсилил) окси) тетрагидро-4*H*-тиено [3,2-*d*] [1,3,2] диоксасилин-6-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)изобутирамида (29,3 г, 47,0 ммол) в CH₂Cl₂ (290 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (500 мл), промывали водой (500 мл) и нас. водн. NaHCO₃ (500 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 484,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,05 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 5,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,34 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 4,19-4,17 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,68 (с, 9H), -0,06 (с, 3H), -0,29 (с, 3H).

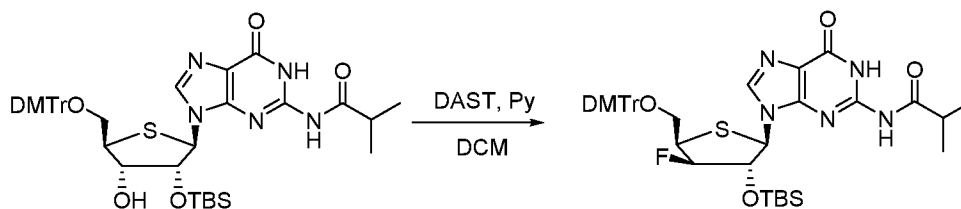
Этап 5: N-(9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил)метокси)метил)-3-((терт-бутилдиметилсилил) окси)-4-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)изобутирамид



N-(9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-((терт-бутилдиметилсилил) окси)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)изобутирамид (21 г, 43,4 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3×50 мл) и растворяли в пиридине (210 мл). Добавляли 4,4'-хлор(фенил)метилен бис(метоксибензол) (16,2 г, 47,8 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 3 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (3×50 мл). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикогеле элюированием смесью 0-40% EtOAc в CH₂Cl₂ (содержащем 0,1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 786,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,06 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,37-7,22 (м, 7H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 4H), 5,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,44 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1H), 4,19 (д, J=5,9 Гц,

1H), 3,75 (с, 6H), 3,54-3,35 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 1,11 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,70 (с, 9H), -0,08 (с, 3H), -0,29 (с, 3H).

Этап 6: N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-фтортетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד

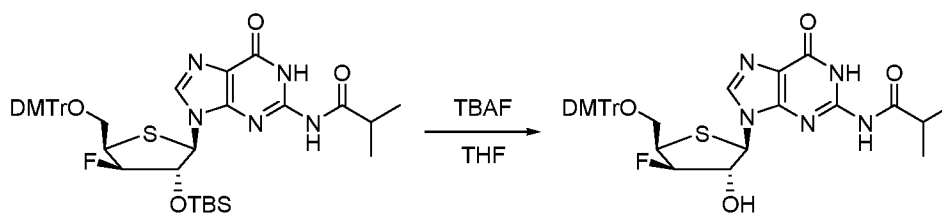


К раствор

N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-

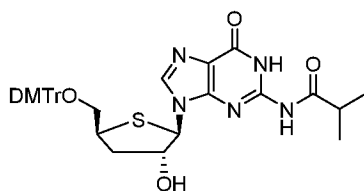
метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (22 г, 28,0 ммол) в CH_2Cl_2 (220 мл) при 0°C добавляли по каплям пиридин (18,11 мл, 224 ммол) и DAST (14,79 мл, 112 ммол). Реакционную смесь оставляли нагреваться до rt и перемешивали в течение 7 часов, затем ее охлаждали до 0°C , и реакцию останавливали медленным добавлением нас. водн. NaHCO_3 (500 мл). Дополнительно добавляли CH_2Cl_2 (500 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали нас. водн. NaHCO_3 (3x200 мл) и солевым раствором (300 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 45-95% ACN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 788,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,06 (с, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 7H), 6,92-6,89 (м, 4H), 5,71 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,14 (дт, $J=51,0, 5,6$ Гц, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,57 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,50 (дд, $J=10,0, 5,3$ Гц, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,16 (с, 3H). Ф-ЯМР: (376 МГц, DMSO-d_6 , ppm) δ -193,99 (с, 1F).

Этап 7: N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-

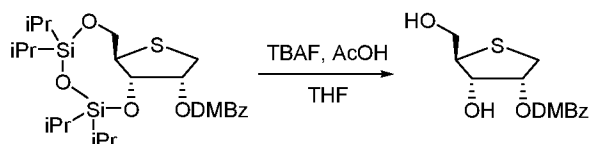
ил) изобутираמיד

К раствору *N*- (9- ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) -метокси) метил) -3- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -4-фтортетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6, 9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил) изобутирамида (7,2 г, 6,85 ммол) в THF (70 мл) при *rt* добавляли по каплям TBAF (1,0М в THF, 8,22 мл, 8,22 ммол). Смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин, раствор концентрировали, и добавляли CH₂Cl₂ (300 мл). Смесь промывали NaHCO₃ (3×200 мл) и соевым раствором (200 мл), и органическую фазу отделяли, сушили (Na₂SO₄), концентрировали очищали хроматографией с обремененной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 674,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,02 (ш, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,36-7,24 (м, 7H), 6,94-6,90 (м, 4H), 6,33 (уш.с, 1H), 5,78 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 5,19 (дт, *J*=50,2, 4,0 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,55 (дд, *J*=9,3, 5,6 Гц, 1H), 3,44 (т, *J*=8,9 Гц, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,12 (д, *J*=6,8 Гц, 6H). F-ЯМР: (376 МГц, DMSO-d₆) δ -194,75 (s).

Получение 18: N- (9- ((2*R*, 3*R*, 5*S*)-5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6, 9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил) изобутираמיד

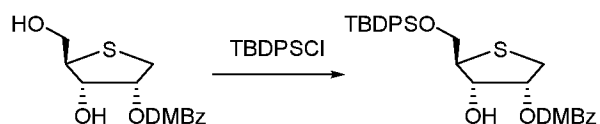


Этап 1: (3*R*, 4*S*, 5*R*)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



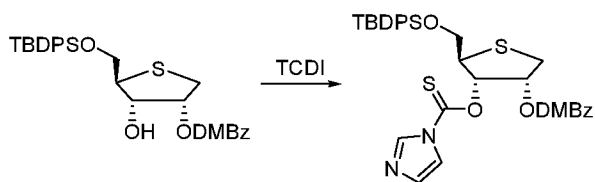
К раствору (6aR,9R,9aS)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-тиено[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил 2,4-диметоксибензоата (60 г, 108 ммол) в THF (500 мл) добавляли AcOH (13,59 г, 226 ммол) и TBAF в THF (1 M, 226 мл, 226 ммол). Через 1 час раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-20% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 315,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,58-6,46 (м, 2H), 5,51 (дт, J=5,0, 3,7 Гц, 1H), 4,31 (тд, J=6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,88 (д, J=12,0 Гц, 8H), 3,58 (дт, J=7,1, 4,7 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=12,2, 5,0 Гц, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,31 (с, 1H).

Этап 2: (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-гидрокситетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



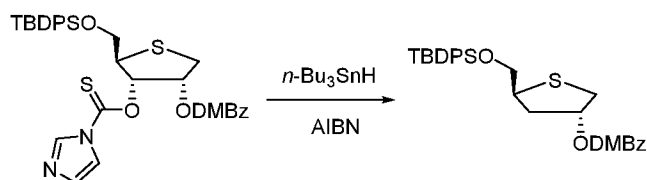
К раствору (3R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (33 г, 105 ммол) в пиридине (300 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (43,3 г, 157 ммол). Раствор перемешивали при rt в течение 4 часов. Затем добавляли воду (300 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 575,3 [M+Na]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (т, J=5,5 Гц, 5H), 7,54-7,38 (м, 6H), 6,69-6,60 (м, 2H), 5,40 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,35-5,29 (м, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,85 (д, J=7,2 Гц, 6H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=11,0, 5,0 Гц, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 1,03 (с, 9H).

Этап 3: (3R,4S,5R)-4-(((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



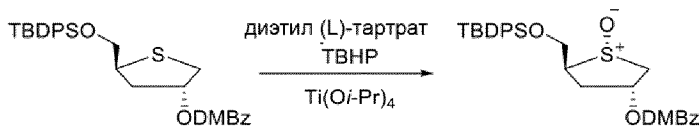
К раствору (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-гидрокситетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат (48 г, 87 ммол) в дихлорэтано (500 мл) добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона (20,12 г, 113 ммол). Раствор нагревали при 85°C в атмосфере Ar в течение 1 часа. Затем его концентрировали и использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 663,2 [M+H]⁺.

Этап 4: (3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



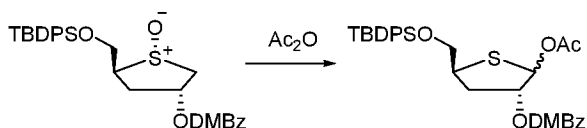
К раствору (3R,4S,5R)-4-((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (неочищен., 57,6 г, 87 ммол) в THF (40 мл) и толуоле (200 мл) добавляли трибутилолово (139 г, 478 ммол). Раствор нагревали при 95°C, и добавляли 2,2'-(диазен-1,2-диил)бис(2-метилпропаннитрил) (1,427 г, 8,69 ммол) в толуоле (200 мл) в течение 30 мин. Через 1 час полученную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 537,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 4H), 7,50-7,36 (м, 6H), 6,58-6,48 (м, 2H), 5,70 (п, J=3,8 Гц, 1H), 3,95-3,74 (м, 10H), 3,28 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 1,92 (ддд, J=13,3, 8,6, 4,1 Гц, 1H), 1,09 (с, 9H).

Этап 5: (1R,3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-оксидотетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



К раствору $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (23,29 мл, 78 ммол) в CH_2Cl_2 (130 мл) в атмосфере Ar добавляли по каплям диэтил (L)-тарترات (38,3 мл, 224 ммол). Через 10 мин смесь охлаждали до -20°C , и затем добавляли по каплям ТВНР в декане ($\sim 5,5$ М, 27,1 мл, 149 ммол). Через 5 мин к реакционной смеси добавляли при -20°C раствор (3R, 5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (40 г, 74,5 ммол) в CH_2Cl_2 (130 мл). Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 16 часов. Реакцию останавливали добавлением ледяной воды (300 мл), и раствор оставляли нагреваться до *rt*. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали EtOAc (3×300 мл). Фильтрат промывали водой (3×200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (400 мл). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией элюированием смесью 0-70% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (смесь двух изомеров). ЖХ-МС (ES, m/z): 553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 4H), 7,54-7,39 (м, 6H), 6,67-6,56 (м, 2H), 5,66 (кв, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,12 (дт, $J=10,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,92-3,79 (м, 8H), 3,58-3,42 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,97 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,05 (ддд, $J=14,5, 10,5, 4,3$ Гц, 1H), 1,02 (с, 9H).

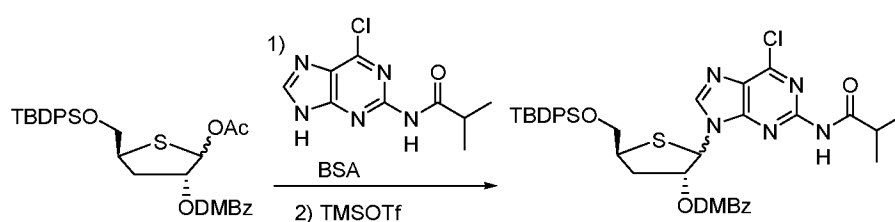
Этап 6: (3R, 5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



Раствор (3R, 5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (21 г, 34,2 ммол) в уксусном ангидриде (210 мл) нагревали при 110°C . После перемешивания в течение 3,5 часов реакционную смесь охлаждали до *rt* и концентрировали. Осадок

очищали колоночной хроматографией на силикагеле путем элюированием смесью 0%-20% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 535,3 [M-OAc]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,61 (м, 5H), 7,46 (дкв, J=7,6, 4,5, 3,7 Гц, 6H), 6,68-6,58 (м, 2H), 6,22 (д, J=4,3 Гц, 0,65H), 5,94 (с, 0,28H), 5,51-5,46 (м, 0,33H), 5,38 (ддд, J=11,1, 7,2, 4,3 Гц, 0,65H), 3,96-3,61 (м, 9H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,03 (д, J=1,6 Гц, 3H), 1,01 (с, 9H).

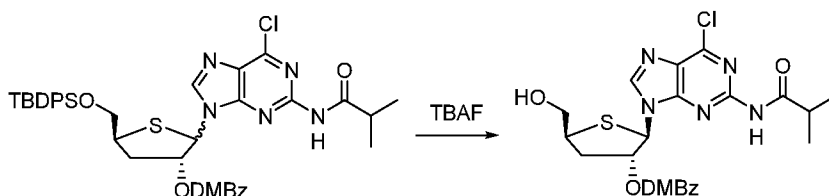
Этап 7: (3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



К раствору *N*-(6-хлор-9H-пурин-2-ил)изобутирамид (10,27 г, 42,9 ммол) в толуоле (600 мл) при 0°C добавляли триметилсилил *N*-(триметилсилил)ацетимидат (23,26 г, 114 ммол). Раствор нагревали при 80°C в течение 1 часа и снова охлаждали до 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли раствор (3R,5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (17 г, 28,6 ммол) в толуоле (600 мл) и триметилсилил трифторметансульфонат (19,06 г, 86 ммол). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в атмосфере Ar в течение 12 часов. В это время реакционную смесь охлаждали до rt, и добавляли нас. водн. NaHCO₃ (400 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (4×1000 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 10%-40% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (смесь α и β изомеров). ЖХ-МС (ES, m/z): 774,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (с, 0,32H), 8,35 (с, 0,69H), 7,97-7,83 (м, 1,67H), 7,70 (дкв, J=8,4, 1,5 Гц, 4H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 0,33H), 7,49-7,36 (м, 6H), 6,57-6,36 (м, 2,5H), 6,18 (д, J=2,4 Гц, 0,7H), 5,87-5,80 (м, 0,35H),

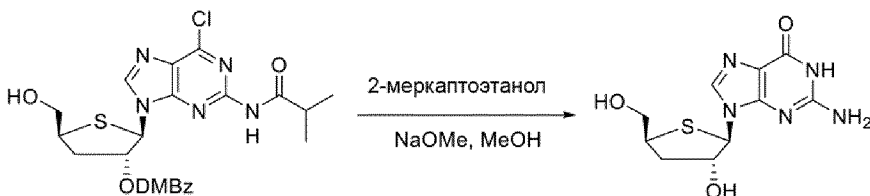
5,73 (кв, $J=3,3$ Гц, 0,75H), 4,23-4,01 (м, 1,2H), 3,98-3,74 (м, 7,8H), 3,11 (с, 0,73H), 2,95 (с, 0,37H), 2,57-2,36 (м, 1,75H), 2,30-2,20 (м, 0,34H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 2,19H), 1,19 (дд, $J=6,8$, 3,5 Гц, 4,38H), 1,09 (д, $J=1,7$ Гц, 9H).

Этап 8: (2R,3R,5S)-2-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоат



К раствору (3R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (20 г, 25,8 ммол) в THF (135 мл) добавляли по каплям TBAF в THF (1 M, 31 мл, 31 ммол). Через 1 час реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией, используя 1%-10% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве элюента с получением смеси двух изомеров. Эту смесь повторно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 10-45% ACN в водн. NH₄CO₃ (5 mM) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 536,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,65-6,55 (м, 2H), 6,18 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,80 (кв, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,22 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,93-3,67 (м, 9H), 2,85 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=13,4$, 8,5, 4,5 Гц, 1H), 2,36 (дт, $J=14,1$, 5,0 Гц, 1H), 1,06 (дд, $J=6,8$, 3,3 Гц, 6H).

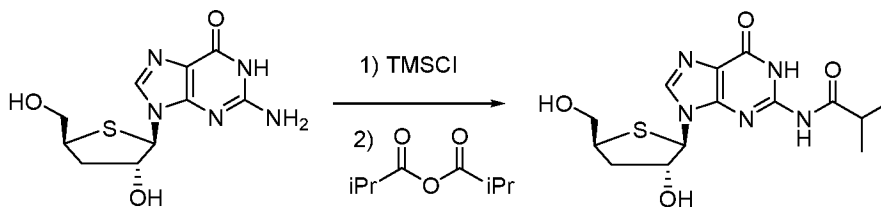
Этап 9: 2-амино-9-((2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



К раствору (2R,3R,5S)-2-(6-хлор-2-изобутирамидо-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-3-ил 2,4-диметоксибензоата (6,0 г, 11,19 ммол) в MeOH (300 мл) добавляли 2-меркаптоэтанол (3,50 г, 44,8 ммол) и NaOMe (10,08 г, 56 ммол, 30% в MeOH). Раствор нагревали при 60°C в течение 16 часов, охлаждали до rt и

добавляли концентрированную HCl (4 мл). Полученную смесь концентрировали, и добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Водный слой подщелачивали, используя NaHCO₃ (твердый), до ~pH 8 и перемешивали при rt в течение 1 часа. Выпавший осадок фильтровали и выдерживали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 284,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,57 (дд, J=10,9, 3,9 Гц, 2H), 5,12 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,48 (п, J=4,1 Гц, 1H), 3,78-3,53 (м, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H).

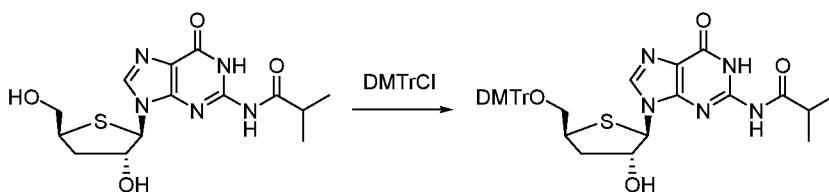
Этап 10: N-(9-((2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиафен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



2-амино-9-((2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиафен-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (580 мг, 2,047 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3×20 мл) и снова растворяли в пиридине пиридине (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C и затем обрабатывали хлортриметилсиланом (1557 мг, 14,33 ммол). Затем ее нагревали до rt и перемешивали в течение 2 часов. После этого реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (486 мг, 3,07 ммол). Смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением метанола (5 мл). Через 5 мин добавляли NH₄OH (приблизительно 29%, 10 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 10%-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 354,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (с, 1H), 5,83-5,82 (м, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

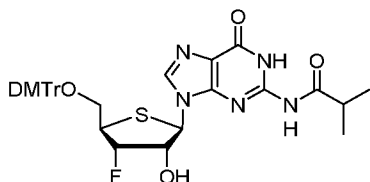
Этап 11: N-(9-((2R,3R,5S)-5-((бис(4-

метоксифенил) (фенил)метокси)метил) -3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил) изобутирамид

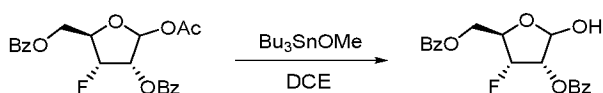


N- (9- ((2R, 3R, 5S) -3-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (510 мг, 1,443 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3x5 мл) и снова суспендировали в пиридине (7 мл). К суспензии добавляли 4,4'-(хлор (фенил)метил)ен) бис (метоксибензол) (538 мг, 1,587 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 2 часов. В это время смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1%-4% MeOH в CH₂Cl₂ (содержащим 1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 656,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,02 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,40-7,17 (м, 7H), 6,91-6,82 (м, 4H), 5,85-5,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,59-4,57 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,52-3,34 (м, 3H), 2,72-2,68 (м, 1H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Получение 19: N- (9- ((2R, 3R, 4S, 5R) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) -метокси) метил) -4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил) изобутирамид



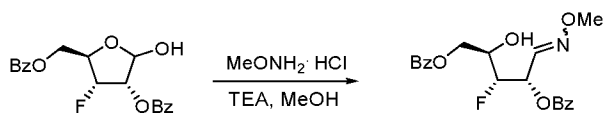
Этап 1: ((2R, 3R, 4S) -4- (бензоилокси) -3-фтор-5-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метилбензоат



К перемешиваемому раствору ((2R, 3R, 4S) -5-ацетокси-4-(бензоилокси) -3-фтортетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (20,0 г, 49,7 ммол) в сухом 1,2-дихлорметане (200 мл) добавляли три-N-

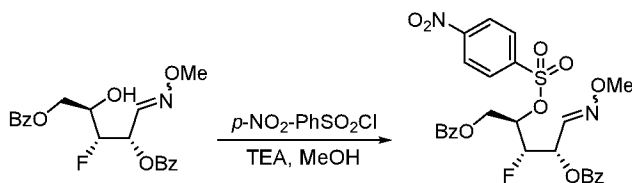
бутилин метоксид (28,8 мл, 99 ммол). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли 500 мл этилацетата и промывали нас. водн. NH₄Cl (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-40% EtOAc/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 343,2 [M+H-H₂O]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,18-8,00 (м, 7H), 7,68-7,57 (м, 3H), 7,61-7,35 (м, 7H), 5,73 (дд, J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 5,65 (дт, J=3,9, 2,0 Гц, 1H), 5,54 (т, J=4,7 Гц, 0H), 5,50-5,40 (м, 2H), 5,36-5,24 (м, 1H), 4,87 (дтд, J=25,5, 4,0, 1,5 Гц, 1H), 4,74-4,46 (м, 4H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,39 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,30 (дд, J=8,6, 3,4 Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,41-1,23 (м, 3H).

Этап 2: (2R,3R,4S)-3-фтор-2-гидрокси-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоат



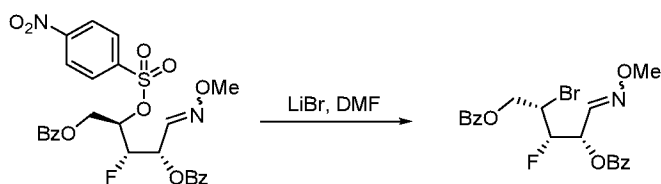
К перемешиваемому раствору ((2R,3R,4S)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-гидрохситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (17,9 г, 49,7 ммол) в сухом MeOH (100 мл) добавляли O-метилгидроксиламин гидрохлорид (6,23 г, 74,6 ммол), с последующим добавлением триэтиламина (10,39 мл, 74,6 ммол). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 часов и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли 500 мл этилацетата и промывали нас. водн. NH₄Cl (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок сразу использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 390,2 [M+H]⁺.

Этап 3: (2R,3S,4S)-3-фтор-5-((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пентан-1,4-диил дибензоат



К перемешиваемому раствору (2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-фтор-2-гидрокси-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоата (19,4 г, 49,7 ммол) в сухом EtOAc (100 мл) добавляли 4-нитробензолсульфонил хлорид (16,5 г, 74,6 ммол), с последующим добавлением триэтиламина (10,4 мл, 74,6 ммол). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 часов и затем разбавляли 200 мл этилацетата, промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-30% EtOAc/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 575,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,25-7,99 (м, 7H), 7,94-7,80 (м, 2H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,50-7,38 (м, 3H), 6,55 (ддд, J=17,2, 5,3, 2,8 Гц, 0H), 5,89 (ддд, J=17,7, 6,2, 4,1 Гц, 1H), 5,46-5,37 (м, 1H), 5,40-5,28 (м, 1H), 5,21 (т, J=4,3 Гц, 0H), 4,84 (тдд, J=12,8, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 4,53 (дддд, J=23,1, 13,0, 7,0, 1,8 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=36,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 2H), 1,44-1,23 (м, 2H).

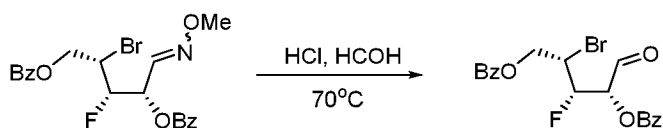
Этап 4: (2*S*, 3*S*, 4*S*)-2-бром-3-фтор-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоат



К перемешиваемому раствору (2*R*, 3*S*, 4*S*)-3-фтор-5-(метоксиимино)-2-((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пентан-1,4-диил дибензоата (21,3 г, 37,1 ммол) в сухом DMF (100 мл) добавляли свежееоткрытый порошок бромида лития (16,1 г, 185 ммол). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

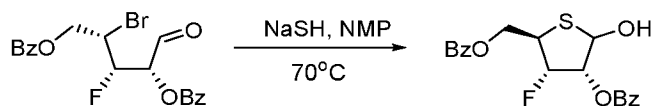
концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-25% EtOAc/гексан с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 452,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,15-8,03 (м, 11H), 7,69-7,56 (м, 8H), 7,56-7,41 (м, 12H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,45 (ддд, J=14,7, 5,9, 4,7 Гц, 0H), 5,93 (ддд, J=11,8, 6,7, 5,9 Гц, 2H), 5,32 (с, 1H), 5,29-5,10 (м, 3H), 4,89-4,77 (м, 3H), 4,80-4,67 (м, 3H), 4,60-4,40 (м, 3H), 3,95 (д, J=16,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 1,32-1,22 (м, 1H).

Этап 5: (2S,3S,4S)-2-бром-3-фтор-5-оксопентан-1,4-диил дибензоат



К перемешиваемому раствору (2S,3S,4S)-2-бром-3-фтор-5-(метоксиимино)пентан-1,4-диил дибензоат (20,0 г, 44,2 ммол) в THF (200 мл) добавляли 37% водный раствор формальдегида (32,9 мл, 442 ммол) и 1N HCl (44,2 мл, 44,2 ммол). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления как можно большего количества THF. Осадок разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (300 мл) и солевым раствором (300 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 423,2 [M+H]⁺.

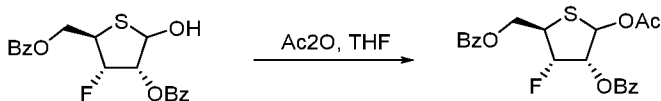
Этап 6: ((2R,3S,4R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)метилбензоат



К перемешиваемому раствору (2S,3S,4S)-2-бром-3-фтор-5-оксопентан-1,4-диил дибензоат (18,7 г, 44,2 ммол) в NMP (150 мл) при 0°C добавляли гидросульфид натрия (5,0 г, 89,0 ммол). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при rt в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (300 мл) и солевым раствором (300

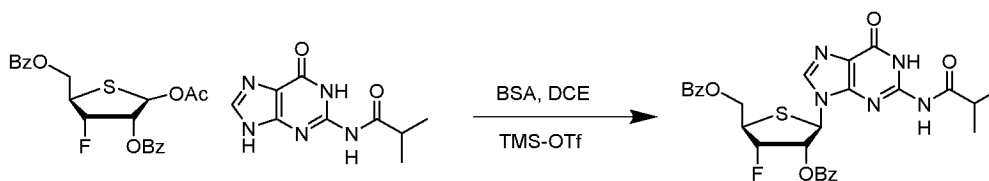
мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 359,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Этап 6: ((2R,3S,4R)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидротиофен-2-ил)метилбензоат



К перемешиваемому раствору ((2R,3S,4R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-гидрокситетрагидро-тиофен-2-ил)метилбензоата (16,6 г, 44,2 ммол) в сухом THF (150 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (8,3 мл, 133 ммол) и триметиламин (18,5 мл, 133 ммол). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при rt в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением MeOH, и реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления как можно большего количества THF. Осадок разбавляли 300 мл этилацетата и промывали водой (300 мл) и солевым раствором (300 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-25% EtOAc/гексан с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 441,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,15-8,02 (м, 4H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,55-7,42 (м, 4H), 6,02 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,88 (ддд, $J=6,1, 3,6, 2,4$ Гц, 1H), 5,50-5,42 (м, 0H), 5,35 (дд, $J=7,3, 3,6$ Гц, 0H), 5,32 (с, 0H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,56 (дд, $J=11,6, 5,9$ Гц, 1H), 4,26-4,10 (м, 2H), 2,25-2,11 (м, 1H), 2,08 (д, $J=10,0$ Гц, 3H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 1H).

Этап 7: ((2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-2-ил)метилбензоат



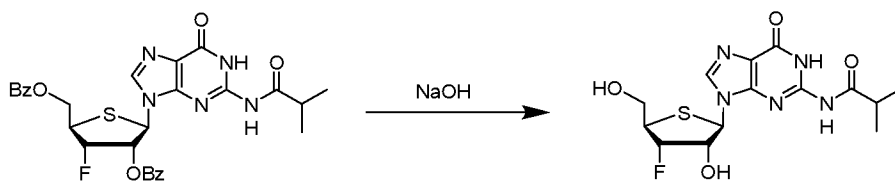
K

суспензии

N-(6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-

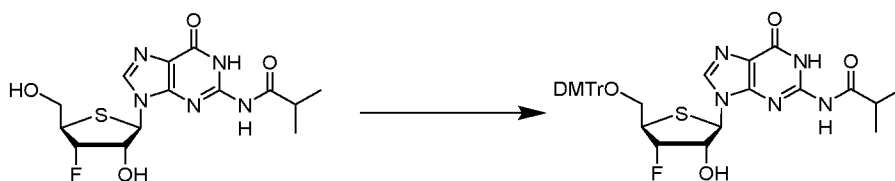
ил)изобутирамид (15,86 г, 71,7 ммол) в $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (300 мл) добавляли (Z)-триметилсилил N-(триметилсилил)ацетимидат (35,1 мл, 143 ммол). Суспензию перемешивали при 70°C в течение ночи и затем охлаждали до -15°C . К этой смеси добавляли ((2R,3S,4R)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидротиофен-2-ил)метилбензоат (10 г, 23,90 ммол), с последующим добавлением TMS-OTf (8,64 мл, 47,8 ммол). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 2 часов, а затем при rt в течение 5 часов и, наконец, при 70°C в течение 5 дней. Реакционную смесь оставляли остывать до RT и затем фильтровали. Фильтрат промывали нас. водн. NaHCO_3 , соевым раствором и затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем элюированием смесью 0-60% EtOAc/гексан. Затем кристаллизовали из EtOAc с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 580,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,19 (с, 0H), 9,56 (с, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,66 (с, 0H), 7,71-7,58 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 6,59 (ддд, $J=25,3, 7,4, 3,1$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J=7,4$ Гц, 0H), 5,68-5,59 (м, 1H), 4,87 (ддд, $J=11,7, 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 4,26-4,11 (м, 1H), 2,96 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,38 (дд, $J=19,0, 6,9$ Гц, 3H).

Этап 8: N-(9-((2R,3R,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



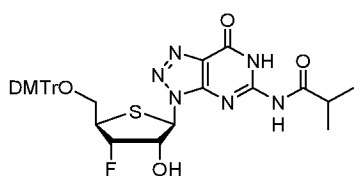
К раствору ((2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-2-ил)метилбензоата (0,96 г, 1,66 ммол) в THF (5 мл)/MeOH (4 мл)/ H_2O (1 мл) при 0°C добавляли 2N гидроксид натрия (1,8 мл, 3,6 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нейтрализовали уксусной кислотой (0,38 мл, 6,6 ммол). Продукт собирали фильтрованием и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 372,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 9: N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד



К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד (0,62 г, 1,66 ммол) в пиридине (25 мл) при 0°C добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (0,84 г, 2,48 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакцию останавливали добавлением H₂O (1 мл), и смесь концентрировали. Осадок разбавляли 100 мл этилацетата и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-100% EtOAc/гексан, содержащий 0,1% Et₃N, с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 674,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 11,96 (с, 0H), 8,35 (с, 0H), 7,70 (с, 0H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 2H), 5,92 (д, J=8,3 Гц, 0H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,15 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,85-3,69 (м, 3H), 3,46 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 0H), 3,35 (дд, J=10,2, 5,2 Гц, 0H), 2,09 (д, J=19,4 Гц, 2H), 1,34-1,22 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 0,91 (д, J=6,9 Гц, 1H).

Получение 20: N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутираמיד

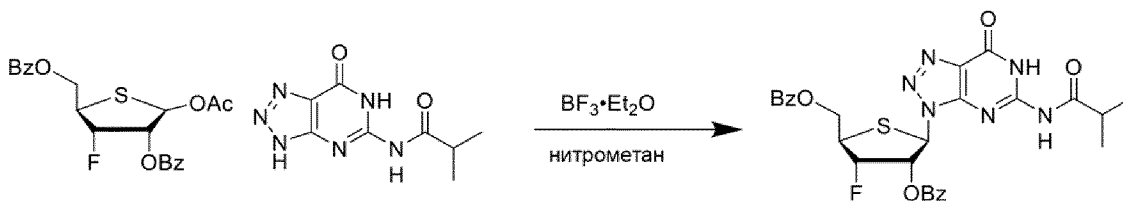


Этап 1: N-(7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-

d]пиримидин-5-ил) изобутирамид

К суспензии 5-амино-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-она (5,0 г, 32,9 ммол) в безводном DMF (60 мл) по каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (12,5 мл, 76,0 ммол). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 150°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали добавлением MeOH (6,6 мл, 164 ммол) и концентрировали под вакуумом. Осадок помещали в DCM (50 мл)/гексан (100 мл) и интенсивно перемешивали при rt в течение 15 мин. Продукт собирали фильтрованием. ЖХ-МС (ES, m/z): 223,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 16,04 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 11,78 (с, 1H), 2,78 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H).

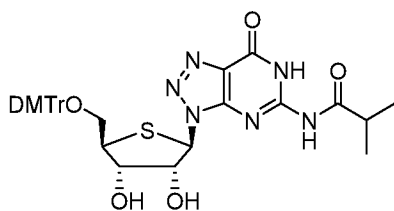
Этап 2: ((2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-3-фтор-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил) тетрагидротиофен-2-ил) метилбензоат



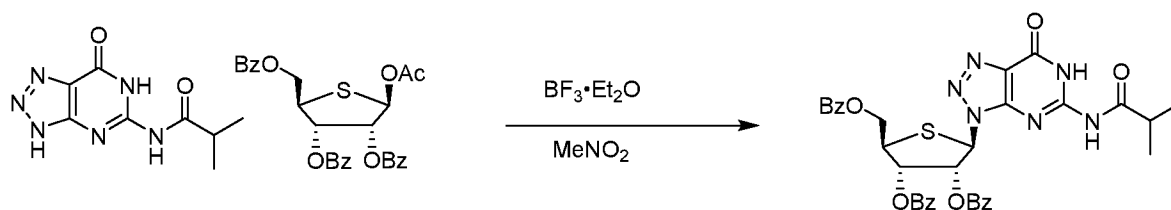
К смеси ((2R,3S,4R)-5-ацетокси-4-(бензоилокси)-3-фтортетрагидротиофен-2-ил)метилбензоата (1,5 г, 3,6 ммол) и N-(7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамида (0,96 г, 4,3 ммол) в нитрометане (20 мл) добавляли BF₃·Et₂O (0,54 мл, 4,3 ммол), и полученную смесь нагревали при 100°C в условиях СВЧ облучения в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 100 мл этилацетата и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-35% EtOAc/гексан. ЖХ-МС (ES, m/z): 581,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,27 (с, 2H), 9,73 (с, 2H), 8,19-7,93 (м, 8H), 7,86-7,80 (м, 0H), 7,71-7,55 (м, 4H),

смесь концентрировали. Осадок разбавляли 100 мл этилацетата и промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке на силикагеле элюированием смесью 0-100% EtOAc /гексан, содержащий 0,1% Et_3N , с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 675,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 12,16 (с, 1H), 8,48 (с, 0H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 0H), 7,31 (с, 1H), 7,32-7,14 (м, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 6,22-6,16 (м, 0H), 5,42-5,31 (м, 1H), 3,77 (д, $J=36,0$ Гц, 7H), 3,46 (дд, $J=10,2, 5,6$ Гц, 0H), 3,36 (дд, $J=10,2, 5,4$ Гц, 0H), 2,17 (р, $J=6,9$ Гц, 0H), 1,06 (дд, $J=26,1, 6,9$ Гц, 3H).

Получение 21: **N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил)-метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидротиофен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутираמיד**



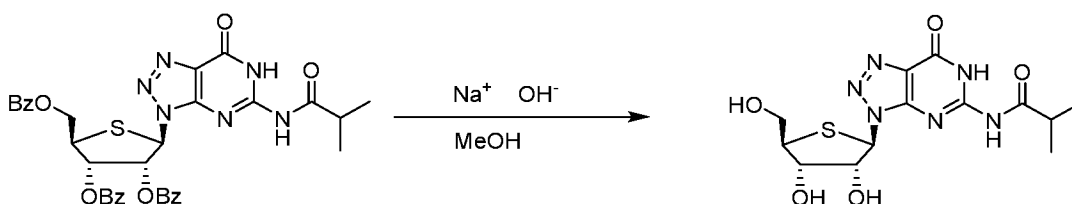
Этап 1: **(2R,3S,4R,5R)-2-((бензоилокси)метил)-5-(5-изобутирамидо-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидротиофен-3,4-диил дибензоат**



$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3,65 мл, 28,8 ммол) добавляли по каплям к смеси (2R,3R,4S,5R)-2-ацетокси-5-((бензоилокси)метил)тетрагидротиофен-3,4-диил дибензоата (10,0 г, 19,2 ммол) и N-(7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамида (5,98 г, 26,9 ммол) в MeNO_2 (180 мл) при температуре окружающей среды. После добавления смесь нагревали при 120°C в СВЧ реакторе в течение 45 мин. Образец охлаждали до rt и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной флэш-хроматографией

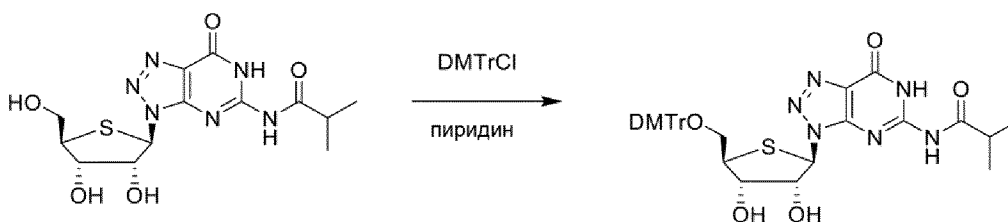
элюированием смесью EtOAc/изогексан (10-90%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 683,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 12,24 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,08-7,95 (м, 4H), 7,94-7,87 (м, 2H), 7,70-7,35 (м, 9H), 6,84 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=5,9, 3,9 Гц, 1H), 6,49 (т, J=3,7 Гц, 1H), 5,52 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 2,97 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 1,42 (дд, 6,9 Гц, 6H).

Этап 2: N-(3-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиафен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид



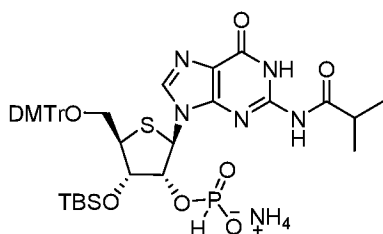
К перемешиваемому раствору продукта, полученного на Этапе 1 (5,3 г, 7,8 ммол), растворенного в пиридине (8 мл) и MeOH (32 мл), при 25°C добавляли одной порцией гидроксид натрия (1,24 г, 31,1 ммол). Смесью перемешивали при 25°C в течение 15 мин до добавления уксусной кислоты (1,8 мл, 31,1 ммол). Смесью концентрировали под вакуумом, и осадок очищали колоночной флэш-хроматографией элюированием смесью EtOAc/изогексан (70-100%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 371,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 11,96 (с, 1H), 5,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,73 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,81 (м, ш, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 1,14 (дд, J=6,7, 1,2 Гц, 6H).

Этап 3: N-(3-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокси)тетрагидротиафен-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил)изобутирамид

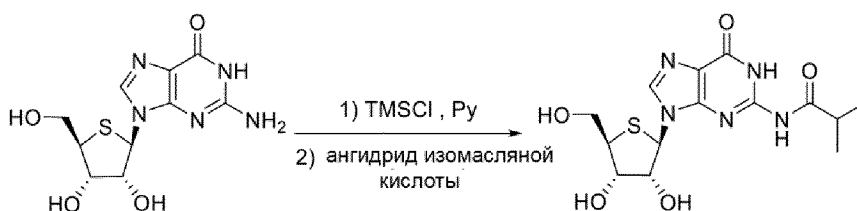


К продукту, полученному на этапе 2 (2,3 г, 6,2 ммол), добавляли пиридин (62 мл) при температуре окружающей среды. К этой смеси добавляли DMTrCl (2,3 г, 6,8 ммол). Через 1 час добавляли воду (2 мл), и смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли этилацетат (15 мл), воду (5 мл) и солевой раствор (1 мл). Слои разделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл x2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией элюированием смесью 0-80% EtOAc в гексане с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 673,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 11,96 (с, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,35-7,10 (м, 9H), 6,96-6,82 (м, 4H), 5,88 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,83 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,66 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 4,45 (тд, J=5,9, 3,5 Гц, 1H), 3,81-3,69 (6H), 3,65 (ддд, J=8,4, 6,0, 4,3 Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,19 (дд, J=9,4, 7,9 Гц, 1H), 2,78 (г, J=6,8 Гц, 1H), 1,22-1,05 (м, 6H).

Получение 22: (2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат аммония



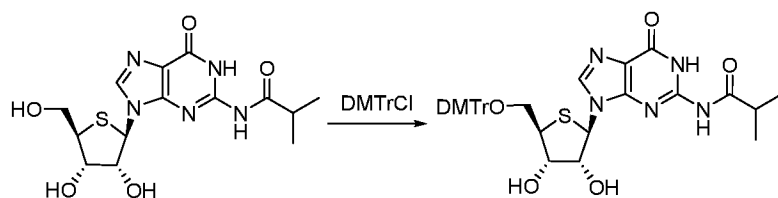
Этап 1: N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид



2-амино-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (1,7 г, 5,7 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3x5 мл) и

заем повторно растворяли в пиридине (34 мл). К смеси при 0°C добавляли по каплям хлортриметилсилан (4,32 г, 39,8 ммол). Смесь перемешивали при rt в течение 1 часа и затем снова охлаждали до 0°C. По каплям добавляли ангидрид изомасляной кислоты (1,348 г, 8,52 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 3 часов. Реакцию останавливали добавлением воды (8,5 мл). Через 5 мин добавляли NH₄OH (приблизительно 29%, 17 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией элюированием смесью 1-30% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 396,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,52 (уш.с, 2 H), 8,39 (с, 1H), 5,79 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,77 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,30 (дт, J=6,4, 3,3 Гц, 1H), 2,78 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Этап 2: N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидротетрагидротифен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד

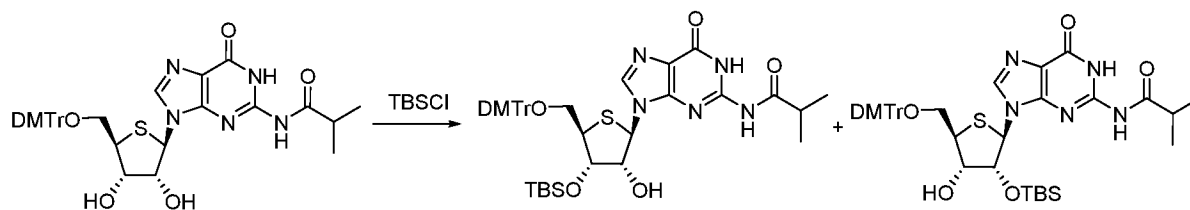


К смеси N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-

(гидроксиметил)-тетрагидротифен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутираמיד (480 мг, 1,299 ммол) в пиридине (10 мл) добавляли 4,4'-хлор(фенил)метилена-бис(метоксибензол) (484 мг, 1,43 ммол). Смесь перемешивали при rt в течение 16 часов и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 1-30% MeOH в CH₂Cl₂ (содержащим 1% Et₃N) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 672,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,08 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (дт, J=9,1, 3,3 Гц, 5H), 6,94-6,87 (м, 4H), 5,75 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=5,9, 3,5 Гц, 1H), 4,14 (т, J=3,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 6H),

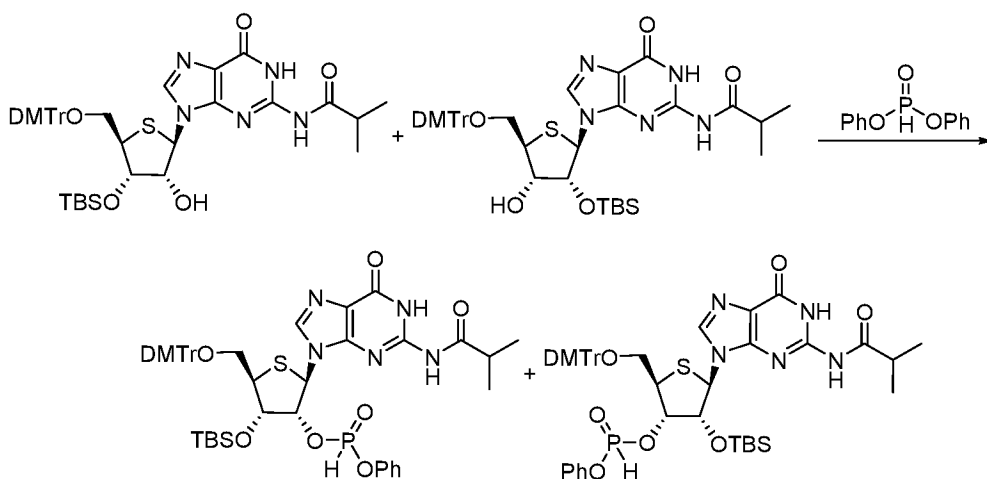
3,49-3,37 (м, 2H), 3,33 (дд, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 2,87-2,67 (м, 1H), 1,11 (дд, $J=6,8, 1,6$ Гц, 6H).

Этап 3: *N*- (9- ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил) изобутирамид и *N*- (9- ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -3- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -4-гидрокситетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил) изобутирамид



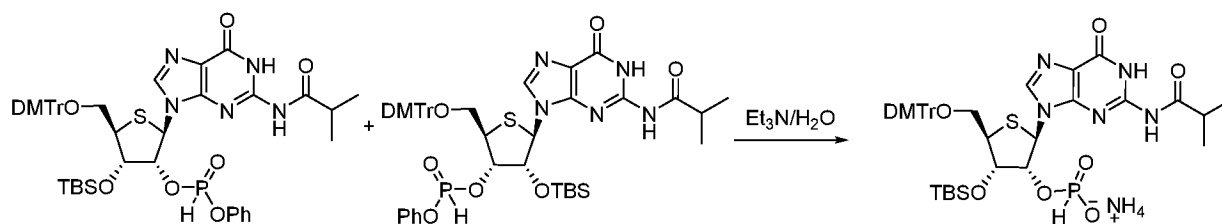
K раствору *N*- (9- ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) -метокси) метил) -3,4-дигидрокситетрагидротиофен-2-ил) -6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил) изобутирамид (580 мг, 0,863 ммол) в DMF (5 мл) при rt добавляли 1*H*-имидазол (147 мг, 2,16 ммол) и трет-бутилхлордиметилсилан (156 мг, 1,04 ммол). Через 6 часов смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали нас. водн. NaHCO_3 (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в воде с получением продуктов. ЖХ-МС (ES, m/z): 786,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4: *(2R, 3R, 4S, 5R)*-5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил) тетрагидротиофен-3-илфенилфосфонат и *(2R, 3S, 4R, 5R)*-2- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5- (2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил) тетрагидротиофен-3-илфенилфосфонат



К раствору смеси N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида и N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (220 мг, 0,280 ммол) в пиридине (2 мл) при 0°C добавляли дифенилфосфонат (98 мг, 0,420 ммол). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Ее использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 926,2 [M+H]⁺.

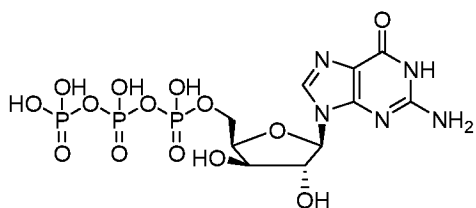
Этап 5: (2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат аммония



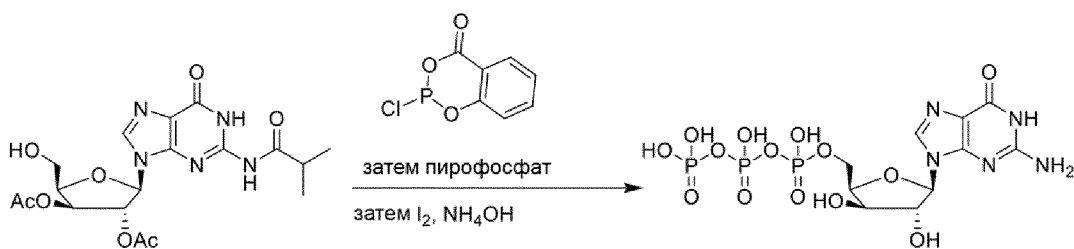
К реакционной смеси, полученной на этапе 4, при 0°C добавляли Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммол) и воду (0,28 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, затем концентрировали, и остаток разделяли между CH₂Cl₂ (40 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 30 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 2×30 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в CHCl₃, содержащем 1% Et₃N, с получением смеси. Смесь дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) элюированием смесью 46-79% ACN в водн. NH₄HCO₃ (10 мМ) в течение 7 мин с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 850,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,18 (с, 1H), 7,68 (с, 0,5H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 4H), 6,16-6,07 (м, 2H), 4,88-4,87 (м, 1H), 4,69 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,51 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 2,67 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (дд, J=6,9, 0,9 Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), -0,28 (с, 3H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆): δ-0,74 (с, 1P).

Получение 23: 2-амино-9-[5-О-(гидрокси{ [гидрокси (фосфоноокси) фосфорил] окси}-фосфорил)-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



Этап 1: 2-амино-9-[5-О-(гидрокси{ [гидрокси (фосфоноокси) фосфорил] окси}-фосфорил)-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он

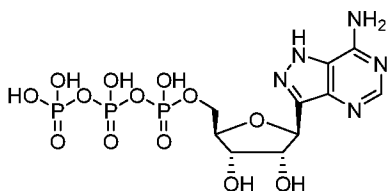


К перемешиваемому раствору 9-(2,3-ди-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-2-[(2-метилпропаноил)-амино]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она (100 мг, 0,229 ммол) в пиридине (0,25 мл) и 1,4-диоксане (0,75 мл) добавляли свежеприготовленный раствор 2-хлор-4H-1,3,2-бензодифосфорин-4-она (50 мг, 0,247 ммол) в 1,4-диоксане (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, и затем добавляли раствор трибутиламмония пиродифосфат (189 мг, 0,344 ммол) в DMF

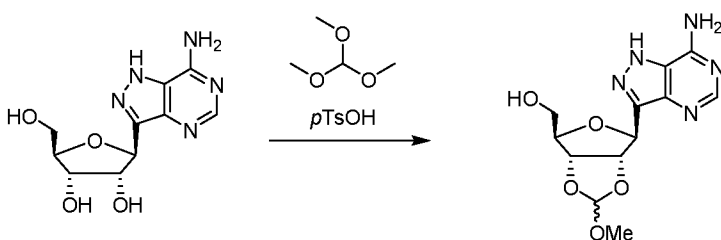
(0,69 мл) с последующим добавлением трибутиламина (0,23 мл, 0,968 ммол) одной порцией при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды, а затем добавляли раствор йода (29,0 мг, 0,114 ммол) в пиридине (0,50 мл) и воду (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, избыток йода убирали добавлением 5% водн. NaHSO_3 (3 мл), и реакционную смесь выпаривали до получения сухого остатка. Остаток растворяли в 10 мл H_2O , и после выдерживания при *rt* в течение 30 мин добавляли 28% водн. гидроксид аммония (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Полное превращение с получением продукта отслеживали по ЖХ-МС, и смесь отфильтровывали, а осадок лиофилизировали. Продукт очищали масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с препаративной колонкой Waters SunFire C18 OBD, 100\AA , 5 мкм, 19 мм x 150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворов с MeCN и 100 mM водн. триэтиламмония ацетат. Лиофилизация фракций продукта дала в результате

2-амино-9-[5-О-(гидрокси{ [гидрокси(фосфоноокси) фосфорил] окси} фосфорил) - β -D-ксилофуранозил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он в виде соли тетра-триэтиламина. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 522 [M-H]⁻.

Получение 24: ((2R,3S,4R,5S)-5-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил) метилтетрагидротрифосфата

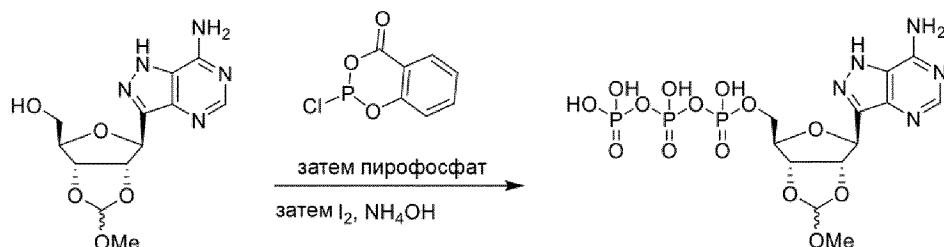


Этап 1: ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) метанол



К перемешиваемой суспензии (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (30 мг, 0,105 ммол) в 1,4-диоксане (0,3 мл) добавляли триметил ортоформат (0,22 мл, 2,011 ммол) одной порцией при температуре окружающей среды с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (22 мг, 0,116 ммол). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. ЖХ-МС показала значительную степень превращения в требуемый продукт, и реакционную смесь, содержащую неочищенный продукт, осторожно нейтрализовали добавлением триэтиламина (0,05 мл) при 0°C. После концентрирования осадок очищали колоночной флэш-хроматографией с 12 граммами силикагеля, используя градиентную систему растворителей с MeOH и CH₂Cl₂. Концентрирование фракций продукта привело к получению ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола. ЖХ-МС (ES, m/z): 310 [M+H]⁺.

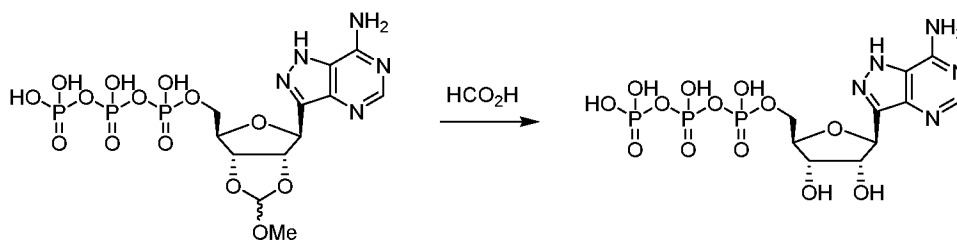
Этап 2: ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилтетрагидротрифосфата



К перемешиваемой суспензии ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (16 мг, 0,052 ммол) в пиридине (0,05 мл) и 1,4-диоксане (0,15 мл) добавляли DMF (0,05 мл) с образованием гомогенного раствора. К этому раствору добавляли свежеприготовленный раствор 2-хлор-4H-1,3,2-бензодиоксафосфорин-4-она (12 мг, 0,059 ммол) в 1,4-диоксане (0,05 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, а затем добавляли раствор трибутиламмония пирофосфата (43 мг, 0,078 ммол) в DMF (0,10 мл) с последующим добавлением трибутиламина (0,052 мл,

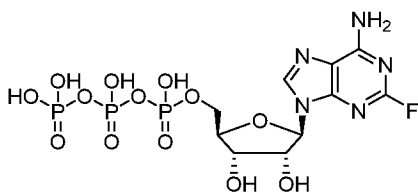
0,219 ммол). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, а затем добавляли раствор йода (6,58 мг, 0,026 ммол) в пиридине (0,10 мл) и воду (0,01 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, и избыток йода убирали добавлением 5% водного NaHSO_3 (0,5 мл). ЖХ-МС показала значительную степень превращения в продукт, и реакционную смесь концентрировали получением ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилтетрагидротрифосфата, который сразу использовали в следующем этапе реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 548 [M-H]⁻.

Этап 3: ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат

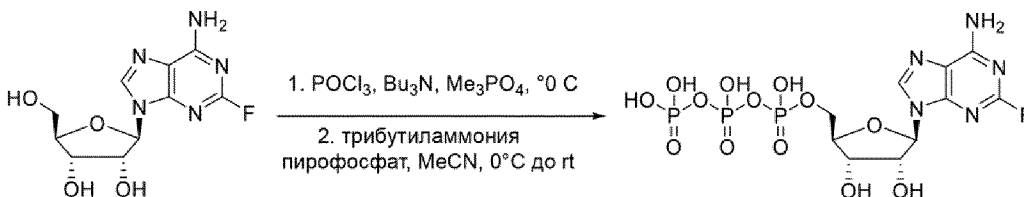


К перемешиваемому раствору неочищенного ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-2-метокситетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилтетрагидротрифосфата (49,4 мг, 0,090 ммол) в воде (0,15 мл) и DMF (0,15 мл) одной порцией добавляли муравьиную кислоту (0,4 мл, 10,60 ммол). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. ЖХ-МС показала значительную степень превращения в продукт, и смесь фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали, используя масс-направленную ВЭЖХ с обращенной фазой с препаративной колонкой Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворов с MeCN и 100 мМ водный триэтиламмония ацетат. Лиофилизация фракций продукта дала ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(7-амино-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат. ЖХ-МС (ES, m/z): 506 [M-H]⁻.

Получение 25: ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат

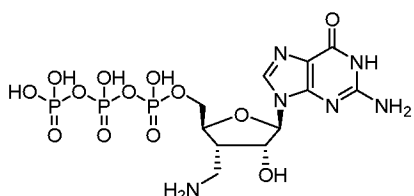


Этап 1: ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат



К смеси 2-фтораденозина (200 мг, 0,701 ммол) в триметилфосфате (1,948 мл, 16,83 ммол) добавляли трибутиламин (0,500 мл, 2,104 ммол), и смесь перемешивали 15 мин при *rt*, а затем охлаждали на водяной/солевой бане. Затем по каплям добавляли POCl_3 (0,137 мл, 1,472 ммол), поддерживая температуру бани на уровне $-5-0^\circ\text{C}$. Через 1,25 часа добавляли 0°C смесь трибутиламмония пирофосфата (327 мг, 0,596 ммол), MeCN (2,8 мл) и трибутиламина (1,000 мл, 4,21 ммол), и смесь оставляли нагреваться до *rt*, а затем перемешивали в течение 16 часов при *rt*. Смесь сразу очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 1-20% MeCN с 100 мМ водным триэтиламмоний ацетата с получением ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфата. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 524 [M-H]⁻.

Получение 26: 3'-(аминометил)-3'-дексигуанозин 5'-(тетрагидротрифосфат)

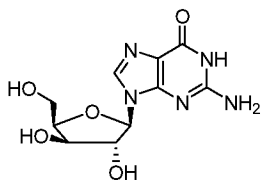


Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованной процедуре (W02015161137).

Приведенные ниже получения использовали как показано или были дополнительно модифицированы синтетическими реакциями,

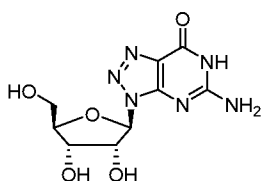
аналогичными описанным в Получениях 1-26.

Получение 27: 2-амино-9-(β-D-ксилофуранозил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



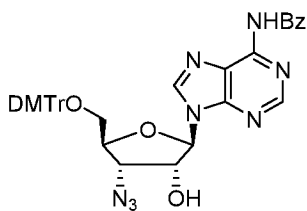
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30(6), 982-991).

Получение 28: 5-амино-3-(β-D-рибофуранозил)-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он



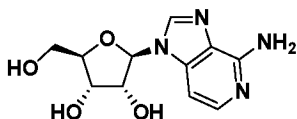
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Journal of Organic Chemistry* 2007, 72(1), 173-179).

Получение 29: 9-{3-азидо-5-O-[бис(4-метоксифенил) (фенил)метил]-3-деокси-β-D-рибофуранозил}-N-(фенилкарбонил)-9H-пурин-6-амин



Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Bulletin of the Korean Chemical Society* 2004, 25(2), 243-248 and *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2005 24(10-12), 1707-1727).

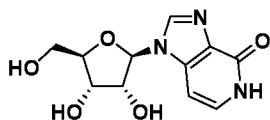
Получение 30: 1-(β-D-рибофуранозил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали согласно

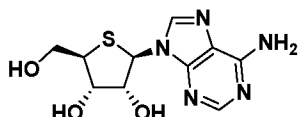
опубликованным процедурам (*Tetrahedron* 1993, 49(3), 557-570).

Получение 31: 1-(β-D-рибофуранозил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он



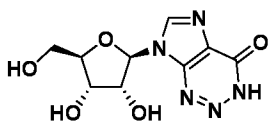
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Tetrahedron* 1993, 49(3), 557-570)

Получение 32: 4'-тиоаденозин



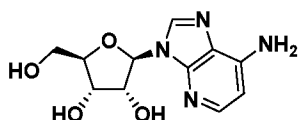
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49(5), 1624-1634).

Получение 33: 7-(β-D-рибофуранозил)-3,7-дигидро-4H-имидазо[4,5-d][1,2,3]триазин-4-он



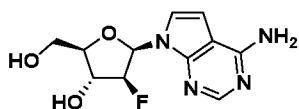
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Organic & Biomolecular Chemistry* 2014, 12(23), 3813-3815).

Получение 34: 3-(β-D-рибофуранозил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин



Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Biochemistry* 2005, 44(37), 12445-12453).

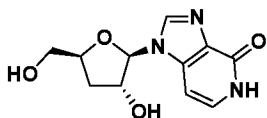
Получение 35: 7-(2-деокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали согласно

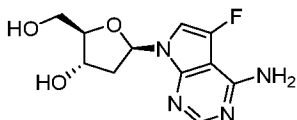
опубликованным процедурам (*Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* 1995 (12), 1543-50).

Получение 36: 1-(3-деокси- β -D-эритро-пентофуранозил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он



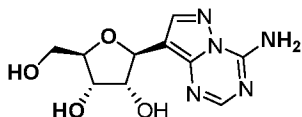
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1996, 44(2), 288-295).

Получение 37: 7-(2-деокси- β -D-эритро-пентофуранозил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



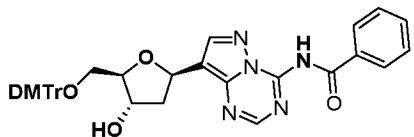
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Synthesis* 2006 (12), 2005-2012).

Получение 38: (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол



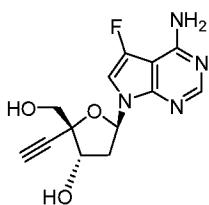
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2015148746).

Получение 39: N-(8-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)бензамид



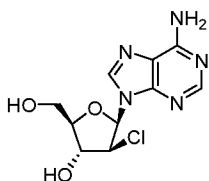
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2015148746).

Получение 40: 7-(2-деокси-4-этинил- β -D-эритро-пентофуранозил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



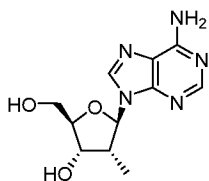
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2015148746).

Получение 41: 9-(2-хлор-2-деокси-β-D-арабинофуранозил)-9H-пурин-6-амин



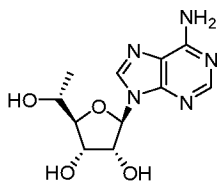
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Journal of the American Chemical Society* 1996, 118(46), 11341-11348).

Получение 42: 2'-деокси-2'-метиладенозин



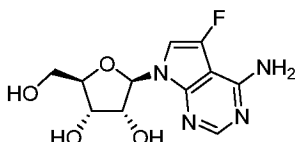
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Synthesis* 2005 (17), 2865-2870).

Получение 43: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-((R)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол



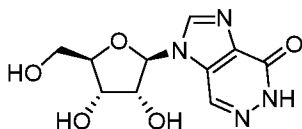
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Bioorganicheskaya Khimiya* 1989, 15(7), 969-975).

Получение 44: 5-фтор-7-(β-D-рибофуранозил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



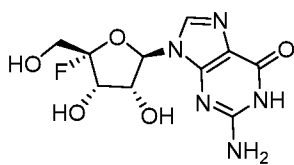
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Nucleosides, Nucleotides, & Nucleic Acids* 2004, 23(1-2), 161-170).

Получение 45: 1-(β-D-рибофуранозил)-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-d]пиридазин-4-он



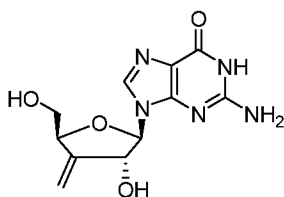
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1972-1999), 1989 (10), 1769-1774).

Получение 46: 2-амино-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



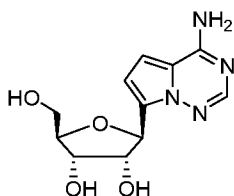
Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (WO2014099941)

Получение 47: 2-амино-9-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Journal of Medicinal Chemistry* 1992, 35, 2283-2293).

Получение 48: (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол

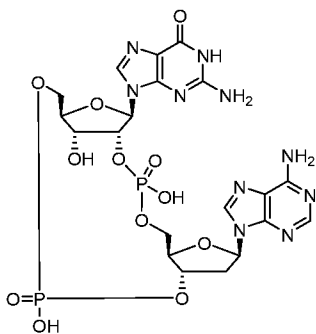


Указанное в заголовке соединение получали согласно опубликованным процедурам (*Tetrahedron Letters* **1994**, 35(30), 5339).

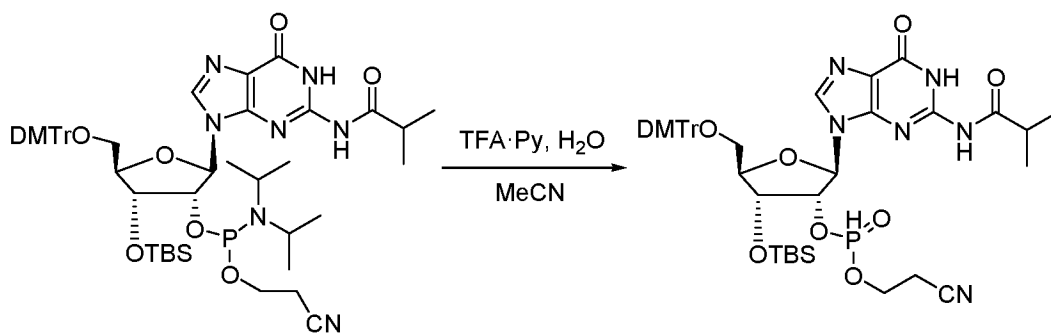
В приведенных ниже экспериментальных процедурах подробно показано получение конкретных примеров настоящего изобретения. Соединения в примерах показаны в процедурах и в приведенных ниже таблицах в их нейтральных формах. В некоторых случаях соединения изолировали в виде солей, в зависимости от методов, используемых для их конечной очистки, и/или характерных молекулярных свойств. Примеры представлены только с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо способом.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-гидроксиоктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид

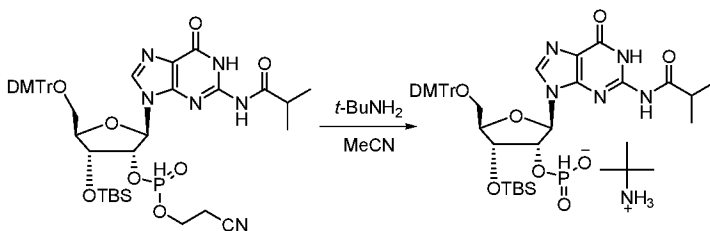


Этап 1: (2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)фосфонат



К раствору (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамдита (3 г, 3,09 ммол) в ACN (15 мл) добавляли воду (0,111 мл, 6,18 ммол) и пиридин-1-иум 2,2,2-трифторацетат (0,717, 3,71 ммол). Полученную смесь перемешивали при RT, и за ходом реакции следили по результатам ЖХ-МС/TLC. После того как фосфорамидит был израсходован, реакцию смесь, содержащую продукт, использовали в следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 887,4 [M+H]⁺.

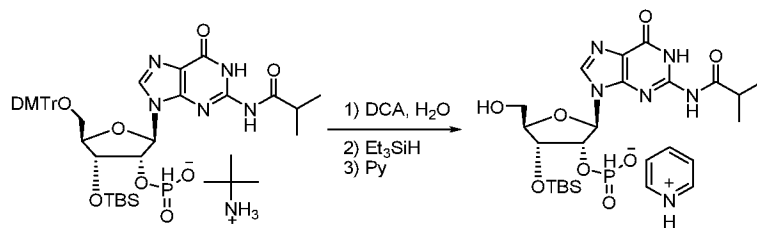
Этап 2: 2-метилпропан-2-аминия (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К реакционной смеси с этапа 1 (предположительно, содержащей 3,09 ммол (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)-тетрагидрофуран-3-ил-2-цианоэтилфосфонат) добавляли одной порцией трет-бутиламин (15,0 мл, 142 ммол), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 40 мин. Смесь концентрировали, и осадок выпаривали совместно с ACN (2×15 мл) с получением продукта, который использовали на следующем этапе без

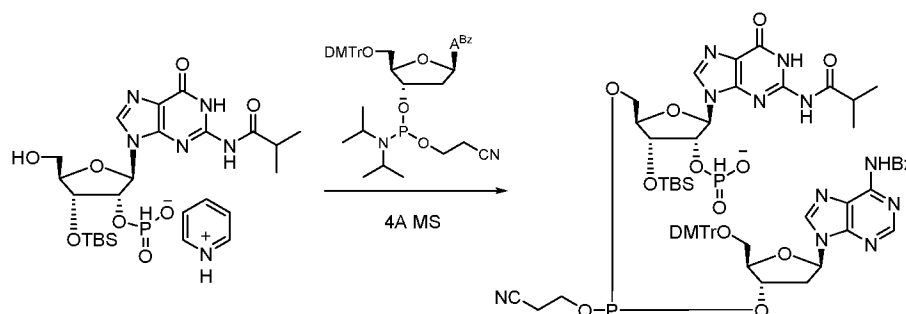
дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 832,3 [M-H]⁻.

Этап 3: пиридин-1-иум (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



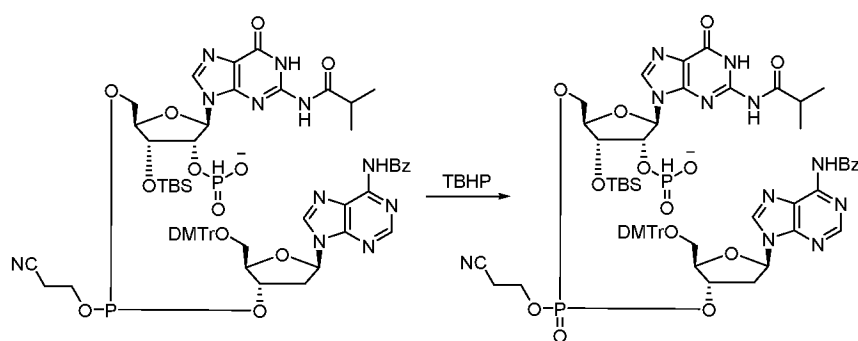
К перемешиваемому раствору неочищенного 2-метилпропан-2-аминия (2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (~4,2 г, ~3,09 ммол, с этапа 2) в CH₂Cl₂ (37 мл) добавляли воду (0,558 мл, 31,0 ммол) и дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (6%, 37 мл, 31,5 ммол). Смесь перемешивали в течение 40 мин. Затем добавляли триэтилсилан (60 мл), и раствор перемешивали в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли пиридин (4,5 мл). Ее концентрировали. Осадок растирали с МТВЕ (50 мл) и гексаном (50 мл), и супернатант декантировали. Этот процесс повторяли дважды. Неочищенную смесь держали над P₂O₅ при пониженном давлении в течение 20 часов с получением неочищенной смеси, содержащей продукт. ЖХ-МС (ES, m/z): 532,2 [M+H]⁺.

Этап 4: (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору пиридин-1-ия (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (680 мг, неочищенный, ~0,722 ммол) в ACN (5 мл) в атмосфере Ar добавляли активированные 4Å молекулярные сита (100 мг). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. (2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(6-бензамидо-9*H*-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (0,805 г, 0,939 ммол) выпаривали совместно с ACN (3×1 мл), повторно растворяли ACN (5 мл) и сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (100 мг). Через 30 мин ее добавляли к ранее приготовленной смеси, содержащей пиридин-1-иум (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Реакционную смесь, содержащую продукт, использовали на следующем этапе реакций сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 1288,4 [M+H]⁺.

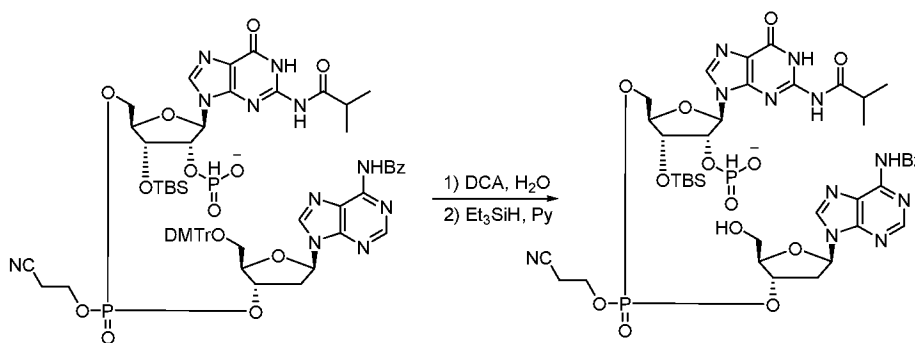
Этап 5: (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-((((((2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(6-бензамидо-9*H*-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К реакционной смеси, содержащей неочищенный (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-((((((2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(6-бензамидо-9*H*-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-

9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат (~1 ммол, с избытком пиридиния 2,2-дихлорацетата) добавляли по каплям трет-бутил гидропероксид в декане (5,5 М, 0,64 мл, 3,5 ммол). Ее перемешивали при rt в течение 1 часа. Затем раствор охлаждали до 0°C, и медленно добавляли NaHSO₃ (250 мг) в воде (5 мл). Через 5 мин смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 5-45% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1305,6 [M+H]⁺.

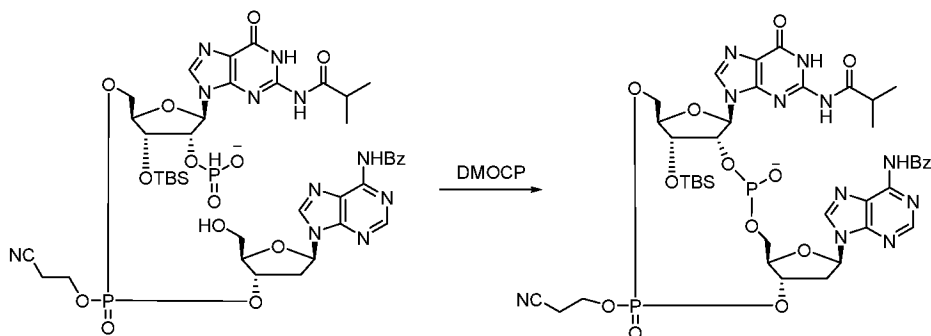
Этап 6: (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксид) фосфорил) оксид) метил) -4-((трет-бутилдиметилсилил) оксид) -2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил) тетрагидрофуран-3-ил) оксид) (2-цианоэтоксид) фосфорил) оксид) метил) -4-((трет-бутилдиметилсилил) оксид) -2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфоната (340 мг, 0,239 ммол) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли воду (44,5 мг, 2,468 ммол) и дихлоруксусную кислоту (0,280 г, 2,17 ммол) в CH₂Cl (5 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Затем добавляли Et₃SiH (4 мл), и смесь перемешивали в течение 1,5 часа. К реакционному раствору добавляли пиридин (3 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1002,4 [M+H]⁺.

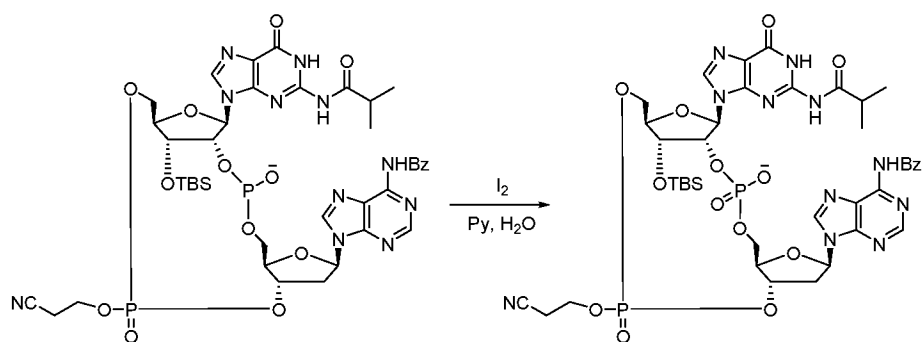
Этап 7: (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силил]оксид]-2-(2-цианоэтоксид)-7-{2-[(2-

метилпропаноил) амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-
 [(фенилкарбонил) амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-
 метанофуоро[3,2-
 1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2-
 ОКСИД



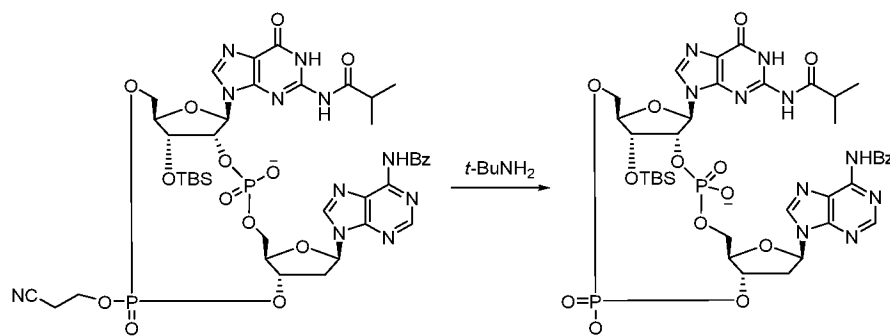
Неочищенный (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (1,5 г, ~0,24 ммол) выпаривали совместно с пиридином (3×5 мл) и затем повторно растворяли в пиридине (4 мл). К реакционной смеси добавляли одной порцией 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (160 мг, 0,865 ммол). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Эту смесь использовали сразу, без очистки, на следующем этапе реакций. ЖХ-МС (ES, m/z): 984,3 [M+H]⁺.

Этап 8: (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтоксифосфорил)окси)-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-[(фенилкарбонил) амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2,10-ДИОКСИД



К перемешиваемой смеси, содержащей (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-{[трет-бутил (диметил) силил] окси}-2-(2-цианоэтоксид)-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил) амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2-оксида добавляли воду (156 мг, 8,65 ммол) и йод (81 мг, 0,321 ммол). Через 10 мин смесь выливали в раствор NaHSO₃ (52 мг) в воде (36 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем охлаждали до 0°C, и медленно добавляли NaHCO₃ (1,04 г). Через 5 мин добавляли EtOAc (50 мл) и Et₂O (50 мл). Слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (1×30 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 998,3 [M+H]⁺.

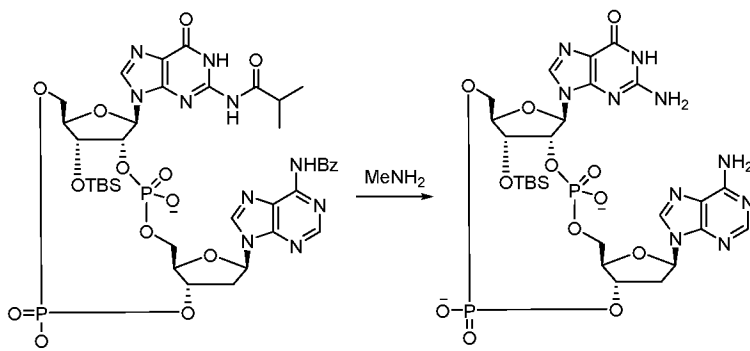
Этап 9: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-{[трет-бутил (диметил) силил] окси}-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил) амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид



К перемешиваемому раствору (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-

{ [трет-бутил (диметил) силил] окси} -2- (2-цианоэтокси) -7- {2- [(2-метилпропаноил) амино] -6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил} -14- {6- [(фенилкарбонил) амино] -9Н-пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2,10-диоксида (160 мг) в ACN (2 мл) добавляли трет-бутиламин (2 мл) при rt. Через 30 мин смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 945,2 [M+H]⁺.

Этап 10: (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил (диметил) силил] окси} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид

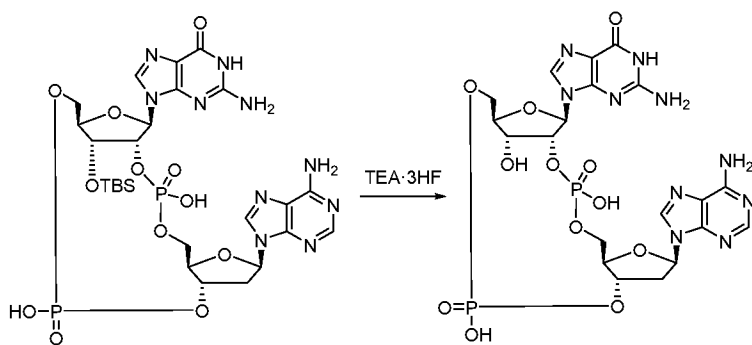


Неочищенный

(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{[трет-

бутил (диметил) силил] окси} -7- {2- [(2-метилпропаноил) амино] -6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил} -14- {6- [(фенилкарбонил) амино] -9Н-пурин-9-ил} октагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид (220 мг) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 4 мл) и перемешивали при rt в течение 5 часов. Затем летучий компонент удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 773,2 [M+H]⁺ и 771,3 [M-H]⁻.

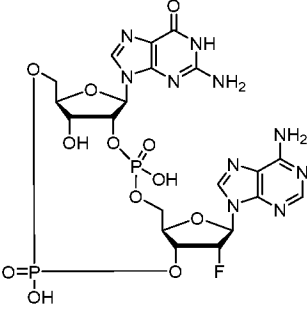
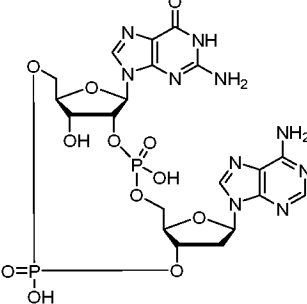
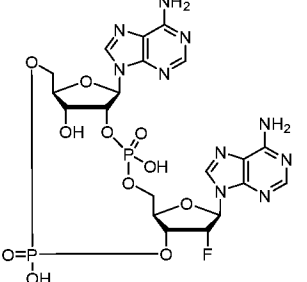
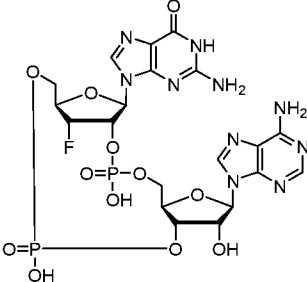
Этап 11: (5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-гидроксиоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид

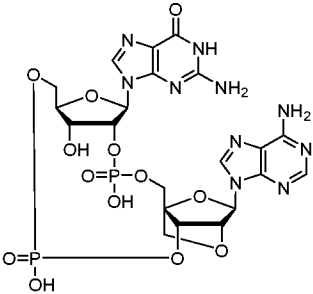
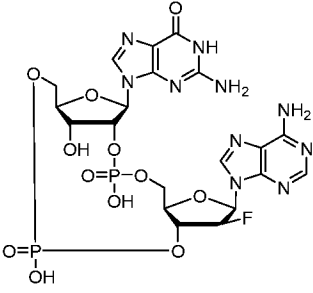
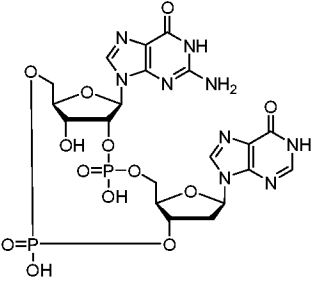
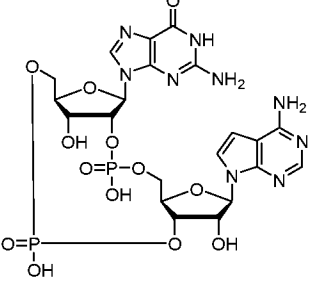


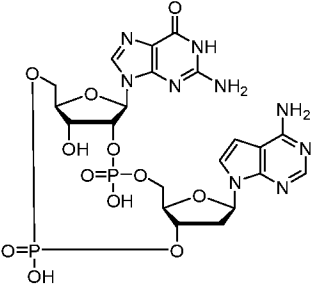
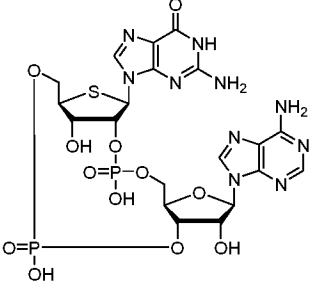
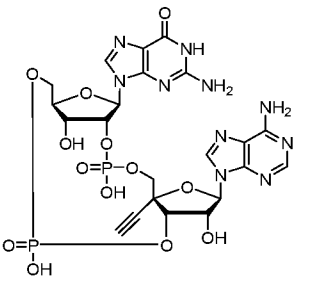
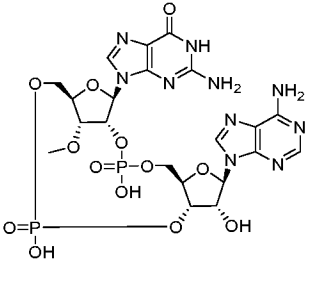
Неочищенный продукт, полученный на этапе 10, выпаривали совместно с пиридином (2,5 мл) и Et_3N (2,5 мл) три раза. Затем растворяли в пиридине (2 мл). К раствору добавляли по каплям Et_3N (1,51 г, 14,9 ммоль) и триэтиламина тригидрофторид (1,2 г, 7,45 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 5 часов. Затем ее концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка T3 Prep, 100\AA , 5 мкм, 19 мм \times 250 мм) элюированием смесью 0-10% ACN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 657,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,35 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,34 (дд, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,12-4,98 (м, 2H), 4,36 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,22 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,96-3,79 (м, 4H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР: (121 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ -1,65 (s), -2,36 (s).

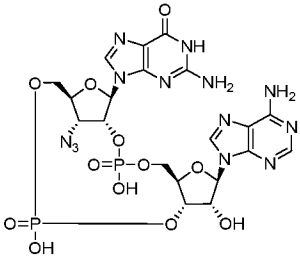
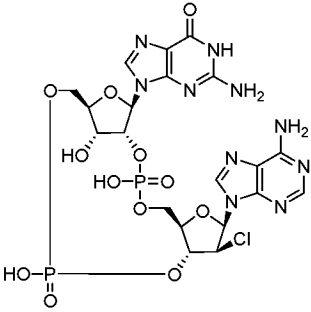
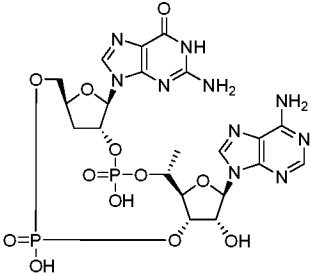
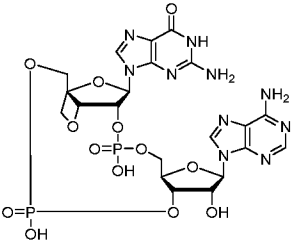
Примеры 2-19, показанные в приведенной ниже таблице 1, получали согласно процедурам, аналогичным тем, которые описаны выше в примере 1, используя соответствующие нуклеотидные мономеры, описанные как Получения или полученные из коммерческих источников.

Таблица 1

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
2		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-фтор-16-гидроксиоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	675
3		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -7,14-бис(6-амино-9H-пурин-9-ил) -16-гидроксиоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	657
4		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -7,14-бис(6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-фтор-16-гидроксиоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	659
5		(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -14-(6-амино-9H-пурин-9-ил) -16-фтор-15-гидроксиоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	675

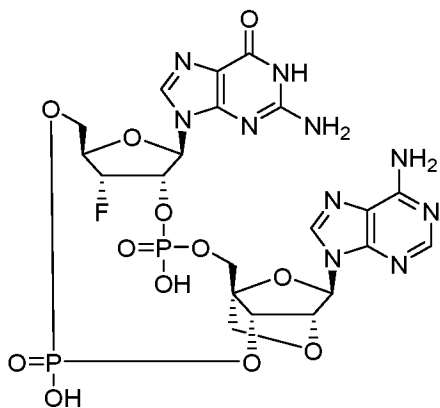
При- мер	Структура	Название	Масса [M-H] ⁻
6		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 18 <i>R</i>) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -18-гидроксигексагидро-14 <i>H</i> -15,12 <i>a</i> -(эпоксиметано) -5,8-метанофуоро [3,2- <i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10(12 <i>H</i>)-диолата 2,10-диоксид	685
7		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>S</i> , 15 <i>aR</i> , 16 <i>R</i>) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -15-фтор-16-гидроксиоктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуоро [3,2- <i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	675
8		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>R</i>) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -16-гидрокси-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) октагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуоро [3,2- <i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	660 [M+H] ⁺
9		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>R</i>) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил) -14-(4-амино-7 <i>H</i> -пирроло [2,3- <i>d</i>] пиримидин-7-ил) -15,16-дигидроксиоктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуоро [3,2- <i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-диоксид	672

При- мер	Структура	Название	Масса [M-H] ⁻
10		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-14-(4-амино-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)-16-гидроксиоктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуру[3,2- <i>l</i>][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	656
11		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>S</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-15,16-дигидроксиоктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуру[3,2- <i>l</i>][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	689
12		(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>R</i>)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-12 <i>a</i> -этинил-15,16-дигидроксиоктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуру[3,2- <i>l</i>][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-диолата 2,10-диоксид	699 [M+H] ⁺
13		2-амино-9-[[(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i> , 15 <i>aS</i> , 16 <i>R</i>)-14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-16-метокси-2,10-диоксидооктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуру[3,2- <i>l</i>][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6 <i>H</i> -пурин-6-он	687

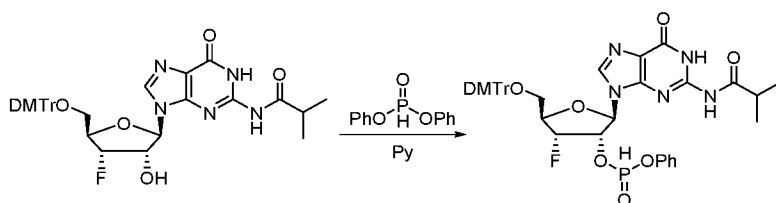
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
14		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-азидо-2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	698
15		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-хлор-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	691
16		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 15-тригидрокси-12-метил-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	671
17		<p>2-амино-9-</p> <p>[(2aR, 5S, 6aS, 7R, 8R, 9aR, 12S, 14R, 14aS, 15R) - 8-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5, 7, 12-тригидрокси-5, 12-диоксидогексагидро-6aН-2a, 14-(эпоксиметано)фуоро [3, 2-d]оксето [2, 3-k] [1, 3, 7, 9, 2, 8] тетраоксадифосфациклотридецин-15(2Н, 3Н)-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	685

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
18		2-амино-9- [(5S,7R,8R,12S,12aS,14R,15R,15aS)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15- тригидрокси-12-метил-2,10- диоксидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он	671
19		2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-15-метил-2,10- диоксидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он	655

Пример 20: (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фторгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-диолата 2,10-диоксид

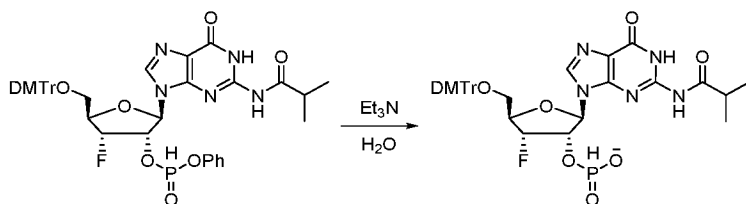


Этап 1: (2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфенилфосфонат



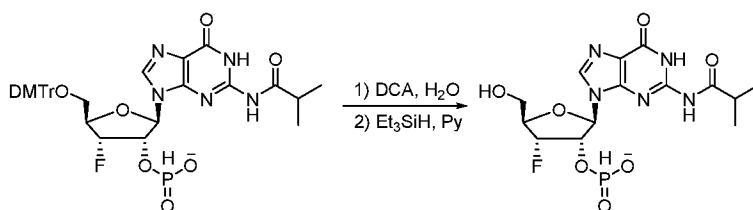
К перемешиваемому раствору N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (1 г, 1,520 ммол) в пиридине (7,6 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфонат (1,068 г, 4,56 ммол) и перемешивали при rt в течение 20 мин. Реакционную смесь, содержащую продукт использовали на следующем этапе реакций без очистки.

Этап 2: (2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



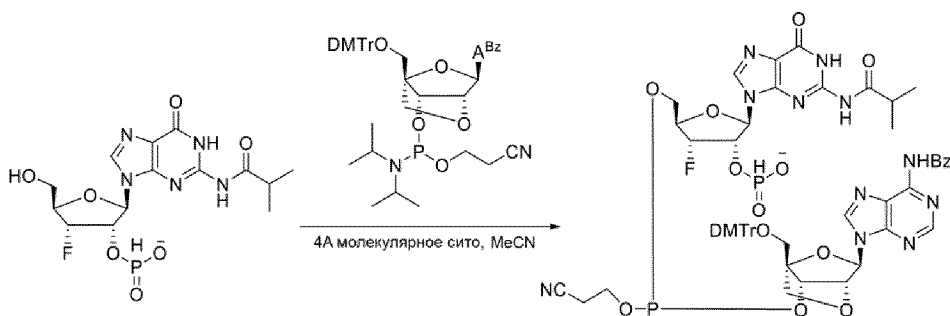
К реакционной смеси, полученной на этапе 1 добавляли воду (1,5 мл) и Et₃N (1,5 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Затем ее концентрировали, и остаток разделяли между CH₂Cl₂ (50 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 20 мл). Слои разделяли. Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 2×20 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-7% MeOH в CH₂Cl₂ (1% Et₃N), с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 722 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 2,73 (с, 1P).

Этап 3: (2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору продукта, полученному на этапе 2 (0,9 г, 0,999 ммол) в CH_2Cl_2 (6 мл), добавляли воду (0,180 г, 9,99 ммол) и 2,2-дихлоруксусную кислоту (1,16 г, 8,99 ммол) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. Добавляли Et_3SiH (10 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли пиридин (2 мл) и концентрировали концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-30% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 722 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, CD_3OD): δ 8,31 (с, 1H), 7,49 (д, $J=1,6$ Гц, 0,5H), 6,15 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=1,6$ Гц, 0,5H), 5,42-5,32 (м, 1,5H), 5,21 (дд, $J=4,5, 1,9$ Гц, 0,5H), 4,45-4,32 (м, 1H), 3,81 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 3,20 (кв, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,73 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,3$ Гц, 1,5H), 1,23 (д, $J=6,9$ Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР: (376 МГц, CD_3OD): δ -200,96 (с, 1F). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 2,41 (с, 1P).

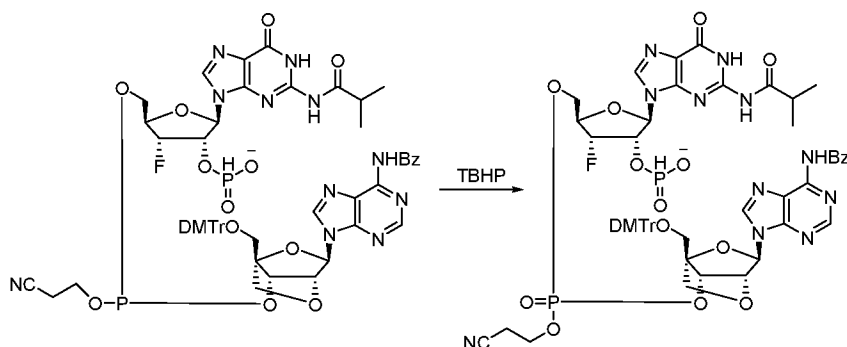
Этап 4: (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



(2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (600 мг, 0,676 ммол) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (3 мл), сушили добавлением активированных 4Å молекулярных сит (150 мг) и держали в атмосфере Ar . (1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил(2-

цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (приобретенный у Elixir (EQ-0063-1000), 235,5 мг, 0,56 ммол) и пиридиния 2,2,2-трифторацетат (162 мг, 0,84 ммол) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (5 мл) и сушили добавлением активированных 4Å молекулярных сит (150 мг), и через 30 мин добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую (2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Реакционную смесь, содержащую продукт, использовали в следующем этапе реакций сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1202,3 [M-H]⁻.

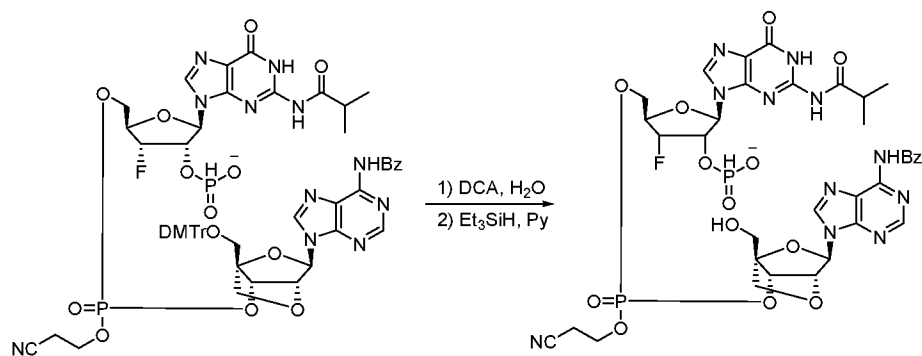
Этап 5: (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемой реакционной смеси, полученной на этапе 4, добавляли по каплям трет-бутил гидропероксид в декане (5,5М, 0,31 мл, 1,71 ммол). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Через 30 мин раствор охлаждали до 0°C, и медленно добавляли NaHSO₃ (150 мг) в воде (5 мл). Через 5 мин смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-75% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1220,1 [M+H]⁺. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CD₃OD): δ-200,38, -202,45 (2с, 1F). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 2,57, 2,49 (2с, 1P); -3,52, -4,21 (2с, 1P).

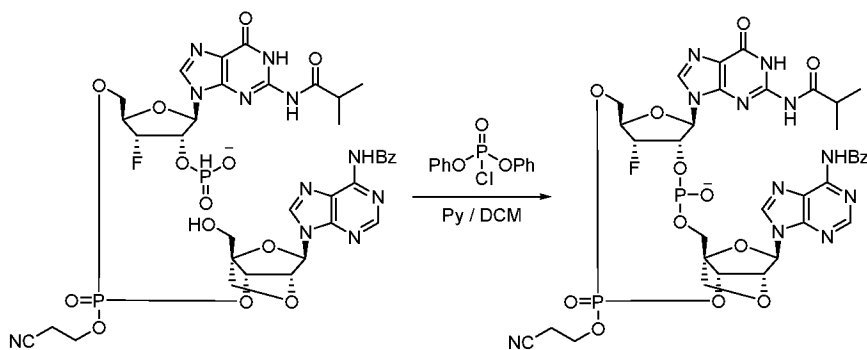
Этап 6: (2R,3S,4R,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-

7-ил) окси) (2-цианоэтоксифосфорил) оксиметил) -4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



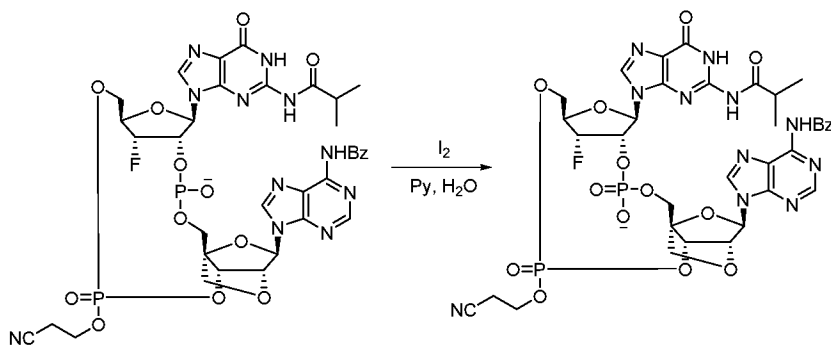
К раствору (2R, 3S, 4R, 5R) -5-((((((1R, 3R, 4R, 7S) -3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил) -1-(бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -2, 5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил) окси) (2-цианоэтоксифосфорил) оксиметил) -4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфоната (190 мг, 0,16 ммол) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) добавляли воду (28,8 мг, 1,6 ммол) и дихлоруксусную кислоту в CH_2Cl_2 (0,6M, 2,5 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 10 мин, и затем добавляли Et_3SiH (4,5 мл). Через 1 час добавляли пиридин (0,5 мл). Через 10 мин полученную смесь концентрировали с получением продукта, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 917,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 2,51, 2,34 (2с, 1P); -3,46, -3,82 (2с, 1P).

Этап 7: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) -2-(2-цианоэтоксифосфорил) -18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино] -6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил} -14-{6-[(фенилкарбонил) амино] -9H-пурин-9-ил} гексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10 (12H) -олат 2, 10-диоксид



К пиридину (16 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилхлорфосфат (0,66 мл, 3,2 ммол). Смесь охлаждали до -40°C , а затем по каплям добавляли раствор неочищенного продукта, полученного на этапе 6, в CH_2Cl_2 (16 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 40 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 898,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

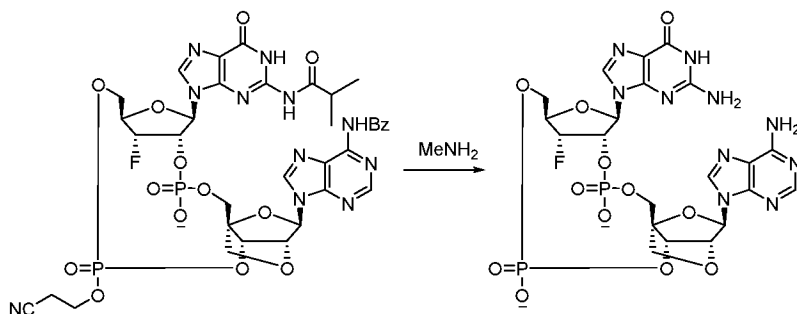
Этап 8: (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-2-(2-цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат 2,10-диоксид [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-диолат 2,10-диоксид



К раствору, полученному на этапе 7 при 0°C добавляли I_2 в смеси пиридин/вода (9/1) (3%, 1,76 мл) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при rt в течение 40 мин. Затем ее обрабатывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (150 мг) в воде (2 мл). Через 5 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-45% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES,

m/z): 915,8 [M+H]⁺. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CD₃OD): δ -198,70, -203,36 (2с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ -0,96, -1,75 (2с, 1P); -3,64, -4,71 (2с, 1P).

Этап 9: (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фторгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-диолат 2,10-диоксид



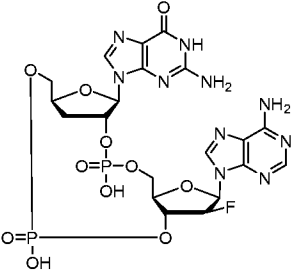
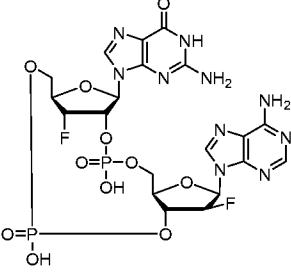
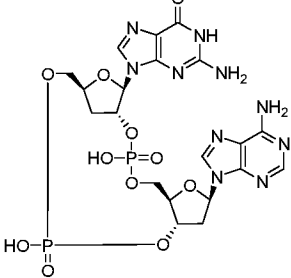
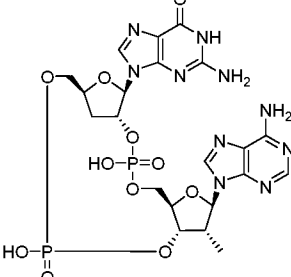
(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-2-(2-цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[2-(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олата 2,10-диоксид (110 мг, 0,12 ммол) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 15 мл), и реакционный раствор перемешивали при rt в течение 3 часов. Затем его концентрировали, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3, 19×250 мм) элюированием смесью 0-9% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 686,9 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,84-5,66 (м, 1H), 5,44 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,31 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,96 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,33-4,15 (м, 4H), 4,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,96 (д, J=8,2 Гц, 1H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, D₂O): δ -199,02 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ -1,89 (с, 1P), -2,49 (с, 1P).

Примеры 21-29, приведенные ниже в таблице 2, получали согласно процедурам, аналогичным тем, которые описаны в выше в примере 20, используя соответствующие мономеры, описанные в Получениях или приобретенные из коммерческих источников, на

этапе реакции сочетания.

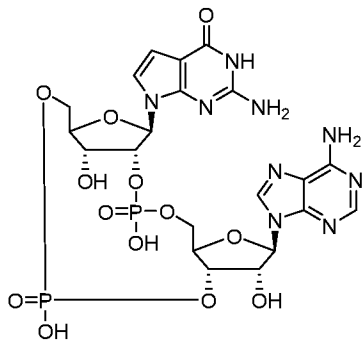
Таблица 2

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
21		2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	659
22		2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	659
23		2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	677
24		2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2, 10- дигидрокси-2, 10-диоксидогексагидро- 14Н-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он	669

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
25		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	659
26		<p>2-амино-9-</p> <p>[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	677
27		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	641
28		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10-дигидрокси-15-метил-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	655

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
29		2-амино-9-[(5 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 15 <i>S</i> , 15 <i>aR</i>)-14-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-15-метил-2,10-диоксидооктагидро-12 <i>H</i> -5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6 <i>H</i> -пурин-6-он	673

Пример 30: 2-амино-7-[(5*R*, 7*R*, 8*R*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*, 15*aS*, 16*R*)-14-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он



cGAS буфер состоял из 40 мМ Трис-НСL, рН 7,5, 100 мкМ NaCl, 10 мМ MgCl₂. cGAS фермент приобретали в компании Novoprotein (Novoprotein код: SGCAS), экспрессированный в *E. coli* и очищенный с использованием HIS-метки. Вычисленный молекулярный вес составил 55,3 кДа, а последовательность была следующей:

MAHHNNHHGSDSEVNQEAKPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEA
FAKRQ GKEMDSLTFLYDGIETIQADQTPEDLDMEDNDIIEAHREQIGGENLYFQGGASKLRVLE
KLKLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLKCDSA FRGVLLNTGSYYEHVKISAPNEFDVMFKLEV
PRIQLEEYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLSFRKIIKKEINDIKD TDVIM
KRKRGGSPAVTLLISEKISVDITLALESKSSWPASTQEGLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPK
HAKEGNGFQEETWRLSFSHIEKEILNNHGKSKTCCENKEEKCCRKDCLKLMKYLLLEQLKERFKD
KKHLDFSSYHVKTAFFHVCTQNPQDSQWDRKDLGLCFDNCVITYFLQCLRTEKLENYFIPEFNL
FSSNLIDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF

(SEQ. ID. NO. 1)

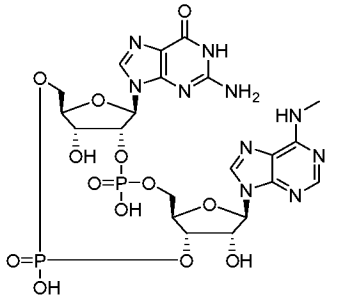
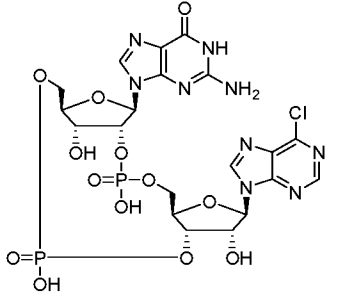
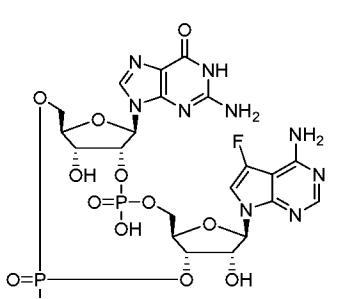
В пробирку добавляли ДНК сельди (CAS № 9007-49-2, 0,3 мг/мл в cGAS буфере; 14,8 мл) и фермент cGAS (3,1 мг/мл в cGAS буфере;

0,78 мл), и смесь инкубировали при RT в течение 15 мин. Добавляли 7-диаза-GTP (TriLink, кат. № N-1044; 5 мМ в cGAS буфере, 1,95 мл, 9,75 мкмол) и АТР (5 мМ в cGAS буфере, 1,95 мл, 9,75 мкмол), и смесь инкубировали на термостатируемом шейкере Radleys Metz, поддерживающем температуру на уровне 37°C, со скоростью встряхивания 250 об/мин в течение 16 часов, после чего смесь фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с колонкой Waters SunFire C18 OBD Prep, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водным триэтиламмония ацетатом. Лиофилизация фракций продукта дала указанный в заголовке продукт. ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,94 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,28-6,24 (м, 3H), 6,01 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,01-4,97 (м, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,21 (дд, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 4,03-3,92 (4, 3H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,69 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 12H), 1,02 (с, 18H).

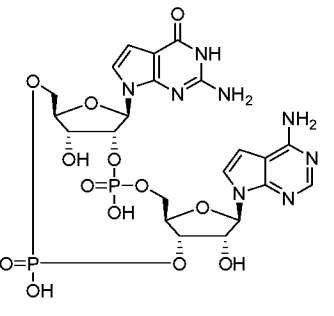
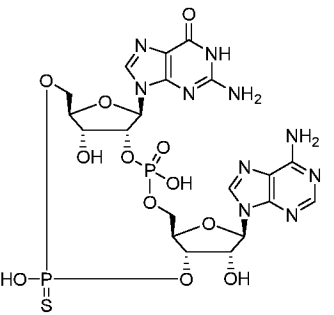
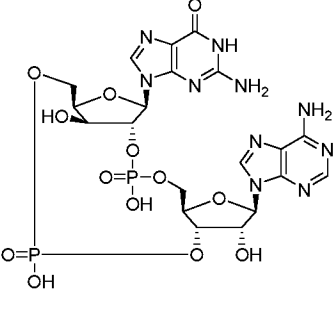
Примеры 31-65 в приведенной ниже таблице 3 получены с помощью процедур, аналогичных описанным выше процедурам примера 30, с использованием соответствующих трифосфатных мономеров. Там, где это было необходимо, трифосфаты получали способами, аналогичными способам, описанным в Получениях 23-26 или путем приобретения требуемого 5'-ОН нуклеозидного мономера у компании NuBlocks LLC (Oceanside, CA). Соединение примера 38 было получено с использованием АТР и α-тио-GTP (BIOLOG Life Science Institute, номер по каталогу G014/G015).

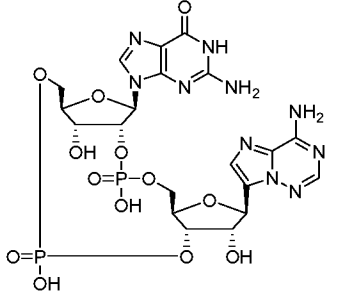
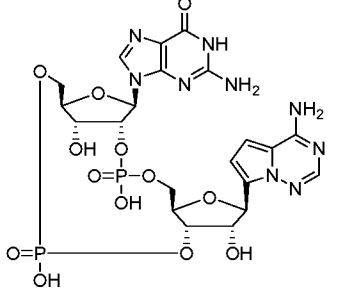
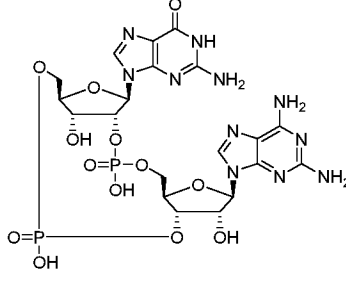
Таблица 3

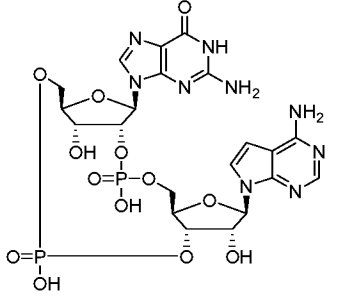
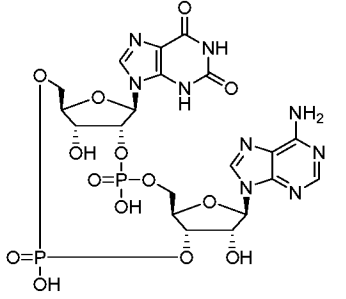
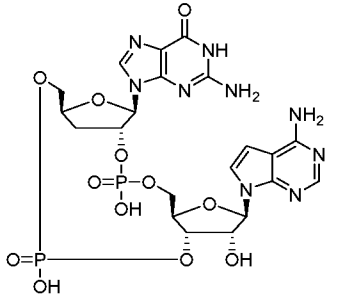
При- мер	Структура	Название	Масса [M-H] ⁻
-------------	-----------	----------	-----------------------------

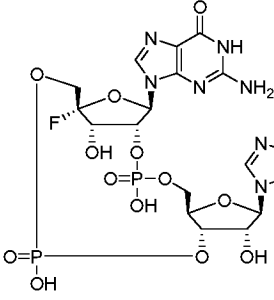
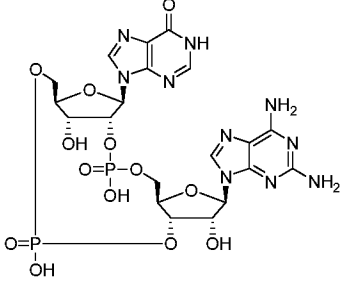
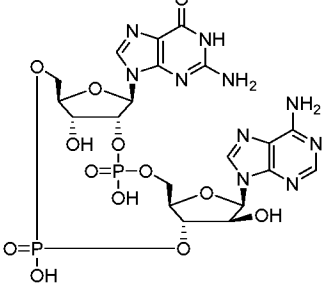
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
31		<p>2-амино-9-</p> <p>{ (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-14-[6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил} -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	687
32		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(6-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	692
33		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	690

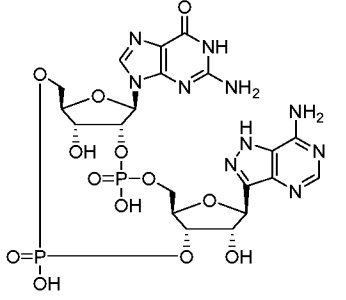
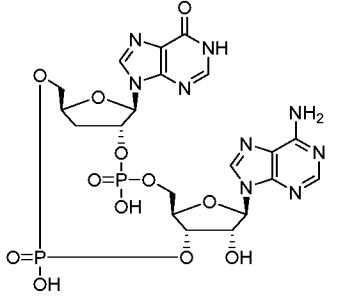
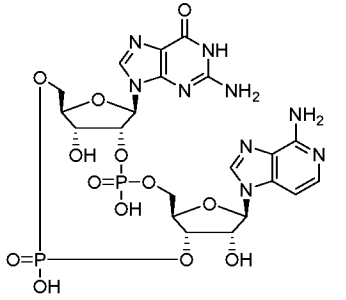
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
34		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	691
35		<p>9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	657
36		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -16- (аминометил) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	686

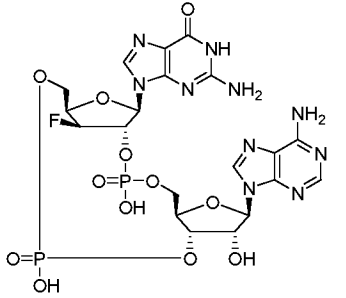
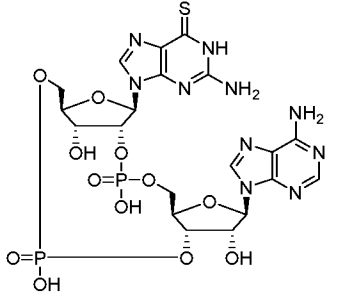
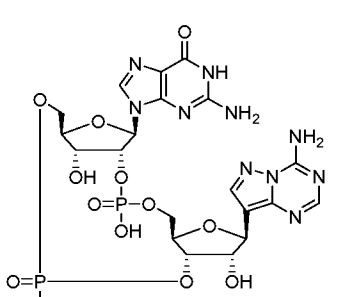
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
37		<p>2-амино-7-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он</p>	671
38		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-10-оксидо-2-сульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	689
39		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	673

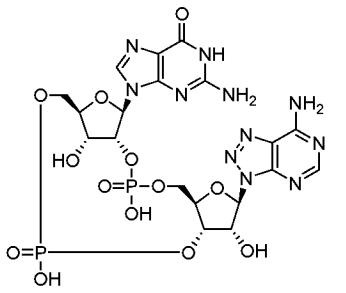
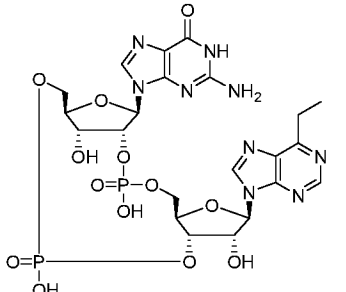
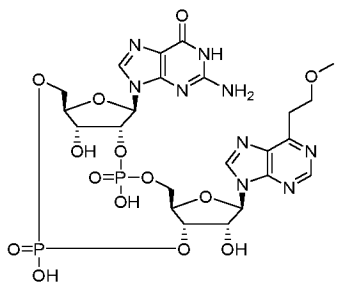
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
40		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	673
41		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-14-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	672
42		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(2,6-диамино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	688

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
43		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -10, 15, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	688
44		<p>9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксиооктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -3, 9-дигидро-1Н-пурин-2, 6-дион</p>	674
45		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксиооктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	656

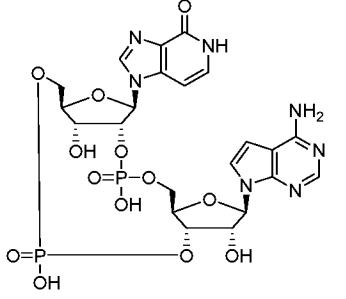
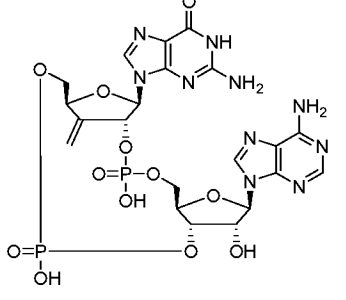
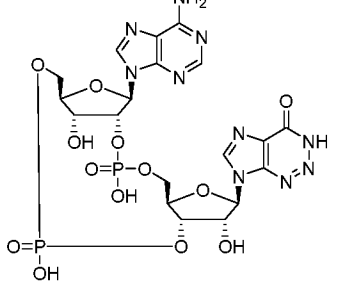
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
46		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -</p> <p>5-фтор-2, 10, 15, 16-</p> <p>тетрагидрокси-2, 10-</p> <p>диоксидооктагидро-12H-5, 8-</p> <p>метанофуоро [3, 2-</p> <p>1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]</p> <p>пентаоксадифосфациклотетрадецин</p> <p>-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-</p> <p>он</p>	691
47		<p>9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (2, 6-диамино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-</p> <p>2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-</p> <p>метанофуоро [3, 2-</p> <p>1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]</p> <p>пентаоксадифосфациклотетрадецин</p> <p>-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-</p> <p>он</p>	673
48		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -</p> <p>2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-</p> <p>диоксидооктагидро-12H-5, 8-</p> <p>метанофуоро [3, 2-</p> <p>1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]</p> <p>пентаоксадифосфациклотетрадецин</p> <p>-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-</p> <p>он</p>	673

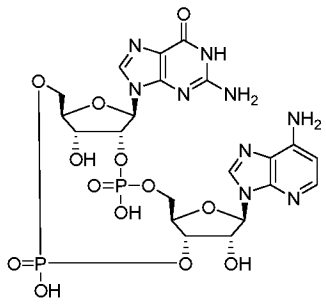
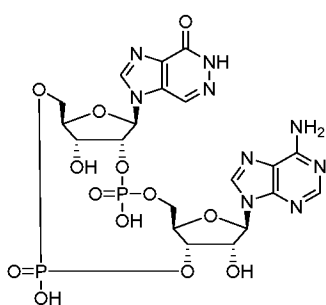
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
49		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R) -14- (7-амино-1Н-пирозоло [4, 3-d] пиримидин-3-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	673
50		<p>9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	642
51		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (4-амино-1Н-имидазо [4, 5-с] пиридин-1-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	672

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
52		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	675
53		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-тион</p>	689
54		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14S,15S,15aS,16R)-14-(4-аминопиразоло [1,5-а] [1,3,5] триазин-8-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	673

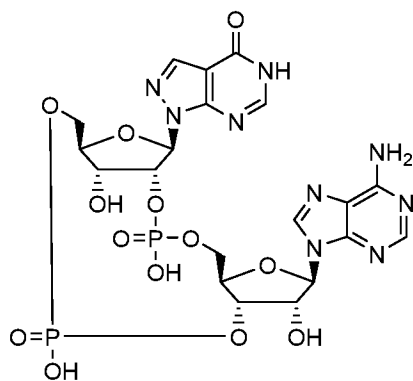
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
55		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(7-амино-3H- [1,2,3] триазоло [4,5- d] пиримидин-3-ил) -2,10,15,16- тетрагидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	674
56		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-этил-9Н-пурин-9-ил) - 2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	686
57		<p>2-амино-9- { (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-2,10,15,16-тетрагидрокси-14- [6-(2-метоксиэтил) -9Н-пурин-9- ил] -2,10-диоксидооктагидро-12Н- 5,8-метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин -7-ил} -1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он</p>	716

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
58		<p>1-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) - 2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 5-дигидро-4Н-имидазо [4, 5-с] пиридин-4-он</p>	657
59		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14- (2-амино-9Н-пурин-9-ил) - 2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	673
60		<p>4-амино-7-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -7- (2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) - 2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин -14-ил] -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-карбонитрил</p>	697

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
61		<p>1-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 5-дигидро-4Н-имидазо [4, 5-с] пиридин-4-он</p>	656
62		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-16-метилен-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	669
63		<p>7-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -7-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин -14-ил] -3, 7-дигидро-4Н-имидазо [4, 5-d] [1, 2, 3] триазин-4-он</p>	659

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
64		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(7-амино-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он	672
65		1- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-d]пиридазин-4-он	658

Пример 66: 1-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



cGAS буфер состоял из 40 мМ Трис-НСl, рН 7,5, 100 мкМ NaCl, 10 мМ MgCl₂. cGAS фермент приобретали в компании Novoprotein

(Novoprotein код: SGCAS), экспрессированный в *E. coli* и очищенный с использованием HIS-метки. Вычисленный молекулярный вес составил 55,3 кДа, а последовательность была следующей:

MAHHHHHNGSDSEVNQEAKEPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEA
FAKRQGKEMDSLTFLYDGIETIQADQTPEDLDMEDNDIIEAHREQIGGENLYFQGGASKLRVLE
KLLKLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLKCDSAFRGVGLLNTGSYYEHVKISAPNEFDVMFKLEV
PRIQLEEYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLSFRKIIKEEINDIKDQTDVIM
KRKRGGSPAVTLLISEKISVDITLALLESKSSWPASTQEGLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPK
NAKEGNGFQEETWRLSFSHIEKEILNNHGKSKTCCENKEEKCCRKDCLKLMKYLLLEQLKERFKD
KKHLDKFSSYHVKTAFFHVCTQNPQDSQWDRKDLGLCFDNCVITYFLQCLRTEKLENYFIPEFNL
FSSNLIDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF

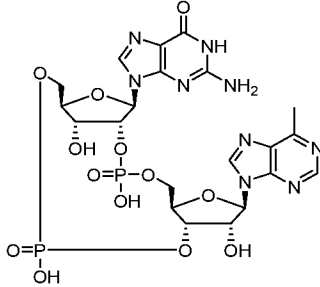
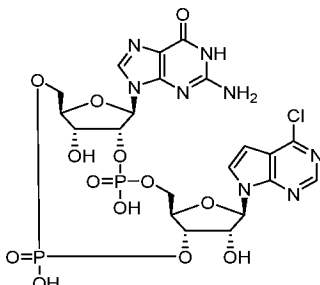
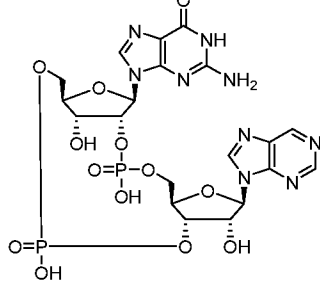
(SEQ. ID. NO. 1)

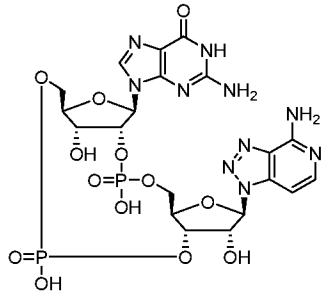
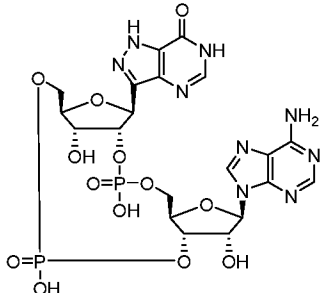
В пробирку добавляли ДНК сельди (CAS № 9007-49-2, 0,3 мг/мл в cGAS буфере; 15,2 мл) и cGAS фермент (3,1 мг/мл в cGAS буфере; 0,8 мл), и смесь инкубировали при RT в течение 15 мин. Добавляли АТФ (5 мМ в cGAS буфере, 2,0 мл, 10 мкмол), 7-диаза-8-аза-ИТФ (5 мМ в cGAS буфере, 2,0 мл, 10 мкмол) и DMSO (5 мл), и смесь инкубировали в термостатируемом шейкере Radleys Metz, поддерживающем температуру на уровне 37°C, со скоростью встряхивания 250 об/мин в течение 3 дней. Смесь фильтровали, лиофилизировали и очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиентное элюирование в системе ацетонитрил/вода со 100 мМ ТЕАА модификатором, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения в виде ТЕА соли. ЖХ-МС (ES, m/z): 658 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, D₂O): δ 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,69 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 4,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,43 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,01 (м, 1H).

Примеры 67-74 в приведенной ниже таблице 4 получены с помощью процедур, аналогичных процедурам, описанным выше для примера 66, с использованием соответствующих нуклеозидных трифосфатных мономеров. Там, где это необходимо, трифосфаты получали согласно способам, аналогичным способам, описанным для Получений 23-26, или приобретали 5'-ОН нуклеозидный мономер у компании NuBlocks LLC (Oceanside, CA).

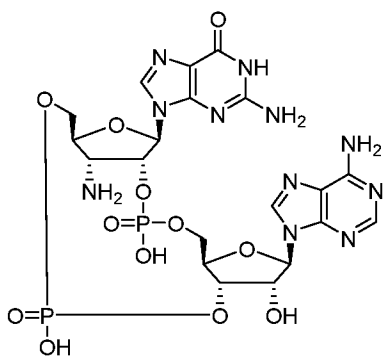
Таблица 4

Пример	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
67		<p>9-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>) - 14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло [2, 3-<i>d</i>] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	641
68		<p>7-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>S</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил] имидазо [2, 1-<i>f</i>] [1, 2, 4] триазин-4 (3<i>H</i>) -он</p>	658
69		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил] -3, 6-дигидро-7<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-<i>d</i>] пиримидин-7-он</p>	674

Пример	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
70		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-14-(6-метил-9H-пурин-9-ил) -2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадеци н-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	672
71		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(4-хлор-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадеци н-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	691
72		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидо-14-(9H-пурин-9-ил) октагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадеци н-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	658

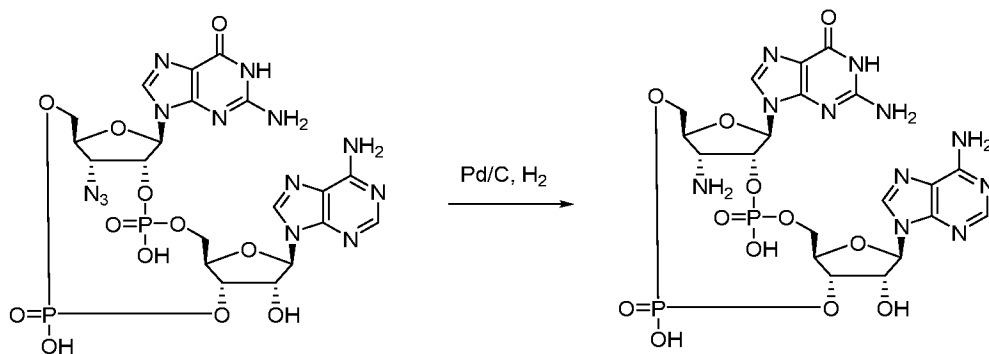
Пример	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
73		2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(4-амино-1H- [1,2,3] триазоло [4,5-с] пиридин- 1-ил) -2,10,15,16- тетрагидрокси-2,10- диоксидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиdifосфациклотетрадеци н-7-ил] -1,9-дигидро-6Н-пурин- 6-он	673
74		3- [(5R,7S,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9- ил) -2,10,15,16-тетрагидрокси- 2,10-диоксидооктагидро-12Н- 5,8-метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиdifосфациклотетрадеци н-7-ил] -1,6-дигидро-7Н- пиразоло [4,3-d] пиримидин-7-он	658

Пример 75: 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-16-амино-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиdifосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



Этап 1: 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,16R)-16-амино-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,15-тригидрокси-2,10-

диоксидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

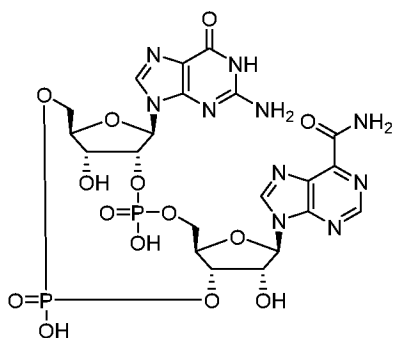


К перемешиваемому раствору 2-амино-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -16-азидо-2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-она (Пример 14, 4,0 мг, 0,0055 ммол) в абсолютном EtOH (1,0 мл) и деионизированной воде (1,0 мл) добавляли одной порцией палладий на угле (1,0 мг, 10 вес.% загрузка) в атмосфере Ar при RT. Затем реакционный сосуд продували газообразным водородом и прикрепляли к баллону с газообразным водородом. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 48 часов, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29 (ш, 2H), 6,56 (ш, 2H), 6,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 5,04 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,05 (дд, J=10,5, 5,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,77 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,67 (м, 2H). ³¹P-ЯМР: (202 МГц, DMSO-d₆): δ -0,4 (s), 2,0 (с).

Альтернативно, пример 75 может быть получен из необходимых мономеров согласно способу, аналогичному способу, описанному для Примера 30.

Пример 76: 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) -2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро[3, 2-

1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбоксамид



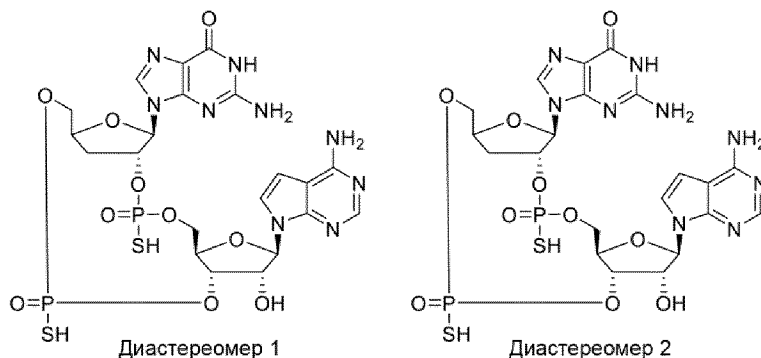
К перемешиваемому раствору 2-амино-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-

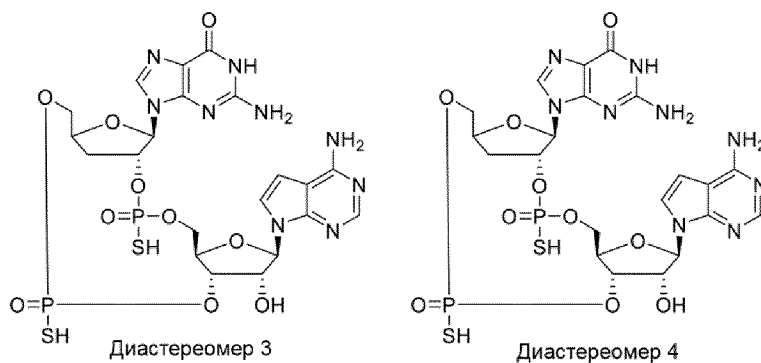
1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-она, (пример 32, 16 мг, 0,018 ммол) в DMSO (1,7 мл) добавляли одной порцией цианид натрия (8,0 мг, 0,16 ммол) в атмосфере Ar при RT. Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться при той же самой температуре на 3 часа, охлаждали до температуры окружающей среды, затем реакцию останавливали холодной уксусной кислотой (15 мкл). Смесь фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с колонкой Waters SunFire C18 OBD Prep, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градинтную систему растворителей с MeCN и 100 mM водным триэтиламмония ацетатом. Лиофилизация фракций продукта дала 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбонитрил. ЖХ-МС (ES, m/z): 683 [M-H]⁻.

К перемешиваемой суспензии 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2, 10, 15, 16-тетрагидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбонитрила (3,0 мг, 0,003 ммол) в деионизированной

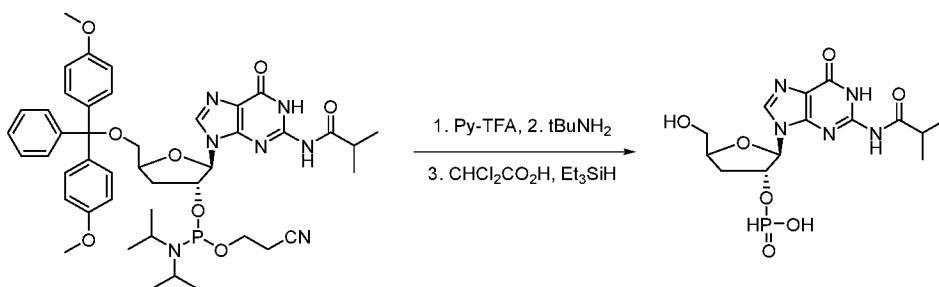
воде (338 мкл) добавляли гидро(диметилфосфинистую кислоту-кР) [водород бис(диметилфосфинито-кР)] платину(II) (1,0 мг, 0,002 ммол). Реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться при той же самой температуре на 6 часов, охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и лиофилизировали. Продукт очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой с колонкой Waters SunFire C18 OBD Prep, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 150 мм, [Waters Part, № 186002568], используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 mM водным триэтиламмония ацетатом. Лиофилизация фракций продукта дает 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10,15,16-тетрагидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1]] [1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-карбоксамид. ЖХ-МС (ES, m/z): 701 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 10,58 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,55 (ш, 4 H), 6,07 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,81 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 2H), 3,99-3,75 (м, 2H). ³¹P-ЯМР: (202 МГц, DMSO): δ 1,9 (с), -0,8 (с).

Примеры 77, 78, 79, 80: 2-амино-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1]] [1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1-4)





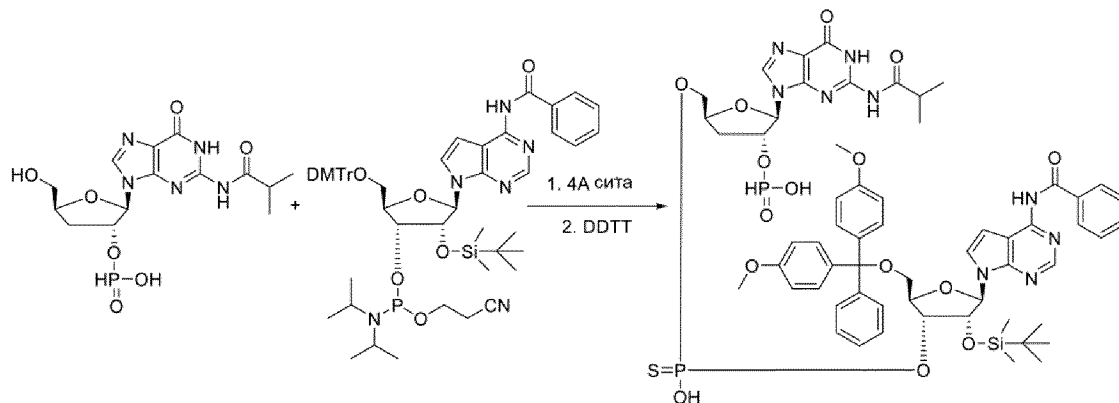
Этап 1: (2R, 3R) -5- (гидроксиметил) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



В колбу добавляли (2R, 3R) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит (4,00 г, 4,76 ммол), MeCN (23,65 мл) и воду (0,158 мл). Добавляли пиридин трифторацетат (1,104 г, 5,71 ммол), и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Затем добавляли трет-бутиламин (20,02 мл, 190 ммол) и продолжали перемешивать при rt в течение 1 часа, после чего реакционную смесь разделяли между гексанами и ацетонитрилом. Слой ацетонитрила собирали и концентрировали под вакуумом. DCM (39,9 мл), и добавляли воду (0,798 мл), с последующим добавлением дихлоруксусной кислоты (55,1 мл, 33,3 ммол), и раствор перемешивали в течение 20 мин при rt, после чего добавляли триэтилсилан (133 мл, 833 ммол), и реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при rt. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли пиридин (5,39 мл, 66,6 ммол). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое больше не чистили. ЖХ-МС (ES, m/z): 400 [M-H]⁻.

Этап 2: O-((2R, 3R, 4R, 5R) -5- (4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-

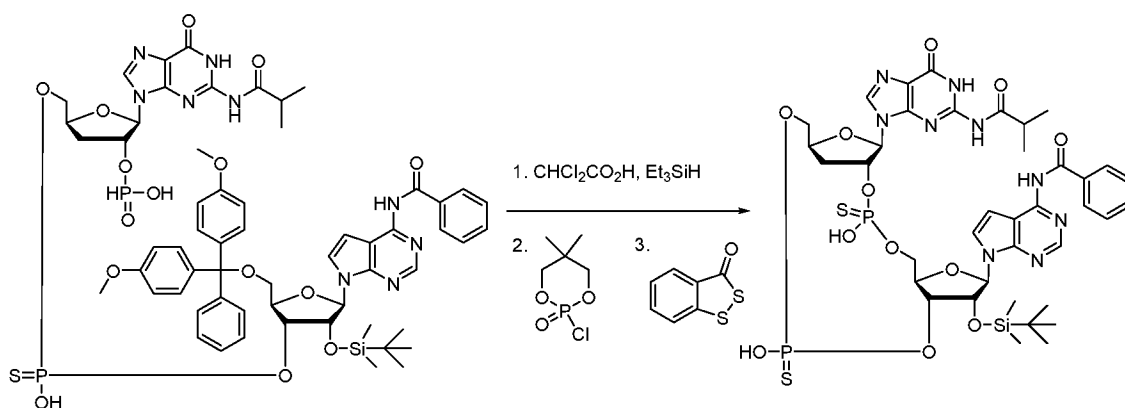
d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-
4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил) O-
((2S,4R,5R)-4-((гидрокси)гидрофосфорил)окси)-5-(2-изобутирамино-
6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-
гидрофосфоротиоат



В колбу добавляли (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (335 мг, 0,836 ммол) и MeCN (20 мл), а затем раствор концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли 2х, а затем добавляли MeCN (8 мл), с последующим добавлением активированных 4Å сит. Смесь перемешивали в течение 20 мин при rt. (2R,3R,4R,5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (825 мг, 0,836 ммол) растворяли в MeCN (5 мл). Добавляли молекулярные сита (4Å), и смесь перемешивали в течение 30 мин при rt, после чего этот раствор переносили в раствор гидрофосфоната, и 2х1,5 мл части MeCN использовали для завершения переноса. После перемешивания в течение 30 мин при rt, добавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3H-1,2,4-дитиазолин-3-тион (189 мг, 0,919 ммол). После перемешивания в течение 5 мин при rt, смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой с 10-100% градиентом MeCN и 100 mM водного триэтиламмония ацетата. Фракции, содержащие продукт собирали и лиофилизировали, в это время происходило отщепление цианоэтильной защитной группы, давая O-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-

метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) тетрагидрофуран-3-ил) O-((2S, 4R, 5R)-4-((гидроксигидрофосфорил) окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-2-ил) метил) O-гидрофосфотиоат. ЖХ-МС (ES, m/z): 1264 [M-H]⁻.

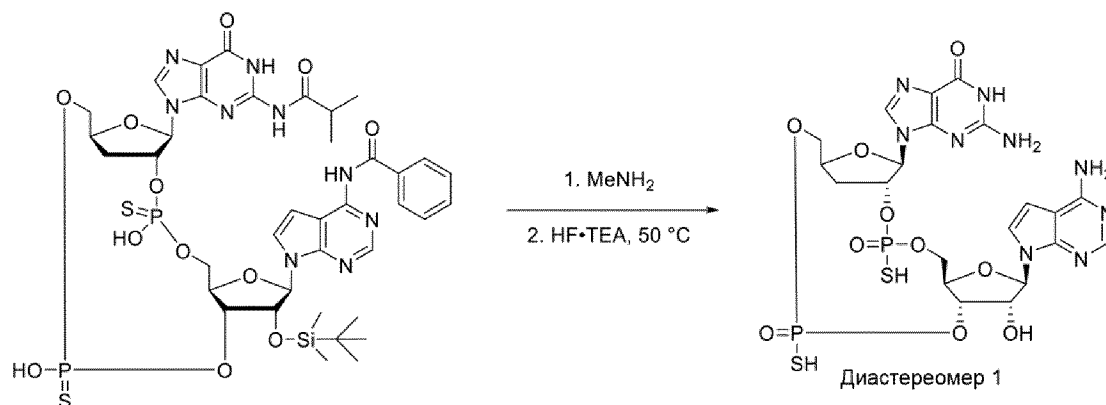
Этап 3: N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-15-[[трет-бутил (диметил) силил]окси]-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино]-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (Диастереомеры 1-4)



В колбу, содержащую O-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-((трет-бутилдиметилсилил) окси) тетрагидрофуран-3-ил) O-((2S, 4R, 5R)-4-((гидроксигидрофосфорил) окси)-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-2-ил) метил) O-гидрофосфотиоат (581 мг, 0,440 ммол) добавляли DCM (8,81 мл), воду (0,079 мл, 4,40 ммол), а затем дихлоруксусную кислоту (8,74 мл, 5,28 ммол). Смесь перемешивали в течение 15 мин при rt, а затем добавляли триэтилсилан (10,97 мл, 68,7 ммол). Смесь перемешивали при rt в течение 1,5 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Эту смесь растворяли в пиридине (10 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли 2x, и полученный образец растворяли в пиридине (17 мл), и одной порцией добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-он (81 мг, 0,440 ммол) при rt. После перемешивания в течение 30 мин при rt добавляли дополнительный

2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-он (81 мг, 0,440 ммол). Эту последовательность повторяли дважды, а затем добавляли воду (238 мкл, 13,19 ммол) и 3Н-1,2-бензодитиол-3-он (111 мг, 0,660 ммол). Смесь перемешивали в течение 1 часа при rt и затем разделяли между водой (10 мл) и 1:1 смесью EtOAc/эфир (10 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали 1:1 смесью EtOAc/эфир (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент 30-100% MeCN и 100 mM водного триэтиламмония ацетата) привела к образованию 4 диастереомеров N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR)-15-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида, все из которых показали ЖХ-МС (ES, m/z): 976 [M-H]⁻.

Этап 4: 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1-4)



В колбу, содержащую N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR)-15-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (самый быстрый элжирруемый

пик, 7,4 мг, 7,57 мкмол) добавляли метиламин (33% in EtOH) (1 мл, 8,03 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 4 часов, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли пиридин (0,5 мл), триэтиламин (0,104 мл, 0,746 ммол) и триэтиламина тригидрофторид (0,030 мл, 0,187 ммол), и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, после чего смесь охлаждали до rt и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент ацетонитрила и 100 мМ водного триэтиламмония ацетата) давала соединение по Примеру 77, 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 688 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерия) δ 8,06 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,41 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,25 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,68 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,42-5,36 (м, 2H), 5,10-5,06 (м, 1H), 4,83-4,81 (м, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 4,28 (dt, J=10,1, 4,9 Гц, 1H), 4,06-3,94 (м, 2H), 3,03 (q, J=7,3 Гц, 12H), 2,44-2,40 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 18H).

Другие диастереомеры из этапа 3 обрабатывали по отдельности аналогичным способом с получением трех дополнительных диастереомерных продуктов:

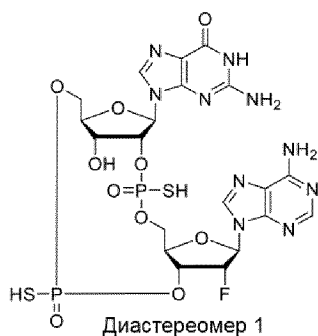
Пример 78: 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 688 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, Оксид Дейтерия) δ 8,04 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,19-6,17 (м, 1H), 6,16 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,65 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,63-5,57 (м, 1H), 5,14 (тд, J=7,8, 4,4 Гц, 1H), 4,54 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,33 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=11,9, 3,1 Гц, 1H), 4,18-4,15

(м, 1Н), 3,96 (дд, $J=11,4$, 3,6 Гц, 2Н), 3,04 (кв, $J=7,3$ Гц, 12Н), 2,44-2,36 (м, 2Н), 1,11 (т, $J=7,3$ Гц, 18Н).

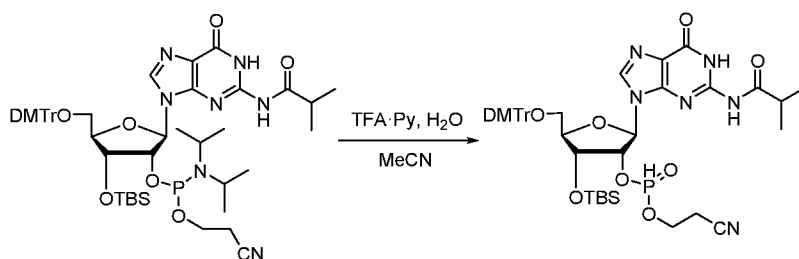
Пример 79: 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3). ЖХ-МС (ES, m/z): 688 [М-Н]⁻. ¹Н-ЯМР (600 МГц, Оксид Дейтерия) δ 8,00 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,19 (д, $J=3,8$ Гц, 1Н), 6,15 (д, $J=3,8$ Гц, 2Н), 5,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 5,32 (dq, $J=9,9$, 7,2 Гц, 1Н), 4,95 (td, $J=8,6$, 4,6 Гц, 1Н), 4,81 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н), 4,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 4,32 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 4,25 (dt, $J=12,0$, 3,6 Гц, 1Н), 4,05-3,97 (м, 3Н), 3,03 (кв., $J=7,3$ Гц, 12Н), 2,51-2,41 (м, 2Н), 1,11 (т, $J=7,3$ Гц, 18Н).

Пример 80: 2-Амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4). ЖХ-МС (ES, m/z): 688 [М-Н]⁻. ¹Н-ЯМР (600 МГц, Оксид Дейтерия) δ 8,00 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,23 (д, $J=3,8$ Гц, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 6,12 (д, $J=3,7$ Гц, 1Н), 5,64 (д, $J=6,9$ Гц, 1Н), 5,47 (дкв., $J=14,2$, 7,0 Гц, 1Н), 5,05 (тд, $J=8,0$, 4,5 Гц, 1Н), 4,52 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н), 4,49 (дт, $J=7,4$, 2,7 Гц, 1Н), 4,33-4,27 (м, 2Н), 4,19 (ддд, $J=11,5$, 8,5, 3,0 Гц, 1Н), 4,00 (дд, $J=11,5$, 3,9 Гц, 1Н), 3,94 (ддд, $J=11,6$, 5,6, 2,2 Гц, 1Н), 3,01 (кв., $J=7,3$ Гц, 12Н), 2,49-2,40 (м, 2Н), 1,10 (т, $J=7,3$ Гц, 18Н).

Пример 81: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)

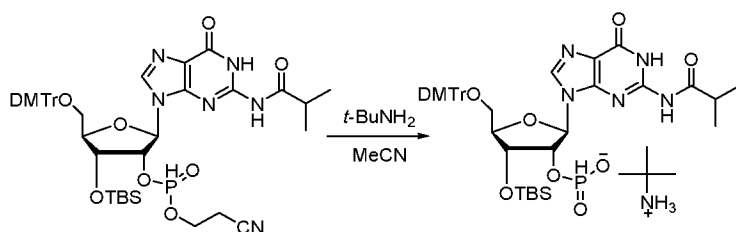


Этап 1: (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



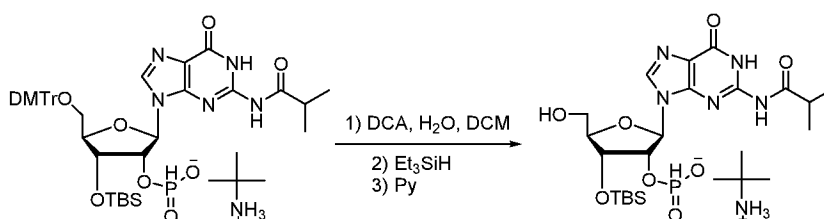
К перемешиваемому раствору (2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидита (3 г, 3,09 ммол) в MeCN (15 мл) при 25°C добавляли H₂O (0,111 мл, 6,18 ммол) и пиридин-1-ия 2,2,2-трифторацетат (0,717 г, 3,71 ммол). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. За ходом реакции следили, используя ЖХ-МС/ТЛС. После того как был израсходован исходный материал фосфорамидит, реакционную смесь, содержащую продукт (основной) использовали на следующем этапе без какой-либо последующей обработки. ЖХ-МС (ES, m/z): 887,4 [M+H]⁺.

Этап 2: (2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



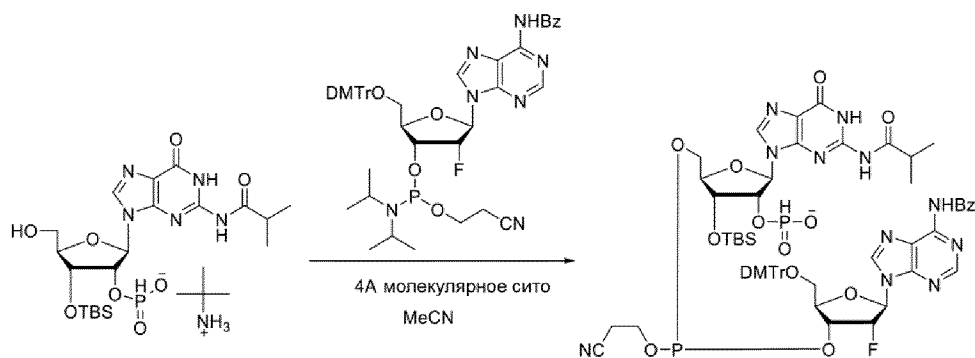
К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 1 (15,0 мл, 142 ммол) из предыдущей реакции, одной порцией добавляли трет-бутиламин, и раствор перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Полученный раствор концентрировали под вакуумом. Осадок выпаривали совместно с сухим MeCN (два раза, каждый по 15 мл) и использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 832,3 [M-H]⁻.

Этап 3: (2R,3R,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



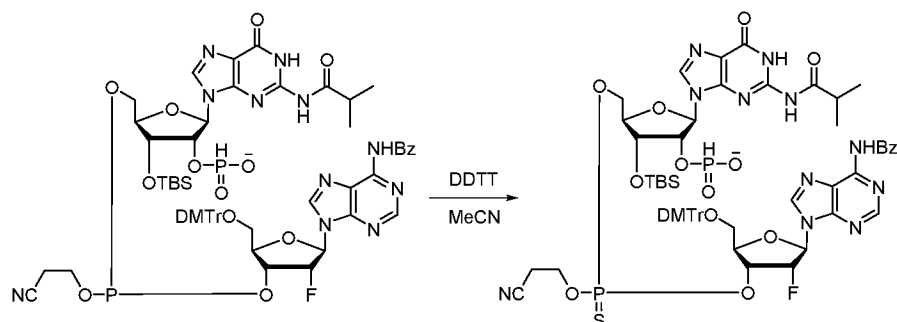
К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 2, в CH₂Cl₂ (37 мл) по каплям добавляли H₂O (0,558 мл, 31,0 ммол) и 6% DCA в CH₂Cl₂ (37 мл, 31,5 ммол). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин, затем добавляли Et₃SiH (60 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа. К реакционной смеси добавляли пиридин (4,5 мл, 2 экв. к DCA). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 5 мин и затем концентрировали под вакуумом. Осадок перетирали со смесью МТВЕ/гексан (100 мл, об/об, 1/1), и супернатант декантировали. Этот процесс повторяли более двух раз. Конечный остаток концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 532,18 [M+H]⁺.

Этап 4: (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 3, (0,704 г, 0,722 ммол) в MeCN (5 мл) в атмосфере Ar добавляли активированные 4Å молекулярные сита (200 мг), и смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. (2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропил-фосфорамидит (0,822 г, 0,939 ммол) выпаривали дважды совместно с сухим MeCN (3 мл). Добавляли активированные 4Å молекулярные сита (200 мг). Через 30 мин при помощи шприца раствор фосфорамидита переносили в раствор продукта, полученного на этапе 3. Полученную смесь перемешивали при RT в течение 20 мин. Продукт отслеживали по результатам TLC/ЖХ-МС, и реакционный раствор использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1306,7 [M+H]⁺.

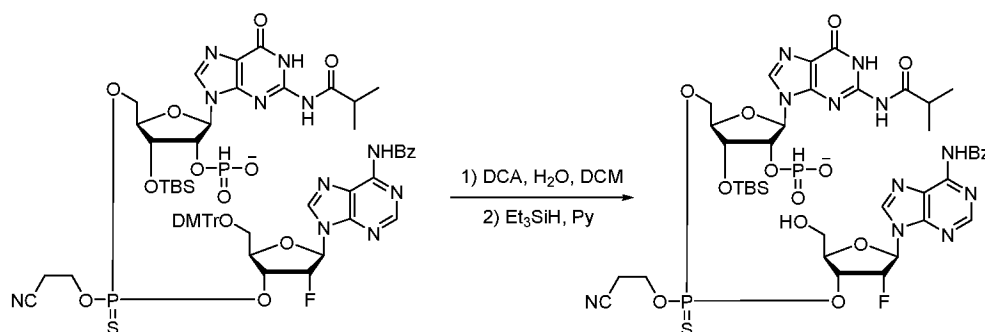
Этап 5: (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



В реакционную смесь, содержащую продукт, полученный на этапе 4 (~0,722 ммол), в атмосфере Ar одной порцией добавляли (E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3H-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид

(163 мг, 0,794 ммол), и смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После того как исходное вещество фосфит было израсходовано, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 5-95% MeCN в H₂O (0,04% NH₄HCO₃). Фракции, содержащие продукт, комбинировали и концентрировали при давлении, пониженном до 2/3 объема. NaCl (10 г) добавляли, и водную смесь экстрагировали EtOAc/Et₂O (об/об, 1/1, 3×80 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. ЖХ-МС (ES, m/z): 1339,5 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 67,83 (д, J=43,9 Гц), 2,81 (д, J=15,7 Гц).

Этап 6: (2R,3R,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



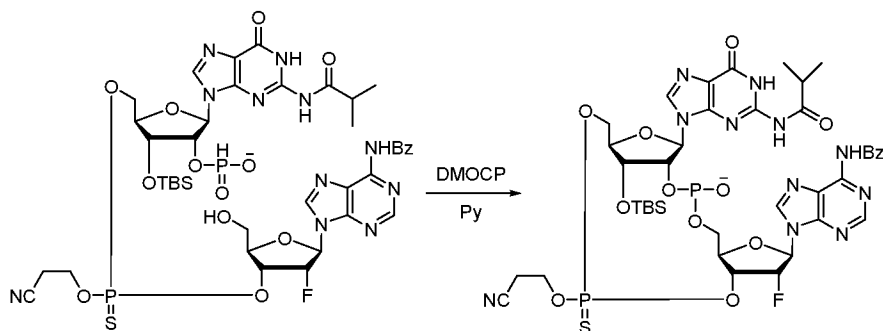
К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 5 (180 мг, 0,128 ммол), в CH₂Cl₂ (7 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (2,47 мг, 1,15 ммол) и H₂O (22,97 мг, 1,28 ммол). После перемешивания при RT в течение 20 мин добавляли Et₃SiH (4,5 мл). Через 2 часа добавляли пиридин (1 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. После удаления летучих соединений продукт использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1036,4 [M+H]⁺.

Этап 7: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтоксифосфоротиоил)-15-фтор-7-{2-[2-(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-[фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-

метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2-

сульфид



Продукт, полученный на этапе 6 (570 мг), выпаривали совместно с сухим пиридином (три раза, каждый раз по 1 мл). К этой смеси в сухом пиридине (4 мл) при RT в атмосфере Ar одной порцией добавляли 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинан 2-оксид (71 мг, 0,384 ммол). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. Продукт получали в виде смеси диастереомеров, и этот продукт сразу использовали на следующем этапе реакций. ЖХ-МС (ES, m/z): 1018,5 $[M+H]^+$.

Этап 8: Диастереомерные смеси

(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-{[трет-

бутил (диметил) силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-{2-[(2-
метилпропаноил) амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-
[(фенилкарбонил) амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-

метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-тиолат 10-

оксид 2-сульфид (A1) и (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-

{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-2-(2-цианоэтокси)-15-фтор-7-{2-

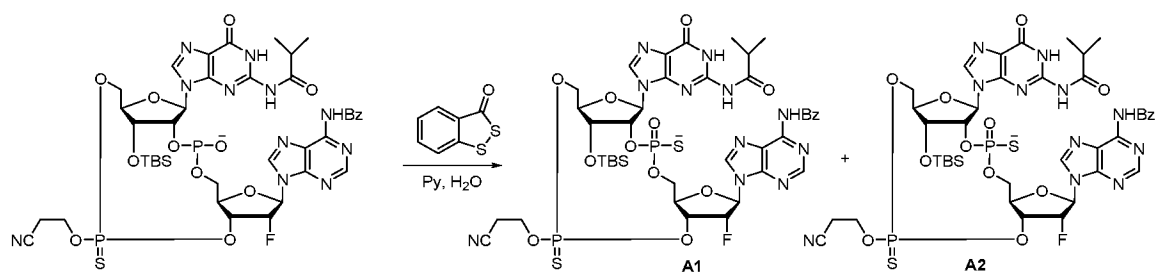
[(2-метилпропаноил) амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-

{6-[(фенилкарбонил) амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-

метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-тиолат 10-

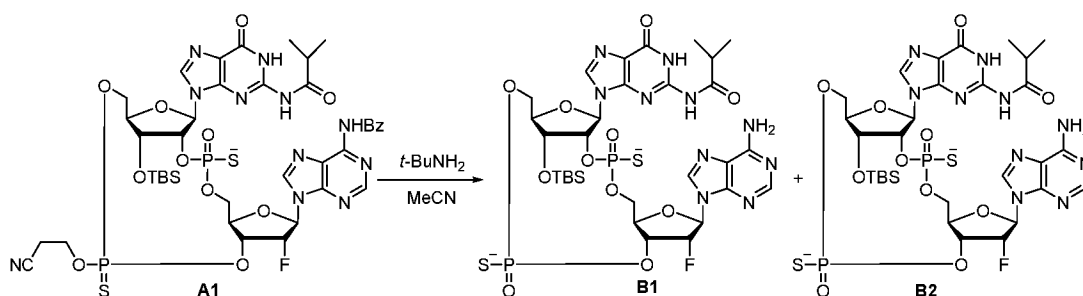
оксид 2-сульфид (A2)



К перемешиваемой смеси продукта, полученного на этапе 7, добавляли H_2O (69,2 мг, 3,84 ммол) и 3Н-бензо[с][1,2]дитио-3-он (32,3 мг, 0,192 ммол). Смесь перемешивали при RT в течение 40 мин. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь выливали в водн. NaHCO_3 (0,14 г NaHCO_3 в мл H_2O) и перемешивали в течение 5 мин. Полученную смесь экстрагировали смесью EtOAc /эфир (об/об, 1/1, 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и очищали хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-15% MeOH в CH_2Cl_2 , получая продукты: смесь диастереомеров **A1** (элюированных смесью 5,5% MeOH в CH_2Cl_2); смесь диастереомеров **A2** (элюированных смесью 9,8% MeOH в CH_2Cl_2); (2R,3R,4R,5R)-5-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (элюированный смесью 12,6% MeOH в CH_2Cl_2). Смесь **A1**: ЖХ-МС (ES, m/z): 1050,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ 66,34 (с), 64,63 (с). Смесь **A2**: ЖХ-МС (ES, m/z): 1050,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ 65,94, 64,17, 62,55, 61,28,

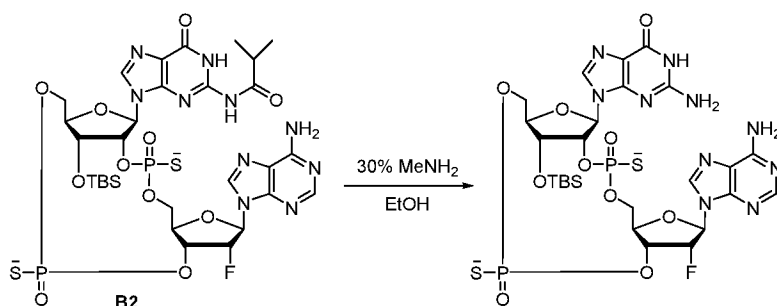
Этап 9: Диастереомеры (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат)} 2,10-диоксид (B1) и (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-

[(Фенилкарбонил) амино] -9H-пурин-9-ил } октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис (тиолат) 2,10-диоксид (B2)



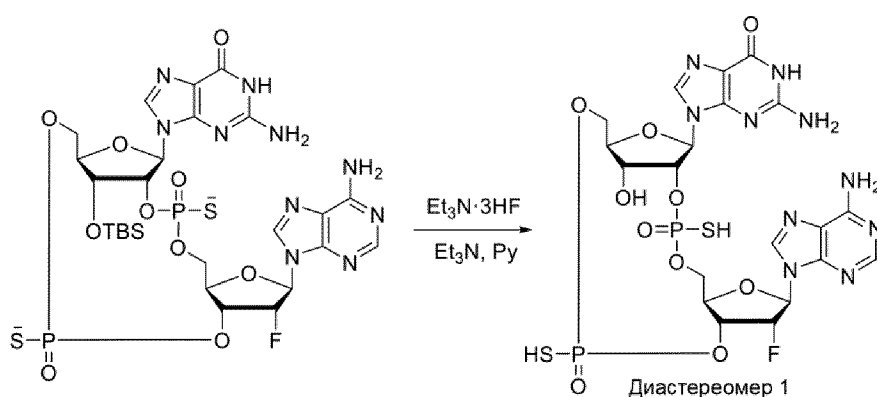
К перемешиваемой суспензии неочищенного продукта **A1** (95 мг, ~0,09 ммол) из предыдущего этапа в MeCN (1 мл) при RT в атмосфере Ar добавляли трет-бутиламин (1,5 мл). Через 30 мин летучие компоненты удаляли под вакуумом. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 25-45% MeCN в водн. NH_4HCO_3 (10 мМ) в течение 8 мин с получением соединения **B2** в виде одного диастереомера ($T_R=5,97$ мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 891,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,44 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,37 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,65-5,54 (м, 1H), 5,26-5,10 (м, 2H), 4,57-4,41 (м, 4H), 4,24 (с, 1H), 4,01 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 1,04-0,91 (м, 15H), 0,28-0,24 (м, 6H). ^{31}P -ЯМР (121 МГц, CD_3OD): δ 57,10 (с), 53,1 (с).

Этап 10: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис (тиолат) 2,10-диоксид



К перемешиваемому раствору соединения **B2** (13 мг, 0,013 ммол) из предыдущего этапа добавляли раствор MeNH₂ в EtOH (0,6 мл, 30% по весу). Смесь перемешивали при RT в течение 12 часов. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок, содержащий соединение продукта использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 823,15 [M+H]⁺.

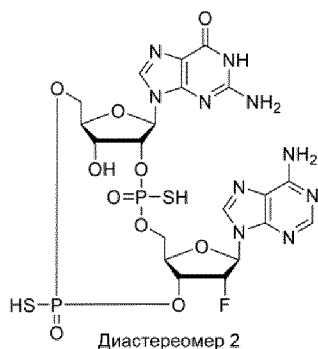
Этап 11: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 1)



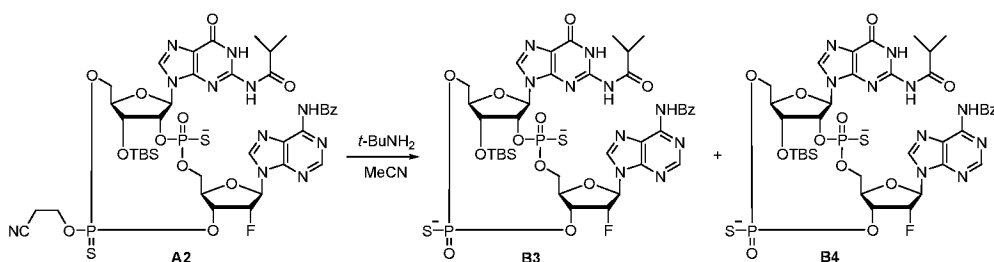
Неочищенный продукт из этапа 10 (25 мг) выпаривали совместно со смесью пиридин/Et₃N (об/об, 3/1, три раза, каждый раз по 1 мл) и затем растворяли в пиридине (0,15 мл). Смесь заполняли Ar и Et₃N (0,20 мл), и добавляли триэтиламина тригидрофторид (56,4 мг, 0,350 ммол). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 6 часов. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После окончания реакции смесь концентрировали под вакуумом и затем выпаривали совместно с MeCN (три раза, каждый раз по 1 мл). Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 0-22% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) в течение 15 мин с получением соединения продукта (T_R=8,3 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 708,95 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,37 (д, J=14,3 Гц, 1H), 5,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,61-5,54 (м, 1,5H), 5,43 (с, 0,5H), 5,27-5,12 (м, 2H), 4,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,47 (т, J=12,9 Гц, 2H), 4,36 (д, J=4,8

Гц, 1H), 4,04 (дд, $J=23,2, 12,0$ Гц, 2H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, D_2O): δ 55,63 (с), 51,55 (с).

Пример 82: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)



Этап 1: Диастереомеры (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-[[трет-бутил (диметил) силил]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (B3) и (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-16-[[трет-бутил (диметил) силил]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (B4)



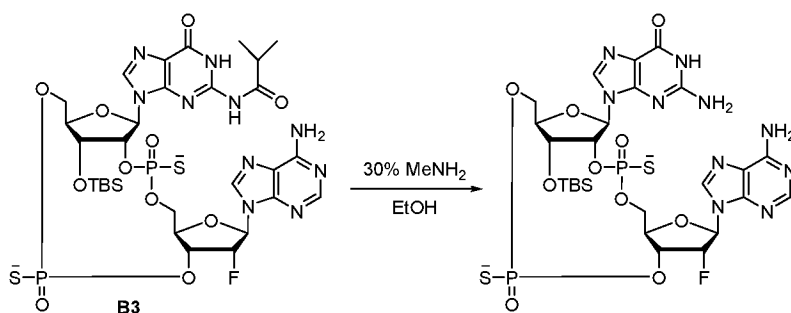
К перемешиваемой суспензии неочищенного соединения **A2** (105 мг, ~0,1 ммол) из Примера 81, этапа 8, в MeCN (1 мл) в атмосфере Ar добавляли трет-бутиламин (1,5 мл), и смесь перемешивали при

RT в течение 30 мин. Летучие компоненты удаляли под вакуумом. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 25-40% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (10 мМ) в течение 10 мин с получением двух диастереомерных соединений, **В3** (T_R=6,12 мин, 0,025 ммол) и **В4** (T_R=7,45 мин, 0,021 ммол).

Соединение **В3**: ЖХ-МС (ES, m/z): 995,3 [M-H]⁻. Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,82 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,20-8,13 (м, 2H), 7,66-7,54 (м, 3H), 6,47 (д, J=14,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,96-5,95 (м, 0,5H), 5,81-5,78 (м, 0,5H), 5,52-5,36 (м, 2H), 4,64-4,56 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,98 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,65 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98-0,95 (м, 12H), 0,22 (д, J=8,0 Гц, 6H). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 56,96 (с), 55,90 (с).

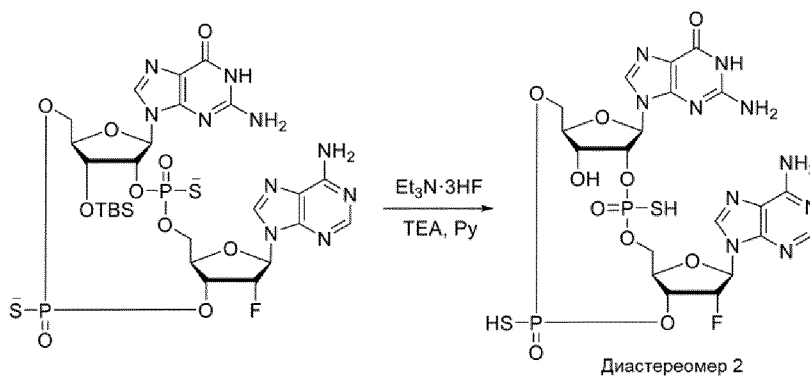
Соединение **В4**: ЖХ-МС (ES, m/z): 995,4 [M-H]⁻. Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,97 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,24-8,22 (м, 3H), 7,59 (ддд, J=14,5, 7,9, 6,2 Гц, 3H), 6,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,67-5,57 (м, 1H), 5,45-5,33 (м, 2H), 4,56 (дд, J=13,5, 4,9 Гц, 2H), 4,47-4,38 (м, 2H), 4,25 (т, J=3,5 Гц, 1H), 4,07 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,75 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (с, 12H), 0,23 (д, J=5,2 Гц, 6H). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 56,81 (с), 54,76 (с).

Этап 2: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид



Соединение **В3** из этапа 1 (25 мг, 0,025 ммоль) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (1 мл, 30% по весу), и смесь перемешивали при RT в течение 12 часов. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После окончания реакции летучие компоненты удаляли под вакуумом, и осадок, содержащий неочищенный продукт, использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 823,25 [M+H]⁺.

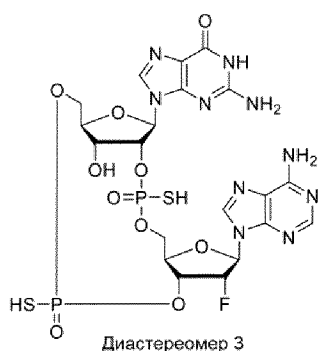
Этап 3: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)



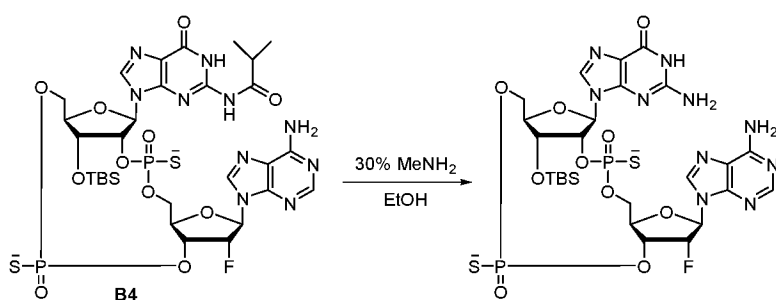
Неочищенный продукт из этапа 2 (35 мг) выпаривали совместно со смесью пиридин/Et₃N (об/об, 3/1, 3 раза, каждый по 1 мл) и затем растворяли в пиридине (0,4 мл). Смесь заполняли Ar и Et₃N (0,34 мл, 2,4 ммоль), и добавляли триэтиламина тригидрофторид (97 мг, 0,6 ммоль). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 6 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем выпаривали совместно с MeCN (3×1 мл). Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 0-10% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (50 mM) в течение 14 мин с получением соединения продукта (T_R=9,2 мин). ЖХ-МС (ES,

m/z : 709,00 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMF-d_7+D_2O$): δ 8,68 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 6,57 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1,5H), 6,15-6,13 (м, 0,5H), 5,72-5,68 (м, 1H), 5,56-5,54 (м, 1H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,71-4,69 (м, 1H), 4,52-4,43 (м, 4H), 4,27-4,24 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, $DMF-d_7+D_2O$): δ 56,03 (с), 53,37 (с). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMF-d_7+D_2O$): δ -205,44 (с).

Пример 83: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)



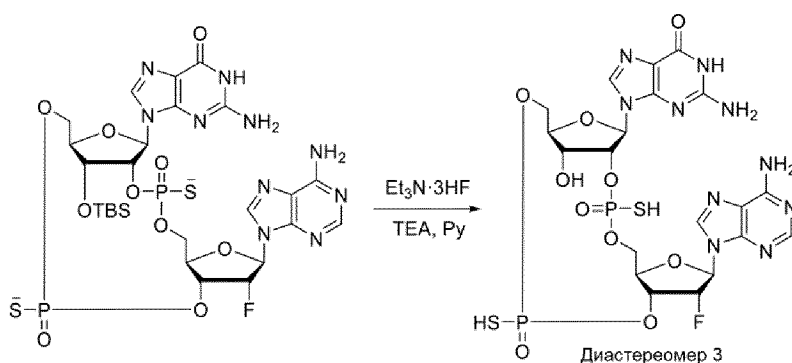
Этап 1: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид



Соединение **B4** ((5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-15-фтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (21 мг, 0,021 ммол) из Примера 82,

этапа 1, растворяли в растворе MeNH_2 в EtOH (1 мл, 30% по весу), и смесь перемешивали при RT в течение 12 часов. За ходом реакции следили по результатам TLC/ЖХ-МС. После завершения реакции летучие компоненты удаляли под вакуумом, и продукт использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 823,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (диастереомер 3)



Неочищенный продукт из этапа 1 (31 мг) выпаривали совместно со смесью пиридин/ Et_3N (об/об, 3/1, 3×1 мл) и затем растворяли в пиридине (0,4 мл). Реакционную смесь заполняли Ar и Et_3N (0,28 мл, 2,0 ммол), и добавляли триэтиламина тригидрофторид (81 мг, 0,5 ммол). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем выпаривали совместно с MeCN (3×1 мл). Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN130 Prep C18) элюированием смесью 0-10% MeCN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 14 мин с получением соединения продукта ($T_R=10,1$ мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Н-ЯМР (400 МГц, $\text{DMF}-d_7+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,73 (с, 1H), 8,28-8,20 (м, 2H), 6,55 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,25-5,85 (м, 3H), 5,62-5,56 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,62-4,60 (м, 2H), 4,49-4,41 (м, 3H), 4,18-4,15 (м, 1H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, $\text{DMF}-d_7+\text{D}_2\text{O}$): δ 56,09 (с), 54,75 (с). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $\text{DMF}-d_7+\text{D}_2\text{O}$): δ -203,33 (с).

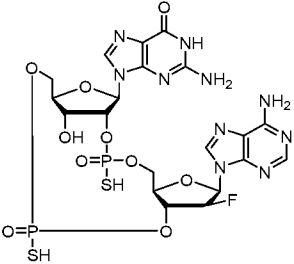
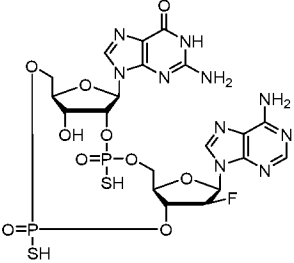
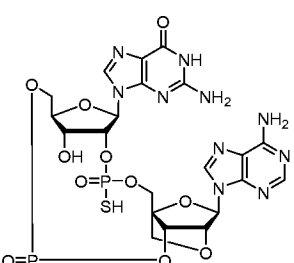
Примеры 84-116, показанные в нижеприведенной таблице 5, получали согласно процедурам, аналогичным тем, которые описаны

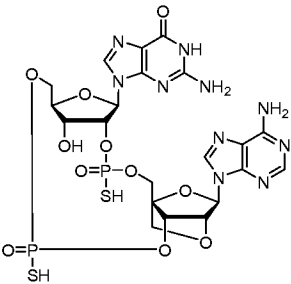
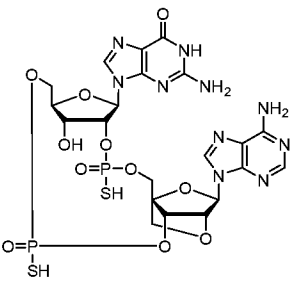
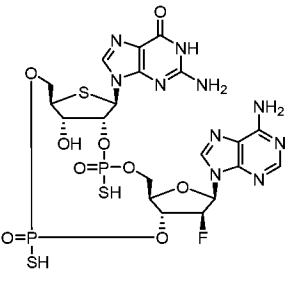
выше в Примерах 77-83, с использованием соответствующих мономеров, описанных в Получениях или приобретенных из коммерческих источников, на этапе реакции сочетания.

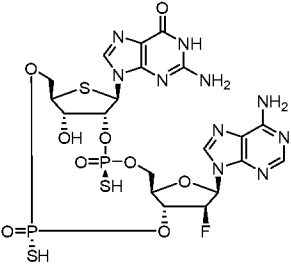
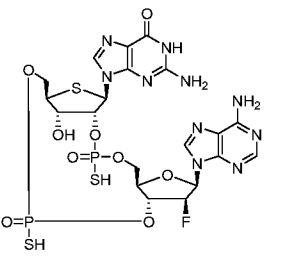
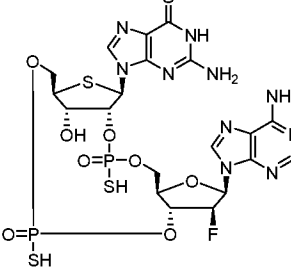
Таблица 5

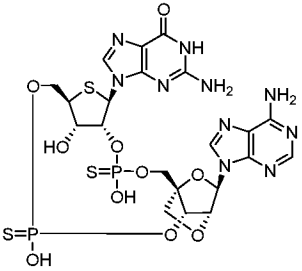
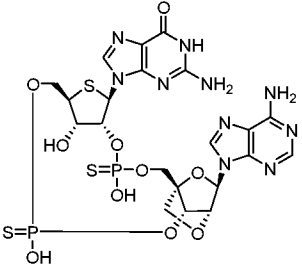
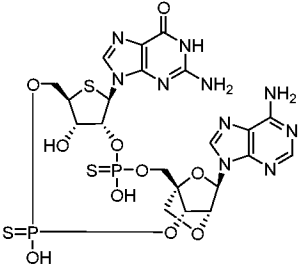
При- мер	Структура	Название	Масса [M-H] ⁻
84		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 16- тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691 [M+H] ⁺
85		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -2, 10, 16- тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691 [M+H] ⁺
86		2-амино-9- [(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -14- (6-амино-9Н- пурин-9-ил) -2, 10, 15-тригидрокси- 2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	689

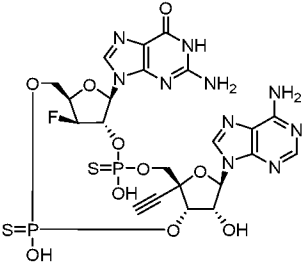
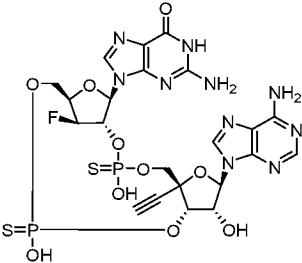
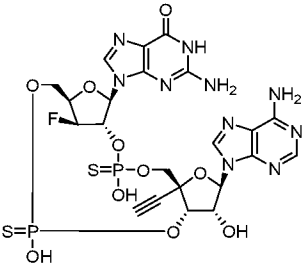
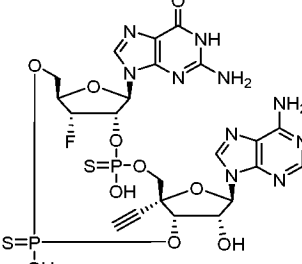
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
87		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10, 15- тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	689
88		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10, 15- тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	689
89		<p>2-амино-9- [(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10, <i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)- 15-фтор-2, 10, 16-тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	707
90		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)- 14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-15-фтор- 2, 10, 16-тригидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	707

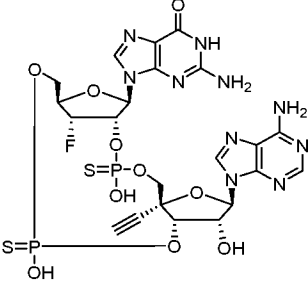
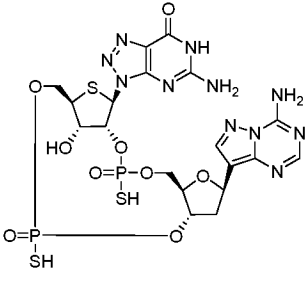
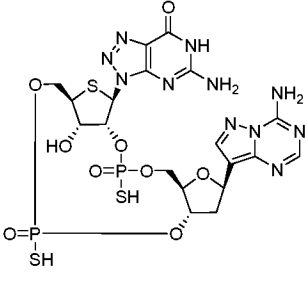
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
91		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	707
92		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	707
93		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	717

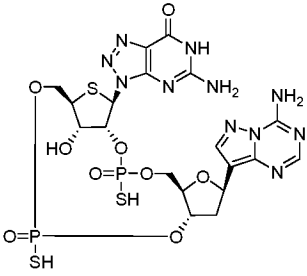
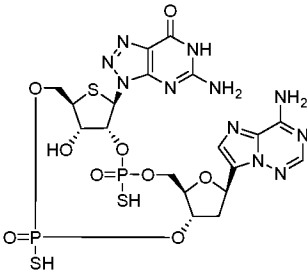
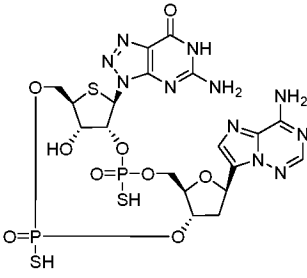
При- мер	Структура	Название	Масса [M-H] ⁻
94		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	717
95		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 3)</p>	719 [M+H] ⁺
96		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	723

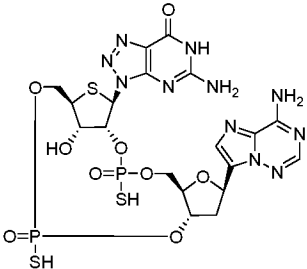
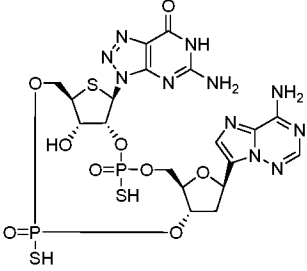
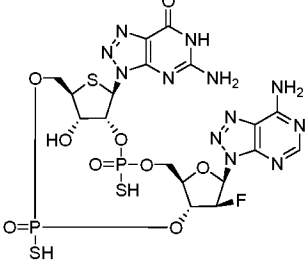
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
97		<p>2-амино-9- [(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	723
98		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	723
99		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	723

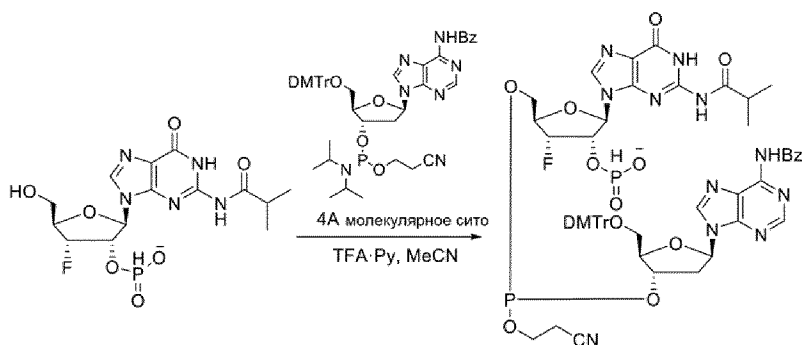
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
100		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	733
101		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	733
102		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18- тригидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12a- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6- он (Диастереомер 3)</p>	733

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
103		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2,10,15-тригидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	731
104		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2,10,15-тригидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	731
105		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2,10,15-тригидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	731
106		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,16R)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а- этинил-16-фтор-2,10,15-тригидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофурос[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	731

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
107		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12a-этинил-16-фтор-2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	731
108		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14-(4-аминопуразол [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-8-ил)-16-гидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3, 6-дигидро-7Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	706
109		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14-(4-аминопуразол [1, 5-а] [1, 3, 5] триазин-8-ил)-16-гидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3, 6-дигидро-7Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	706

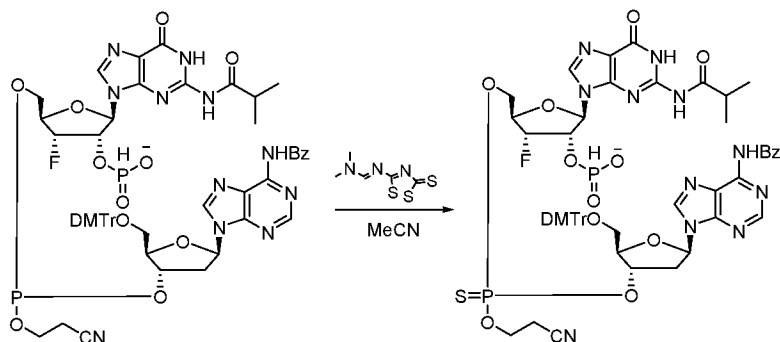
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
110		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло [4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	706
111		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло [4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	706
112		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-гидрокси-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру [3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло [4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	706

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
113		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминоимидазо [2, 1- f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -16-гидрокси- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	706
114		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S) -14- (4-аминоимидазо [2, 1- f] [1, 2, 4] триазин-7-ил) -16-гидрокси- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 4)</p>	706
115		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15-фтор-16- гидрокси-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	725



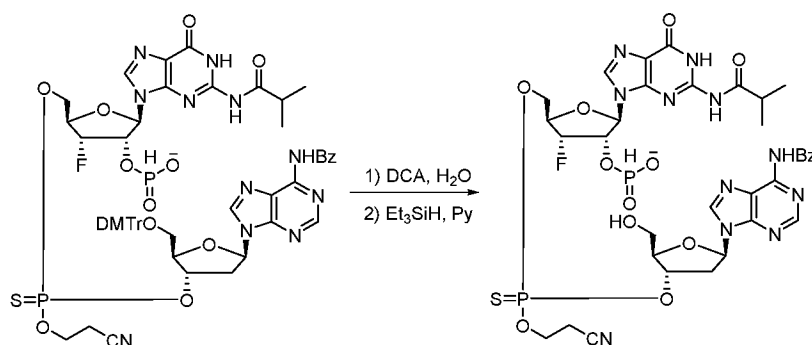
(*2R, 3S, 5R*)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (1058 мг, 1,234 ммол) выпаривали совместно с сухим ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (10 мл) в атмосфере Ar и сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (200 мг). (*2R, 3S, 4R, 5R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (430 мг, 1,03 ммол) и пиридиния 2,2,2-трифторацетат (298 мг, 1,54 ммол) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл) и затем снова растворяли в ACN (10 мл) и сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (200 мг). Через 30 мин эту смесь добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую (*2R, 3S, 5R*)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит. Смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1173,8 [M-H]⁻.

Этап 2: (*2R, 3S, 4R, 5R*)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфотиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



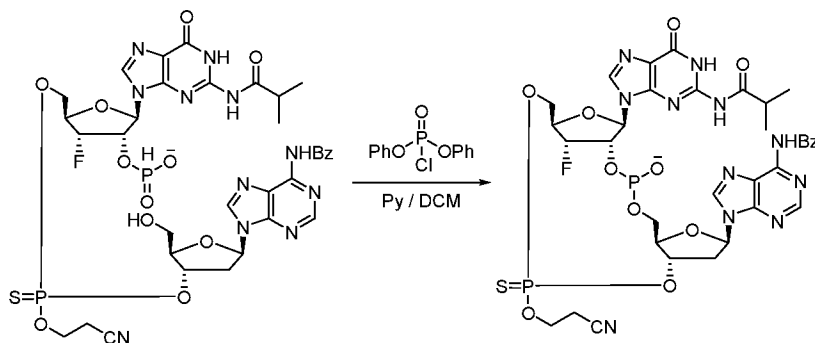
В реакционную смесь из этапа 1 добавляли одной порцией (*E*)-*N,N*-диметил-*N'*-(3-тиоксо-3*H*-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид (DDTT, 0,232 г, 1,13 ммол). Смесь перемешивали при *rt* в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного образца, содержащего продукт, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 1205,8 [M-H]⁻.

Этап 3: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((((((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-бензамидо-9*H*-пурин-9-ил)-2-(гидрокси-метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



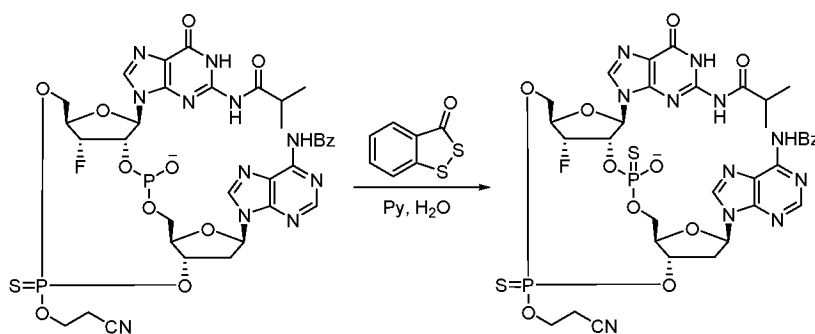
К раствору этого неочищенного образца из этапа 2 в CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли воду (0,2 мл, 10 ммол) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (0,6*M*, 15 мл, 9 ммол). Через 30 мин добавляли триэтилсилан (28 мл) и перемешивали в течение 1,5 часов. Затем добавляли пиридин (1,4 мл). Смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-43% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 905,8 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,71-8,44 (м, 2H), 8,21-8,03 (м, 3H), 7,80 (д, *J*=10,4 Гц, 0,5H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,54 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,61-6,42 (м, 1H), 6,14 (дд, *J*=13,2, 6,0 Гц, 1H), 5,68 (д, *J*=9,9 Гц, 0,5H), 5,60-5,19 (м, 3H), 4,69-4,36 (м, 3H), 4,36-4,17 (м, 3H), 3,92-3,64 (м, 2H), 3,13-2,55 (м, 5H), 1,19 (дд, *J*=6,9, 2,1 Гц, 6H). ¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD): δ -202,55, -202,75 (д, 1F). ³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD): δ 66,91, 66,69 (2с, 1P); 2,66, 2,60 (2с, 1P).

Этап 4: (5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2-(2-цианоэтокси)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9*H*-пурин-9-ил}октагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олата 2-сульфид

Дифенил фосфорохлоридат (2375 мг, 8,84 ммол) добавляли в пиридин (45 мл) при -30°C . В этот раствор при -30°C по каплям добавляли (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (400 мг, 0,44 ммол) в CH_2Cl_2 (45 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 40 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 887,8 [M+H]⁺.

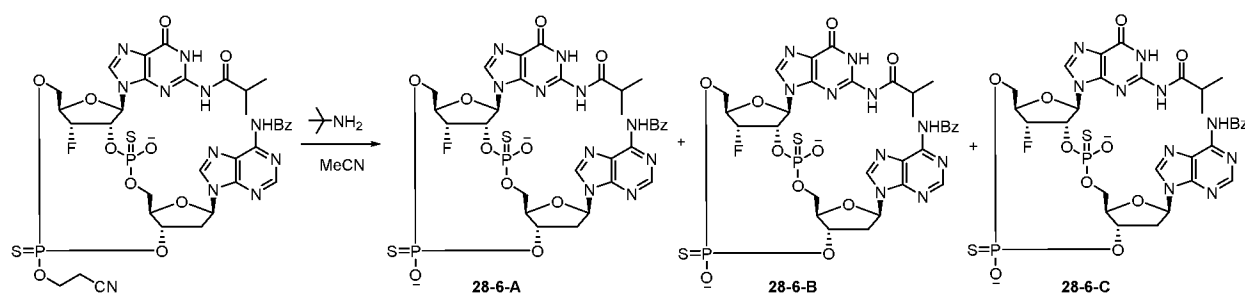
Этап 5: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2-(2-цианоэтоксифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]

пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олата 2,10-дисульфид

В смесь из этапа 4 при -30°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (112 мг, 0,663 ммол) и воду (279 мкл, 15,5 ммол). После перемешивания при rt в течение 1 часа смесь выливали в раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (280 мг) в воде (10 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при rt в течение 5 мин, и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали

хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-28% ACN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 919,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CD_3OD): δ -198,51, -198,98, -200,16 (3с, 1F). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ 65,90, 65,09, 63,64, 62,95, 57,26, 56,50 (6с, 2P).

Этап 6: Диастереомеры (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-A), (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-B) и (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (28-6-C)



К раствору (5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2-(2-цианоэтоксигидрокси)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат 2,10-дисульфида (265 мг, 0,288 ммол) в ACN (5 мл) при rt добавляли трет-бутиламин (5 мл, 0,29 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ (T3 Prep

Колонка, 19 мм × 250 мм) элюированием смесью 5-20% АСН в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) в течение 21 мин.

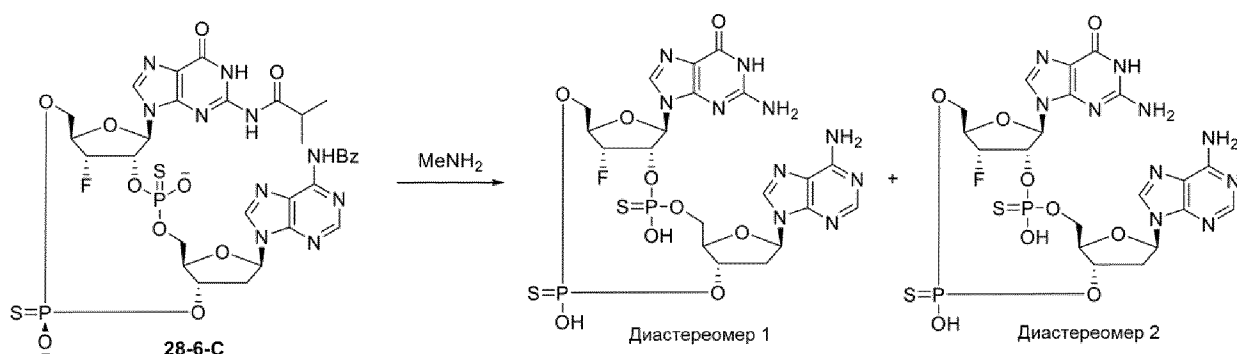
Первые фракции (T_R: 8,95 мин) давали (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (**28-6-A**). ЖХ-МС (ES, m/z): 866,7 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,74 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,5 Гц, 2H), 6,60-6,34 (м, 1H), 5,94 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,91-5,66 (м, 1H), 5,46-5,16 (м, 2H), 4,50 (д, J=27,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,16 (т, J=10,1 Гц, 1H), 3,98 (кв, J=11,0 Гц, 1H), 3,86 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H), 1,06 (дд, J=27,2, 6,8 Гц, 6H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆): δ 53,92 (с, 1P), 52,99 (с, 1P).

Вторые фракции (T_R: 10,00 мин) давали (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (**28-6-B**). ЖХ-МС (ES, m/z): 866,7 [M+H]⁺.

Третьи фракции (T_R: 11, 27-12, 16 мин) давали (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (**28-6-C**), смесь двух диастереомеров, которую использовали на следующем этапе. ЖХ-МС (ES, m/z): 866,7 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,77 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,5 Гц,

2H), 6,47-6,44 (м, 1H), 5,99 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,55-5,33 (м, 2H), 5,22 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=25,7$ Гц, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 4,03-3,98 (м, 2H), 3,84 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 2H), 1,13 (дд, $J=6,9, 2,5$ Гц, 6H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, DMSO): δ 53,42 (с, 1P), 52,16 (с, 1P).

Этап 7: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1 и 2)



(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (**28-6-С**) (180 мг, 0,208 ммол) растворяли в растворе MeNH_2 в EtOH (30%, 5,0 мл, 42 ммол), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного образца, который очищали препаративной ВЭЖХ (Atlantis Prep T3 OBD Колонка, 19 мм \times 250 мм) элюированием смесью 5-19,5% ACN в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 19 мин с получением, после концентрирования:

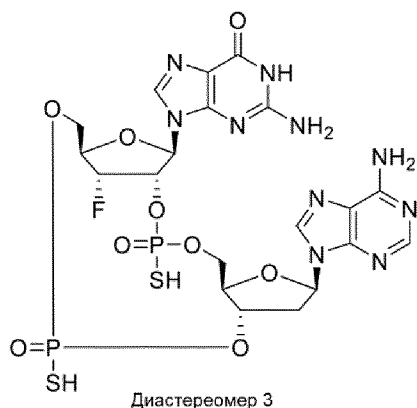
Пример 117 (T_R : 14,82 мин): 2-амино-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-

дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [М-Н]⁻. ¹Н-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,14 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 6,37 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 5,99 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 5,54 (д, J=3,3 Гц, 0,5Н), 5,48-5,30 (м, 1,5Н), 5,12 (дд, J=10,2, 5,5 Гц, 1Н), 4,66 (д, J=34,1 Гц, 1Н), 4,36 (с, 1Н), 4,24-4,01 (м, 4Н), 3,04 (дт, J=14,1, 5,6 Гц, 1Н), 2,79 (дт, J=13,5, 6,4 Гц, 1Н). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, D₂O): δ -198,66 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 53,97 (с, 1P), 53,46 (с, 1P).

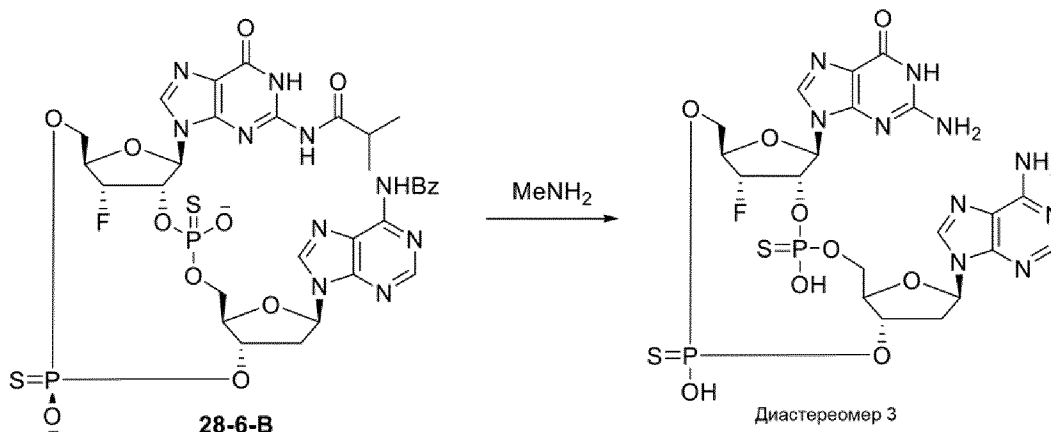
Пример 118 (T_R: 15,93 мин): 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [М-Н]⁻. ¹Н-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,16 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 6,34 (дд, J=6,5, 3,0 Гц, 1Н), 5,95 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 5,69-5,53 (м, 1Н), 5,47 (д, J=3,4 Гц, 0,5Н), 5,33 (д, J=3,4 Гц, 0,5Н), 5,23 (р, J=7,3 Гц, 1Н), 4,64 (д, J=26,7 Гц, 1Н), 4,35 (ддд, J=10,6, 6,9, 3,2 Гц, 1Н), 4,31-4,17 (м, 2Н), 4,05-3,95 (м, 2Н), 2,94-2,85 (м, 1Н), 2,74 (дт, J=14,0, 7,2 Гц, 1Н). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, D₂O): δ -198,74 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 55,05 (с, 1P), 52,87 (с, 1P).

Пример 119: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)



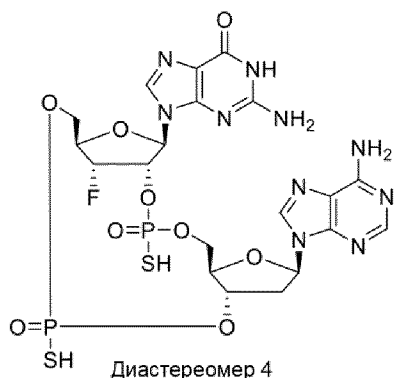
Этап 1: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



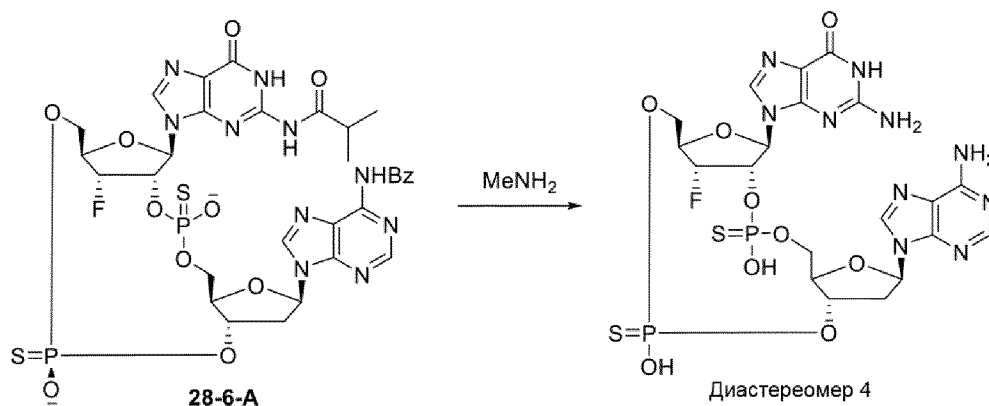
(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат 2,10-дисульфид (**28-6-B**) (45 мг, 0,053 ммол) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 1,5 мл, 11 ммол), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19 мм × 250 мм) элюированием смесью 18-19,5% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) в течение 16 мин с получением продукта (T_R: 11,22 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,32 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,41 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,56 (дт, J=22,9, 10,4 Гц, 1H), 5,40-5,30 (м, 1,5H), 5,19 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,64 (д, J=28,3 Гц, 1H), 4,40-4,27 (м, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,02 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 2,92 (дт, J=14,1, 5,6 Гц, 1H), 2,79 (тд, J=13,8, 13,1, 6,1 Гц, 1H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, D₂O): δ -198,02 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 57,89 (с, 1P), 55,05 (с, 1P).

Пример 120: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-

дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-
дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4)



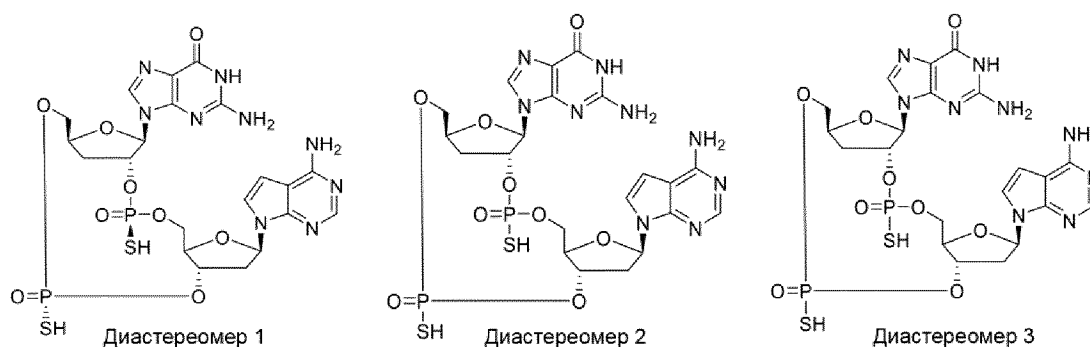
Этап 1: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(6-
амино-9Н-пурин-9-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-
дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-
дигидро-6Н-пурин-6-он



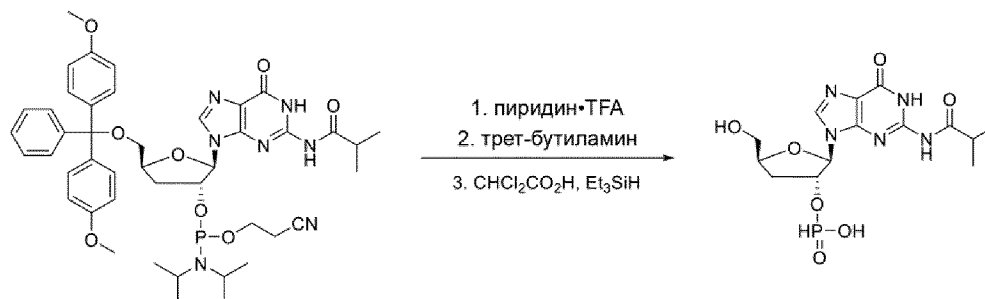
(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-16-фтор-7-{2-[(2-
метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-
[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-
метанофуру[3,2-
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-диолат
2,10-дисульфид (**28-6-A**) (45 мг, 0,053 ммол) растворяли в
растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 1,5 мл, 11 ммол), и полученную смесь
перемешивали при rt в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли
при пониженном давлении, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ
(колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19 мм × 250 мм) элюированием смесью
4-11% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) в течение 17 мин с получением
продукта (T_R: 11,72 мин). ЖХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР

(400 МГц, D₂O): δ 8,33 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,41 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,49-5,32 (м, 1,5H), 5,23 (д, $J=3,5$ Гц, 0,5H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 4,23 (кв, $J=8,9, 7,5$ Гц, 2H), 4,07 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,00 (дт, $J=12,7, 6,2$ Гц, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, D₂O): δ -197,92 (с, 1F). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 59,46 (с, 1P), 54,42 (с, 1P).

Примеры 121, 122, 123: 2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1) и 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 2 и 3)



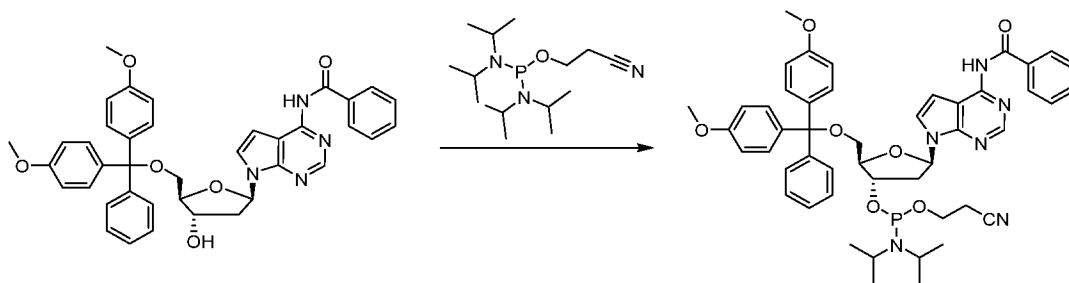
Этап 1: (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



В колбу добавляли (2R,3R,5S)-5-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-

1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит (4 г, 4,76 ммол), MeCN (23,65 мл) и воду (0,158 мл). Затем добавляли пиридин трифторацетат (1,104 г, 5,71 ммол), и смесь перемешивали в течение 1 часа при *rt*, после чего добавляли *трет*-бутиламин (20,02 мл, 190 ммол). После перемешивания при *rt* смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь растворяли в DCM (39,9 мл), и затем добавляли воду (0,798 мл), с последующим добавлением дихлоруксусной кислоты (2,75 мл, 33,3 ммол). Раствор перемешивали в течение 20 мин при *rt*, и затем добавляли триэтилсилан (133 мл, 833 ммол), и реакцию смесь перемешивали еще в течение 2 часов при *rt*. После охлаждения до 0°C добавляли пиридин, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный образец разделяли между гексанами (100 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли, и водную фазу очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиентную систему растворов 0-35% MeCN в 0,04% водн. бикарбоната аммония. Фракции содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил водлрод фосфоната. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 400 [M-H]⁻.

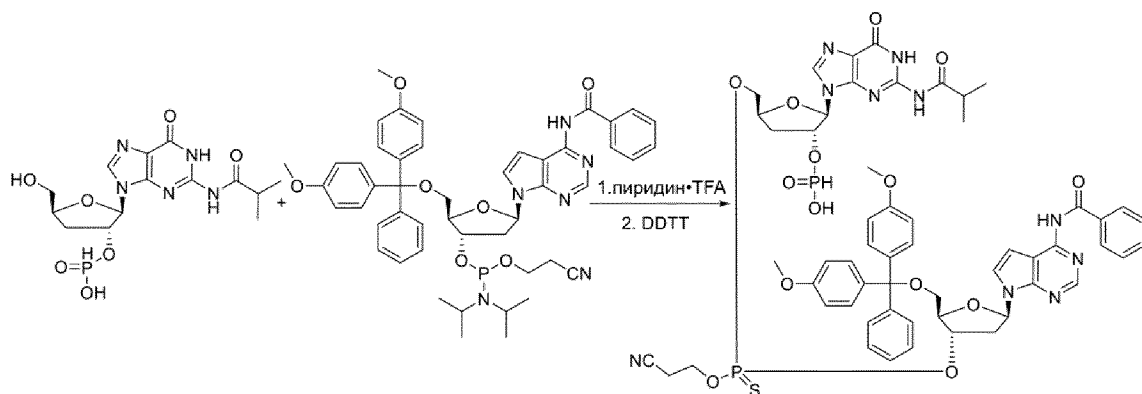
Этап 2: (2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит



В колбу добавляли N-(7-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензамид (4 г, 6,09 ммол), DCM (71,7 мл) и 4,5-дицианоимдазол (2,158 г, 18,27 ммол), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли 2-цианоэтил N,N,N',N'-

тетраизопропилфосфородиамидит (6,77 мл, 21,32 ммол), и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 30-100% EtOAc в гексанах с получением (2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит. ЖХ-МС (ES, m/z): 857 [M+H]⁺.

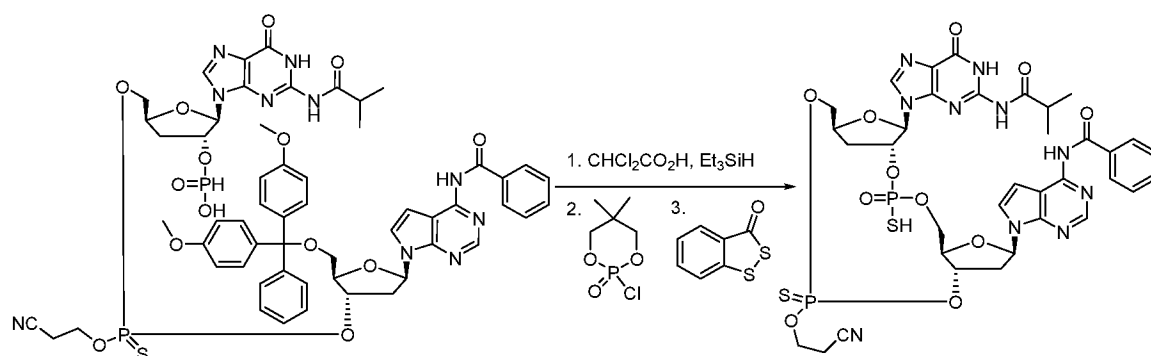
Этап 3: (2R,3R,5S)-5-((((((2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфоротиоил)окси)метил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



В колбу, содержащую (2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (1,62 г, 2,81 ммол) добавляли пиридин трифторацетат (0,543 г, 2,81 ммол), активированные 4Å сита и MeCN (10 мл), и смесь перемешивали 20 мин при rt. В отдельную колбу, содержащую (2R,3S,5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (2,408 г, 2,81 ммол) добавляли MeCN (10 мл) и активированные 4Å сита, и смесь перемешивали в течение 20 мин при rt, после чего добавляли раствор гидрофосфоната, и MeCN (2×4 мл) использовали до полного превращения. Смесь перемешивали в течение 1 часа при rt, и затем добавляли ((диметиламино-метилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион (0,634 г, 3,09 ммол). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при rt и затем концентрировали при пониженном

давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием градиентной системы растворителей 5-100% MeCN в 0,04% водного бикарбоната аммония дала (2R, 3R, 5S)-5-(((((((2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2-((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксифосфоротиоил) окси) метил) -2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат. ЖХ-МС (ES, m/z): 1187 [M-H]⁻.

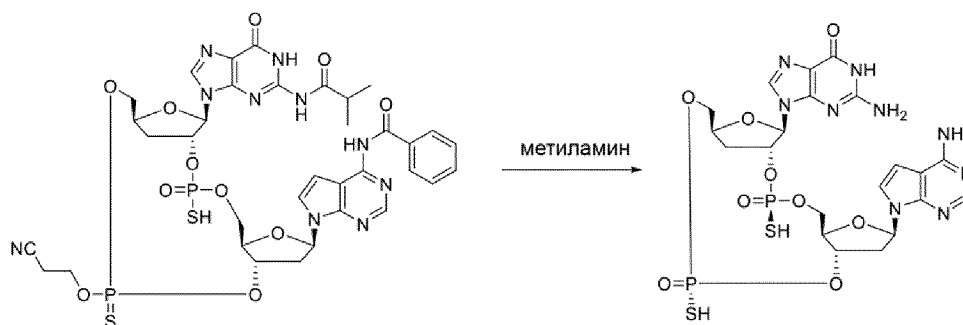
Этап 4: N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS) -2-(2-цианоэтоксифосфоротиоил) -2-[(2-метилпропаноил) амино] -6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил] -10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил] -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил} бензамид



В колбу, содержащую (2R, 3R, 5S)-5-(((((((2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамидо-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2-((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксифосфоротиоил) окси) метил) -2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н) -ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (1,34 г, 1,127 ммол), добавляли DCM (22,54 мл) и воду (0,203 мл, 11,27 ммол), а затем добавляли дихлоруксусную кислоту (1,116 мл, 13,52 ммол). Раствор перемешивали в течение 20 мин при rt, и затем добавляли триэтилсилан (28,1 мл, 176 ммол). После перемешивания в течение 3 часов при rt смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (50 мл), а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли 2х, а затем добавляли пиридин (37,6 мл) с последующим добавлением 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксида (0,624 г, 3,38 ммол). Полученную смесь перемешивали в течение 1

часа при *rt*, после чего добавляли воду (610 μ l, 33,8 ммол) последующим добавлением 3Н-1,2-бензодитиол-3-она (285 мг, 1,692 ммол). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при *rt* и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с использованием градиентной системы растворителей MeCN в 100 mM водного триэтиламмония ацетата дала после лиофилизации 3 отдельных диастереомера N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-2-(2-цианоэтоксид)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид, все из которых показали ЖХ-МС (ES, *m/z*): 899 [M-H]⁻.

Этап 5: 2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



В пробирку, содержащую один диастереомер (самая медленная элюция) N-{7-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-2-(2-цианоэтоксид)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-10-оксидо-10-сульфанил-2-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (122 мг, 0,135 ммол), добавляли метиламин (33% in EtOH) (2 мл, 16,07 ммол), и полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при *rt*, после чего ее концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием градиентной системы растворителей MeCN в 100 mM водного триэтиламмония ацетата дала вещество примера 121, 2-амино-9-

[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15aS) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,97 (с, 2Н), 6,60-6,53 (м, 3Н), 6,44 (т, J=6,9 Гц, 1Н), 5,73 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 4,95 (с, 1Н), 4,80 (с, 1Н), 4,38-4,27 (м, 2Н), 3,97-3,91 (м, 2Н), 3,90-3,82 (м, 1Н), 3,64 (дт, J=16,1, 9,3 Гц, 1Н), 2,69-2,63 (м, 1Н), 2,63 (с, 12Н), 2,60-2,54 (м, 3Н), 2,22-2,13 (м, 1Н), 1,01-0,94 (м, 18Н).

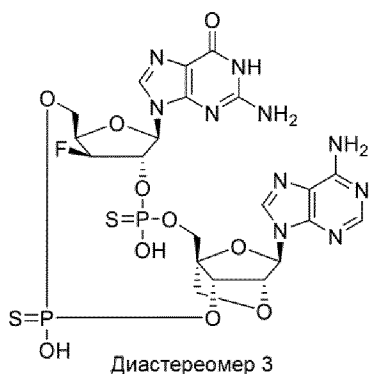
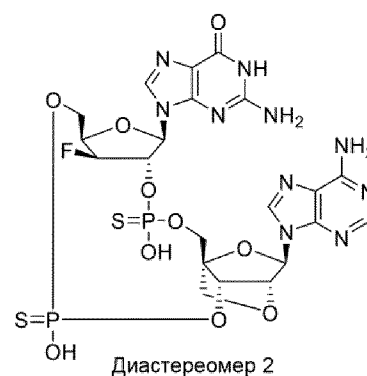
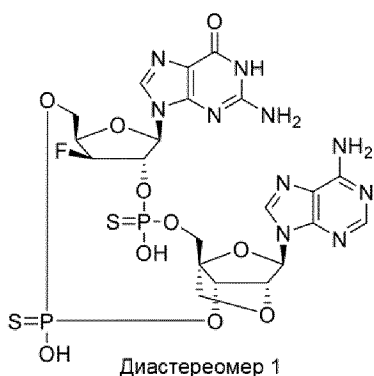
Другие диастереомеры из этапа 4 обрабатывали аналогичным образом с получением двух дополнительных диастереомеров 2-амино-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-она:

Пример 122 (Диастереомер 2): ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (с, 1Н), 9,55 (с, 2Н), 8,10 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,42 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 6,66 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 6,51 (с, 2Н), 6,49-6,44 (м, 1Н), 5,73 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 5,08-5,00 (м, 2Н), 4,31-4,27 (м, 1Н), 4,22 (т, J=11,3 Гц, 1Н), 4,07 (кв, J=10,6 Гц, 1Н), 4,00-3,95 (м, 1Н), 3,76-3,71 (м, 1Н), 3,65 (td, J=11,6, 6,1 Гц, 1Н), 3,02 (д, J=4,2 Гц, 12Н), 2,67-2,61 (м, 1Н), 2,61-2,53 (м, 2Н), 2,18 (дт, J=11,7, 5,3 Гц, 1Н), 1,12 (т, J=7,3 Гц, 18Н).

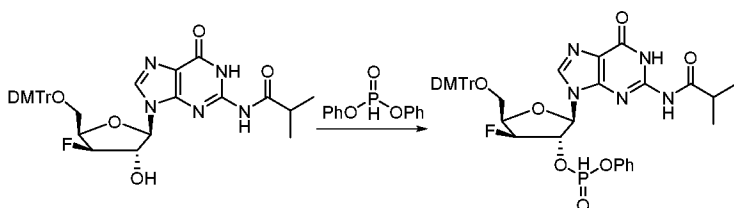
Пример 123 (Диастереомер 3): ЖХ-МС (ES, m/z): 672 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (с, 1Н), 8,01 (с, 3Н), 7,28 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 6,97 (с, 2Н), 6,56 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,49 (с, 2Н), 6,44 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1Н), 5,70 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 5,00-4,92 (м, 1Н), 4,90-4,83 (м, 1Н), 4,33-4,27 (м, 1Н), 4,12-3,96 (м, 4Н), 3,81 (кв, J=12,8, 11,6 Гц, 1Н), 3,69 (дд, J=12,0, 6,0 Гц, 2Н), 2,83-2,77 (м, 1Н), 2,65 (д, J=37,6 Гц, 12Н), 2,23 (дт,

$J=12,8, 6,7$ Гц, 1H), 1,03-0,92 (м, 18H).

Примеры 124, 125 и 126: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1-3)



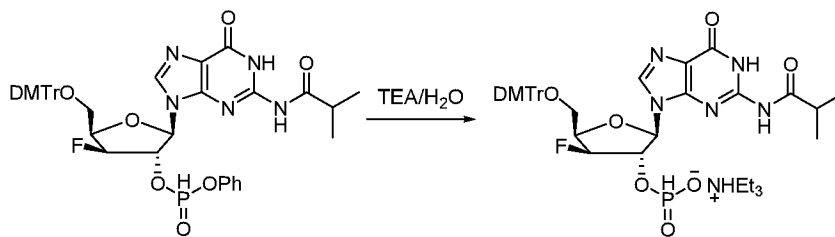
Этап 1: (2R,3S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфенилфосфонат



К раствору N-(9-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (630 мг, 0,96 ммол) в пиридине (5 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфонат (1,07 г, 4,56 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Ее использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 798,3

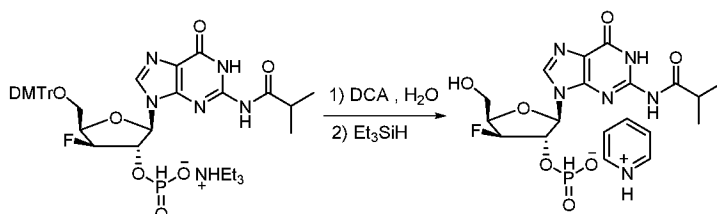
[M+H]⁺.

Этап 2: *t* (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К реакционной смеси из этапа 1 при 0°C добавляли воду (1 мл), триэтиламин (1 мл). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Затем ее концентрировали, и осадок разделяли между CH₂Cl₂ (50 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 20 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 20 мл), сушили (Na₂S₂O₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-7% MeOH в CH₂Cl₂ (1% Et₃N) tc получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 722,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,76 (с, 1H), 7,74 (с, 0,5H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (кв, J=2,4, 1,9 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 4H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 4H), 6,22 (с, 1H), 6,15 (с, 0,5H), 5,37 (д, J=2,7 Гц, 0,5H), 5,28-5,19 (м, 1,5H), 4,73-4,69 (м, 0,5H), 4,66-4,62 (м, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,12 (кв, J=7,3 Гц, 8H), 2,75 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,33-1,22 (м, 18H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 2,67 (с, 1P).

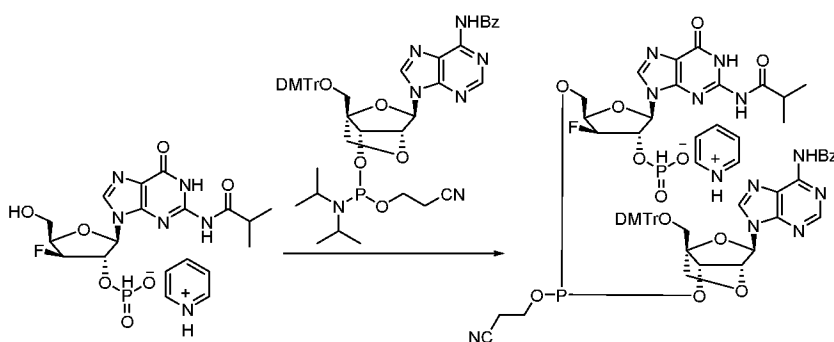
Этап 3: (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К перемешиваемому раствору (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-((бис(4-метоксифенил) (фенил)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфоната (540 мг, 0,64 ммол) в CH₂Cl₂ (7 мл) при rt добавляли воду (0,115

г, 6,4 ммол) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH_2Cl_2 (6%, 7 мл, 5,76 ммол). Смесь перемешивали при *rt* в течение 15 мин, и затем добавляли Et_3SiH (15 мл). Через 40 мин добавляли пиридин (0,90 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Ее концентрировали, и осадок использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 419,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

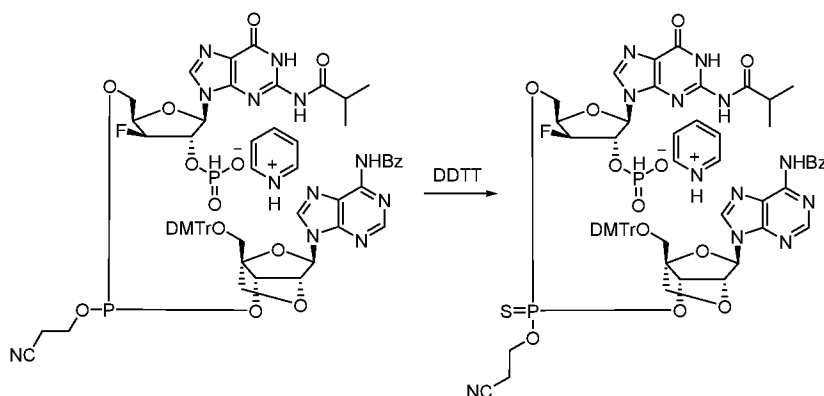
Этап 4: (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтокси)фосфанил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



Неочищенный продукт из этапа 3 выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) в атмосфере Ar и сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (100 мг). (1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит (684,84 мг, 0,774 ммол) выпаривали совместно с ACN (3×5 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (100 мг). Через 30 мин его добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую пиридин-1-ия (2R,3S,4S,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Полученную смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин. Затем ее использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 1202,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

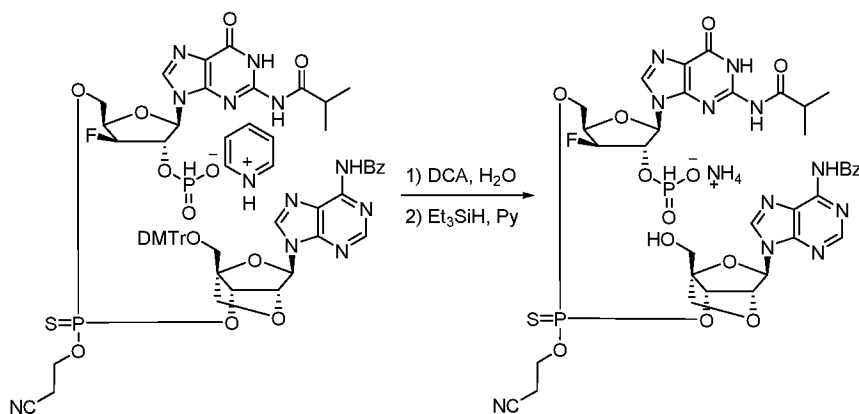
Этап 5: (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-

цианоэтоксифосфоротиоил) оксиметил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К смеси из этапа 4 добавляли (*E*)-*N,N*-диметил-*N'*-(3-тиоксо-3*H*-1,2,4-дитиазол-5-ил)формимидамид (144,32 мг, 0,704 ммоль), и смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин. Затем ее концентрировали, и неочищенный продукт использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 1234,3 [M+H]⁺.

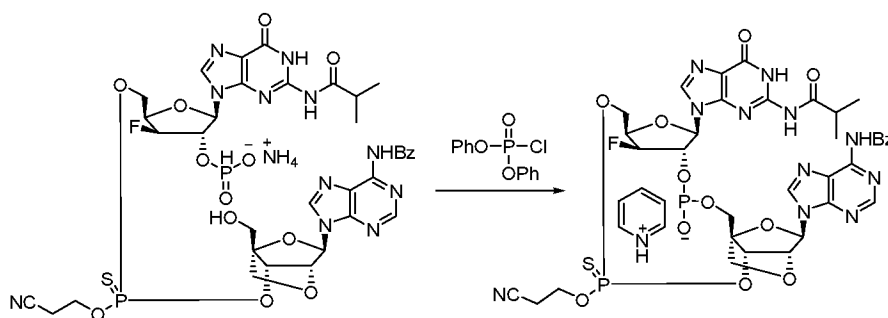
Этап 6: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-((((((1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-3-(6-бензамидо-9*H*-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)оксиметил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К раствору неочищенного продукта из этапа 5 в CH₂Cl₂ (7 мл) при *rt* добавляли воду (120 мг, 6,4 ммоль) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (6%, 7 мл, 6 ммоль). Через 5 мин добавляли триэтилсилан (15 мл), и смесь перемешивали еще в течение 2 часов. Затем добавляли пиридин (0,9 мл) и концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 933,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400

МГц, CD₃OD): δ 8,74-8,64 (м, 1H), 8,58-8,52 (м, 1H), 8,16-8,06 (м, 2H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,75 (д, $J=4,6$ Гц, 0,5H), 7,67 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 6,25-6,22 (м, 1H), 6,19-6,10 (м, 1H), 5,91 (с, 0,5H), 5,46-5,22 (м, 3H), 5,12 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,84-4,49 (м, 3H), 4,35 (tdd, $J=13,2, 6,1, 3,0$ Гц, 2H), 4,14 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,11-3,96 (м, 3H), 2,91 (дт, $J=16,4, 6,0$ Гц, 2H), 2,81-2,68 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 6H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 67,84, 66,33 (2с, 1P); 2,65, 2,52 (2с, 1P).

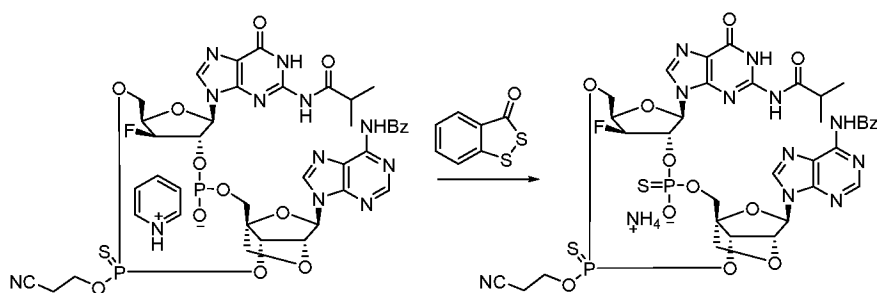
Этап 7: (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-2-(2-цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат 2-сульфид



К пиридину (30 мл) при -40°C в атмосфере Ar добавляли дифенил фосфорохлоридат (1783,7 мг, 6,64 ммол), а затем раствор (2R,3S,4S,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксид)фосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфоната (310 мг, 0,33 ммол, который выпаривали совместно с пиридином 3x5 мл) в CH₂Cl₂ (30 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин. Этот раствор использовали на следующем этапе сразу, без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 916,1 [M+H]⁺.

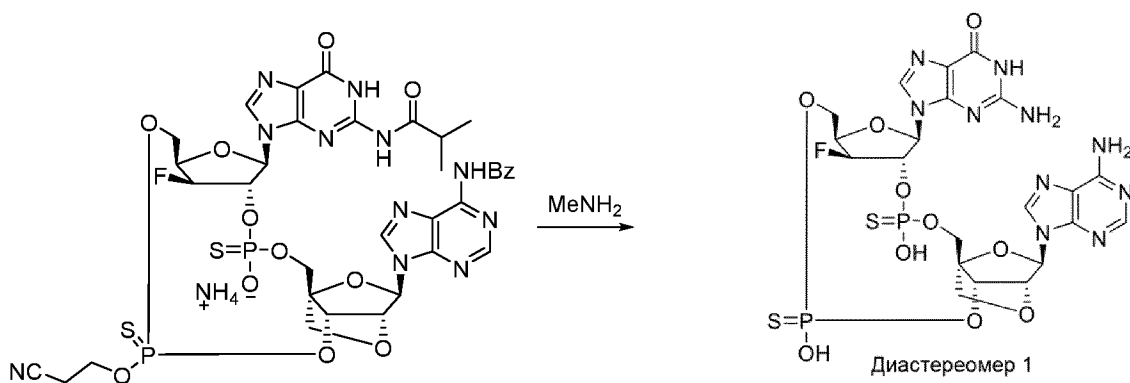
Этап 8: (5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-2-(2-цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-

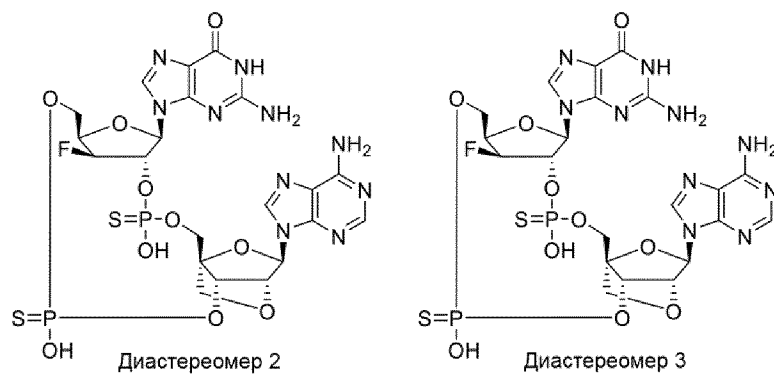
1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-10 (12Н) -олат
2,10-дисульфид



К раствору из этапа 7 при -40°C добавляли 3Н-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (83,6 мг, 0,498 ммол) и воду (179 мг, 9,92 ммол). Смесь перемешивали при *rt* в течение 40 мин. Затем ее концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (С18) элюированием смесью 0-95% АСN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 947,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,79-8,58 (м, 2H), 8,18-8,06 (м, 2H), 7,92 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 6,40-6,14 (м, 2H), 6,03-5,56 (м, 1,5H), 5,39-5,10 (м, 2,5H), 4,93-4,85 (м, 2H), 4,84-4,43 (м, 3H), 4,43-3,98 (м, 3H), 2,95 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,84-2,66 (м, 2H), 1,30-1,19 (м, 6H). ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ 66,60-64,98 (м, 1P), 56,95-55,65 (м, 1P).

Этап 9: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7 (12Н) -ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1-3)





(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-2-(2-цианоэтоксид)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат 2,10-дисульфид (260 мг, 0,27 ммол) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 20 мл), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 3 часов. Затем его концентрировали, и осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep RP C18 OBD, 19 мм × 250 мм) элюированием смесью 0-14% ACN в водн. NH₄HCO₃ (50 мМ) в течение 25 мин с получением трех диастереомеров 2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она:

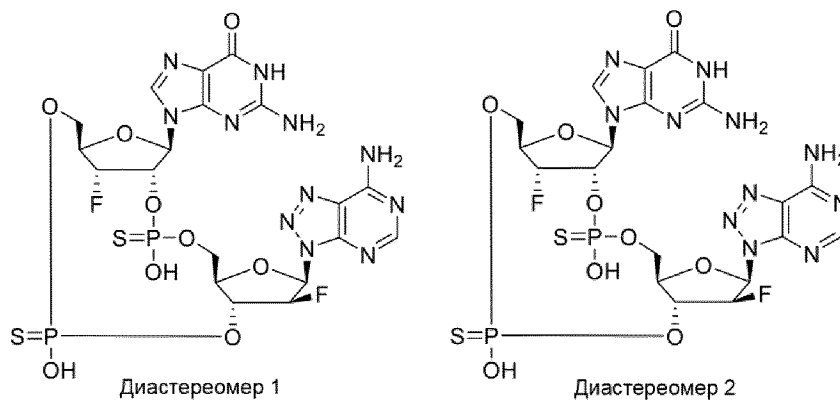
Пример 124 (T_R: 22,52 мин): ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₂O+DCl): δ 8,71 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,22-5,10 (м, 1H), 4,74-4,72 (м, 2H), 4,45 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,83-3,56 (м, 2H), 3,46 (с, 2H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, D₂O+DCl): δ 60,35 (с, 1P), 56,87 (с, 1P).

Пример 125 (T_R: 15,75 мин): ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₂O): δ 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,61-5,49 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,10 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,71-4,55 (м, 1H), 4,51-4,20 (м, 3H), 4,18-3,95 (м, 4H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, D₂O): δ 54,87-51,81 (м,

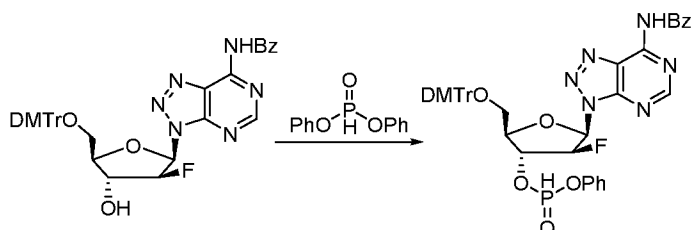
2Р).

Пример 126 (T_R : 13,17 мин): ЖХ-МС (ES, m/z): 718,8 $[M-H]^-$.
 1H -ЯМР: (300 МГц, D_2O+DCI): δ 8,89 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,30-5,14 (м, 1H), 4,98 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,35-4,14 (м, 2H), 4,07 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H).
 ^{31}P -ЯМР: (121 МГц, D_2O+DCI): δ 60,15 (с, 1P), 56,60 (с, 1P).

Примеры 127 и 128: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1), и 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)



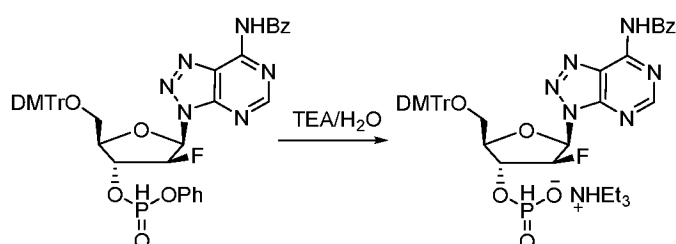
Этап 1: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил фенилфосфонат



К перемешиваемому раствору N-(3-((2R,3S,4R,5R)-5-((бис(4-

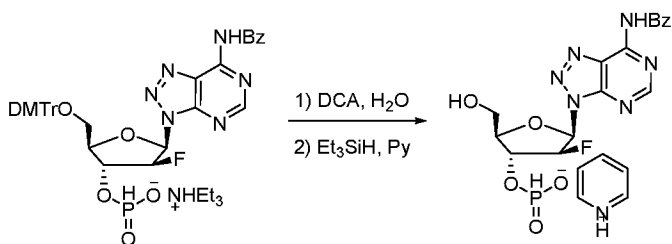
метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) -3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил) бензамида (770 мг, 1,138 ммол) в пиридине (5 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфонат (1,33 г, 5,69 ммол) в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 20 мин. Эту смесь использовали на следующем этапе реакций сразу, без очистки.

Этап 2: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат



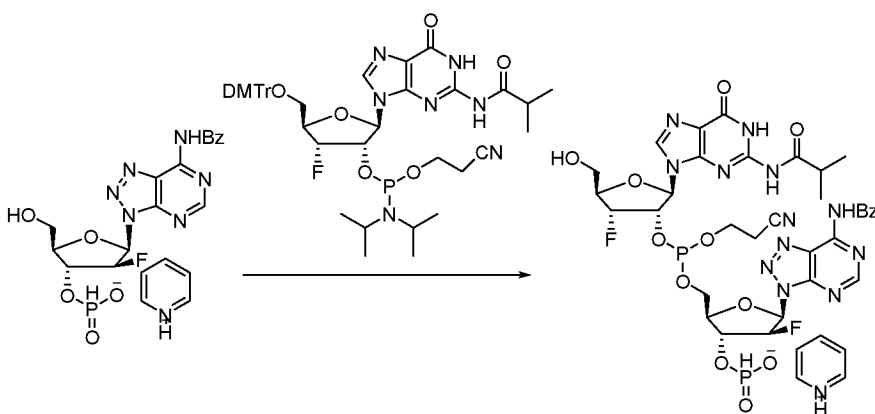
К реакционной смеси из этапа 1 при 0°C добавляли Et₃N (0,56 мл) в воде (0,56 мл) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Ее концентрировали, и осадок разделяли между CH₂Cl₂ (60 мл) и водн. NaHCO₃ (5%, 24 мл). Органический слой промывали водн. NaHCO₃ (5%, 2×24 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали, и осадок очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ (0,5% Et₃N), с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 741,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,79 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,71 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2,5H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 4H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,03 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 6,76-6,73 (м, 2H), 6,69-6,65 (м, 2H), 6,04 (с, 0,5H), 5,85 (т, J=6,4 Гц, 0,5H), 5,72 (т, J=6,4 Гц, 0,5H), 5,60 (тд, J=16,9, 6,9 Гц, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 8H), 3,57 (дд, J=10,6, 2,9 Гц, 1H), 2,91 (кв, J=7,3 Гц, 18H), 1,20 (т, J=7,3 Гц, 27H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 2,48 (с, 1P).

Этап 3: (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К раствору (2R, 3R, 4S, 5R) -5- (7-бензамидо-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил) -2- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфоната (610 мг, 0,65 ммол) в CH_2Cl_2 (9,8 мл) добавляли воду (0,12 г, 6,5 ммол) и дихлоруксусную кислоту в CH_2Cl_2 (0,6М, 9,8 мл, 5,9 ммол). Через 30 минут добавляли триэтилсилан (20 мл) и перемешивание продолжали еще в течение 2 часов. Затем добавляли пиридин (5 мл), и смесь концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 439,1 [M+H]⁺.

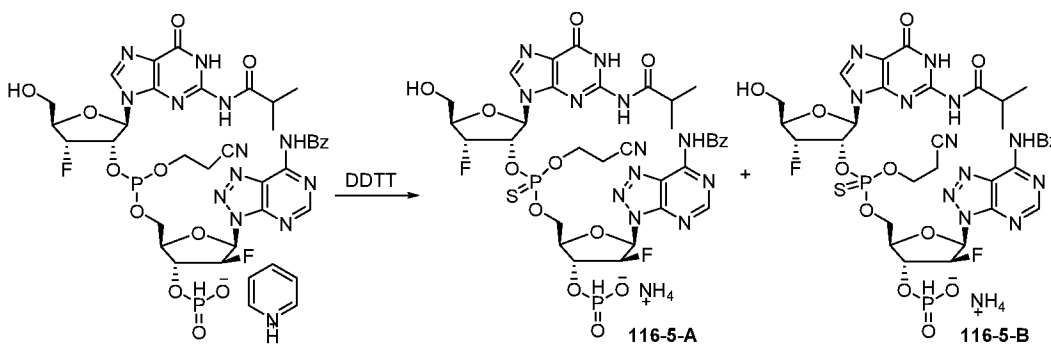
Этап 4: (2R, 3R, 4S, 5R) -5- (7-бензамидо-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил) -2- (((2-цианоэтокси) ((2R, 3S, 4R, 5R) -4-фтор-5- (гидрокси метил) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) фосфанил) окси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат



Неочищенный продукт из этапа 3 выпаривали совместно с сухим ACN (3×3 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и затем сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (200 мг). (2R, 3S, 4R, 5R) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-фтор-2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит (0,824 г, 0,960 ммол) выпаривали совместно с сухим ACN (3×3 мл),

снова растворяли в ACN (5 мл), и затем сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (200 мг). Через 30 мин эту смесь добавляли в свежеприготовленную смесь, содержащую пиридин-1-ия (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-илфосфонат. Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, и реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций сразу, без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 893,2 [M+H]⁺.

Этап 5: Диастереомеры (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси) ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил)-4-фтор тетрагидрофуран-3-илфосфонат (116-5-A) и (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси) ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил)-4-фтор тетрагидрофуран-3-илфосфонат (116-5-B)



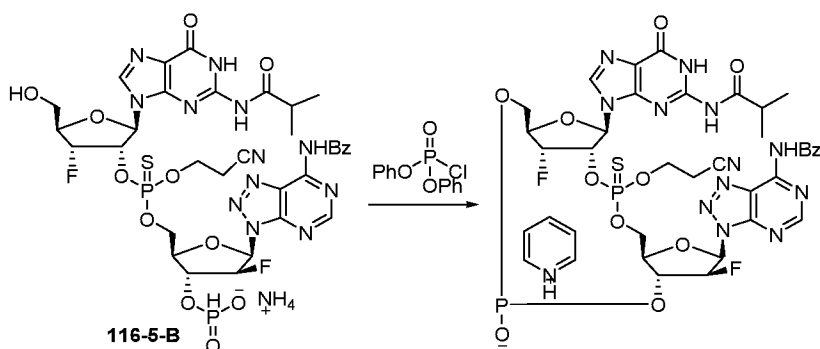
К реакционной смеси из этапа 4 при rt, добавляли (E)-N,N-диметил-N'-(3-тиоксо-3H-1,2,4-дитриазол-5-ил)формимидамид (181 мг, 0,880 ммол), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем ее концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (AQ-C18) элюированием смесью 0-28% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 mM) в течение 88 мин.

Первые фракции с требуемой массой (T_R=50 мин) дали (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтокси) ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-

9-ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат (**116-5-A**). ЖХ-МС (ES, m/z): 924,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD): δ 8,90 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,75 (с, 0,5H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=6,5, 2,6 Гц, 1H), 6,27-6,13 (м, 1,5H), 5,79-5,51 (м, 3H), 5,47-5,21 (м, 12H), 4,58 (дд, J=15,4, 7,6 Гц, 2H), 4,50-4,25 (м, 3H), 4,05 (ддд, J=24,7, 13,2, 6,1 Гц, 2H), 3,90-3,76 (м, 4H), 2,85-2,56 (м, 3H), 1,34 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 3H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, CD₃OD): δ 67,56 (с, 1P), 3,09 (с, 1P).

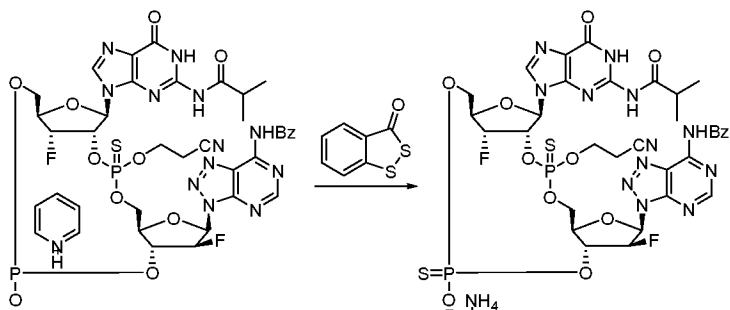
Вторые фракции с требуемой массой (T_R=55 мин) дали (2R,3R,4S,5R)-5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-3-ил)-2-(((2-цианоэтоксид) ((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) фосфоротиоил) окси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфонат (**116-5-B**). ЖХ-МС (ES, m/z): 925,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD): δ 8,87 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,75 (с, 0,5H), 7,70 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,91 (дд, J=6,2, 3,4 Гц, 1H), 6,23 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,17 (с, 0,5H), 5,74-5,54 (м, 3H), 5,46 (д, J=4,6 Гц, 0,5H), 5,33 (д, J=4,6 Гц, 0,5H), 4,65-4,24 (м, 4H), 4,15 (дт, J=13,0, 5,8 Гц, 2H), 3,95-3,75 (м, 2H), 2,90-2,67 (м, 3H), 1,36-1,31 (м, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD): δ 67,29 (с, 1P), 3,07 (с, 1P).

Этап 6: (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{7-[(фенилкарбонил)амино]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил}октагидро-12H-5,8-метанофурано[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олат 10-сульфид



К пиридину (10 мл) при -40°C в атмосфере Ar добавляли дифенилфосфорохлоридат (628 мг, 2,34 ммол), а затем раствор (2R, 3R, 4S, 5R) -5-(7-бензамидо-3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-3-ил) -2-(((2-цианоэтоксид) ((2R, 3S, 4R, 5R) -4-фтор-5-(гидроксиметил) -2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил) оксид) фосфорокси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-илфосфоната (**116-5-B**) (110 мг, 0,105 ммол, который выпаривали совместно с пиридином 3x5 мл) в CH_2Cl_2 (10 мл) в течение 20 мин. Смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин. Эту реакционную смесь использовали на следующем этапе сразу без очистки.

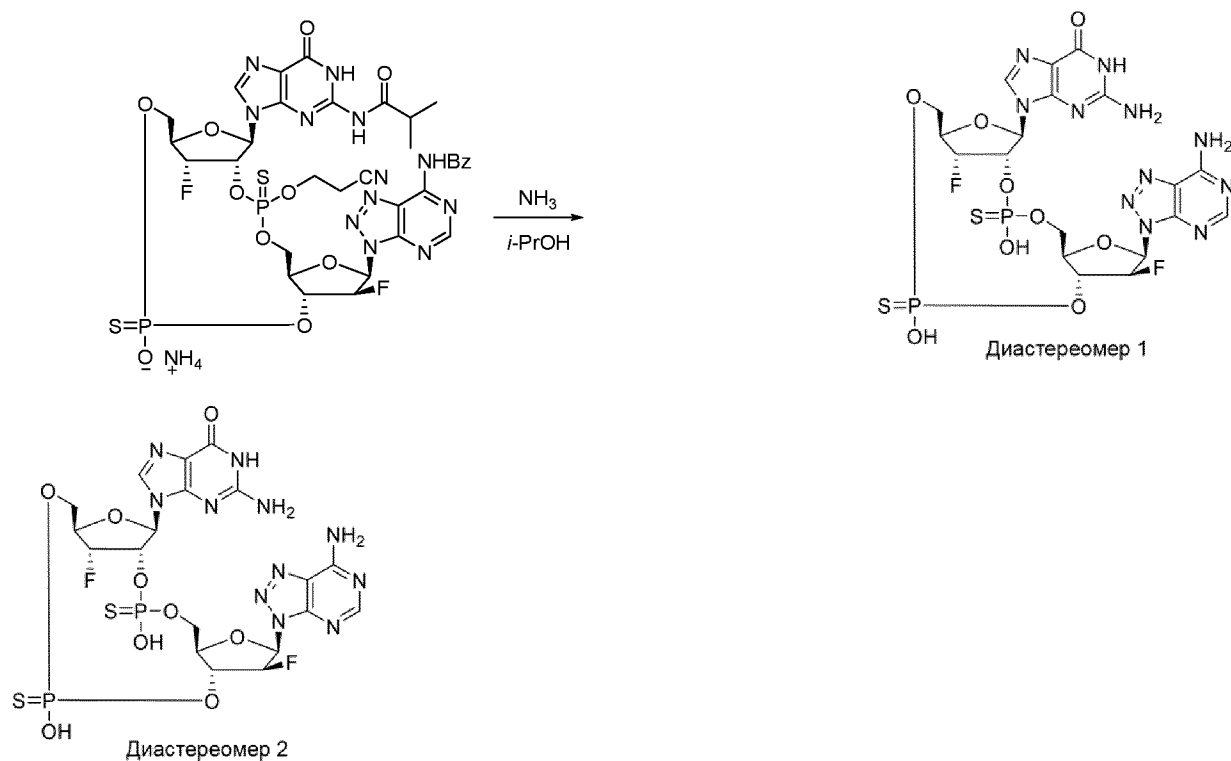
Этап 7: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -10-(2-цианоэтоксид) -15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино] -6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил} -14-{7-[(фенилкарбонил) амино] -3H-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-3-ил} октагидро-12H-5,8-метанофурано[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олат 2,10-дисульфид



В смесь из этапа 6 при -20°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (27,8 мг, 0,165 ммол) и воду (42 мг, 2,3 ммол). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин, затем концентрировали, и осадок очищали хроматографией с

обращенной фазой (AQ-C18) элюированием смесью 0-28% ACN в водн. NH_4HCO_3 (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 938,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, CD_3OD): δ 8,94-8,71 (м, 2H), 8,23-8,06 (м, 2H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,11-6,97 (м, 1H), 6,32-6,17 (м, 2H), 6,02-5,73 (м, 2H), 5,68-5,38 (м, 1H), 4,73 (д, $J=24,3$ Гц, 1H), 4,68-4,42 (м, 4H), 4,39-4,19 (м, 2H), 4,06-3,66 (м, 2H), 2,99-2,62 (м, 2H), 2,61-2,37 (м, 1H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,12 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD): δ 64,05, 63,79 (2с, 1P); 56,67, 56,27 (2с, 1P).

Этап 8: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1 и 2)



К пиридиния (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{7-[(фенилкарбонил)амино]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олат 2,10-дисульфиду в стальном контейнере (150 мл) при -60°C добавляли

аммиак в изопропаноле (50 мл) при -60°C . Реактор герметично закрывали нагревали при 50°C в течение 16 часов. Затем летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм) элюированием смесью 0-5% АСН в водн. NH_4HCO_3 (50 мМ) в течение 25 мин.

Пример 127 ($T_R=17,32$ мин): 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,8 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₂O): δ 8,32 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,78 (дд, J=11,1, 4,9 Гц, 1H), 6,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,81 (т, J=4,6 Гц, 0,5H), 5,68 (т, J=4,7 Гц, 0,5H), 5,63 (dq, J=9,8, 5,0 Гц, 1H), 5,58 (д, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,45 (д, J=3,4 Гц, 0,5H), 5,43-5,26 (м, 1H), 4,65-4,63 (м, 1H), 4,56 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 3H), 4,12-4,05 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, D₂O): δ 55,76 (с, 1P), 54,26 (с, 1P).

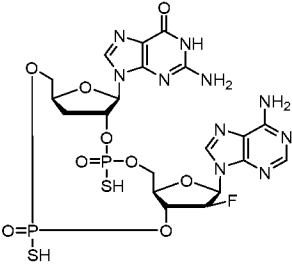
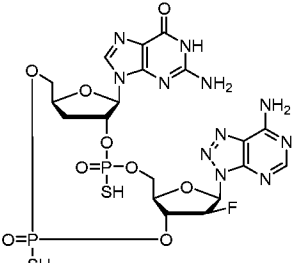
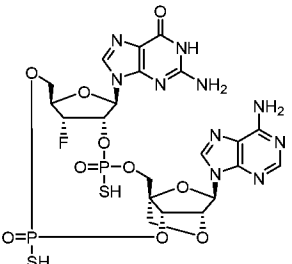
Пример 128 ($T_R=21,10$ мин): 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 709,8 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₂O): δ 8,26 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,79 (дд, J=9,4, 5,3 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,85 (т, J=5,0 Гц, 0,5H), 5,72 (т, J=5,0 Гц, 0,5H), 5,65-5,35 (м, 3H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,09-4,06 (м, 1H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O): δ 54,74 (с, 1P), 53,84 (с, 1P).

Примеры 129-243, приведенные ниже в таблице 6, получали или могут быть получены согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в Примерах 116-128 использованием соответствующих мономеров, описанных в Получениях или полученных из коммерческих

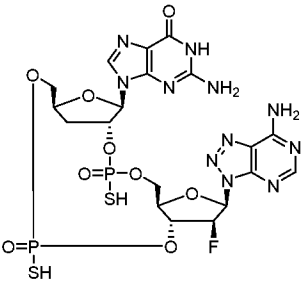
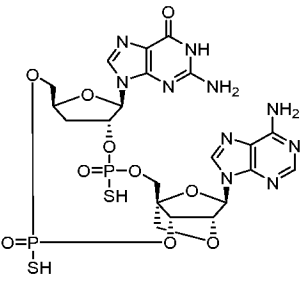
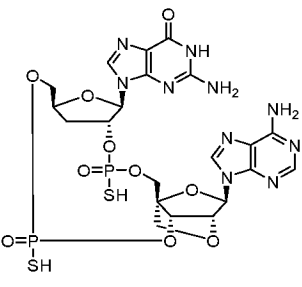
источников, на этапе реакции очетания.

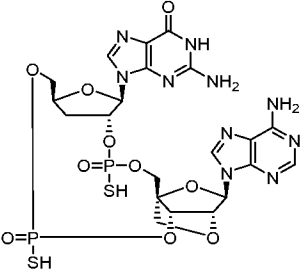
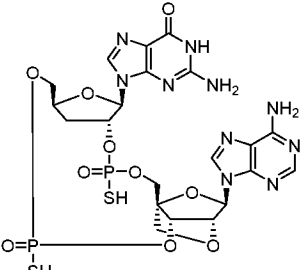
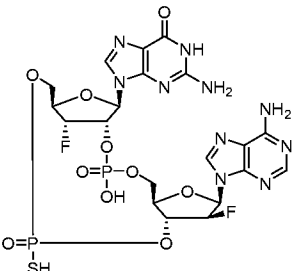
Таблица 6

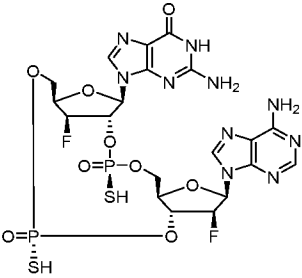
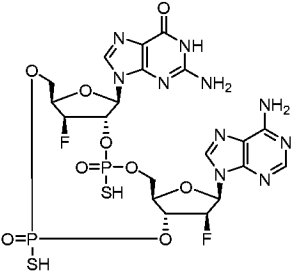
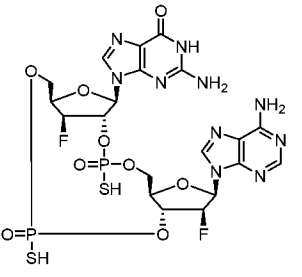
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
129		2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)	710
130		2-амино-9- [(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15a R) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15- фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691
131		2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691

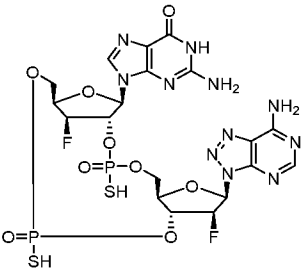
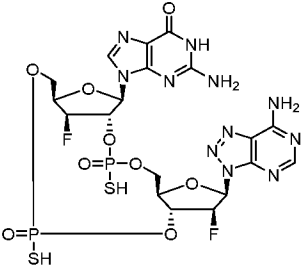
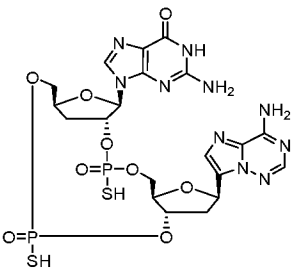
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
132		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	691
133		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14- (7-амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	694
134		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14Н-15, 12а- (эпоксиметано)-5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	719

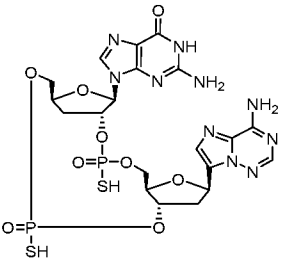
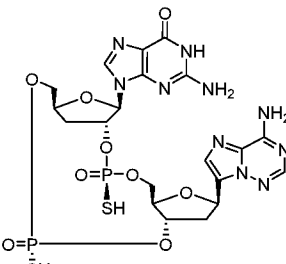
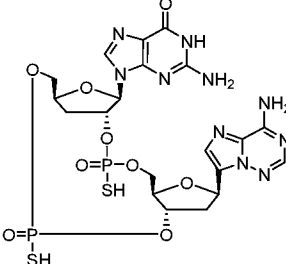
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
135		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	719
136		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	719
137		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилгексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофууро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	719

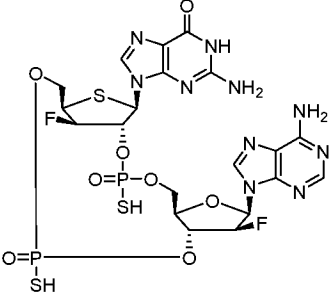
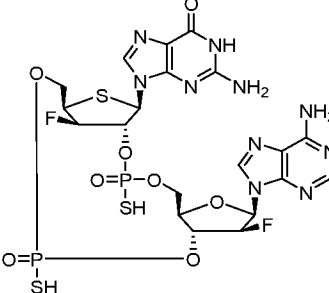
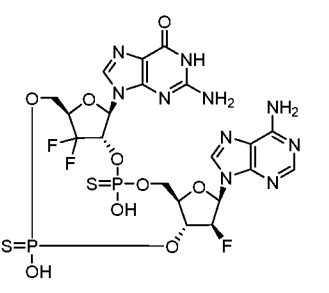
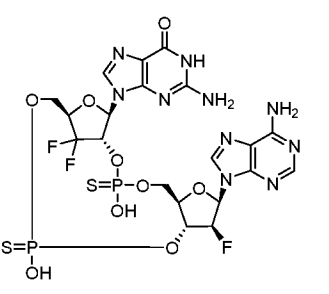
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
138		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (7-амино-3<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло[4, 5- d] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	692
139		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14<i>H</i>-15, 12<i>a</i>- (эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7 (12<i>H</i>)-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6- он (Диастереомер 1)</p>	701
140		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2, 10- диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14<i>H</i>-15, 12<i>a</i>- (эпоксиметано)-5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7 (12<i>H</i>)-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6- он (Диастереомер 2)</p>	701

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
141		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 3)</p>	701
142		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6- он (Диастереомер 4)</p>	701
143		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2,10-дигидрокси-10-оксидо- 2-сульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	694

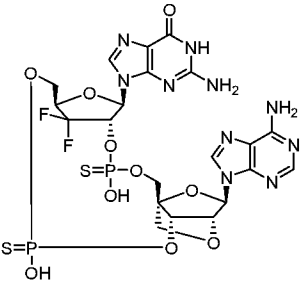
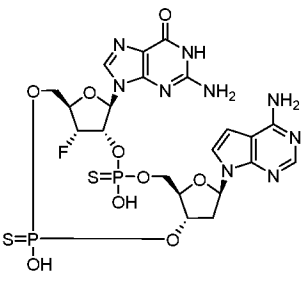
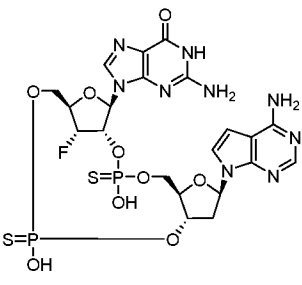
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
144		<p>2-амино-9-</p> <p>[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 1)</p>	709
145		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 2)</p>	709
146		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 3)</p>	709

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
147		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(7-амино-3H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3- ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо- 2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	710
148		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(7-амино-3H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3- ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо- 2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	710
149		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4- аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин- 7-ил)-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	673

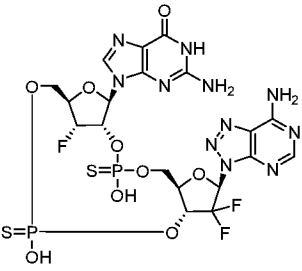
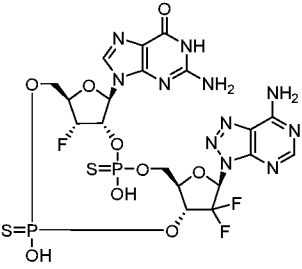
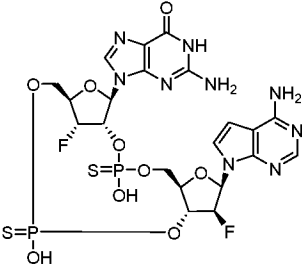
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
150		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-аминоимидазо [2,1-<i>f</i>] [1,2,4] триазин-7-ил) -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил) -1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 2)</p>	673
151		<p>2-амино-9-</p> <p>[(2<i>R</i>, 5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-аминоимидазо [2,1-<i>f</i>] [1,2,4] триазин-7-ил) -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил) -1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 3)</p>	673
152		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-аминоимидазо [2,1-<i>f</i>] [1,2,4] триазин-7-ил) -2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил) -1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 4)</p>	673

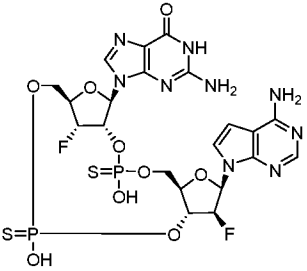
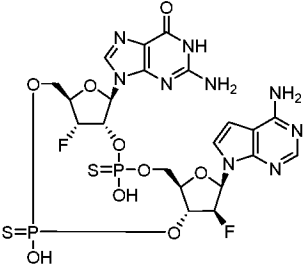
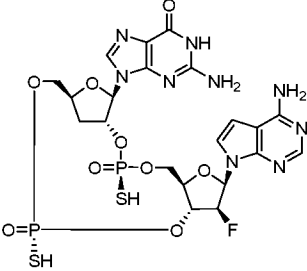
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
153		<p>(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (Диастереомер 1)</p>	725
154		<p>(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтороктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10-бис(тиолат) 2,10-диоксид (Диастереомер 2)</p>	725
155		<p>2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16,16-трифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксатидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	727
156		<p>2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16,16-трифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксатидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	727

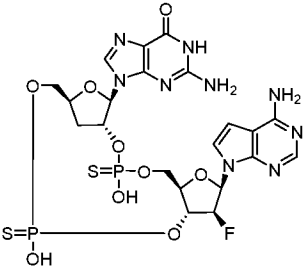
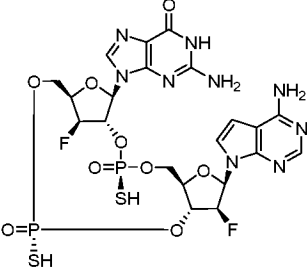
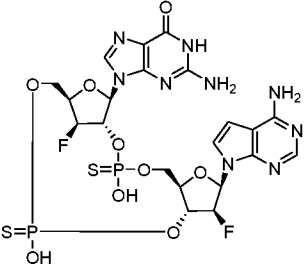
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
157		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18,18-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 1)</p>	737
158		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18,18-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 2)</p>	737
159		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18,18-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 3)</p>	737

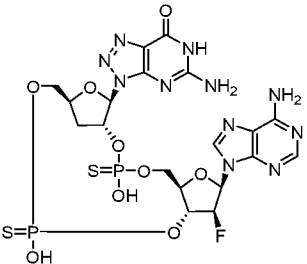
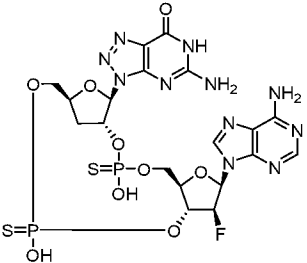
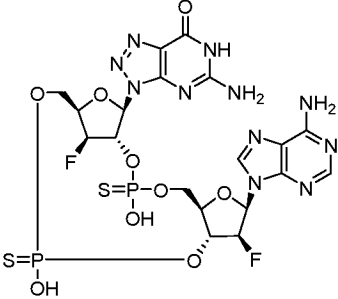
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
160		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18, 18-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидогексагидро-14H-15, 12a-(эпоксиметано)-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	737
161		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	690
162		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12H-5, 8-метанофуро[3, 2-1][1, 3, 6, 9, 11, 2, 10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	690

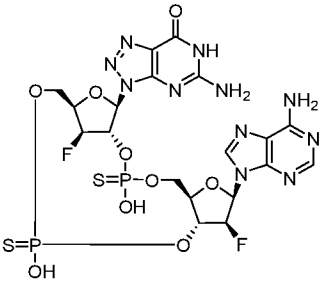
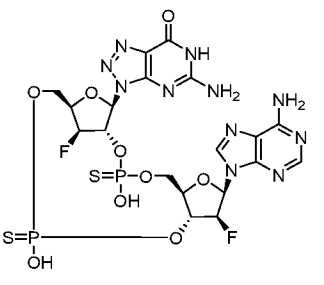
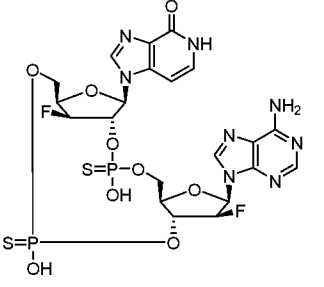
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
163		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	690
164		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	690
165		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-15,15,16-трифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	728

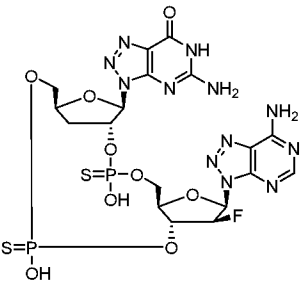
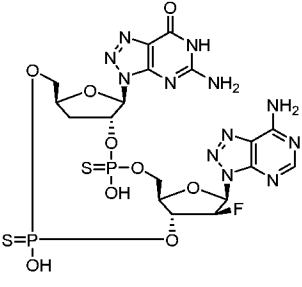
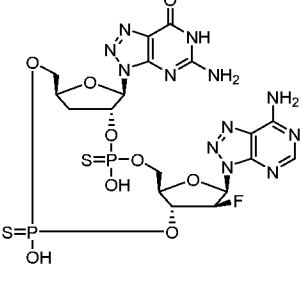
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
166		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)-14- (7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5- d] пиримидин-3-ил)-15,15,16- трифтор-2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	728
167		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)-14- (7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5- d] пиримидин-3-ил)-15,15,16- трифтор-2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	728
168		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)- 14-(4-амино-7H-пирроло [2,3- d] пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708

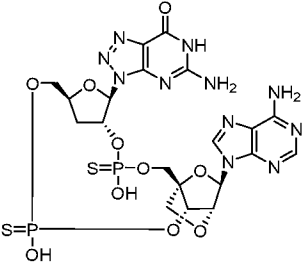
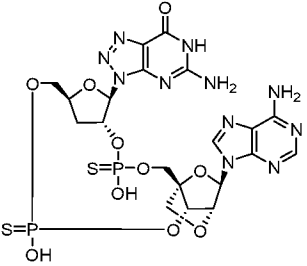
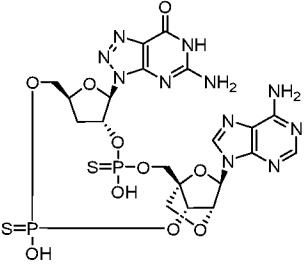
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
169		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)- 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708
170		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)- 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	708
171		<p>2-амино-9- [(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)- 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	690

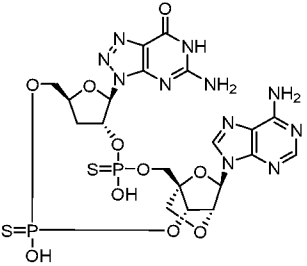
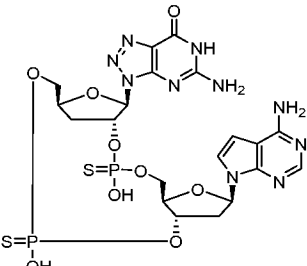
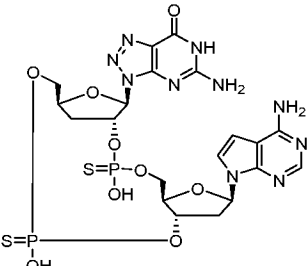
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
172		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (4-амино-7<i>H</i>-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил)-15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	690
173		<p>2-амино-9-[(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>S</i>)-14-(4- амино-7<i>H</i>-пирроло [2, 3-d] пиримидин- 7-ил)-15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708
174		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>S</i>)- 14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил)-15, 16-дифтор- 2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708

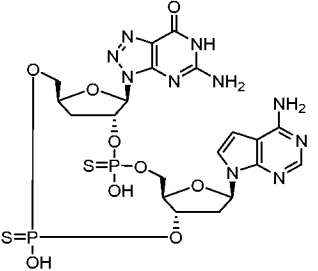
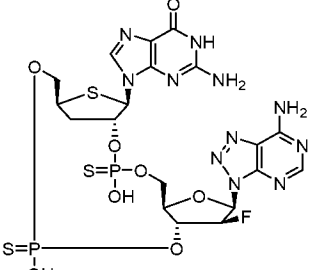
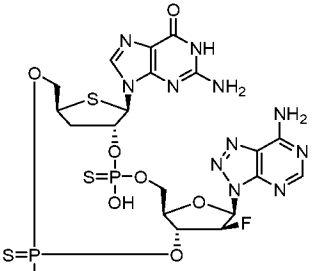
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
175		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	692
176		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	692
177		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12H-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	710

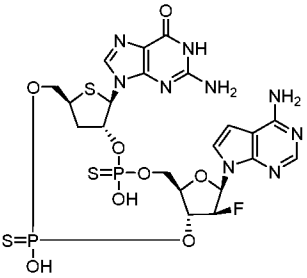
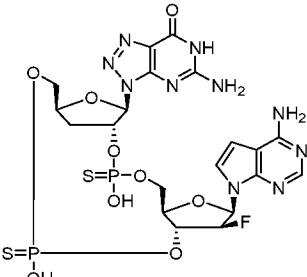
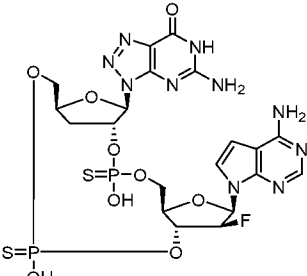
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
178		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	710
179		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	710
180		<p>1-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,5-дигидро-4H-имидазо [4,5-c] пиридин-4-он</p>	693

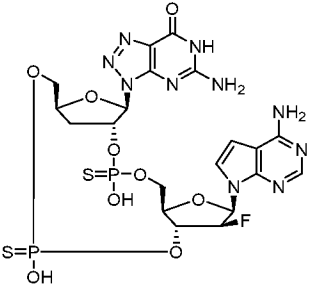
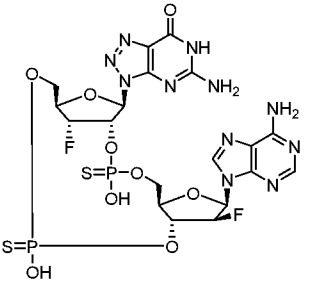
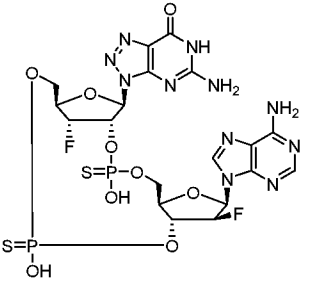
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
181		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (7-амино-3<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7<i>H</i>- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	693
182		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (7-амино-3<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7<i>H</i>- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	693
183		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14- (7-амино-3<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7<i>H</i>- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	693

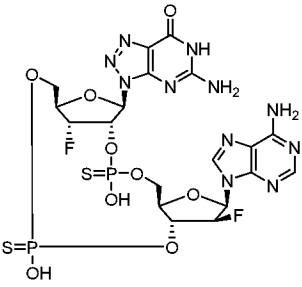
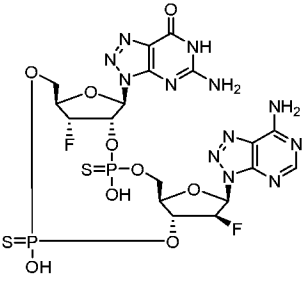
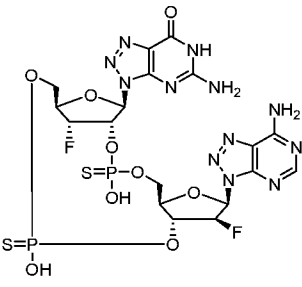
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
184		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	702
185		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	702
186		<p>5-амино-3- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS)-14- (6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10- дигидрокси-2,10- дисульфидогексагидро-14H-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12H)-ил]-3,6-дигидро-7H- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	702

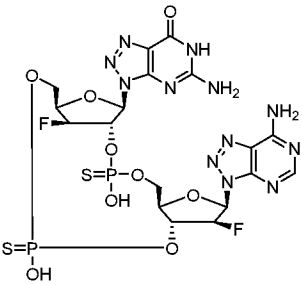
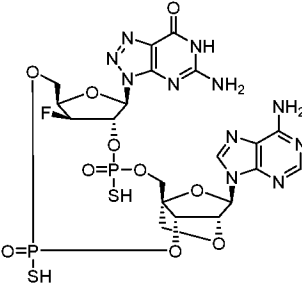
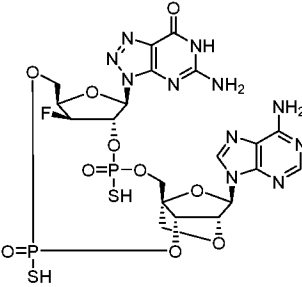
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
187		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидогексагидро-14<i>H</i>-15,12<i>a</i>-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7(12<i>H</i>)-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 4)</p>	702
188		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	673
189		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	673

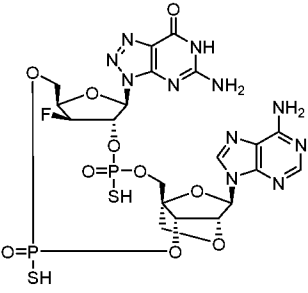
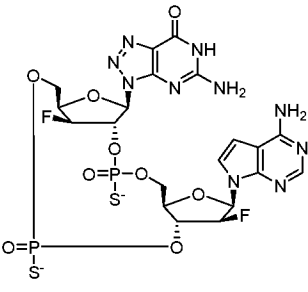
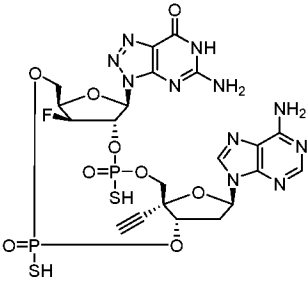
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
190		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло [2, 3-<i>d</i>] пиримидин-7-ил)-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3, 6-дигидро-7<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-<i>d</i>] пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	673
191		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(7-амино-3<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-<i>d</i>] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708
192		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(7-амино-3<i>H</i>-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-<i>d</i>] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708

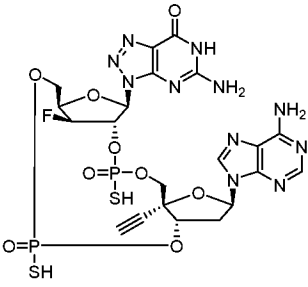
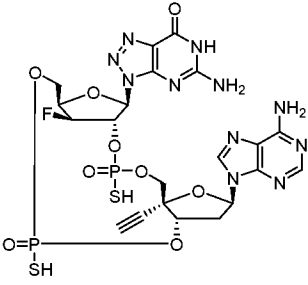
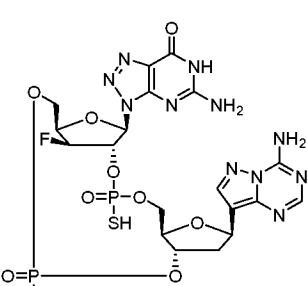
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
193		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	706
194		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	691
195		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>)-14-(4-амино-7<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>-[1,2,3]триазоло[4,5-<i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	691

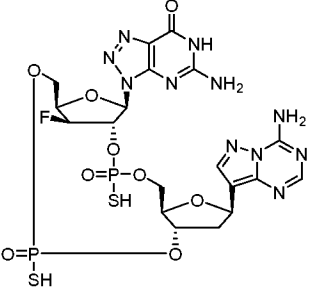
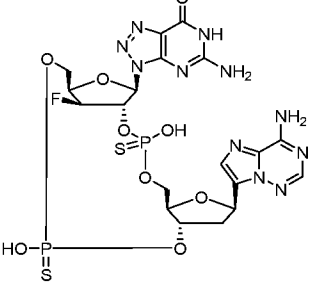
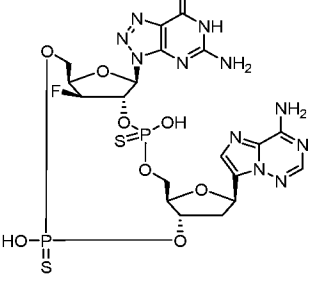
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
196		<p>5-амино-3- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14- (4-амино-7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил) -15-фтор-2, 10- дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 3)</p>	691
197		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	710
198		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	710

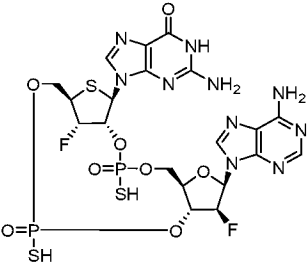
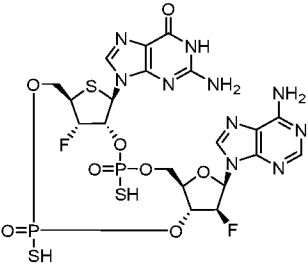
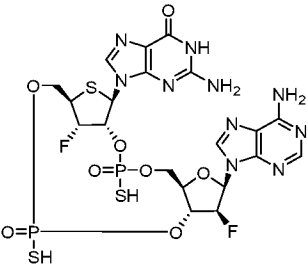
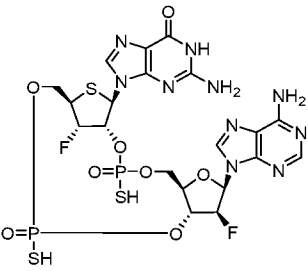
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
199		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	710
200		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	711
201		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфиδοоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	711

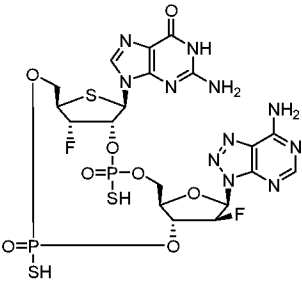
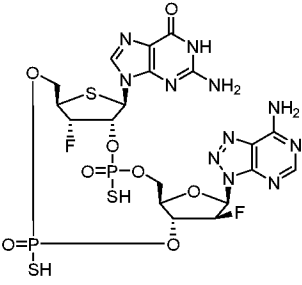
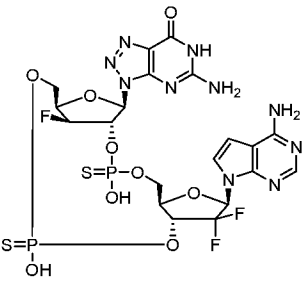
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
202		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(7-амино-3Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3- ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси- 2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он</p>	711
203		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	720
204		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aS,18S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин- 7(12Н)-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	720

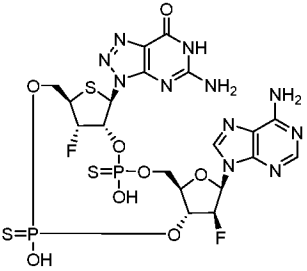
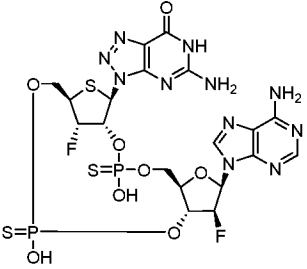
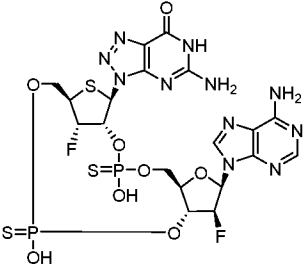
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
205		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилгексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	720
206		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он</p>	709
207		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-12а-этинил-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	716

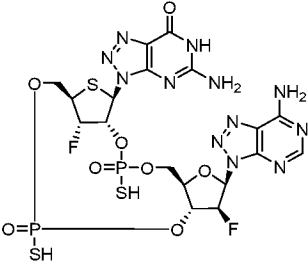
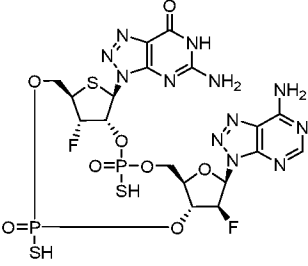
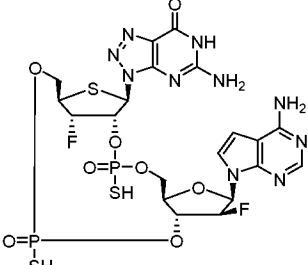
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
208		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,112aR,14R,15aS,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-12a-этинил-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло [4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	716
209		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,112aR,14R,15aS,16S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-12a-этинил-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло [4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	716
210		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16S)-14-(4-аминопиразоло [1,5-а] [1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло [4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	692

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
211		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16S)-14- (4-аминоимидазо[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	692
212		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16S)-14- (4-аминоимидазо[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	692
213		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16S)-14- (4-аминоимидазо[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	692

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
214		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 1)</p>	725
215		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 2)</p>	725
216		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 3)</p>	725
217		<p>2-амино-9-</p> <p>[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8-метанофуρο [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p> <p>(Диастереомер 4)</p>	725

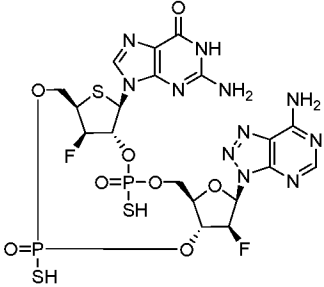
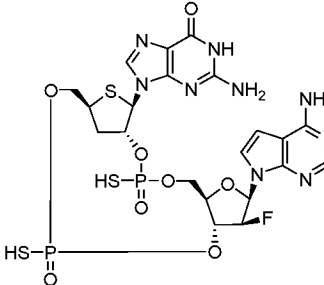
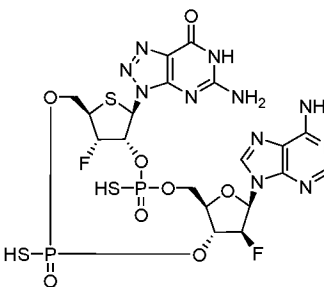
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
218		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	726
219		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	726
220		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16S) -14- (4-амино-7H-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил) -15, 15, 16- трифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10- дисульфидооктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксатиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он</p>	727

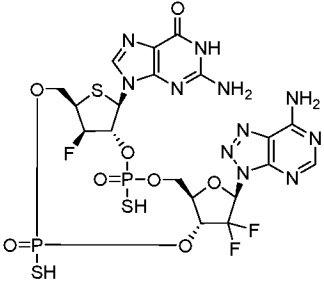
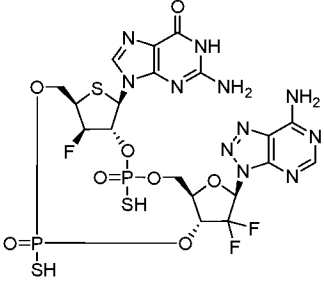
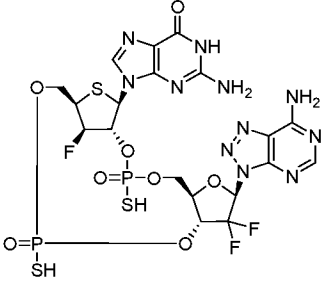
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
221		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	726
222		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	726
223		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	726

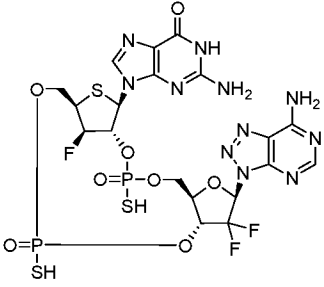
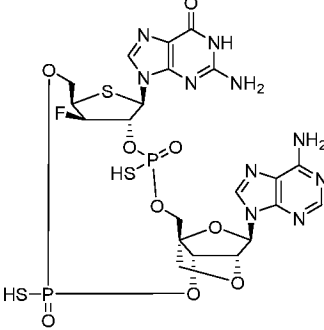
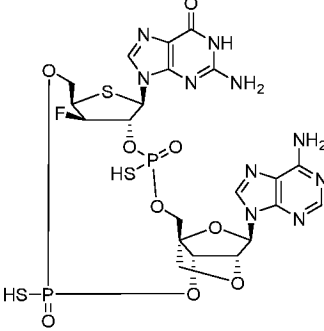
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
224		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	727
225		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)</p>	727
226		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(4-амино-7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил) -15, 16-дифтор- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)</p>	725

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
227		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	725
228		<p>1-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он</p>	674
229		<p>6-амино-1-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-c]пиридин-4-он (Диастереомер 1)</p>	707

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
230		<p>6-амино-1-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(4-амино-7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-7-ил) -15, 16-дифтор- 2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил] -1, 5-дигидро-4Н-имидазо [4, 5- с] пиридин-4-он (Диастереомер 2)</p>	707
231		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	726
232		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3- ил) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо- 2, 10-дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	726

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
233		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)- 14-(7-амино-3Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3- ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо- 2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	726
234		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-14- (4-амино-7Н-пирроло [2,3- d] пиримидин-7-ил)-15-фтор-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	706
235		<p>5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он</p>	726

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
236		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил)-15, 15, 16-трифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	744
237		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил)-15, 15, 16-трифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	744
238		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил)-15, 15, 16-трифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	744

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
239		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R) -14- (7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15, 15, 16- трифтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	744
240		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14H-15, 12a- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7 (12H) -ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин- 6-он (Диастереомер 1)</p>	735
241		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R) - 14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -18- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилгексагидро-14H-15, 12a- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7 (12H) -ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин- 6-он (Диастереомер 2)</p>	735

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
242		2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)- 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18- фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилгексагидро-14H-15,12а- (эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2- 1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин- 6-он (Диастереомер 3)	735
243		2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)- 14-(7-амино-3H-имидазо[4,5- b]пиридин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин -7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он	724

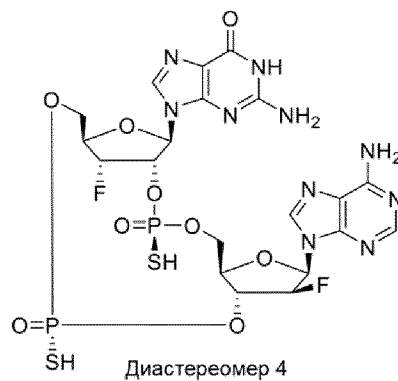
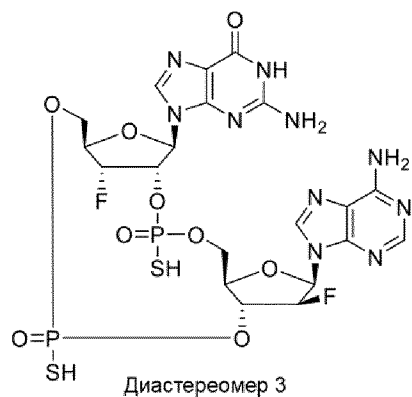
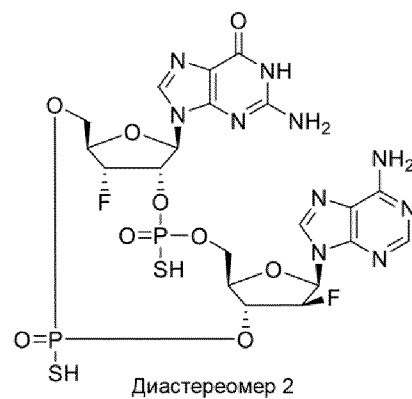
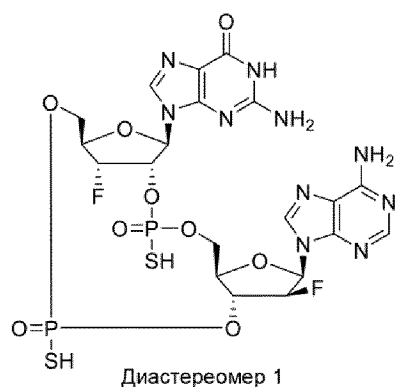
Примеры 244, 245, 246 и 247: 2-амино-9-

[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-
15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-
метанофуоро[3,2-

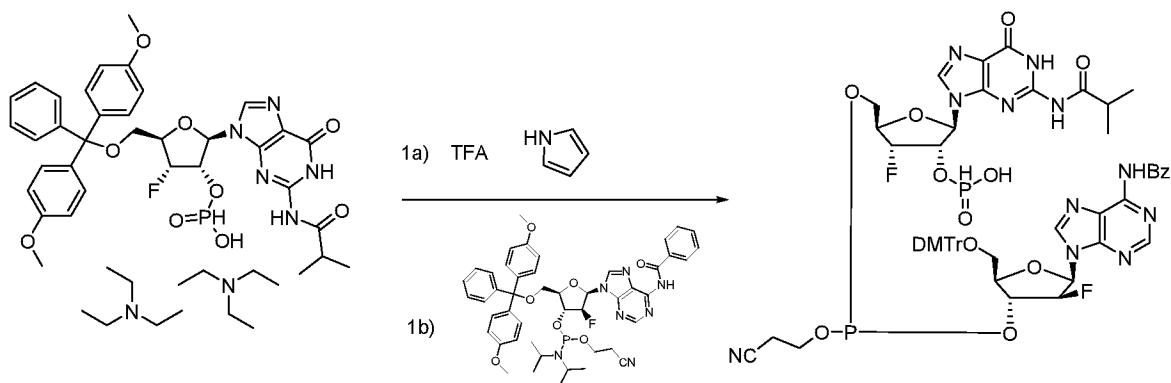
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-
дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1-3) и 2-амино-9-

[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-
ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-
5,8-метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-
дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 4)



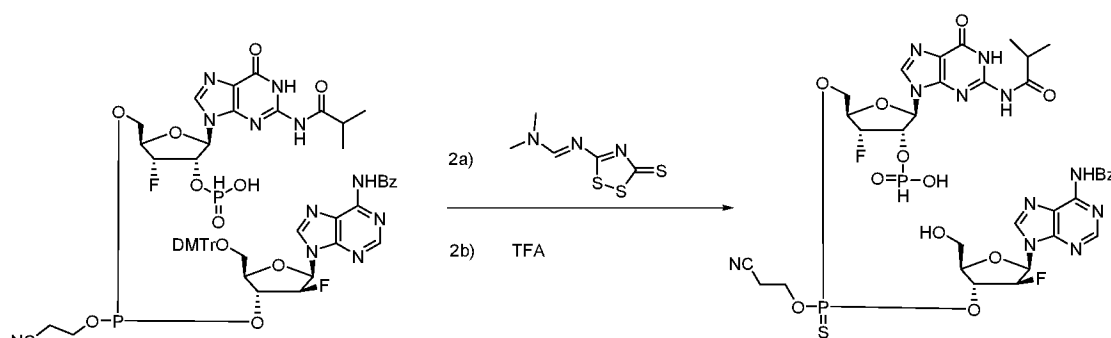
Этап 1: (2R, 3S, 4R, 5R) -5- ((((((2R, 3R, 4S, 5R) -5- (6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил) -2- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-фтортетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксифосфонил) окси) метил) -4-фтор-2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



Пиррол (0,087 мл, 1,2 ммол) добавляли к раствору (2R, 3S, 4R, 5R) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4-фтор-2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат триэтиламина (1:2) (0,34 г, 0,41 ммол) в ацетонитриле (3,0 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Через 5 мин добавляли TFA (0,096 мл, 0,14 ммол), и реакцию

смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По каплям добавляли пиридин (0,13 мл, 1,7 ммол) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. В это время к реакционной смеси в атмосфере аргона по каплям добавляли смесь (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидита (0,48 г, 0,55 ммол) в ацетонитриле (3,0 мл) в течение 5 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и сразу использовали на следующем этапе без какой-либо обработки.

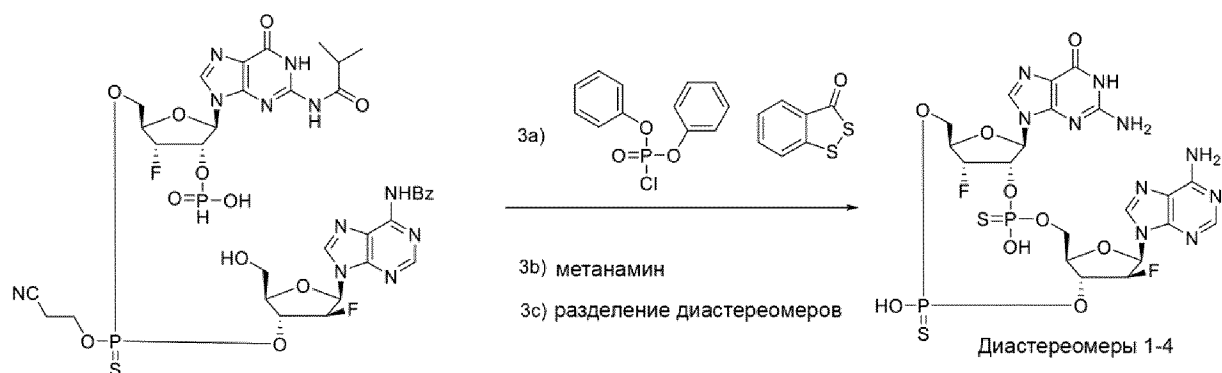
Этап 2: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил) окси) (2-цианоэтоксид) фосфоротиоил) окси) метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат



В неочищенную реакционную смесь из этапа 1 добавляли (*E*)-*N,N*-диметил-*N'*-(3-тиоксо-3H-1,2,4-дитиазол-5-ил) формимидамид (0,10 г, 0,50 ммол) в атмосфере аргона при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C. В это время к реакционной смеси в атмосфере аргона добавляли 1-пропанол (0,31 мл, 4,13 ммол) при 0°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли TFA (0,32 мл, 4,1 ммол), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. При температуре окружающей среды добавляли пиридин (0,37 мл, 4,6 ммол), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до примерно половины объема. Затем смесь

разбавляли в изопропилацетате (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Полученную систему фильтровали. Собранное твердое вещество сушили в течение ночи под вакуумом с получением (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфоната. ЖХ-МС (ES, m/z): 922 [M-H]⁻.

Этап 3: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



Получали азеотропную смесь (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфоната (0,30 г, 0,33 ммол) с сухим пиридином (2×10 мл) и затем сушили под вакуумом в течение 1 часа. В отдельной колбе к смеси ацетонитрила (15 мл) и пиридина (1,0 мл) добавляли дифенилфосфорохлоридат (0,34 мл, 1,6 ммол). Затем полученный раствор охлаждали до -20°C. Через 5 мин в эту смесь по каплям добавляли смесь (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфоротиоил)окси)-метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-

6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-3-ил гидрофосфонат (0,30 г, 0,33 ммол) в пиридине (4,0 мл) при -20°C. Затем после добавления реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 15 мин. После этого к реакционной смеси при -20°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (0,066 г, 0,39 ммол) и воду (0,12 мл, 6,5 ммол). Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до примерно одной четвертой объема. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли метанамин (33% в этаноле) (2,63 мл, 24 ммол) добавляли. После добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением осадка неочищенного продукта. Получали азеатропную смесь осадка неочищенного продукта (3×30 мл этанол) с получением неочищенного продукта. Этот материал растворяли в воде (5 мл) и ацетонитриле (1 мл). Полученную смесь очищали масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (Waters Sunfire 19×250 мм, UV 215/254 нм, разделение фракций осуществлялось путем регистрации массы 709 в режиме СИМ (SIM) сканирования отрицательных ионов в МС; подвижная фаза=100 мМ триэтиламмония ацетат в градиенте вода/ацетонитрил, 2-30% ацетонитрил в течение 40 мин) с получением 4-х диастереомеров 2-амино-9-[(5*R*, 7*R*, 8*S*, 12*aR*, 14*R*, 15*S*, 15*aR*, 16*R*)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она.

Пример 244: 2-амино-9-[(5*R*, 7*R*, 8*S*, 12*aR*, 14*R*, 15*S*, 15*aR*, 16*R*)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1): $T_R=17,7$ мин. ЖХ-МС (ES,

m/z): 709 [M-H]⁻.

Пример 245: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-14-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (Диастереомер 2): $T_R=21,9$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (с, 1H), 8,21-8,09 (м, 2H), 7,46-7,29 (м, 2H), 6,59-6,43 (м, 2H), 6,40-6,29 (м, 1H), 5,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,49-5,19 (м, 4H), 4,45-4,32 (м, 2H), 4,10-3,93 (м, 2H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,80-3,68 (м, 1H).

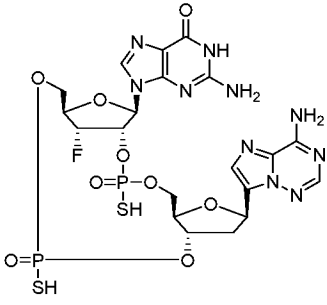
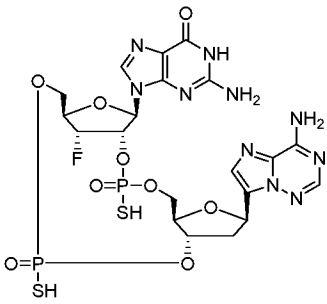
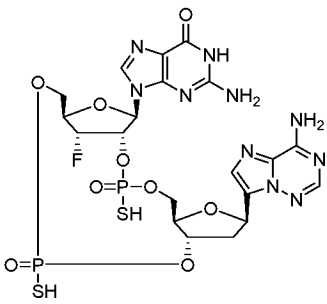
Пример 246: 2-амино-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-14-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (Диастереомер 3): $T_R=23,8$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,18-8,08 (м, 3H), 7,41-7,33 (м, 2H), 6,59-6,47 (м, 2H), 6,37-6,27 (м, 1H), 5,84 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,52-5,26 (м, 2H), 5,21-5,11 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 2H), 4,19-4,02 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H).

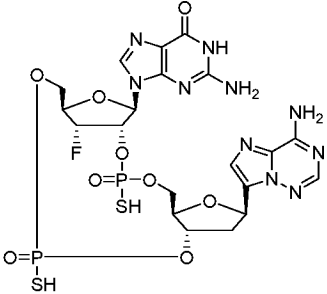
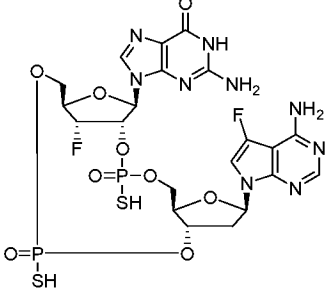
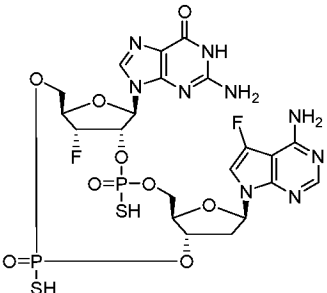
Пример 247: 2-амино-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-14-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (Диастереомер 4): $T_R=26,4$ мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,19-8,07 (м, 3H), 7,41-7,32 (м, 2H), 6,70-6,50 (м, 2H), 6,40-6,29 (м, 1H), 5,85 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 2H), 5,23-5,12 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,83-3,70 (м, 1H).

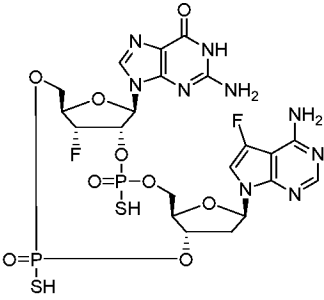
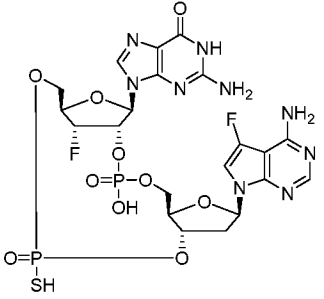
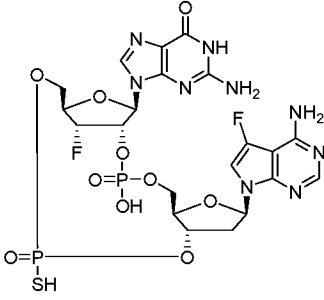
Примеры 248-256 в приведенной ниже таблице 7 получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 244-247, с использованием подходящих мономеров, описанных в Получениях или полученных из коммерческих

источников, на этапе реакции сочетания.

Таблица 7

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
248		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14- (4-аминоимидазо [2,1- f] [1,2,4] триазин-7-ил)-16-фтор- 2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	691
249		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S, 12aR,14R,15aS,16R)-14-(4- аминоимидазо [2,1-f] [1,2,4] триазин- 7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	691
250		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8S, 12aR,14R,15aS,16R)-14-(4- аминоимидазо [2,1-f] [1,2,4] триазин- 7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	691

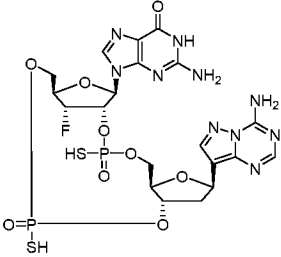
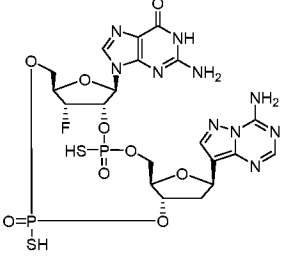
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
251		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аминоимидазо [2,1-f] [1,2,4] триазин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуρο [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	691
252		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуρο [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708
253		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуρο [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
254		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	708
255		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	692
256		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-16-фтор-10-гидрокси-2,10-диоксидо-2-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	692

Примеры 257-259 в таблице 8 получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 244-247, с использованием соответствующих мономерных нуклеозидов, описанных в Получениях или полученных из коммерческих источников, с последующей дополнительной типичной обработкой в качестве конечного этапа: образец (0,12 ммол) растворяли в воде (6 мл), и

полученную смесь наносили на ионно-обменную смолу в колонке (смола Dowex 50WX2 в H-форме, 100-200 меш, 1,5 г, предварительно промытая 10 мл воды, а затем упакованная в колонку до загрузки соединения). После того как загруженная смесь полностью абсорбировалась в колонке, колонку промывали дополнительным количеством воды (10 мл). Элюент лиофилизировали с получением продукта.

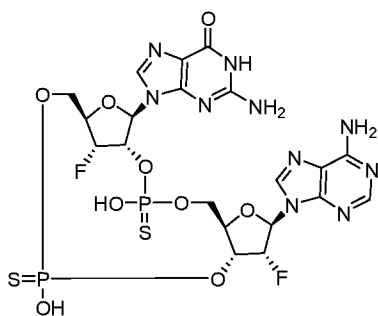
Таблица 8

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] -
257		2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14- (4-аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)	691
258		2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14- (4-аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	691

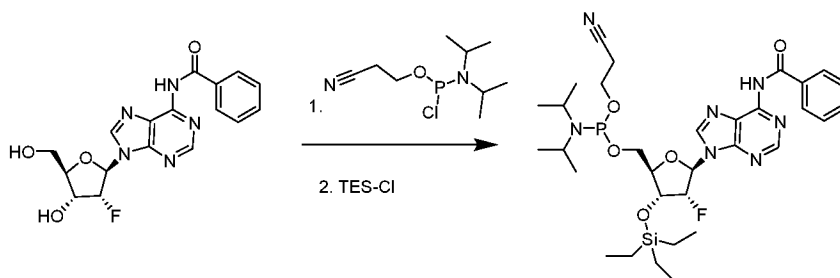
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
259		2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14- (4-аминопиразоло[1,5- а][1,3,5]триазин-8-ил)-16-фтор- 2,10-дигидрокси-2,10- дисульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7- ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 3)	691

Альтернативно, приведенные выше примеры 117-142, 144-152, 172, 174 и 244-247 осуществляли согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в примерах 81-83.

Пример 260: 2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



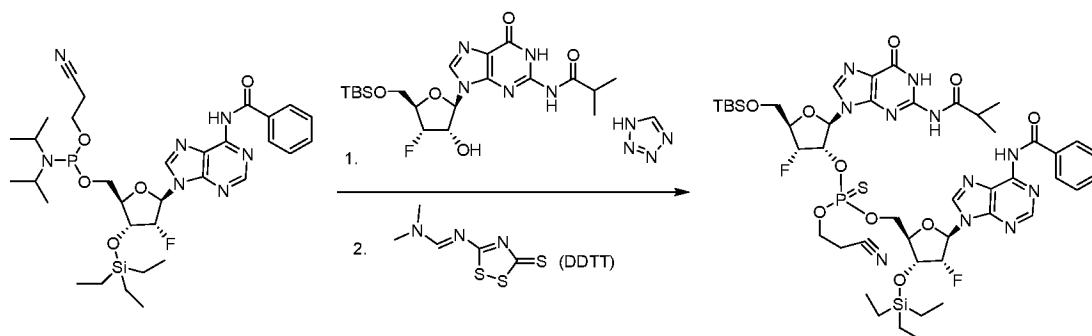
Этап 1: ((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((триэтилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит



К раствору N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил) бензамида

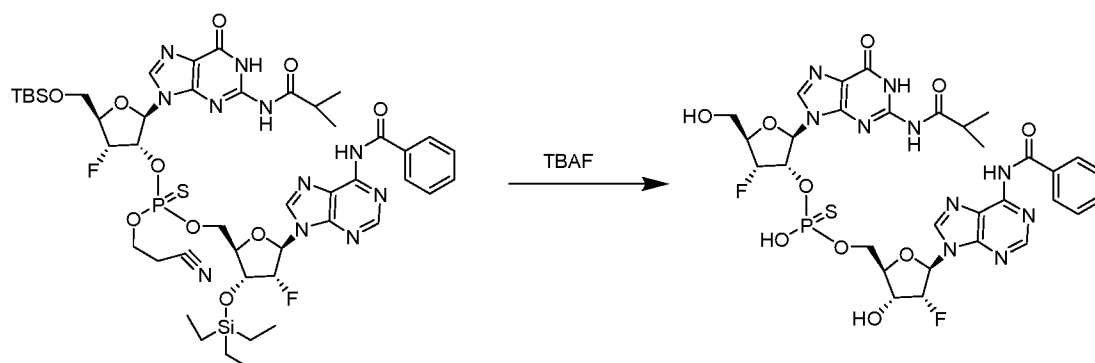
(780 мг, 2,089 ммол) в DMF (8 мл) и DIPEA (1,116 мл, 6,39 ммол) при 0°C добавляли 200 мг активированных 4Å молекулярных сит и 2-цианоэтил N,N-диизопропилхлорфосфорамидит (572 мг, 2,343 ммол) в 1 мл сухого CH₃CN. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов; по каплям добавляли хлортриэтилсилан (401 мг, 2,66 ммол). Полученную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Эту реакционную смесь сразу использовали на следующем этапе. ЖХ-МС (ES, m/z): 686 [M-H]⁻

Этап 2: O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((триэтилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-(2-цианоэтил)фосфоротиоат



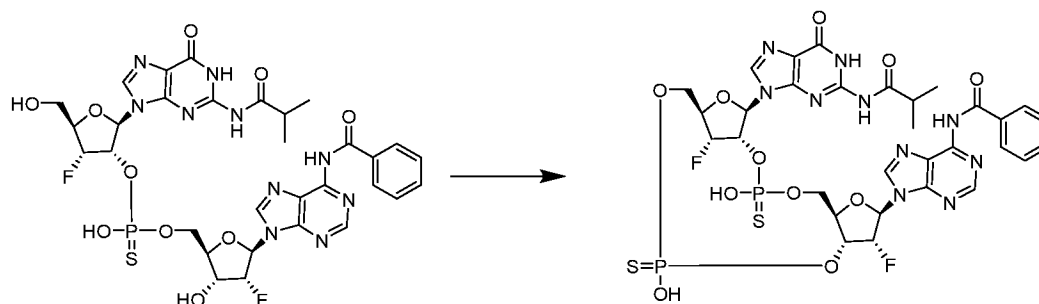
К раствору продукта из этапа 1 добавляли N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамид (500 мг, 1,065 ммол) и 1H-тетразол (895 мг, 12,78 ммол). Смесь перемешивали при RT в течение 2 часов, и добавляли DDTT (568 г, 2,77 ммол). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разделяли между этилацетатом и H₂O, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-6% MeOH/DCM с получением O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((триэтилсилил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-(2-цианоэтил)фосфоротиоата. ЖХ-МС (ES, m/z): 1088 [M+H]⁺

Этап 3: O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-гидрофосфоротиоат



К раствору смеси (520 мг) из этапа 3 в THF (5 мл) добавляли TBAF (1,0M in THF) (1,140 мл, 1,140 ммол). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 2 часов и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-8% MeOH/DCM с получением O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)тетрагидрофуран-3-ил)-O-гидрофосфоротиоата. ЖХ-МС (ES, m/z): 807 [M+H]⁺

Этап 4: N-{9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9H-пурин-6-ил}бензамид

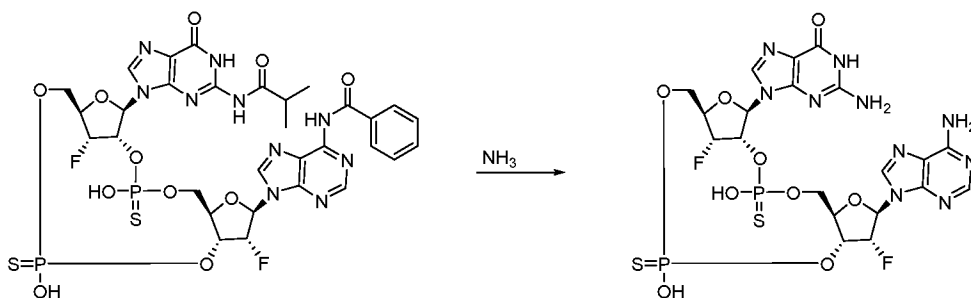


Готовили азеотропную смесь O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)-O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-

изобутирамидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил) тетрагидрофуран-3-ил)-О-гидрофосфотиоата (250 мг, 0,310 ммол) и диизопропиламмония тетразолида (80 мг, 0,465 ммол) с сухим CH_3CN (3×10 мл), и сушили ее под вакуумом в течение 30 мин.

Указанную выше смесь растворяли в DMF (1 мл) и ацетонитриле (7 мл), и добавляли 200 мг активированных 4Å молекулярных сит и раствор 2-цианоэтил N,N,N',N'-тетраизопропилфосфородиамидита (128 мг, 0,403 ммол) в 1 мл сухого CH_3CN . Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин с последующим добавлением 1Н-тетразола (109 мг, 1,550 ммол). Реакционную смесь выдерживали при rt в течение 1 часа, и добавляли DDTT (95 мг, 0,465 ммол). Перемешивание продолжали в течение 1 часа, и смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-10% MeOH/DCM с 1% ET3N с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 883 [M-H]⁻.

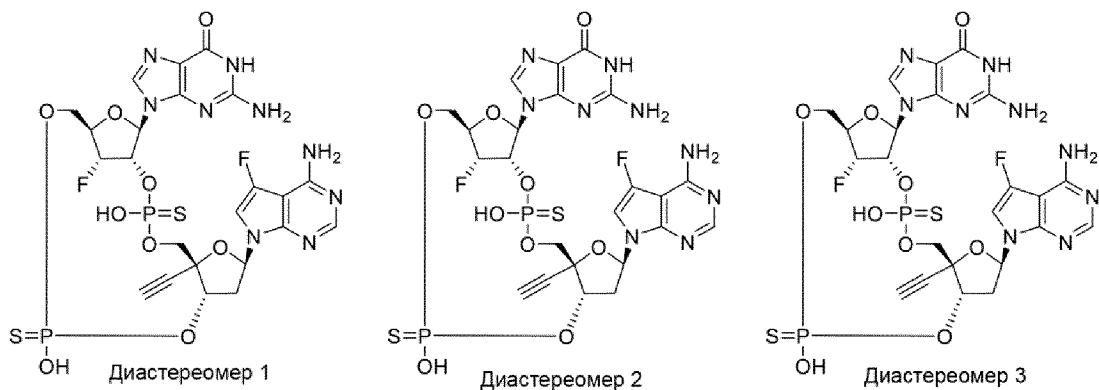
Этап 5: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



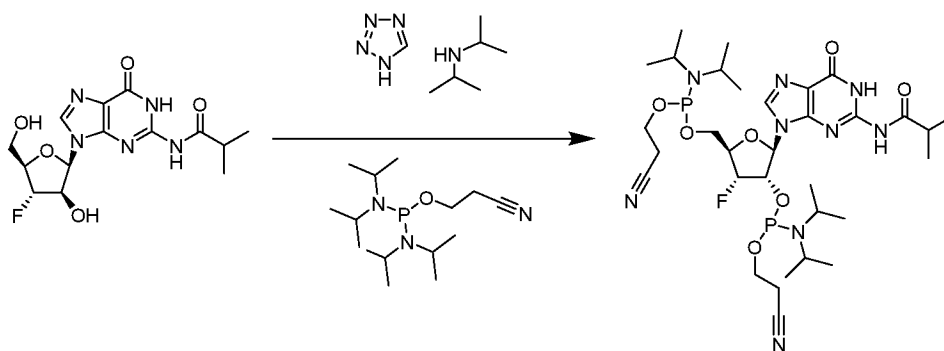
N-{9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9Н-пурин-6-ил}бензамид (120 мг, 0,136 ммол) и аммиак (7,0 М в MeOH) (2 мл, 14,00 ммол) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ излучения. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью масс-направленной ВЭЖХ

с обращенной фазой (X-Bridge ВЕН 150 Prep С18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водного триэтиламмония ацетата с получением продукта. Лиофилизация фракций продукта дала 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он. ЖХ-МС (ES, m/z): 709 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,23 (1H, с), 8,17 (1H, с), 7,93 (1H, с), 6,43 (1H, д, J=15,0 Гц), 6,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,75 (1H, м), 5,58 (2H, м), 5,15 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,54 (1H, м), 4,15-4,30 (3H, м). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 52,1, 52,2.

Примеры 261, 262, 263: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12a-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомеры 1-3)

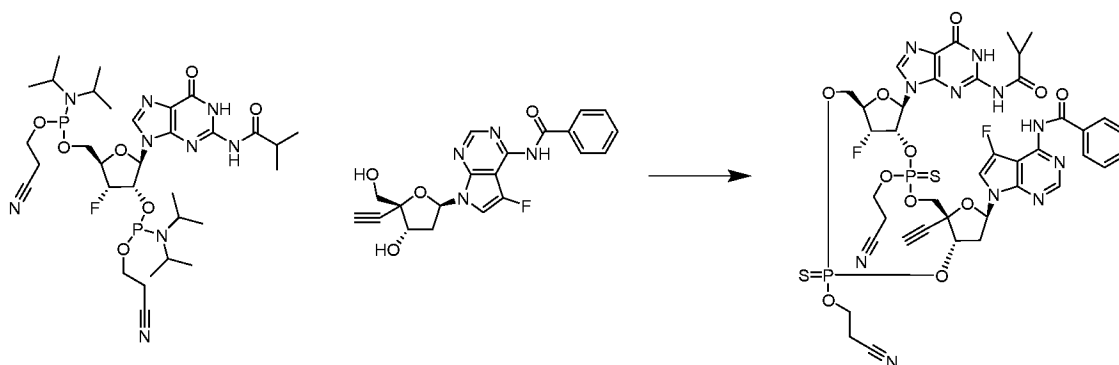


Этап 1: ((2R,3R,4S,5R)-4-(((2-цианоэтокси) (диизопропиламино) фосфанил) окси) -3-фтор-5-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидрофуран-2-ил) метил (2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидит



К раствору *N*-(9-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-4-фтор-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)изобутирамид (190 мг, 0,535 ммол) и 3-((бис(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрила (95%) (373 мг, 1,176 ммол) в DMF (5 мл) добавляли диизопропиламмония тетразолид (137 мг, 0,802 ммол). Смесь перемешивали при RT в течение 2 часов, затем добавляли 1*H*-тетразол (15,77 мг, 0,225 ммол) и продолжали перемешивать в течение 2 часов. Добавляли 300 мг активированных 4А молекулярных сит и продолжали перемешивать при RT в течение 2 часов. Эту реакционную смесь сразу использовали на следующем этапе. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 754 [M-H]⁻

Этап 2: *N*-(7-((5*R*, 7*R*, 8*S*, 12*aR*, 14*R*, 15*aS*, 16*R*)-2,10-бис(2-цианоэтокси)-12*a*-этинил-16-фтор-7-(2-((2-метилпропаноил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-2,10-дисульфидооктагидро-12*H*-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензамид

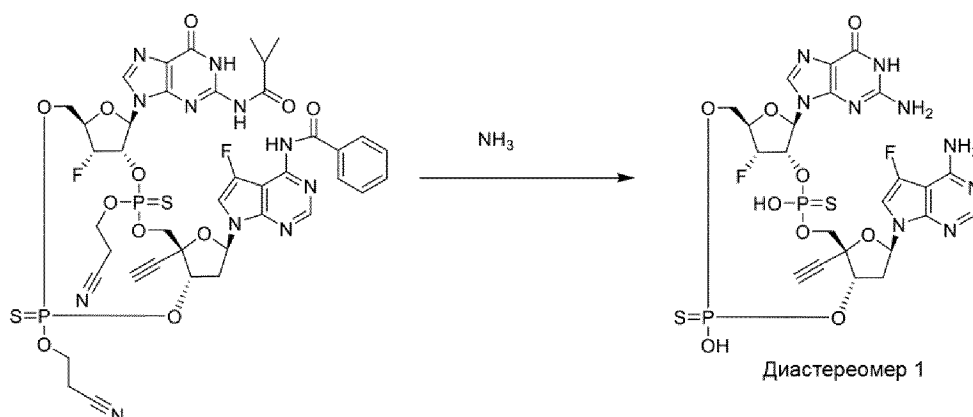


К раствору *N*-(7-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензамид (180 мг, 0,454 ммол) и Et₃N (0,114 мл, 0,817 ммол) в DMF (4 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор TMS-Cl (0,070 мл, 0,545 ммол) в CH₂Cl₂ (1 мл). Смесь перемешивали

при -78°C в течение 20 мин и нагревали до 0°C в течение 1 часа, затем добавляли 200 мг активированных 4\AA молекулярных сит и продолжили перемешивать при RT в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C и переносили в перемешиваемый раствор продукта из этапа 1 (394 мг, 0,454 ммол) (предварительно охлажденный до -0°C) с последующим добавлением 1Н-тетразола (191 мг, 2,72 ммол). Смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали при RT в течение 2 часов. Фильтровали с получением твердых веществ. После промывания 3 мл DMF в объединенный фильтрат еще раз добавляли 1Н-тетразол (191 мг, 2,72 ммол) и перемешивали при RT в течение ночи.

После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и очищали методом хроматографии на силикагеле элюированием смесью 0-8% MeOH/DCM с получением двух фракций с одинаковым молекулярным весом. ЖХ-МС (ES, m/z): 1014 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Этап 3: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12a-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он

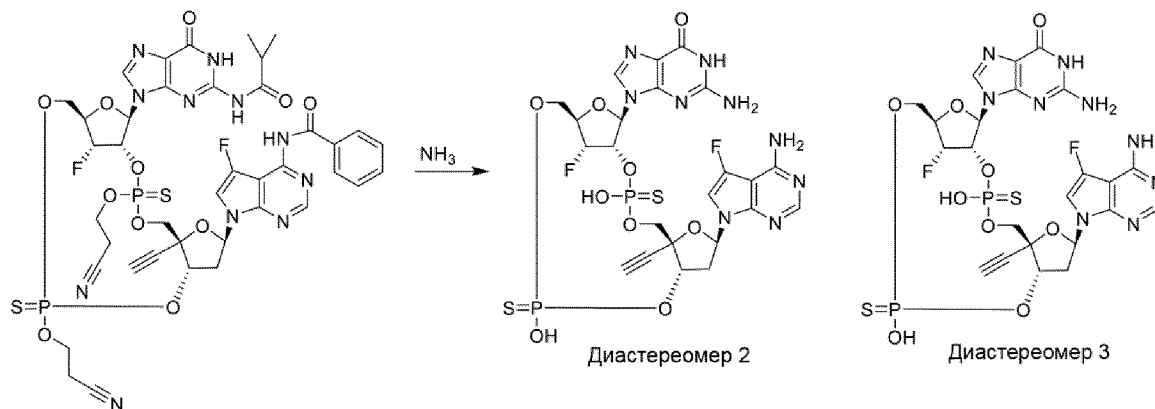


N-{7-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-бис(2-цианоэтокси)-12a-этинил-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-

1] [1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (самая быстрая фракция из этапа 2) (30 мг, 0,030 ммол) и 7,0 М аммиака в MeOH (2 мл, 14,00 ммол) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ излучения. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали, и продукт очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge ВЕН 150 Prep C18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 mM водного триэтиламмония ацетата. Лиофилизация фракций продукта дала 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12a-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он в виде соли бис-триэтиламина.

Пример 261 (Диастереомер 1): ЖХ-МС (ES, m/z): 732 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,32 (1H, c), 8,08 (1H, c), 7,05 (1H, c), 6,70 (1H, т, J=6,1 Гц), 6,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,71 (1H, д, J=53,2 Гц), 5,47-5,40 (1H, м), 5,14-5,10 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,28 (1H, т, J=8,7 Гц), 4,14-4,02 (3H, м), 2,85 (2H, д, J=6,4 Гц). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 53,7, 54,0.

Этап 4: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aS,16R)-14-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-12a-этинил-16-фтор-2,10-дигидрокси-2,10-дисульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



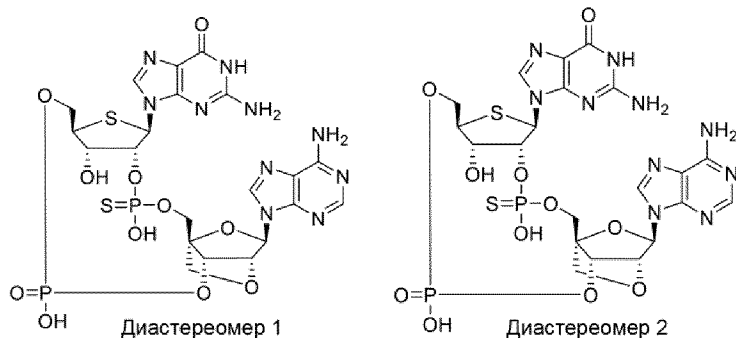
N-{7-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2,10-бис(2-цианоэтокси)-12a-этинил-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2,10-дисульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксиадифосфациклотетрадецин-14-ил]-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамид (медленная фракция из этапа 2, 65 мг, 0,064 ммол) и 7,0 М аммиака в MeOH (2 мл, 14,00 ммол) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ излучения и нагревали до 50°C, и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge VEN 150 Prep C18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 mM водного триэтиламмония ацетата с получением двух дополнительных диастереомеров после лиофилизации фракций продукта.

Пример 262 (Диастереомер 2): ЖХ-МС (ES, m/z): 732 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,09 (2H, д, J=3,0 Гц), 7,19 (1H, с), 6,74 (1H, с), 6,08 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,63 (1H, с), 5,53 (1H, с), 5,35-5,33 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,28 (1H, т, J=10,3 Гц), 4,11 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,89 (1H, дд, J=10,6, 4,0 Гц), 2,85 (2H, д, J=6,4 Гц). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 54,7, 59,8.

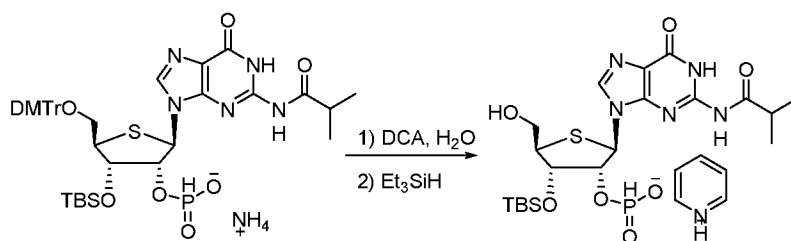
Пример 263 (Диастереомер 3): ЖХ-МС (ES, m/z): 732 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,08 (1H, с), 7,94 (1H, с), 7,04 (1H, с), 6,68 (1H, с), 6,04 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,64 (1H, с), 5,54 (1H, д, J=3,3 Гц), 5,24 (1H, д, J=7,7 Гц), 4,65 (2H, м), 4,40 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,18 (1H, дд, J=11,0, 5,5 Гц), 4,09-4,00 (2H, м), 2,93-2,89 (1H, м), 2,82 (1H, д, J=7,1 Гц). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ 53,1, 54,9.

Примеры 264 и 265: 2-амино-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1) и 2-амино-9-

[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) - 2, 10, 18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15, 12a- (эпоксиметано) -5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7 (12H) - ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)

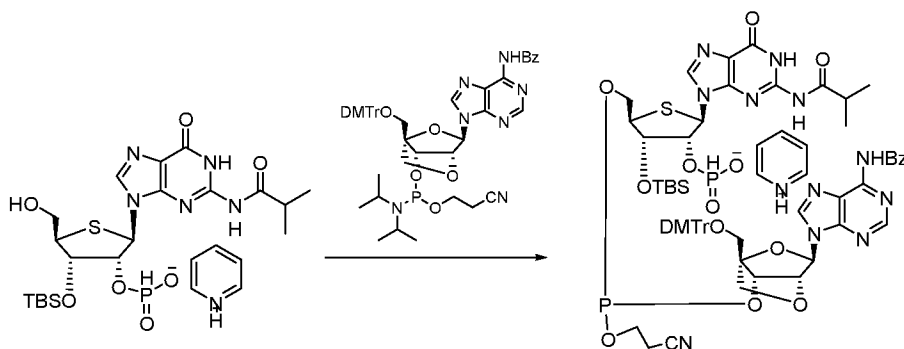


Этап 1: (2R, 3R, 4S, 5R) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -5- (гидроксиметил) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидротиофен-3-илфосфонат



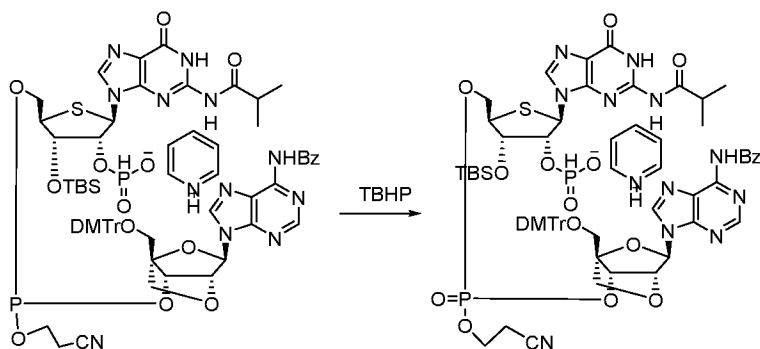
К раствору (2R, 3R, 4S, 5R) -5- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) тетрагидротиофен-3-илфосфонат (750 мг, 0,865 ммол) в CH_2Cl_2 (9 мл) добавляли воду (156 мг, 8,65 ммол) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH_2Cl_2 (0,6M, 11 мл, 6,6 ммол). Смесь перемешивали при rt в течение 15 мин, и затем добавляли Et_3SiH (4,00 мл). Через 1 час добавляли пиридин (1232 мг, 15,57 ммол), и смесь концентрировали с получением неочищенного образца, который использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 548,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2: (2R, 3R, 4S, 5R) -5- ((((((1R, 3R, 4R, 7S) -3- (6-бензамидо-9H-пурин-9-ил) -1- ((бис (4-метоксифенил) (фенил) метокси) метил) -2, 5-диоксиабцикло [2.2.1] гептан-7-ил) окси) (2-цианоэтокси) фосфанил) окси) метил) -4- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) -2- (2-изобутирамидо-6-оксо-1, 6-дигидро-

9Н-пурин-9-ил) тетрагидротиофен-3-илфосфонат

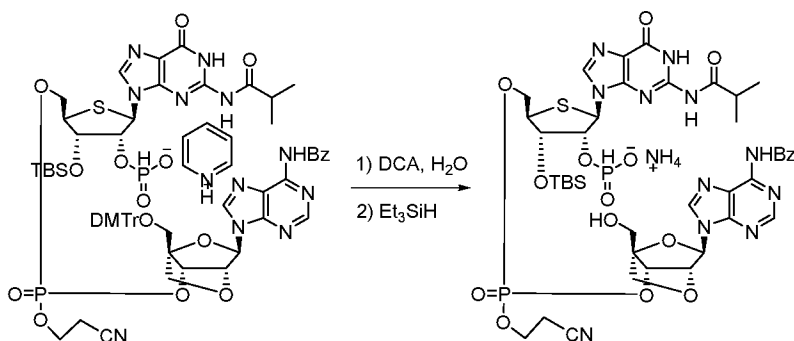
Неочищенный образец из этапа 1 выпаривали совместно с ACN (3×2 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и сушили путем добавления активированных 4Å молекулярных сит (150 мг). (1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидит (0,843 г, 0,952 ммол) также выпаривали совместно с ACN (3×1 мл), снова растворяли в ACN (3 мл) и сушили путем добавления активированных 4 Å молекулярных сит (150 мг). Через 30 мин эту смесь добавляли в заранее приготовленную смесь, содержащую пиридин-1-ия (2R,3R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1332,1 [M+H]⁺.

Этап 3: (2R,3R,4S,5R)-5-((((((1R,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-1-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат



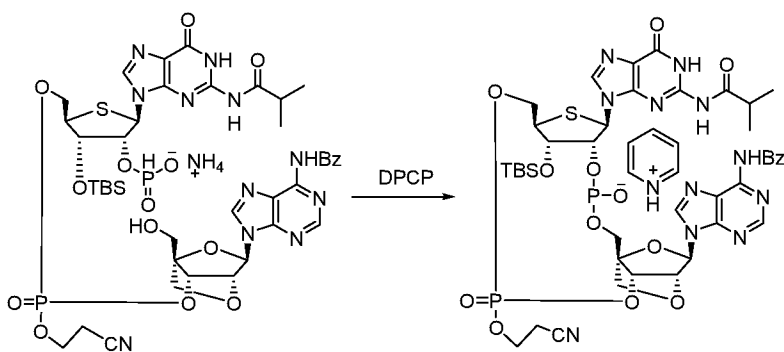
В реакционную смесь из этапа 2 при rt добавляли 2-гидроперокси-2-метилпропан (0,234 г, 2,60 ммол) и перемешивали в течение мин. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1347,1 [M+H]⁺.

Этап 4: (2R,3R,4S,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)оксиметил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфонат



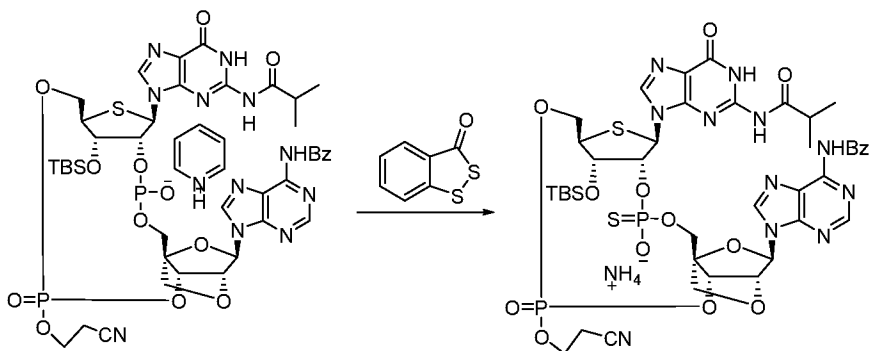
К неочищенному продукту из этапа 3 в CH₂Cl₂ (9 мл) добавляли воду (156 мг, 8,65 ммол) и 2,2-дихлоруксусную кислоту в CH₂Cl₂ (0,6N, 10 мл, 6 ммол). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. Затем добавляли триэтилсилан (4 мл, 0,21 ммол) и продолжали перемешивать в течение 40 мин. Добавляли пиридин (1232 мг, 15,57 ммол). Смесь концентрировали, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1046,3 [M+H]⁺.

Этап 5: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-18-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(2-цианоэтоксифосфорил)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат-2-оксид



К пиридину (20 мл) при -40°C в атмосфере Ar добавляли дифенил фосфорохлоридат (1,28 г, 4,78 ммол) в течение 5 мин. В этот раствор при -40°C добавляли по каплям раствор (2R,3R,4S,5R)-5-((((((1S,3R,4R,7S)-3-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-1-(гидроксиметил)-2,5-диоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидротиофен-3-илфосфоната (250 мг, 0,239 ммол, который выпаривали совместно с пиридином, 3×10 мл) в CH_2Cl_2 (20 мл). Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь использовали на следующем этапе реакций сразу без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 1028,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

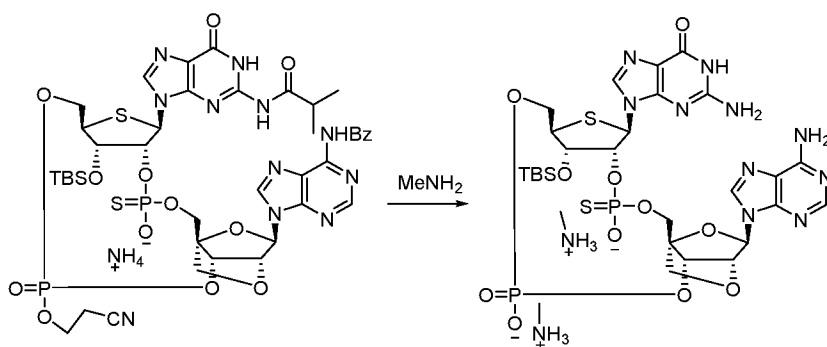
Этап 6: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-18-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(2-цианоэтоксифосфорил)окси)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат-2-оксид-10-сульфид



К реакционной смеси из этапа 5 при rt добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (121 мг, 0,717 ммол). После

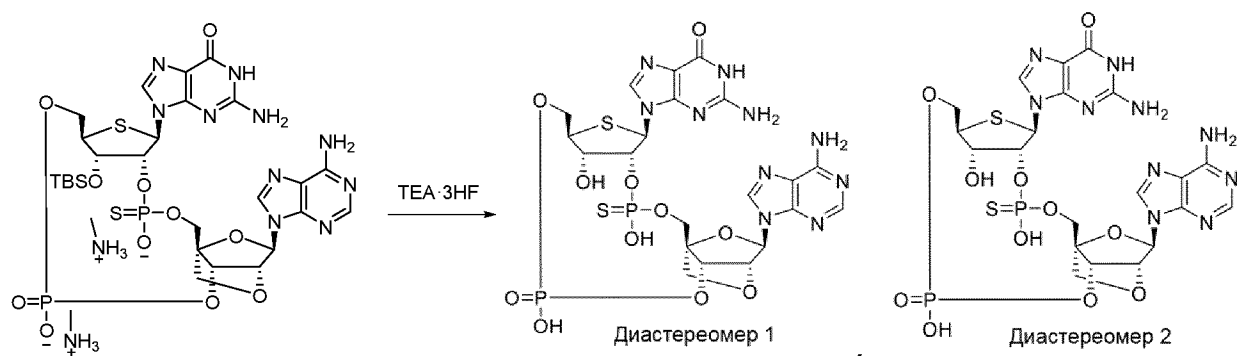
перемешивания при 25°C в течение 40 мин добавляли воду (431 мг, 23,9 ммол). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (5 мМ) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1060,3 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР: (121 МГц, D₂O) δ 54,91, 54,61 (м, 1P), δ-6,08, -6,48 (м, 1P).

Этап 7: (5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-диолат-2-оксид-10-сульфид



(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-18-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-2-(2-цианоэтоксид)-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}гексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олат-2-оксид-10-сульфид (190 мг, 0,178 ммол) растворяли в растворе метиламина в EtOH (30%, 1 мл), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 2 часов. Затем ее концентрировали с получением неочищенного образца, содержащего продукт. ЖХ-МС (ES, m/z): 833,2 [M+H]⁺.

Этап 8: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он



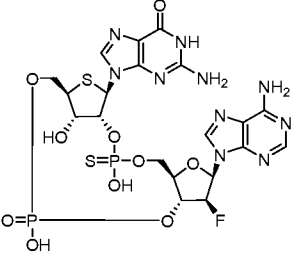
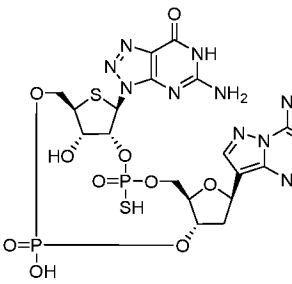
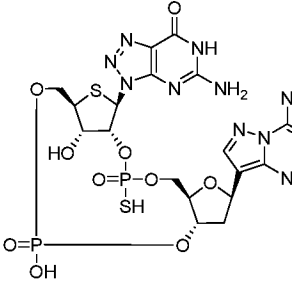
Неочищенный продукт из этапа 7 суспендировали в пиридине (5 мл) в атмосфере Ar. К смеси по каплям добавляли Et₃N (1864 мг, 18,42 ммол) и триэтиламина тригидрохлорид (742 мг, 4,60 ммол). Смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Затем ее концентрировали, и осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) элюированием смесью 0-14% АСН в водн. NH₄HCO₃ (10 мМ) в течение 16 с получением двух продуктов после концентрации.

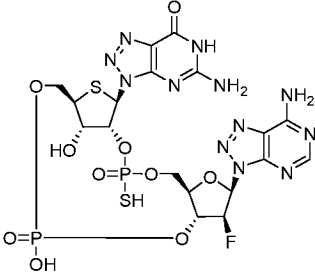
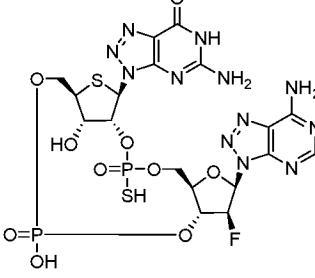
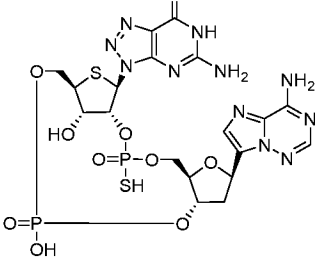
Пример 264: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1): T_R: 11,00 мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, D₂O): δ 8,13 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,11-5,97 (м, 2H), 5,92-5,85 (м, 1H), 5,25-5,05 (м, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,12 -3,78 (м, 4H), 3,50-3,45 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (121 МГц, D₂O) δ 52,06 (с, 1P), δ-0,86 (с, 1P)

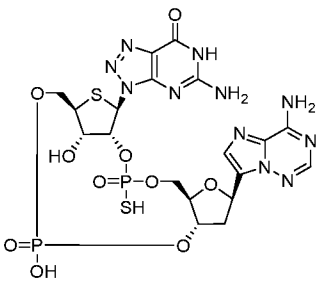
Пример 265: 2-амино-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18S)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,10,18-тригидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2): T_R: 12,32 мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 719,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, D₂O): δ 8,13 - 8,03 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 6,11-5,97 (м, 2H), 5,92-5,90 (м, 1H), 5,20-5,15 (м, 1H), 4,87- 4,75 (м, 3H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (121 МГц, D₂O) δ 54,88 (с, 1P), δ-0,97 (с, 1P).

Примеры 266-272, приведенные ниже в таблице 9, получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в Примерах 264 и 265, используя соответствующие мономерные нуклеотиды, описанные в Получениях или полученные из коммерческих источников.

Таблица 9

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
266		2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)- 14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15-фтор- 2,10,16-тригидрокси-2-оксидо-10- сульфидооктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он	707
267		5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16S)-14- (4-аминопиразоло [1,5- а] [1,3,5] триазин-8-ил)-2,16- дигидрокси-2,10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 1)	690
268		5-амино-3- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16S)-14- (4-аминопиразоло [1,5- а] [1,3,5] триазин-8-ил)-2,16- дигидрокси-2,10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7- он (Диастереомер 2)	690

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
269		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	709
270		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-14-(7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3-ил)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	709
271		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16S)-14-(4-аминоимидазо [2,1-f] [1,2,4] триазин-7-ил)-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	690

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н] ⁻
272		5-амино-3- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14- (4-аминоимидазо[2,1- f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,16- дигидрокси-2,10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7- он (Диастереомер 2)	690

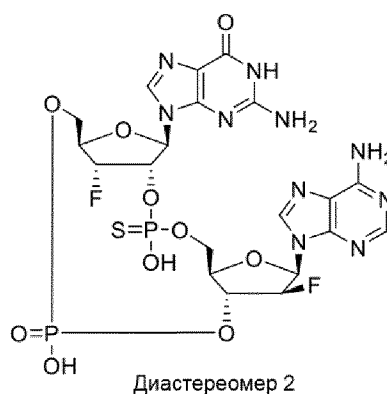
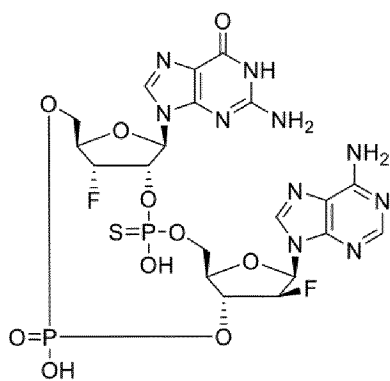
Примеры 273 и 274: 2-амино-9-

[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-

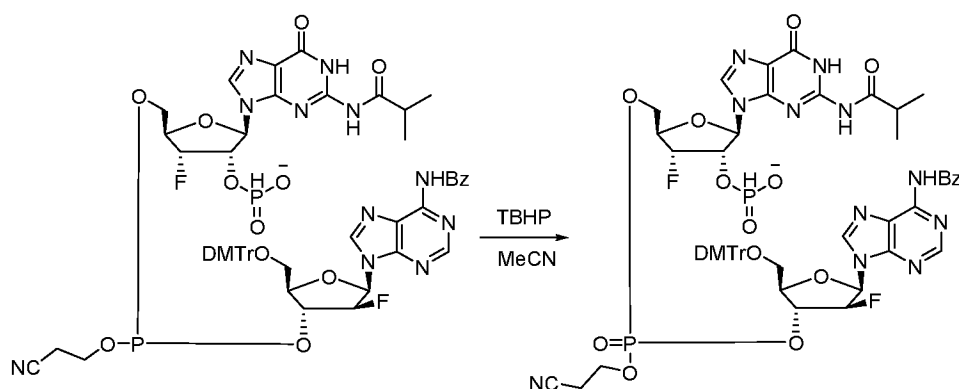
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1) и 2-амино-9-

[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-

1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)

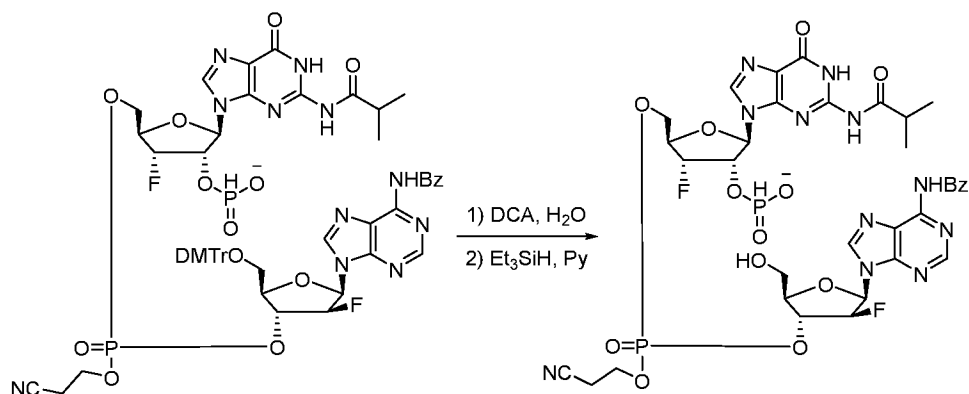


Этап 1: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К смеси, содержащей неочищенный (2R, 3S, 4R, 5R)-5-(((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфанил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (продукт из этапа 1, Примеры 244-247, неочищенный, предполагаемое количество 0,75 ммол) добавляли по каплям трет-бутилгидропероксид в декане (5,5M, 0,48 мл, 2,6 ммол), и смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Затем ее охлаждали при 0°C, и медленно добавляли раствор Na₂S₂O₃ (553 мг) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 5 мин и затем концентрировали с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 1208,5 [M-H]⁻.

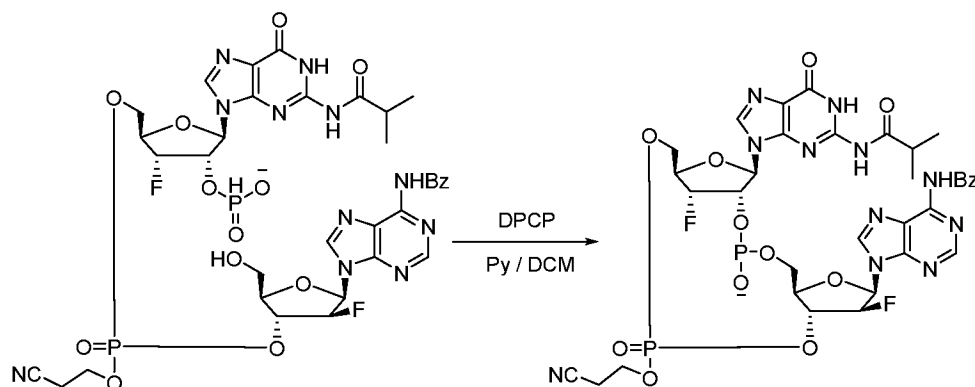
Этап 2: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-(((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксифосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат



К раствору неочищенного продукта из этапа 1 в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли воду (130 мг, 7,5 ммол) и 2,2-дихлоруксусную кислоту

(0,77 г, 6 ммол) в CH_2Cl_2 (10 мл). Через 20 мин добавляли триэтилсилан (20 мл), и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Добавляли пиридин (1 мл), и реакционную смесь концентрировали. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 908,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21-8,08 (м, 6H), 7,69 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,64-7,50 (м, 5H), 6,67 (ддд, $J=32,7, 14,9, 4,4$ Гц, 2H), 6,21-6,10 (м, 2H), 5,99-5,91 (м, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 5,56-5,45 (м, 3H), 5,38 (с, 3H), 4,71-4,54 (м, 6H), 4,47-4,23 (м, 5H), 3,92 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 2,94 (дт, $J=31,1, 5,9$ Гц, 4H), 2,83-2,74 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 13H), 1,12 (с, 2H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, CD_3OD) δ 2,55, -1,33, -3,09, -3,11, -155,89.

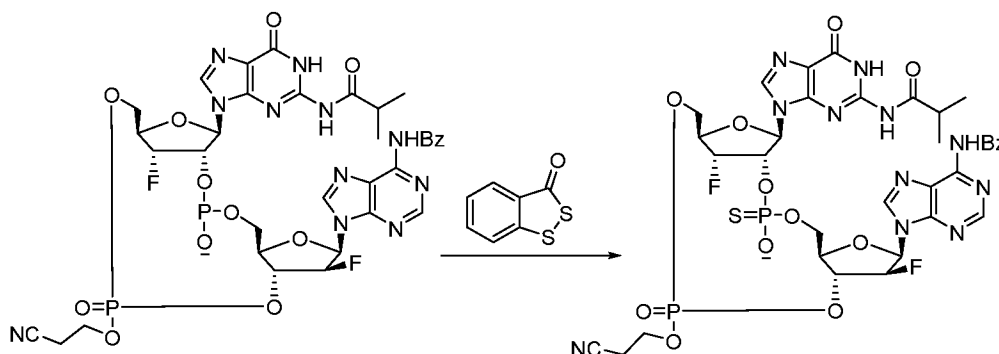
Этап 3: (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2-(2-цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофурано[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфатциклотетрадецин-10-олат-2-ОКСИД



К пиридину (50 мл) в атмосфере Ar добавляли дифенил хлорфосфат (2,66 г, 9,92 ммол). Смесь охлаждали при -40°C , а затем по каплям добавляли раствор (2R,3S,4R,5R)-5-((((((2R,3R,4S,5R)-5-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)(2-цианоэтоксид)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илфосфонат (450 мг, 496 ммол, который выпаривали совместно с пиридином 3×5 мл) в

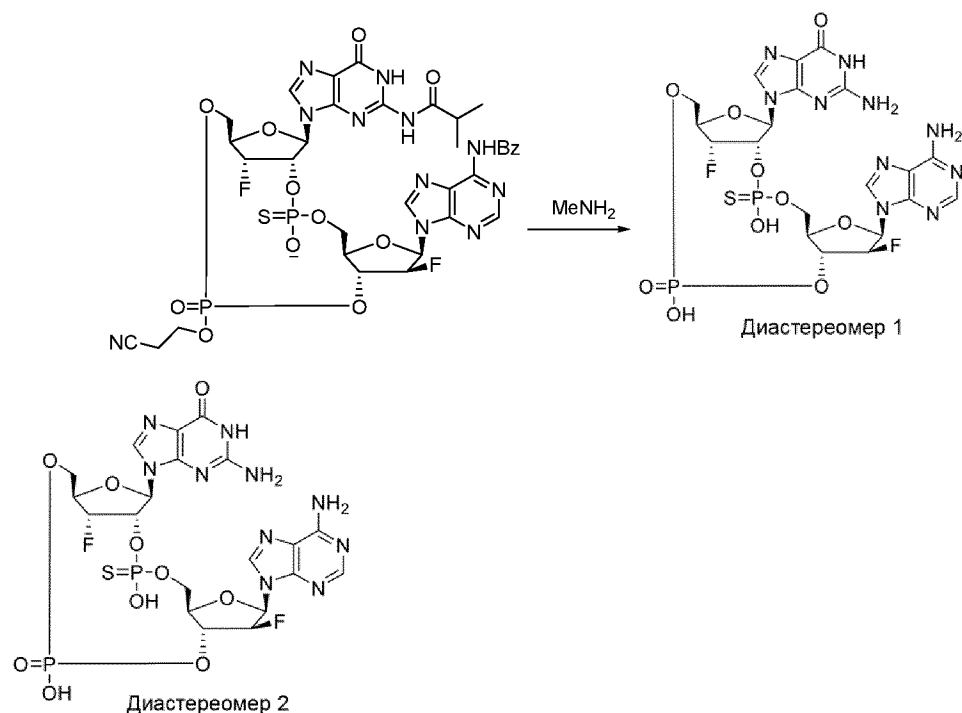
CH₂Cl₂ (50 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин. Реакционную смесь сразу использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 891,1 [M+H]⁺.

Этап 4: (5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2-(2-цианоэтокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9H-пурин-9-ил}октагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олат-2-оксид-10-сульфид



К реакционной смеси из этапа 3 при -40°C добавляли 3H-бензо[с][1,2]дитиол-3-он (32,76 мг, 0,195 ммол) и воду (125 мг, 0,744 ммол). После перемешивания при rt в течение 40 мин, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией с обращенной фазой (C18) элюированием смесью 0-95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,04%) с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 922,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 8,81-8,73 (м, 2H), 8,63-8,48 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 5H), 7,73-7,56 (м, 7H), 6,83-6,72 (м, 2H), 6,28 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,83-5,56 (м, 4H), 5,49 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,76-4,46 (м, 11H), 4,37 (с, 1H), 4,29 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,18 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=6,5, 5,1 Гц, 4H), 2,83-2,68 (м, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,23 (дд, J=22,5, 6,9 Гц, 9H), 1,14-1,05 (м, 3H). ³¹P-ЯМР: (162 МГц, CD₃OD) δ 62,41, 56,84, 56,29, -3,14, -3,35, -4,77, -5,06, -60,84.

Этап 5: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-

дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомеры 1 и 2)

(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-2-(2-цианоэтоксид)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноил)амино]-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил}-14-{6-[(фенилкарбонил)амино]-9Н-пурин-9-ил}октагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олат-2-оксид-10-сульфид (380 мг, 0,377 ммол) растворяли в растворе MeNH₂ в EtOH (30%, 30 мл), и полученный раствор перемешивали при rt в течение 2 часов. Затем ее концентрировали, и осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) элюированием смесью 4-10% ACN в водн. NH₄HCO₃ (10 mM) в течение 20 мин.

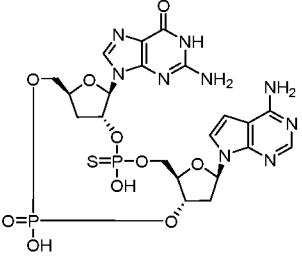
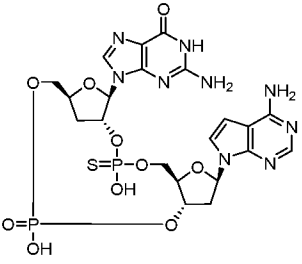
Пример 273: 2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1): T_R=10,10 мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 693,0 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 10,72 (с, 1H), 10,59 (д, J=3,9 Гц, 1H), 9,01 (дд, J=19,4, 3,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,14-7,96 (м, 2H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,73 (дд, J=12,0, 6,5 Гц, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,94-6,74 (м, 3H), 6,71-6,53 (м, 2H).

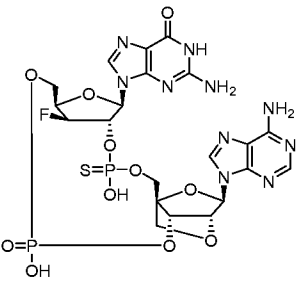
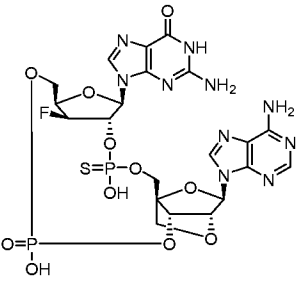
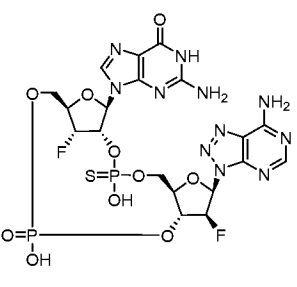
^{31}P -ЯМР: (162 МГц, D_2O): δ 62,301 (с, 1P), 0,976 (с, 1P).

Пример 274: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2): T_R : 14,27 мин. ЖХ-МС (ES, m/z): 692,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 6,40 (дд, $J=22,6, 2,6$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=33,7$ Гц, 2H), 5,35-5,23 (м, 1H), 5,24-5,05 (м, 2H), 4,48-4,34 (м, 1H), 4,31 (дд, $J=10,6, 4,5$ Гц, 1H), 4,16-3,87 (м, 3H). ^{31}P -ЯМР: (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 55,096 (с, 1P), -2,731 (с, 1P).

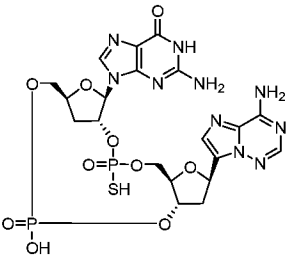
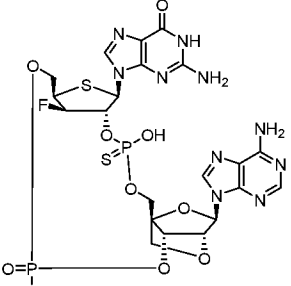
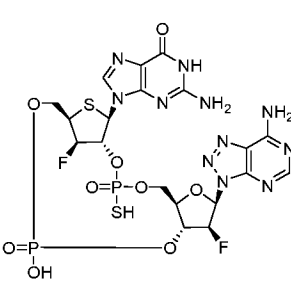
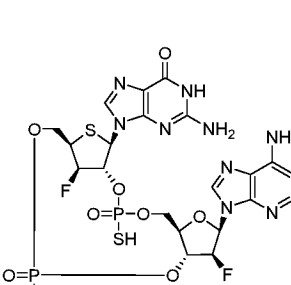
Примеры 275-288, приведенные ниже в таблице 10, получали согласно процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше в Примерах 274 и 275, используя соответствующие мономерные нуклеозиды, описанные в Получениях или полученные из коммерческих источников.

Таблица 10

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
275		2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)	656
276		2-амино-9-[(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)	656

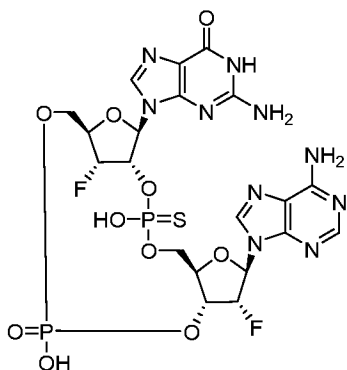
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
277		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	703
278		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S) - 14-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14H-15,12a-(эпоксиметано)-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	703
279		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	694

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
280		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил) -15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	694
281		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -14-(4-амино-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-7-ил) -15-фтор-2, 10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил] -3, 6-дигидро-7Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он</p>	675
282		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) - 14-(7-амино-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-3-ил) -15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил] -3, 6-дигидро-7Н-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он</p>	695

При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
283		<p>2-амино-9- [(5S,7R,8R,12aR,14R,15aS)-14-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)-2-гидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10] пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	657
284		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15R,15aS,18R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-18-фтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидогексагидро-14Н-15,12а-(эпоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7(12Н)-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	719
285		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-d] пиримидин-3-ил)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>	710
286		<p>2-амино-9- [(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-(7-амино-3Н-имидазо[4,5-b] пиридин-3-ил)-15,16-дифтор-2-гидрокси-2,10-диоксидо-10-сульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708

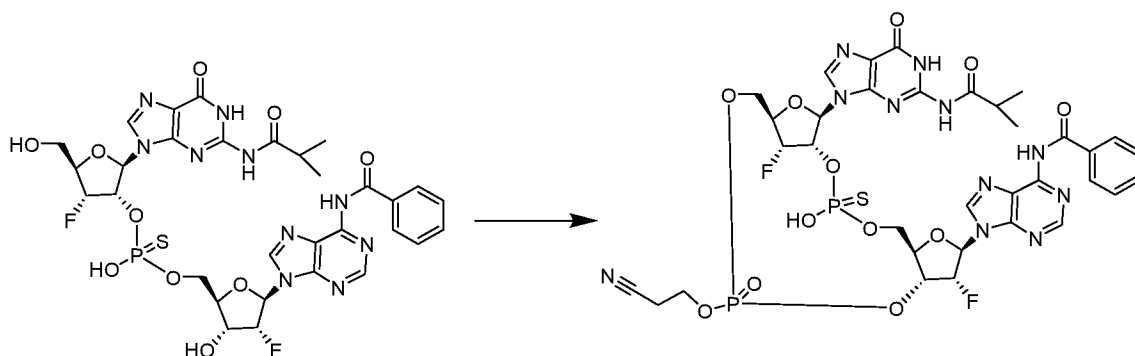
При- мер	Структура	Название	Масса [М-Н]
287		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) - 14-(7-амино-3Н-имидазо[4, 5- b] пиридин-3-ил) -15, 16-дифтор-2- гидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он (Диастереомер 2)	708
288		2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R) -14-(7- амино-3Н-[1, 2, 3] триазоло[4, 5- d] пиримидин-3-ил) -15, 15, 16-трифтор- 2-гидрокси-2, 10-диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин- 7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он	728

Пример 289: 2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) -15, 16-дифтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-дисульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н-пурин-6-он



Этап 1: N-{9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -2-(2-цианоэтоксидо)-15, 16-дифтор-10-гидрокси-7-{2-[(2-метилпропаноил) амино]-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил} -2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5, 8-метанофуру [3, 2-

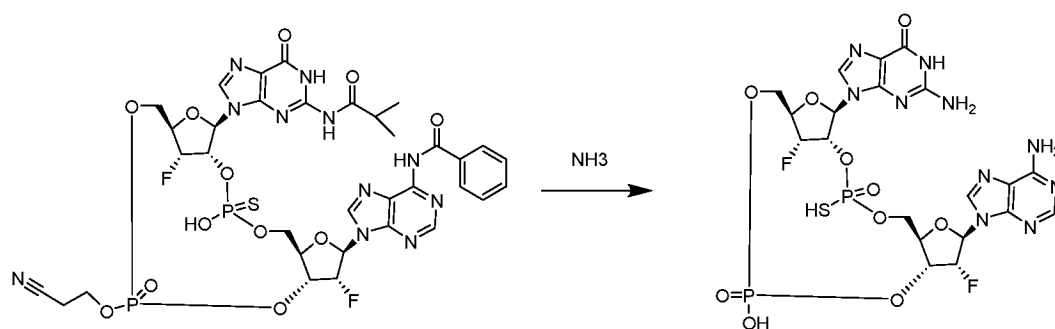
1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9Н-пурин-6-ил}бензамид



Готовили азеотропную смесь $O-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил) O-((2R,3S,4R,5R)-4-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил)тетрагидрофуран-3-ил) O-гидрофосфоротиаата (продукт этапа 3, Пример 261, 100 мг, 0,124 ммол) и диизопропиламмония тетразолида (31,8 мг, 0,186 ммол) с сухим CH_3CN (3×10 мл) и сушили под вакуумом в течение 30 мин.$

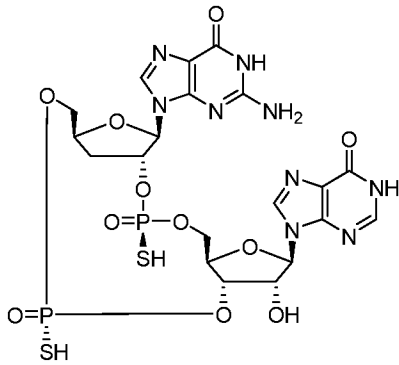
Указанную выше смесь растворяли в DMF (1 мл) и ацетонитриле (7 мл), и добавляли 200 мг активированных 4А молекулярных сит и раствор 2-цианоэтил N,N,N',N' -тетраизопропилфосфородиамидита (51,1 мг, 0,161 ммол) в 1 мл сухого CH_3CN . Полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин с последующим добавлением 1Н-тетразола (43,4 мг, 0,620 ммол). Реакционную смесь выдерживали при rt в течение 1 часа, и добавляли трет-бутилгидропероксид (5,0 М в декане) (0,074 мл, 0,372 ммол). Перемешивание продолжали в течение 1 часа, и смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесью 0-8% MeOH/DCM с получением продукта. ЖХ-МС (ES, m/z): 922 [M+H]⁺

Этап 2: 2-амино-9-[(5R,7R,8S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-14-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он



N-{9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -2- (2-цианоэтокси) - 15,16-дифтор-10-гидрокси-7-{2- [(2-метилпропаноил) амино] -6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил}-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-ил]-9Н-пурин-6-ил}бензамид (90 мг, 0,098 ммол) и аммиак (7,0 М в MeOH) (2 мл, 14,00 ммол) плотно закрывали в пробирке для проведения реакции под воздействием СВЧ излучения. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом масс-направленной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge ВЕН 150 Prep С18), используя градиентную систему растворителей с MeCN и 100 мМ водным триэтиламмония ацетатом с получением трех диастереомеров. Лиофилизация фракций продукта дала 2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -14- (6-амино-9Н-пурин-9-ил) - 15,16-дифтор-2,10-дигидрокси-2-оксидо-10-сульфидооктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он. ЖХ-МС (ES, m/z): 693 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (H₂O-d₂, 500 МГц): δ_H 8,23 (2H, д, J=5,2 Гц), 7,81 (1H, с), 6,42 (1H, д, J=14,2 Гц), 5,99 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,70 (1H, м), 5,40 (2H, м), 5,20 (1H, м), 4,62 (2H, м), 4,54 (1H, с), 4,15-4,30 (3H, м). ³¹P-ЯМР: (H₂O-d₂, 202 МГц): δ -1,6, 52,1.

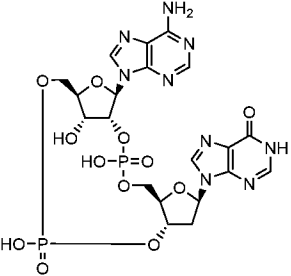
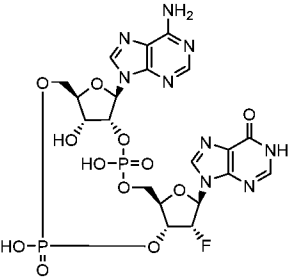
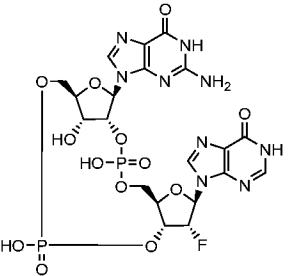
Пример 290: 2-амино-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aS)-15-гидрокси-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

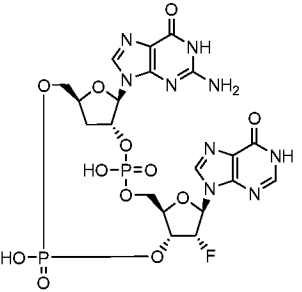
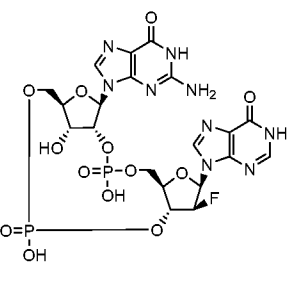
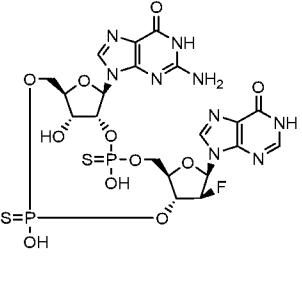


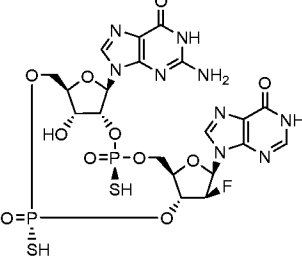
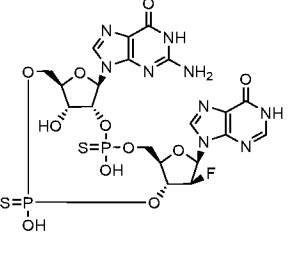
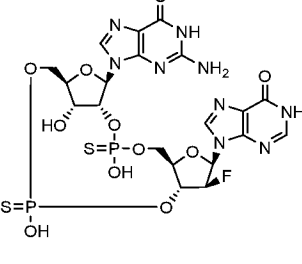
К (2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aS) -7- (2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -14- (6-амино-9H-пурин-9-ил) -15-гидроксиоктагидро-12H-5, 8-метанофуоро [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиацифосфациклотетрадецин-2, 10-бис(тиолат) 2, 10-диоксид (Пример 86, 5, 0 мг, 0, 0071 ммол) добавляли натрий фосфатный буфер (рН 6, 8, 50 мм, 0, 5 мл) и аденозинмонофосфат-деаминазу (3 мг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, фильтровали очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (1-10% MeCN в водн. NH₄HCO₃ (100 мм)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли диаммония. ЖХ-МС (ES, m/z): 690 [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (500 МГц, D₂O): δ 8, 30 (с, 1H), 8, 20 (с, 1H), 7, 95 (с, 1H), 6, 19 (с, 1H), 5, 82 (д, J=6, 0 Гц, 1H), 5, 64 (м, 1H), 5, 15 (м, 1H), 4, 86 (д, J=4, 5 Гц, 1H), 4, 60 (м, 1H), 4, 48-4, 53 (м, 2H), 4, 38 (м, 1H), 4, 11 (дд, J=11, 5, 4, 0 Гц, 1H), 4, 05 (м, 1H), 2, 63 (м, 1H), 2, 52 (м, 1H). ³¹P-ЯМР: (202 МГц, D₂O): δ 55, 78 (с), 52, 44 (с).

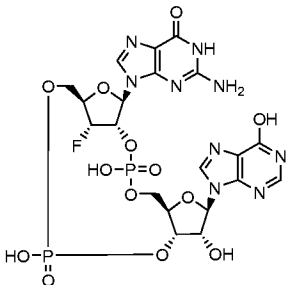
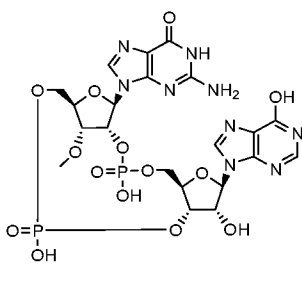
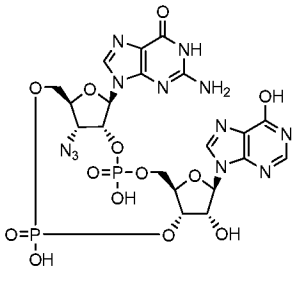
Примеры 291-348 в ниже приведенной таблице 11 получали согласно процедурам, описанным выше в Примере 290, из указанного исходного соединения ("Исх. соедин.").

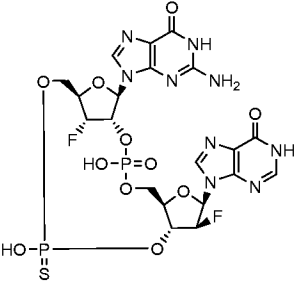
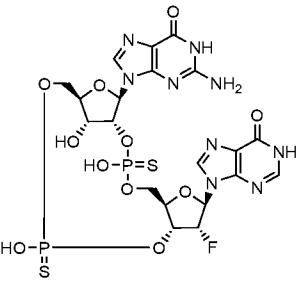
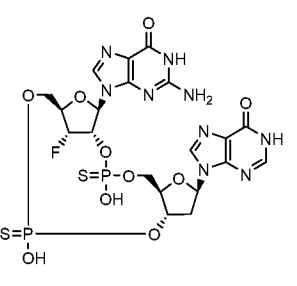
Таблица 11

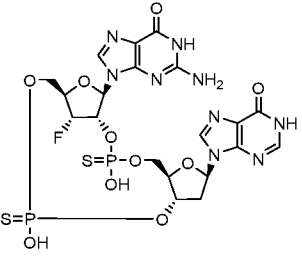
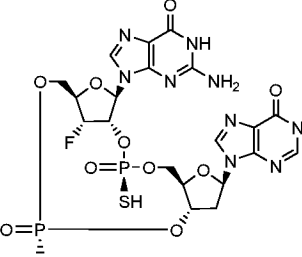
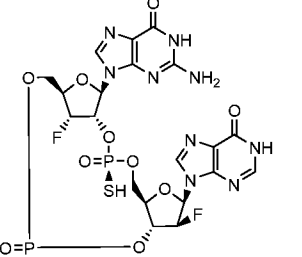
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
291		<p>9-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -7-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуру [3,2-<i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	642	3
292		<p>9-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -7-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуру [3,2-<i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	660	4
293		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2,10,16-тригидрокси-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5,8-метанофуру [3,2-<i>l</i>] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1,9-дигидро-6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	676	2

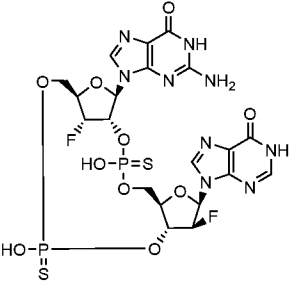
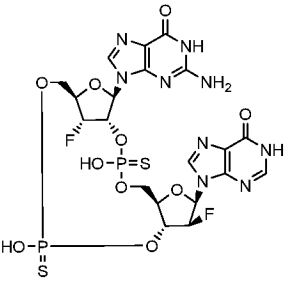
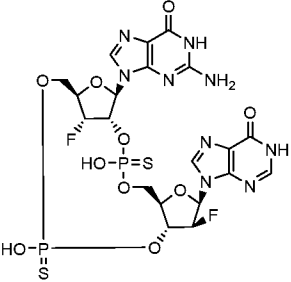
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
294		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>) -15-фтор-2, 10-дигидрокси- 2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	660	21
295		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	676	7
296		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	708	90

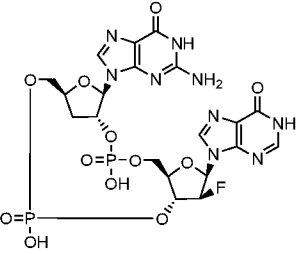
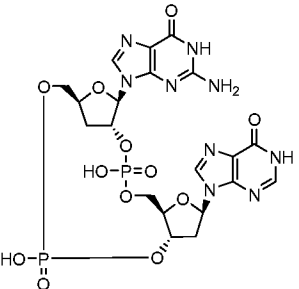
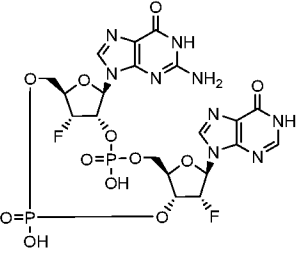
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
297		<p>2-амино-9- [(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15 <i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	708	89
298		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	708	91
299		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	708	92

При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
300		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-фтор-2, 10, 15- тригидрокси-14- (6-гидрокси- 9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	676	5
301		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -2, 10, 15-тригидрокси-14- (6-гидрокси-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 16-метокси-2, 10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	688	13
302		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-азидо-2, 10, 15- тригидрокси-14- (6-гидрокси- 9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- диоксидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	699	14

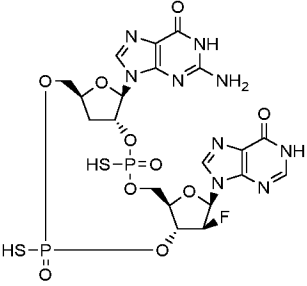
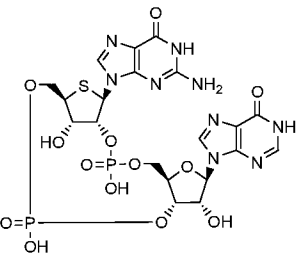
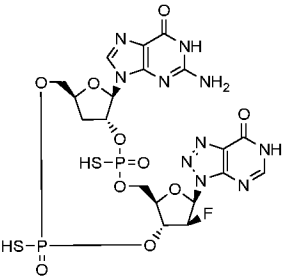
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
303		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-10-оксидо-14-(6- оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) -2-сульфиδοоктагидро-12<i>H</i>- 5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	694	143
304		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15-фтор-2, 10, 16- тригидрокси-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	708	81
305		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-фтор-2, 10-дигидрокси-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) -2, 10- дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	692	120

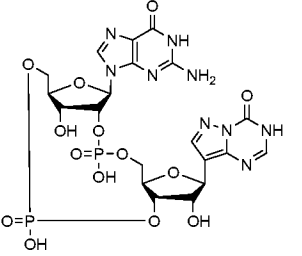
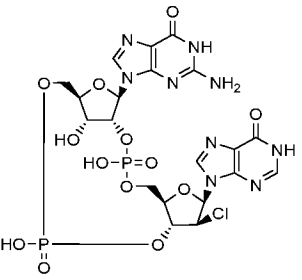
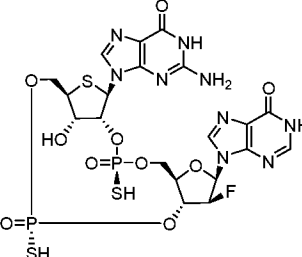
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
306		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-фтор-2, 10-дигидрокси-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) -2, 10- дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	692	118
307		<p>2-амино-9-[(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>, 16<i>R</i>) -16-фтор- 2, 10-дигидрокси-14- (6-оксо- 1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 2, 10-дисульфиδοоктагидро-12<i>H</i>- 5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	692	117
308		<p>2-амино-9-[(2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16- дифтор-2, 10-дигидрокси-14- (6- оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) -2, 10-дисульфиδοоктагидро- 12<i>H</i>-5, 8-метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	710	247

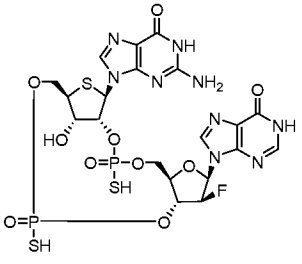
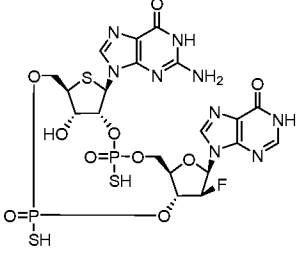
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
309		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-14- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	710	245
310		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-14- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	710	246
311		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-14- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфидооктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 4)</p>	710	244

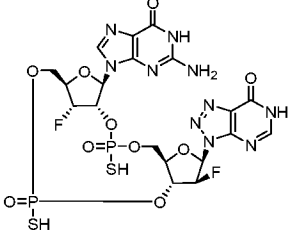
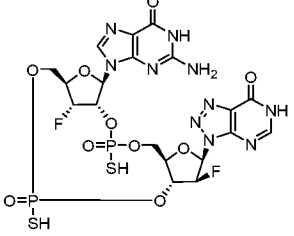
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
312		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>) -15-фтор-2, 10-дигидрокси- 2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	660	25
313		<p>2-амино-9- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>aS</i>) - 2, 10-дигидрокси-2, 10- диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	642	27
314		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	678	23

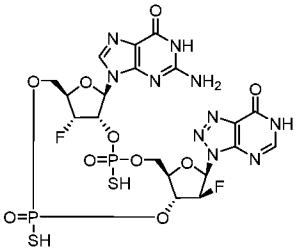
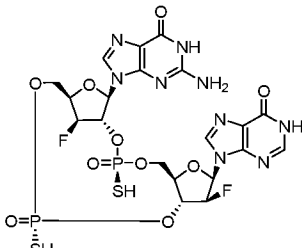
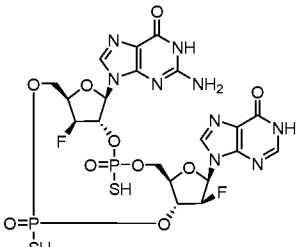
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
315		<p>2-амино-9- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>) -15, 16-дифтор-2, 10- дигидрокси-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9<i>H</i>-пурин- 9-ил) октагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он</p>	678	26
316		<p>2-амино-9- [(2<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 9<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 14<i>aS</i>, 15<i>R</i>) -5, 7, 12-тригидрокси-5, 12- диоксидо-8- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9- ил) гексагидро-6<i>aH</i>-2<i>a</i>, 14- (эпоксиметано) фуру [3, 2- d] oxeto [2, 3-к] [1, 3, 7, 9, 2, 8] тетраоксадифосфациклотридецин -15 (2<i>H</i>, 3<i>H</i>) -ил] -1, 9-дигидро- 6<i>H</i>-пурин-6-он</p>	686	17
317		<p>2-амино-9- [(2<i>R</i>, 5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15 <i>S</i>, 15<i>aR</i>) -15-фтор-2, 10- диоксидо-14- (6-оксо-1, 6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6<i>H</i>- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	692	130

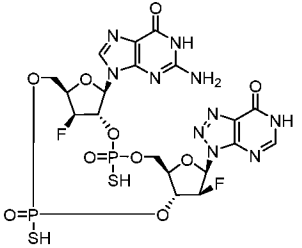
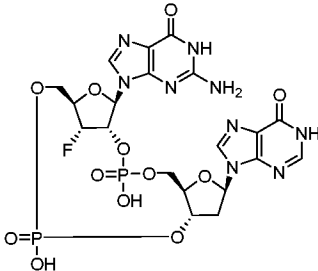
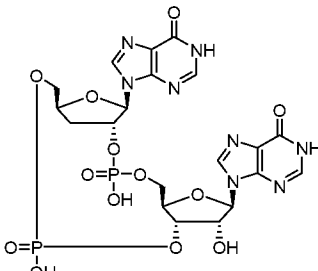
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
318		<p>2-амино-9- [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -15-фтор-2, 10-диоксидо-14-(6- оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9- ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	692	131
319		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S) -2, 10, 15, 16- тетрагидрокси-2, 10-диоксидо- 14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H- пурин-9-ил) октагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H- пурин-6-он</p>	690	11
320		<p>3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9H-пурин-9-ил) -15- фтор-2, 10-диоксидо-2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он</p>	693	133

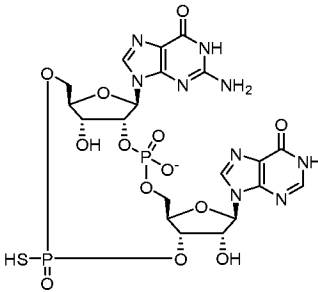
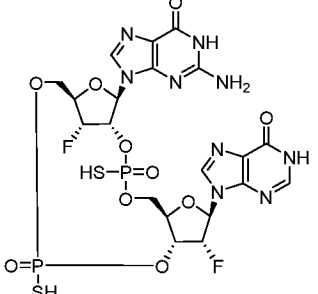
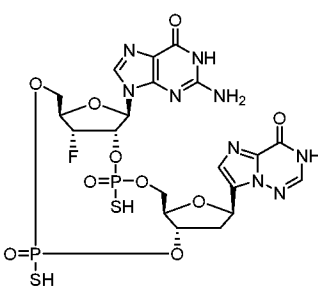
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
321		<p>8-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9Н-пурин-9-ил) - 2, 10, 15, 16-тетрагидрокси- 2, 10-диоксидооктагидро-12Н- 5, 8-метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил] пирозоло [1, 5- а] [1, 3, 5] триазин-4 (3Н) -он</p>	674	54
322		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8R, , 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15-хлор- 2, 10, 16-тригидрокси-2, 10- диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9Н-пурин-9- ил) октагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н- пурин-6-он</p>	692	15
323		<p>2-амино-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S) -15- фтор-16-гидрокси-2, 10- диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9Н-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 9, 11, 6, 2, 10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил] -1, 9-дигидро-6Н- пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	724	97

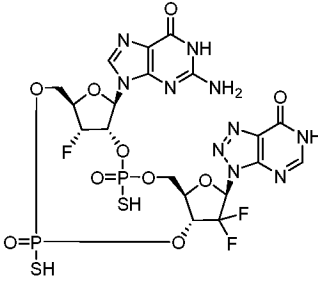
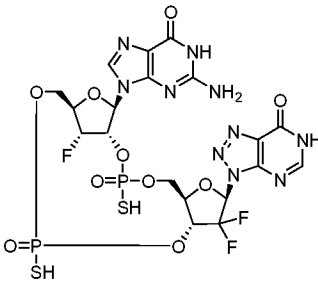
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
324		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15-фтор-16- гидрокси-2,10-диоксидо-14-(6- оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9- ил)-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил]-1,9-дигидро-6H- пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	724	99
325		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15-фтор-16- гидрокси-2,10-диоксидо-14-(6- оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9- ил)-2,10- дисульфанилоктагидро-12H-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетра децин-7-ил]-1,9-дигидро-6H- пурин-6-он (Диастереомер 3)</p>	724	96

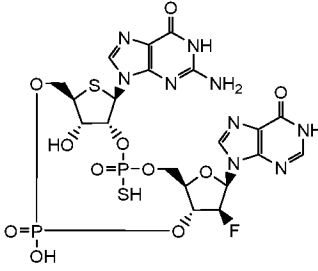
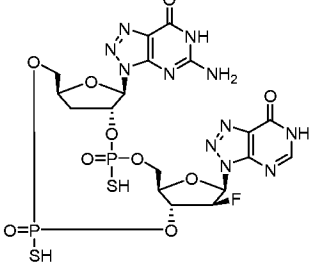
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
326		<p>3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	711	130
327		<p>3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	711	128

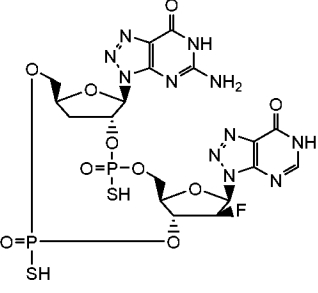
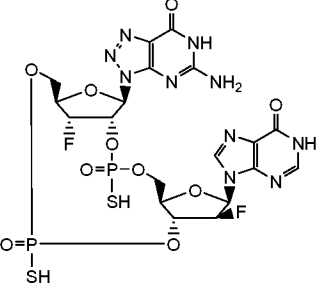
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
328		<p>3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 3)</p>	711	127
329		<p>2-амино-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 1)</p>	710	144
330		<p>2-амино-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15,16-дифтор-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуоро [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (Диастереомер 2)</p>	710	145

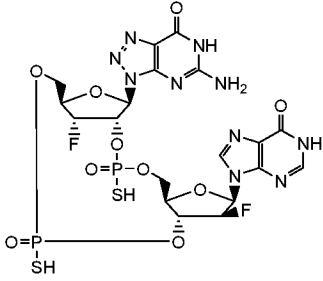
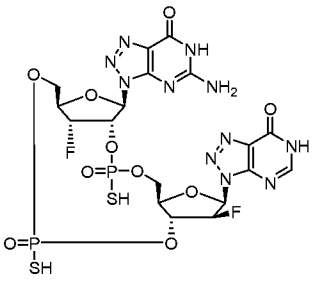
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
331		<p>3-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-7-(2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3, 6-дигидро-7H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-d] пиримидин-7-он</p>	711	147
332		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-2, 10-дигидрокси-2, 10-диоксидо-14-(6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) октагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7-ил]-1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	660	22
333		<p>9, 9'-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-2, 10, 15-тригидрокси-2, 10-диоксидооктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксидифосфациклотетрадец ин-7, 14-диил] бис (1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он)</p>	643	50

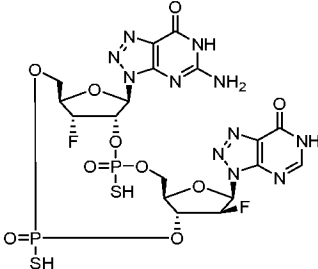
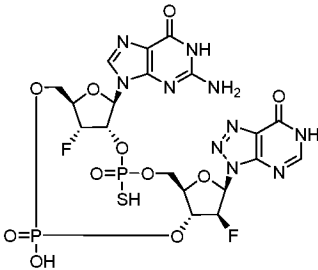
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
334		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R) -10, 15, 16-тригидрокси-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -2-сульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	690	38
335		<p>2-амино-9- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R) -15, 16-дифтор-2, 10-диоксидо-14- (6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -1, 9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	710	260
336		<p>7- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R) -7- (2-амино-6-оксо-1, 6-дигидро-9H-пурин-9-ил) -16-фтор-2, 10-диоксидо-2, 10-дисульфанилоктагидро-12H-5, 8-метанофуру [3, 2-1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил] имидазо [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-4 (3H) -он (Диастереомер 1)</p>	692	249

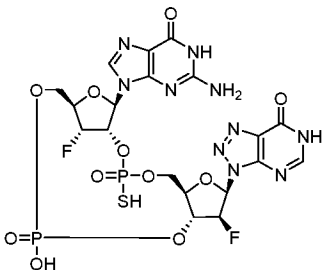
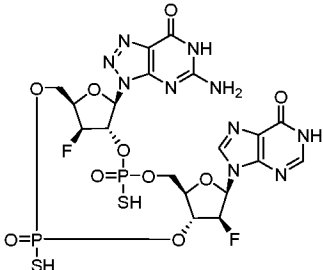
При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
337		<p>3-</p> <p>[5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R)- 7-(2-амино-6-оксо-1,6- дигидро-9H-пурин-9-ил)- 15,15,16-трифтор-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	729	165
338		<p>3-</p> <p>[(5R,7R,8S,12aR,14R,15aR,16R) -7-(2-амино-6-оксо-1,6- дигидро-9H-пурин-9-ил)- 15,15,16-трифтор-2,10- диоксидо-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3,6-дигидро-7Н- [1,2,3] триазоло [4,5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	729	167

При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
339		<p>2-амино-9-</p> <p>[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16S)-15-фтор-2,16-дигидрокси-2,10-диоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-10-сульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,9,11,6,2,10] тетраоксатиадифосфациклотетрадецин-7-ил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он</p>	708	266
340		<p>5-амино-3-</p> <p>[(5S,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR)-15-фтор-2,10-диоксидо-14-(7-оксо-6,7-дигидро-3H-[1,2,3]триазоло [4,5-d] пиримидин-3-ил)-2,10-дисульфанилоктагидро-12H-5,8-метанофуру [3,2-1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксатифосфациклотетрадецин-7-ил]-3,6-дигидро-7H-[1,2,3]триазоло [4,5-d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	694	181

При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
341		<p>5-амино-3- [(5<i>S</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>) -15-фтор-2,10-диоксидо-14-(7- оксо-6,7-дигидро-3<i>H</i>- [1,2,3]триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-3-ил)-2,10- дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>- [1,2,3]триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	694	182
342		<p>5-амино-3- [(5<i>R</i>, 7<i>R</i>, 8<i>S</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>S</i>, 15<i>aR</i>, 16<i>R</i>)-15,16-дифтор-2,10- диоксидо-14-(6-оксо-1,6- дигидро-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-2,10- дисульфанилоктагидро-12<i>H</i>-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-3,6-дигидро-7<i>H</i>- [1,2,3]триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	711	199

При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
343		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15, 16-дифтор-2, 10- диоксидо-14-(6-оксо-1, 6- дигидро-9H-пурин-9-ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	711	197
344		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15, 16-дифтор-2, 10- диоксидо-14-(7-оксо-6, 7- дигидро-3H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12H-5, 8- метанофуоро [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	712	200

При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
345		<p>5-амино-3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -15, 16-дифтор-2, 10- диоксидо-14-(7-оксо-6, 7- дигидро-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-3-ил) -2, 10- дисульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-7-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 2)</p>	712	201
346		<p>3- [(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R) -7-(2-амино-6-оксо-1, 6- дигидро-9Н-пурин-9-ил) -15, 16- дифтор-2-гидрокси-2, 10- диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5, 8- метанофуру [3, 2- 1] [1, 3, 6, 9, 11, 2, 10] пентаоксиадифосфациклотетрадец ин-14-ил] -3, 6-дигидро-7Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5- d] пиримидин-7-он (Диастереомер 1)</p>	695	279

При- мер	Структура	Название	Масса [М- Н] ⁻	Исх. соед.
347		3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR, 16R)-7-(2-амино-6-оксо-1,6- дигидро-9H-пурин-9-ил)-15,16- дифтор-2-гидрокси-2,10- диоксидо-10- сульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-14-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло [4,5- d]пиримидин-7-он (Диастереомер 2)	695	280
348		5-амино-3- [(5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR, 16S)-15,16-дифтор-2,10- диоксидо-14-(6-оксо-1,6- дигидро-9H-пурин-9-ил)-2,10- дисульфанилоктагидро-12Н-5,8- метанофуру [3,2- 1] [1,3,6,9,11,2,10] пентаоксадифосфациклотетрадец ин-7-ил]-3,6-дигидро-7Н- [1,2,3]триазоло [4,5- d]пиримидин-7-он	711	179

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Отдельные соединения, описанные в Примерах, определяли как агонисты STING путем демонстрации их связывания с белком STING с EC₅₀, равным 20 мкМ или менее, в биохимическом анализе конкурентного связывания [³H]сGAMP со STING (используя STING либо НАQ, либо дикого типа (WT)) и путем демонстрации продуцирования интерферона с индукцией 5% или более люминисценции при 30 мкМ в секреции INF-β в THP1 клеточном анализе. Нижеприведенные методы описывают каждый из этих анализов.

Синтез [³H]-сGAMP

2,3 мл буферного раствора, содержащего 80 мМ трис-Cl, 200 мМ MgCl₂ и 20 мМ NaCl добавляли в 50 мл пластиковую пробирку Амисон с последующим добавлением 0,32 мл 10 мМ водн. раствора GTP. Затем добавляли раствор [³H]ATP (21 Кю/ммол, 45 мКю) в 0,5 мл H₂O, после чего добавляли 1 мл 1 мг/мл раствора ДНК (ДНК активатор из семенников сельди, Sigma, №D6898) и 53 мкл 47 мМ раствора фермента сGAS. Добавляли дополнительное количество H₂O для доведения общего объема до 10 мл.

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 37°C, и затем сразу добавляли в центрифужную пробирку Amicon Ultra-15 10K и центрифугировали в течение 1 часа при 4000g. Затем собранный раствор очищали на полупрепаративной колонке Mono Q, используя следующие мобильные фазы:

А: 0,05 М трис-Cl с рН 8,5, доведенный 1 М NaOH

В: 0,05 М трис-Cl, 0,5 М NaCl с рН 8,5, доведенный 1 М NaOH

Градиент: 100% А в течение 5 мин, за которым следовал линейный градиент 50:50 (А:В) в течение 25 мин, 3 мл/мин, 254 нм.

Собранные фракции продукта сливали вместе, и общий объем доводили до 30 мл буфером А. [³H]сGAMP с общим выходом 15,5 мКю выделяли с радиохимической чистотой 98,0% с удельной активностью 21,5 Кю/ммол.

Фермент сGAS

Рекомбинантный ДНК вектор химически синтезировали для экспрессии укороченного человеческого фермента сGAS (остатки 161-522). Для экспрессии и очистки аминоконец содержит гексагистидиновую метку, метку SUMO и сайт расщепления TEV. Осуществляли сверхэкспрессию рекомбинантного фермента в компетентных клетках Rosetta™ 2(DE3) Single (Novagen). Афинную очистку осуществляли, используя гель HIS-Select HF Nickel Affinity (Sigma) с последующей гель-фильтрационной хроматографией, используя препаративную колонку Hi-Load 26/60 SUPERDEX200 (GE Healthcare). Фракции объединяли, концентрировали, быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до

следующего использования в анализе.

Пример 349: анализ связывания на фильтрах с ^3H -сGAMP (HAQ STING)

Способность соединений связывать STING определяли количественно по способности конкурировать с обогащенным тритием сGAMP лигандом за связывание с мембраной с рецептором STING человека, используя анализ связывания на фильтре с радиоактивностью. В анализе связывания использовали рецептор STING, полученный из мембран *Trichoplusia ni* клеток (*T.ni*; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), которые обеспечивали сверхэкспрессию полноразмерного HAQ STING, полученного в местной лаборатории, и обогащенный тритием сGAMP лиганд, также очищенный в лаборатории.

Основной протокол анализа фильтрации HAQ STING был следующим:

Соединения последовательно титровали с помощью Hamilton STARPlus CORE в 96-луночной планшете (Greiner, № 651201), используя формат 1:3 эффекта дозы по десяти точкам. После получения соединения готовили 2,2 мкг/мл рабочую концентрацию мембраны со STING (SEQ. ID. No. 2) путем разбавления концентрированной мембраны в аналитическом буфере (1xPBS; Invitrogen, № SH30028.02) и гомогенизирования 7х, используя ручной гомогенизатор тканей (Wheaton, № 357546). Затем в каждую лунку 96-луночного полипропиленового планшета с глубокими лунками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручную добавляли по 148 мкл приготовленной мембраны. После добавления мембраны в соответствующую лунку добавляли по 2 мкл либо оттитрованного тестируемого соединения, контроль DMSO (Sigma, № 276855), либо контроль охлажденного сGAMP (приготовленного в лаборатории), используя Biomek FX. Затем выполняли предварительную инкубацию соединения и мембраны в течение 60 мин при RT, обеспечивая равновесное связывание соединения. После достижения равновесия готовили 8 нМ раствор [^3H]с-GAMP лиганда путем разбавления аналитическим буфером, и затем в каждую лунку аналитического планшета вручную добавляли по 50 мкл этого рабочего раствора. Затем планшеты инкубировали при RT в течение 60 мин, и затем

содержимое каждого аналитического планшета фильтровали через 96-луночный GF/B фильтровальный планшет (PerkinElmer, № 6005250), используя харвестер клеток TomTec MachIII, содержащий 20 мМ HEPES буфер (Fisher Scientific, № BP299500). Затем фильтровальные планшеты сушили при 55°C в течение 30 мин, используя печь VWR под давлением, перед добавлением в каждую лунку по 30 мкл сцинтиллята Ultima GoldF. После чего измеряли уровни трития в каждой реакционной лунке с помощью планшет-ридера PerkinElmer TopCount.

После нормализации относительно контролей вычисляли процент активности для каждой концентрации соединения путем измерения количества оставшейся радиоактивности. График процента активности в зависимости от log концентрации соединений аппроксимировали с помощью 4-параметрического уравнения эффекта дозы для вычисления значений EC₅₀.

Конечные условия реакции были следующими:

Соединение	Объем (мкл)	Конечная концентрация
Мембрана STING	148	1,5 мкг/мл
³ H-сGAMP	50	2,0 нМ
Низкий контроль (холодный сGAMP)	2	10 мкМ
Тестируемое соединение/DMSO	2	10 мкМ

Концентрации тестируемых соединений были следующими: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003, и 0,001 мкМ с 1,0% остаточным DMSO.

Создание полноразмерного вируса с STING (HAQ)

Вирус, содержащий STING, получали на основе бакуловирусной системы насекомых. Клетки *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) разбавляли до 5×10^5 клеток/мл в средах SFF-900II SFM (LifeTechnologies, № 10902088) без антибиотиков. Клеточную суспензию добавляли в каждую лунку обработанного 6-луночного планшета (2 мл на лунку, всего 1×10^6 клеток), и обеспечивали адгезию клеток в течение по меньшей мере 30 мин. К тому времени,

готовили 1 мл смеси для совместной трансфекции путем объединения 500 нг ДНК HAQ STING [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] (синтез Genewiz) с 1 мл сред Sf-900II SFM, содержащих 10 мкл реагента Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) и 100 нг линейаризованной ДНК бакуловируса с удаленными v-cath/chiA из вирусного остова BestBac 2,0 (Expression Systems, № 91-002). Смеси для трансфекции инкубировали в течение 30 мин. После инкубации осторожно удаляли среду из 6-луночного планшета с прикрепившимися клетками, и добавляли по 1 мл смесей для трансфекции (1 мл на лунку), и планшет помещали во влажный инкубатор при 27°C. На следующий день в каждую лунку 6-луночного планшета добавляли по 1 мл среды Sf-900II SFM (без антибиотиков). После добавления среды клетки инкубировали с ДНК (SEQ ID NO: 3) при 27°C в течение 5-7 дней для получения вирусного маточного раствора P0. Для получения вирусного маточного раствора P1 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P0 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл производили за день до заражения, чтобы обеспечить однократное удвоение) в среде SF-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина (Invitrogen, № 15710072). Затем инфицированные клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин (ATR Biotech Multitron Infors HT, № AJ118). На 3-й день культуры P1 подсчитывали с помощью ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для подтверждения того, что произошло инфицирование (размер клеток ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 85-95%). Культуры собирали в 50 мл конические пробирки и центрифугировали при 2000xg в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P1 переливали в чистые 50 мл центрифужные пробирки, а оставшиеся осадки клеток P1 использовали для получения клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом (BIIC) в соответствии с утвержденной в лаборатории SOP. Самостоятельно готовили среды для криоконсервации, содержащие среду Sf-900II SFM с 10% инактивированной нагреванием

FBS, 10% DMSO (Sigma, № D2650) и 5 мкг/мл гентамицина, которые стерилизовали через 0,22 мкм фильтр непосредственно перед использованием. Осадки клеток P1 ресуспендировали до плотности 2×10^7 клеток/мл и аликвотировали в криопробирки (1 мл на флакон). Криопробирки помещали в морозильные камеры Mr. Frosty O/N при -80°C и на следующий день переносили в жидкий азот для длительного хранения. Для получения вирусного маточного раствора P2 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P1 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл осуществляли за день до заражения для получения их удвоения в течение ночи) в среде SF-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина. Эти клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин перед сбором маточного материала P2 путем центрифугирования при $2000 \times g$ в течение 10 мин при 4°C . Вирусные супернатанты P2 выливали и отбрасывали, а осадки клеток P2 использовали для получения P2 ВІІС согласно описанному выше протоколу. Протокол получения бакуловируса подтверждали согласно процедуре для P1/P2 ВІІС с титрами 2×10^9 БОЕ/мл (2×10^7 клеток/мл $\times 100$ БОЕ/клетка).

Экспрессия полноразмерного STING (HAQ)

Для создания мембран STING в течение ночи амплифицировали ВІІС P1/P2 путем добавления размороженных ВІІС к клеткам Sf21, высеянным с плотностью $1,0 \times 10^6$ клеток/мл. Этот объем ВІІС, используемый для заражения культуры, рассчитывали, исходя из предполагаемого титра ВІІС 2×10^9 БОЕ/мл для достижения $\text{MOI}=10$ в ночной амплификации. После культивирования в течение ночи клетки подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 80-90%). Объем инфицированных клеток Sf21 из ночной амплификации, используемый для заражения больших количеств экспрессирующих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), высевали с плотностью $1,0 \times 10^6$ в (ESF921 SFM, содержащий 5 мкг/мл гентамицина) при $\text{MOI}=2,0$,

рассчитанной, исходя из: (100 БОЕ/инфицированные клетки Sf21). Клетки оставляли для экспрессии на 48 ч при 27°C перед сбором клеток, осажденных центрифугированием при 3400×g в течение 10 мин при 4°C. Клетки *T.ni* подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность – примерно 80–90%) до сбора урожая.

Создание мембраны с полноразмерным STING (HAQ)

Реагенты маточного буфера:

- 1) 1 М HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035
- 2) 5 М NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L
- 3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML
- 4) Таблетки с полным набором ингибиторов протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001

- 5) Бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702

Буфер для лизиса [25 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 20 мМ KCl, (бензоназа 1:5000, таблетка с полным набором ингибиторов протеаз/50 мл)] добавляли к осадку осажденных клеток, экспрессирующих полноразмерный STING (HAQ), полученный выше, в количестве 5 мл буфера для лизиса/г клеточного осадка. Осадок ресуспендировали и гомогенизировали двадцать раз с помощью гомогенизатора Wheaton Dounce для разрушения клеточной мембраны. Затем гомогенизированный лизат пропускали через микрофлюидизатор Emulsiflex-C5 под давлением, близким к 5000 psi (340,23 атм). Ресуспендированный осадок центрифугировали при 36000 об/мин (100 000×g) в роторе 45Ti в ультраскоростной центрифуге в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли. Затем осадок ресуспендировали в промывочном буфере [(25 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ MgCl₂, 20 мМ KCl, 1 М NaCl (таблетка с полным набором ингибиторов протеаз)/50 мл)] в объеме, равном 50 мл осадка/центрифужная пробирка. Затем смесь осадок/промывочный буфер гомогенизировали, используя стеклянный гомогенизатор на льду (20 штрихов) с последующим центрифугированием при 36000 об/мин в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли, этап промывки повторяли еще раз. Полученную мембрану ресуспендировали в 20 мМ HEPES, pH 7,5, 500 мМ NaCl,

10% глицерин, с ингибиторами протеаз без EDTA (1 таб./50 мл). Концентрацию белка измеряли с помощью анализа Брэдфорда (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), обогащение белком определяли методом SDS-PAGE и подтверждали вестерн-блот анализом. Ресуспендированные мембраны хранили при -80°C .

Аминокислотная последовательность полноразмерного HAQ STING [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8]:

MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLL
LNGVCSLAEELHHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRRGALLLSIYFYSLPNAVGPFTWMLAL
LGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLILPELQARIRTYNQHYN
NLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCRLIAYQ
EPADDSSFSLSQEVLRLRQEEKEEVTVGLKTSAVPSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFS
GGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLVFGPHHHHHHHH (SEQ. ID. No. 2)

Последовательность плазмидной ДНК для полноразмерного HAQ [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1]:

GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAATAATTTCCAATTTTAAAAACGCAGCAA
GAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAAC
AAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGC
GCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTGTTACATTGCAAACGTGGTTTTCGTGTGC
CAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGT
GTGGGTGAAGTCATGCATCTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCAACCAAACTGCCAAA
AAATGAAAACCTGTCGACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTG
TAATTATTGAATAATAAACAATTATAAATGCTAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAA
ACGCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTA
ATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTACAT
AACTAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTTTTCATTTTTCTTTCATAAA
AATTAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTGTC
ATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTT
ACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAATTTATATAAT
CAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAG
TTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCG
TTAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTGTTAA
AAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCACAACTGGAAATGTCTATCAATAT

ATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAAAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAA
GTATTTTACTGTTTTTCGTAACAGTTTTTGTAAATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCC
ACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTACAGGGGCCAGAAAGGCAGCCTTGGT
TCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGG
TACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGG
CTGAGGAGCTGCACCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCTG
CCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTC
CCAAATGCGGTTCGGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTGGGCCTCTCGCAGGCACTGA
ACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAAGGGAA
TTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCA
GAGCTCCAGGCCCGGATTTCGAACTTACAATCAGCATTACAACAACCTGCTACGGGGTGCAGTGA
GCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTTGGACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGA
CCCCAACATTCGCTTCTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGCTGACCCTGCTGGCATCAAGGAT
CGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTGTCC
TGGAGTACGCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTTGCCATGTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAG
CCGGGAGGATAGGCTTGGAGCAGGCCAAACTCTTCTGCCAGACACTTGGAGGACATCCTGGCAGAT
GCCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCTCATTTGCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCT
TCTCGCTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGG
CAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAGAGCCTGAGCTCCTCATC
AGTGGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCT
TCGAAGCCCAGAAAATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAGGGCCACACCA
CCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTAACCT
AGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGT
GCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAATTTATAATCTTTA
GGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTA
AATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTTTTCCGAACC
GATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTGCCAAATCTTGTAGCAGC
AATCTAGCTTTGTCGATATTCGTTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTTCGACGTCGTTCAAAA
TATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACAC
GTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCCG
TCGTCCCAACCCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
TATTAATTGTGTCGGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTTGAATTATTTT
TGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACG
TTAGAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTTCAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGGCGGTG
GTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGGCTGGCGGGCGGAGGCGGAGG
CGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTC

GGCACCTCAACTATTGTACTGGTTTTCGGGCGCCGTTTTTTGGTTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGC
GATTTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCTGCTCTAAAGGTGCAGCGGGTTG
AGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGGA
GGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAAATTTGTTCTG
GTTTAGTTTTGTTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGG
TCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTC AATATTATAATTGGAATACAAATCG
TAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTTCGCTATCGTTTACCGTGCCGATATTTAACAACCGCT
CAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAA
CAAGCCTTTTCATTTTTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTGAGGTTTAA
ACGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
CTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
AAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCC
GCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACT
ATAAAGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCG
CTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTTCTCATAGCTCACGCT
GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGT
TCAGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGAC
TTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGC
TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACC
GCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAG
AAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGAT
TTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTA AAAATGAAGTTTT
AAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
CACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGAT
AACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGC
TCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTC
CTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
GCCAGTTAATAGTTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACAGCTCGTCCG
TTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTC CCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGT
TGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGT
GTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGC
TTTTCTGTGACTGGT GAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGA ACTTTAAAAGTGCTCAT
CATTGGA AACGTTCTTCGGGGCGAAA ACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCCG
ATGTAACCCACTCGTGCACCCA ACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTACCAGCGTTTTCTGGGT

Соединение	ЕС ₅₀ (нМ)	Соединение	ЕС ₅₀ (нМ)	Соединение	ЕС ₅₀ (нМ)
Пример 14	<1	Пример 72	<1	Пример 147	1, 4
Пример 15	378, 1	Пример 73	834	Пример 148	33, 3
Пример 16	12, 4	Пример 74	5, 8	Пример 149	8, 4
Пример 17	121	Пример 75	2, 6	Пример 150	<1
Пример 18	53, 9	Пример 76	75, 4	Пример 151	<1
Пример 19	173	Пример 77	160, 5	Пример 152	<1
Пример 20	<1	Пример 78	14, 6	Пример 244	156, 6
Пример 21	1, 3	Пример 79	103, 2	Пример 245	2, 7
Пример 22	4822	Пример 80	1, 3	Пример 246	21, 3
Пример 23	<1	Пример 81	<1	Пример 247	<1
Пример 24	2, 4	Пример 82	21, 5	Пример 290	2, 5
Пример 25	3, 4	Пример 83	3, 7	Пример 291	64, 7
Пример 26	<1	Пример 85	<1	Пример 292	2, 6
Пример 27	1, 3	Пример 86	<1	Пример 293	1, 9
Пример 28	18, 7	Пример 87	<1	Пример 294	6, 6
Пример 30	91	Пример 88	<1	Пример 295	29, 6
Пример 31	94	Пример 89	8272	Пример 296	4, 1
Пример 32	11, 1	Пример 90	1, 7	Пример 297	<1
Пример 33	11, 9	Пример 91	15, 8	Пример 298	52, 9
Пример 34	24, 6	Пример 92	114	Пример 299	1325
Пример 35	7, 9	Пример 93	<1	Пример 300	5, 1
Пример 36	21, 5	Пример 94	24, 6	Пример 301	4, 8
Пример 37	619, 6	Пример 95	13, 9	Пример 302	2, 3
Пример 38	3	Пример 96	5, 3	Пример 303	<1
Пример 69	<1	Пример 97	<1	Пример 304	3, 3
Пример 70	2	Пример 98	1, 8	Пример 305	326, 2
Пример 71	<1	Пример 99	<1	Пример 306	3, 6
Пример 72	<1	Пример 100	16, 7	Пример 307	<1
Пример 73	834	Пример 101	8	Пример 308	1, 6
Пример 74	5, 8	Пример 102	<1	Пример 309	4
Пример 39	24, 4	Пример 117	1	Пример 310	27, 6

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)
Пример 40	3,2	Пример 118	1,4	Пример 311	1595
Пример 41	11,8	Пример 119	17,8	Пример 312	122,5
Пример 42	15,2	Пример 120	45,1	Пример 313	210,6
Пример 43	162,2	Пример 121	<1	Пример 314	<1
Пример 44	17,1	Пример 123	5,1	Пример 315	49,9
Пример 45	24,8	Пример 124	<1	Пример 316	2324
Пример 46	11,7	Пример 125	21,7	Пример 317	<1
Пример 47	39,2	Пример 126	9,7	Пример 318	6,2
Пример 48	1,2	Пример 127	24,4	Пример 319	7,3
Пример 49	30	Пример 128	<1	Пример 320	6,3
Пример 50	2,7	Пример 129	88,6	Пример 321	112,2
Пример 51	287,1	Пример 130	<1	Пример 322	68,8
Пример 52	1,5	Пример 131	2,4	Пример 332	8,2
Пример 53	1,7	Пример 132	25,9	Пример 333	45,9
Пример 54	<1	Пример 133	61,4		

Пример 350: Анализ связывания (WT STING) на фильтрах с ³H-cGAMP

Способность соединений связывать STING определяли количественно по их способности конкурировать с обогащенным тритием cGAMP лигандом за связывание с мембраной, содержащей рецепторы STING в анализе связывания на фильтре с радиоактивностью. В анализе связывания использовали рецептор STING, полученный из мембран *Trichoplusia ni* клеток (*T.ni*; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), обеспечивающих сверхэкспрессию полноразмерного WT STING, полученного в лаборатории, и обогащенный тритием cGAMP лиганд, также полученный в лаборатории.

Основной протокол анализа фильтрации WT STING является следующим:

16 нМ лиганда [³H]с-GAMP получали путем разбавления в аналитическом буфере, и 50 мкл этого рабочего раствора вручную добавляли в каждую лунку аналитического планшета. После

добавления лиганда в соответствующие лунки с помощью Biomek FX добавляли 2 мкл либо оттитрованного тестируемого соединения, контрольный DMSO (Sigma, № 276855), либо контроль холодного cGAMP (приготовленный в лаборатории). Серийно титрованное соединение получали с помощью прибора Hamilton STARPlus CORE в 96-луночной планшете (Greiner, № 651201), используя формат 1:3 эффекта дозы по 10 точкам. После добавления соединения получали 2,2 мкг/мл рабочую концентрацию мембраны со STING (SEQ ID NO: 4) путем разбавления концентрированной мембраны в аналитическом буфере (1×PBS, Invitrogen, № SH30028.02) и гомогенизации 7х с помощью ручного гомогенизатора тканей (Wheaton, №357546). Затем в каждую лунку 96-луночного полипропиленового планшета с глубокими лунками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручную добавляли по 148 мкл этой приготовленной мембраны. Затем соединение, лиганд и мембрану инкубировали в течение 60 мин при RT перед фильтрованием содержимого каждого аналитического планшета через 96-луночный фильтровальный планшет GF/V (PerkinElmer, № 6005250), используя харвестер клеток TomTec MachIII, содержащий 20 mM буфера HEPES (Fisher Scientific, № BP299500). Затем фильтровальные планшеты сушили при 55°C в течение 30 мин, используя печь VWR под давлением перед добавлением по 30 мкл сцинтиллята Ultima GoldF в каждую лунку. После этого в каждой реакционной лунке измеряли уровни трития с помощью планшет-ридера PerkinElmer TopCount.

После нормализации по контролю процентную активность для каждой концентрации соединения рассчитывали путем измерения количества оставшейся радиоактивности. График процентной активности в зависимости от log концентрации соединений аппроксимировали с помощью 4-параметрического уравнения эффекта дозы для вычисления значений EC₅₀.

Конечные условия реакции были следующими:

Компонент	Объем (мкл)	Конечная концентрация
Мембрана со STING	148	1,5 мкг/мл
³ H-cGAMP	50	4,0 нМ

Низкий контроль (холодный cGAMP)	2	10 мкМ
Тестируемое соединение/DMSO	2	10 мкМ

Тестируемые концентрации соединений были следующими: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003 и 0,001 мкМ с 1,0% остаточным DMSO.

Создание вируса с полноразмерным STING (WT)

Вирус, содержащий STING создавали на основе системы бакуловируса в клетках насекомых. Клетки *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) разбавляли до 5×10^5 клеток/мл в средах Sf-900II SFM (LifeTechnologies, № 10902088) без антибиотиков. Клеточную суспензию добавляли в каждую лунку обработанного 6-луночного планшета (2 мл на лунку, всего 1×10^6 клеток), и обеспечивали адгезию клеток в течение по меньшей мере 30 мин. К тому времени, готовили 1 мл смеси для совместной трансфекции путем объединения 500 нг WT STING[STING(1-379)H232R-gg-AviTaggs-HRV3C-HIS8/pBAC1] (Genewiz custom synthesis) с 1 мл сред Sf-900II SFM, содержащих 10 мкл реагента Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) и 100 нг линейаризованной ДНК бакуловируса с удаленными v-cath/chiA, вирусный остов BestBas 2,0 (Expression Systems, № 91-002). Смеси для трансфекции инкубировали в течение 30 мин. После инкубации осторожно удаляли среду из 6-луночного планшета с прикрепившимися клетками, и добавляли по 1 мл смесей для трансфекции (1 мл на лунку), и планшет помещали во влажный инкубатор при 27°C. На следующий день в каждую лунку 6-луночного планшета добавляли по 1 мл среды Sf-900II SFM (без антибиотиков). После добавления среды клетки инкубировали с ДНК [(SEQ ID NO: 5) и линейаризованным вирусным остовом BestBas 2,0] при 27°C в течение 5-7 дней для получения вирусного маточного раствора P0. Для получения вирусного маточного раствора P1 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P0 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл выполняли за день до заражения, чтобы обеспечить однократное удвоение) в среде Sf-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл

гентамицина (Invitrogen, № 15710072). Затем инфицированные клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин (ATR Biotech Multitron Infors HT, № AJ118). На 3-й день культуры P1 подсчитывали с помощью ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для подтверждения того, что произошло инфицирование (размер клеток ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 85-95%). Культуры собирали в 50 мл конические пробирки и центрифугировали при 2000xg в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P1 переливали в чистые 50 мл центрифужные пробирки, а оставшиеся осадки клеток P1 использовали для получения клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом (BIIС) в соответствии с утвержденной в лаборатории SOP. В лаборатории готовили среды для криоконсервации, содержащие среду Sf-900II SFM с 10% инактивированной нагреванием FBS, 10% DMSO (Sigma, № D2650) и 5 мкг/мл гентамицина, которые стерилизовали, пропуская через 0,22 мкм фильтр непосредственно перед использованием. Осадок клеток P1 ресуспендировали до плотности 2×10^7 клеток/мл и аликвотировали в криопробирки (по 1 мл на пробирку). Криопробирки помещали в морозильные камеры Mr. Frosty O/N при -80°C и на следующий день переносили в жидкий азот для длительного хранения. Для получения вирусного маточного раствора P2 добавляли по 0,5 мл вирусного супернатанта P1 к 50 мл незараженных клеток Sf21 (посев которых с плотностью 5×10^5 клеток/мл выполняли за день до заражения, чтобы обеспечить однократное удвоение) в среде Sf-900II SFM, содержащей 5 мкг/мл гентамицина. Эти клетки инкубировали при 27°C в течение 3 дней при встряхивании со скоростью 110 об/мин перед сбором маточного материала P2 путем центрифугирования при 2000xg в течение 10 мин при 4°C. Вирусные супернатанты P2 выливали и отбрасывали, а осадки клеток P2 использовали для получения P2 BIIС согласно описанному выше протоколу. Протокол получения бакуловируса подтверждали согласно процедуре для P1/P2 BIIС с титрами 2×10^9 БОЕ/мл (2×10^7 клеток/мл $\times 100$ БОЕ/клетка).

Экспрессия полноразмерного STING (WT)

Для создания мембран со STING в течение ночи амплифицировали ВІІС Р1/Р2 путем добавления размороженных ВІІС к клеткам Sf21, посеянным с плотностью $1,0 \times 10^6$ клеток/мл. Этот объем ВІІС, используемый для заражения культуры, рассчитывали, исходя из предполагаемого титра ВІІС 2×10^9 БОЕ/мл для достижения $MOI=10$ в ночной амплификации. После культивирования в течение ночи клетки подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 80-90%). Объем инфицированных клеток Sf21 из ночной амплификации, используемый для заражения больших количеств экспрессирующих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), высевали с плотностью $1,0 \times 10^6$ в (ESF921 SFM, содержащий 5 мкг/мл гентамицина) при $MOI=2,0$, рассчитанной на основе (100 БОЕ/инфицированные клетки Sf21). Клетки оставляли для экспрессии на 48 ч при 27°C перед сбором клеток, осажденных центрифугированием при 3400 xg в течение 10 мин при 4°C. Клетки *T.ni* подсчитывали на ViCell XR для подтверждения того, что инфицирование произошло (размер клетки ≥ 3 мкм больше, чем размер неинфицированных клеток, и жизнеспособность - примерно 80-90%) до сбора урожая.

Получение мембраны с полноразмерным STING (WT)

Реагенты маточного буфера:

- 1) 1 М HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035
- 2) 5 М NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L
- 3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML
- 4) Таблетки с полным набором ингибиторов протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001
- 5) Бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702

Буфер для лизиса [25 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 20 мМ KCl, (бензоназа 1:5000, таблетка с полным набором ингибиторов протеаз/50 мл)] добавляли к осадку осажденных клеток, экспрессирующих полноразмерный STING (WT), полученный выше, из расчета 5 мл буфера для лизиса/г клеточного осадка. Осадок ресуспендировали и гомогенизировали двадцать раз с помощью

гомогенизатора Wheaton Dounce для разрушения клеточной мембраны. Затем гомогенизированный лизат пропускали через микрофлюидизатор Emulsiflex-C5 под давлением, близким к 5000 psi (340,23 атм). Ресуспендированный осадок центрифугировали при 36000 об/мин (100 000xg) в роторе 45Ti ультраскоростной центрифуги в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли. Затем осадок ресуспендировали в промывочном буфере [(25 mM HEPES pH 7,5, 1 mM MgCl₂, 20 mM KCl, 1 M NaCl (таблетка с полным набором ингибиторов протеаз)/50 мл)] в объеме, равном 50 мл осадка/центрифужная пробирка. Затем смесь осадок/промывочный буфер гомогенизировали, используя стеклянный гомогенизатор на льду (20 штрихов), с последующим центрифугированием при 36000 об/мин в течение 45 мин при 4°C. Супернатант удаляли. Этап промывки повторяли еще раз. Полученную мембрану ресуспендировали в 20 mM HEPES, pH 7,5, 500 mM NaCl, 10% глицерин, с ингибиторами протеаз без EDTA (1 таб./50 мл). Концентрацию белка измеряли с помощью анализа Брэдфорда (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), и обогащение белком определяли методом SDS-PAGE и подтверждали вестерн-блот анализом. Ресуспендированные мембраны хранили при -80°C.

Аминокислотная последовательность полноразмерного STING WT [STING (1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8]:

MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTLWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLL
LNGVCSLAEELRHHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRRGALLLSIYFYSLPNAVGPPFTWMLAL
LGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLILPELQARIRTYNQHYN
NLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQ
EPADDSSFSLSQEVLRLRQEEKEEVTVGSLKTSAVPSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFS
GGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLVFGPNNNNNNNN

(SEQ. ID. No. 4)

Последовательность плазмиды с полноразмерным WT STING [STING (1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1]:

GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAAAAATTCCAATTTTAAAAAACGCAGCAA
GAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAAC
AAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGC
GCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAACGTGGTTTCGTGTGC

CAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGT
GTGGGTGAAGTCATGCATCTTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCAACCAAACTGCCAAA
AAATGAAAACCTGTCGACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTG
TAATTATTGAATAATAAAACAATTATAAATGTCAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAA
ACGCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTA
ATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTTCACAT
AACTAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCTTCTCTTTTTTCATTTTTCTCTTCATAAA
AATTAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTGTC
ATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTT
ACAACAGTGCTATTTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAATTTATATAAT
CAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAG
TTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCG
TTAAACAAAAACAGTTCACCTCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTGTTAA
AAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCACAACTGGAAATGTCTATCAATAT
ATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAAAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAA
GTATTTTACTGTTTTCTGTAACAGTTTTGTAAATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCC
ACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCCTGTCCCAGGGGTACAGGGGCCAGAAGGCAGCCTTGGT
TCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGG
TACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGG
CTGAGGAGCTGCGCCACATCCACTCCAGGTACCGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCTG
CCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTC
CCAAATGCGGTGCGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTGGGCCTCTCGCAGGCACTGA
ACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAGGGAA
TTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCA
GAGCTCCAGGCCCGGATTCGAACTTACAATCAGCATTACAACAACCTGCTACGGGGTGCAGTGA
GCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTGGACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGA
CCCCAACATTCGCTTCTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGGTGACCGTGCTGGCATCAAGGAT
CGGTTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTGTCC
TGGAGTACGCCACCCCTTGACAGACTTTGTTTGCCATGTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAG
CCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAACTCTTCTGCCGGACACTTGAGGACATCCTGGCAGAT
GCCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCT
TCTCGCTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGG
CAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCAGTACCTCCACGATGTCCAAGAGCCTGAGCTCCTCATC
AGTGGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCT
TCGAAGCCCAGAAAATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAGGGCCCACACCA
CCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTAACCT

AGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGT
GCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTA
GGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTA
AATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTTTTCCGAACC
GATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTGCCAAATCTTGTAGCAGC
AATCTAGCTTTTGTGATATTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTTCGACGTCGTTCAAAA
TATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACAC
GTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCG
TCGTCCCAACCCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
TATTAATTGTGTGGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTTGGAAATTATTTCT
TGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACG
TTAGAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTTCAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTG
GTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAGG
CGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCCAACACAGTC
GGCACCTCAACTATTGTACTGGTTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGC
GATTTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTGCTCTAAAGGTGCAGCGGGTTG
AGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
GGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAAATTTGTTCTG
GTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGG
TCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAAATATTATAATTGGAATACAAATCG
TAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTTCGCTATCGTTTACCGTGCCGATATTTAACAACCGCT
CAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAA
CAAGCCTTTTCATTTTTACTACAGCATTTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTCGAGGTTTAA
ACGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
CTCAAAGGCGGTAATACGTTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
AAAGGCCAGCAAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCC
GCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACT
ATAAAGATAACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCG
CTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCAGCT
GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGT
TCAGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGAC
TTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGC
TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACC
GCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAG
AAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGAT

TTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTT
 AAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
 CACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGAT
 AACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGC
 TCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTC
 CTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
 GCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACAGCTCGTCCG
 TTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGT
 TGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGT
 GTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGC
 TTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
 GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCAT
 CATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCCG
 ATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGT
 GAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAAT
 ACTCATACTCTTCSTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGA
 TACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTCCGCGCACATTTCCCGAAAAG
 TGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGT
 GACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCSTTTTCGCTTTCTTCCCTTCTTTCTCGCC
 ACGTTCGCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCSTTTAGGGTTCCGATTTAGTG
 CTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCC
 CTGATAGACGGTTTTTTCGCCSTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTTC
 CAAACTGGAACAACACTCAACCSTATCTCGGTCTATCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGA
 TTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAAT
 ATTAACGTTTACAATTTCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTG
 CGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA

(SEQ. ID. No. 5)

Конкретные соединения по изобретению оценивали с помощью описанного выше анализа *in vitro* связывания WT STING. В приведенной ниже таблице представлены биологические данные для этих соединений в виде значений EC₅₀.

Таблица 13: Анализ связывания WT STING с помощью фильтрования через фильтры с ³H-сGAMP

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)
Пример 1	3,5	Пример 139	1,2	Пример 226	27,8
Пример 2	0,7	Пример 141	<1	Пример 227	260,6
Пример 3	574,3	Пример 142	174,8	Пример 228	1005
Пример 4	43,5	Пример 144	4,6	Пример 229	31% Inh @ 20 мкМ
Пример 5	1,5	Пример 145	14	Пример 230	382,4
Пример 6	2,9	Пример 148	1932	Пример 231	540,4
Пример 7	<1	Пример 149	110,8	Пример 232	3283
Пример 8	81,4	Пример 152	5,7	Пример 233	33,8
Пример 9	12,4	Пример 153	6,5	Пример 234	275,2
Пример 10	23,2	Пример 154	60	Пример 235	14,9
Пример 13	0,7	Пример 155	<1	Пример 236	6963
Пример 14	1,4	Пример 156	<1	Пример 237	307,2
Пример 20	1,4	Пример 157	<1	Пример 238	66,3
Пример 21	1,4	Пример 158	40	Пример 239	3,2
Пример 25	16,1	Пример 159	7,1	Пример 240	73,6
Пример 26	3,7	Пример 160	10,3	Пример 241	471,8
Пример 27	10	Пример 161	6,2	Пример 242	1,1
Пример 28	264,9	Пример 162	100,7	Пример 243	26,3
Пример 29	5835	Пример 163	14,3	Пример 247	1,1
Пример 32	25	Пример 164	312,4	Пример 248	31,7
Пример 38	24,9	Пример 165	2,9	Пример 249	<1
Пример 41	505,9	Пример 166	463,2	Пример 250	17,3
Пример 42	219	Пример 167	87,7	Пример 251	<1
Пример 43	1015	Пример 168	8,6	Пример 252	768,4
Пример 44	1363	Пример 169	186,6	Пример 253	54,5
Пример 45	104,8	Пример 170	25,5	Пример 254	39,7
Пример 46	337	Пример 171	18,7	Пример 255	301,9
Пример 47	444,1	Пример 172	105,9	Пример 256	93,5
Пример 51	995,8	Пример 176	16,2	Пример 257	135,9
Пример 61	378,7	Пример 177	7,9	Пример 258	5

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)
Пример 62	2,6	Пример 178	37,4	Пример 259	1,5
Пример 63	68,8	Пример 179	111,7	Пример 260	7,2
Пример 64	61,6	Пример 180	832,1	Пример 261	21,8
Пример 65	249,6	Пример 181	459,2	Пример 262	57,3
Пример 70	19,4	Пример 182	3276	Пример 263	4,8
Пример 71	4,4	Пример 183	3180	Пример 264	177,5
Пример 72	<1	Пример 184	<1	Пример 265	5473
Пример 81	3,1	Пример 185	201,1	Пример 266	1,9
Пример 82	14,6	Пример 186	30,2	Пример 267	6267
Пример 84	6,3	Пример 187	6,5	Пример 268	77
Пример 86	2	Пример 188	47,6	Пример 269	4837
Пример 89	<1	Пример 189	423,9	Пример 270	4383
Пример 90	4,4	Пример 190	408,7	Пример 271	12,8
Пример 93	1,9	Пример 191	281,2	Пример 272	749,6
Пример 94	523,8	Пример 192	3867	Пример 273	216,4
Пример 95	64	Пример 193	190,5	Пример 274	2,3
Пример 96	57,8	Пример 194	159,2	Пример 275	21,8
Пример 97	0,4	Пример 195	1855	Пример 276	321,5
Пример 98	151,7	Пример 196	1033	Пример 277	28,7
Пример 99	1,8	Пример 197	1,2	Пример 278	477,9
Пример 100	552	Пример 198	19,1	Пример 279	1235
Пример 101	74,4	Пример 199	72	Пример 280	1186
Пример 84	6,3	Пример 200	15	Пример 281	2485
Пример 86	2	Пример 201	649,5	Пример 282	12190
Пример 102	1	Пример 202	813,5	Пример 283	17,2
Пример 103	<1	Пример 203	7,3	Пример 284	128,3
Пример 104	11,6	Пример 204	1233	Пример 285	277,1
Пример 105	3,9	Пример 205	42,7	Пример 286	4010
Пример 106	<1	Пример 206	259,7	Пример 287	80,2
Пример 107	17,9	Пример 207	1,4	Пример 288	24,9
Пример 108	1784	Пример 208	23,3	Пример 289	5,3

Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)	Соединение	EC ₅₀ (нМ)
Пример 109	1393	Пример 209	9,5	Пример 308	3,3
Пример 110	141,4	Пример 210	28,5	Пример 323	3,7
Пример 111	155,1	Пример 211	1045	Пример 324	10,7
Пример 112	1279	Пример 212	11,8	Пример 325	866,1
Пример 113	44,2	Пример 213	135	Пример 326	89,7
Пример 114	3,3	Пример 214	2,1	Пример 327	14
Пример 115	67,9	Пример 215	33,1	Пример 328	74,4
Пример 116	1624	Пример 216	3,4	Пример 329	31,7
Пример 117	1,7	Пример 217	66,2	Пример 330	204
Пример 118	1,6	Пример 218	13,8	Пример 331	182,9
Пример 119	40	Пример 219	530,5	Пример 334	110,5
Пример 120	393,7	Пример 220	29% Inh @ 20 мкМ	Пример 335	5,2
Пример 122	179,2	Пример 221	<1	Пример 336	422,2
Пример 124	4	Пример 222	60	Пример 337	29,2
Пример 126	447,4	Пример 223	302,5	Пример 338	441,7
Пример 128	19,5	Пример 224	37,4		
Пример 129	973,3	Пример 225	779,3		

Пример 351: Секреция IFN- β в культуре клеток THP1 (5 часов)

Способность соединений стимулировать секрецию интерферона-бета в клетках THP1 измеряли с помощью набора IFN- β AlphaLISA человека (Perkin Elmer, кат. № AL265F). Основной протокол был следующим:

Для переноса 120 нл соединения, растворенного в DMSO, в лунки пустого стерильного 384-луночного микропланшета (Corning, кат. № 3712) использовали акустический диспенсер Labcyte Echo 550. Клетки THP1 (American Type Culture Collection, кат. № TIB202), предварительно замороженные в восстановительной среде (Life Technologies, № 12648-010), оттаивали и сразу разбавляли в 10 раз в аналитической среде при 37°C (RPMI 1640+L-Глутамин и фенол-красный, Life Technologies, № 11875-085, 0,5% инактивированная нагреванием фетальная бычья сыворотка, Sigma

Aldrich, кат. № F4135, 1 мМ пируват натрия, Life Technologies, № 11360-070; 1х заменимых аминокислот, Life Technologies, № 11140-050). Жизнеспособность и количество клеток определяли с помощью счетчика клеток Beckman Coulter V-Cell XR. Суспензию клеток центрифугировали при 200×g в течение 5 мин при RT. Клетки ресуспендировали до плотности $0,8 \times 10^6$ /мл в аналитической среде при 37°C. Жидкости переносили с помощью либо многоканальной пипетки Matrix, либо автоматизированной платформы для обработки жидкостей Agilent Bravo.

Анализ начинали с внесения 40 мкл предварительно приготовленной клеточной суспензии в содержащие соединения лунки планшета. Через 5 часов инкубации при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ планшет с клетками и соединениями центрифугировали при 200×g в течение 5 мин при RT. Из каждой лунки по 5 мкл супернатанта переносили в соответствующие лунки белой 384-луночной планшеты (Perkin Elmer, кат. № 6005620). К этим содержащим супернатант лункам добавляли 10 мкл 5× гранул акцептора анти-аналита (50 мкг/мл AlphaLISA HiBlock Buffer), и инкубировали в течение 30 мин при RT при встряхивании на орбитальном настольном шейкере. В каждую лунку добавляли по 10 мкл 5× анти-аналита для биотинилированного антитела (5 нМ в буфере AlphaLISA HiBlock) и инкубировали на орбитальном настольном шейкере в течение 60 мин при RT или в течение ночи при 4°C. В каждую лунку добавляли по 25 мкл 2х микросфер SA-Donor (80 мкг/мл в буфере AlphaLISA HiBlock) и инкубировали в течение 30-45 мин при RT в темноте при встряхивании на орбитальной настольном шейкере. Затем планшет считывали на Perkin Elmer Envision ($\lambda_{ex}=680$ нм, $\lambda_{em}=570$ нм). Выраженный в процентах эффект сигнала AlphaLISA для каждой концентрации соединения рассчитывали, исходя из 30 мкМ cGAMP положительных контролей и 0,3% DMSO отрицательных контролей. График зависимости выраженного в процентах эффекта от log концентрации соединений аппроксимировали с помощью 4-параметрического уравнения эффекта дозы для вычисления значений EC₅₀. Тестируемые соединения

оценивали для концентраций 30000, 10000, 3333, 1111, 370,4, 123,4, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ с 0,3% остаточным DMSO. Контрольное соединение, cGAMP, оценивали для концентраций 100000, 33333, 11111, 3704, 1235, 412, 137, 46 и 15 нМ с 0,3% остаточным DMSO.

Соединения по настоящему изобретению оценивали в отношении секреции IFN- β в культуре клеток THP1, как описано выше. В приведенной ниже таблице представлены биологические данные для этих соединений в виде активации, выраженной в процентах, относительно 2'3'-cGAMP с концентрацией 30 мкМ.

Таблица 14: Секреция IFN- β в культуре клеток THP1 culture (5 часов)

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-cGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-cGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-cGAMP
Пример 1	154	Пример 117	211	Пример 233	254
Пример 2	148	Пример 118	174	Пример 234	75
Пример 3	149	Пример 119	151	Пример 235	262
Пример 4	171	Пример 120	72	Пример 236	5
Пример 5	152	Пример 121	108	Пример 237	222
Пример 6	114	Пример 122	75	Пример 238	183
Пример 7	112	Пример 123	128	Пример 239	164
Пример 8	98	Пример 124	128	Пример 240	141
Пример 9	143	Пример	138	Пример	300

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
		125		241	
Пример 10	126	Пример 126	167	Пример 242	156
Пример 11	169	Пример 127	145	Пример 243	165
Пример 12	89	Пример 128	146	Пример 244	96
Пример 13	39	Пример 129	33	Пример 245	234
Пример 14	139	Пример 130	215	Пример 246	217
Пример 15	39	Пример 131	238	Пример 247	166
Пример 16	57	Пример 132	150	Пример 248	42
Пример 17	81	Пример 133	117	Пример 249	106
Пример 18	74	Пример 134	138	Пример 250	6
Пример 19	49	Пример 135	43	Пример 251	175
Пример 20	159	Пример 136	131	Пример 252	23
Пример 21	142	Пример 137	124	Пример 253	73
Пример 22	109	Пример 138	51	Пример 254	131
Пример 23	125	Пример 139	110	Пример 255	49
Пример 24	90	Пример	96	Пример	149

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
		140		256	
Пример 25	145	Пример 141	111	Пример 257	8
Пример 26	150	Пример 142	111	Пример 258	120
Пример 27	164	Пример 143	157	Пример 259	91
Пример 28	60	Пример 144	114	Пример 260	113
Пример 29	25	Пример 145	141	Пример 261	90
Пример 30	131	Пример 146	59	Пример 262	108
Пример 31	100	Пример 147	146	Пример 263	114
Пример 32	125	Пример 148	13	Пример 264	123
Пример 33	200	Пример 149	8	Пример 265	25
Пример 34	125	Пример 150	89	Пример 266	168
Пример 35	51	Пример 151	57	Пример 267	5
Пример 36	120	Пример 152	16	Пример 268	181
Пример 37	57	Пример 153	234	Пример 269	109
Пример 38	123	Пример 154	198	Пример 270	235
Пример 39	74	Пример	139	Пример	229

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
		155		271	
Пример 40	77	Пример 156	119	Пример 272	44
Пример 41	8	Пример 157	151	Пример 273	85
Пример 42	101	Пример 158	123	Пример 274	124
Пример 43	130	Пример 159	140	Пример 275	157
Пример 44	135	Пример 160	12	Пример 276	45
Пример 45	161	Пример 161	130	Пример 277	174
Пример 46	143	Пример 162	116	Пример 278	68
Пример 47	141	Пример 163	127	Пример 279	160
Пример 48	104	Пример 164	41	Пример 280	191
Пример 49	74	Пример 165	245	Пример 281	8
Пример 50	85	Пример 166	143	Пример 282	39
Пример 51	36	Пример 167	278	Пример 283	288
Пример 52	143	Пример 168	164	Пример 284	260
Пример 53	127	Пример 169	117	Пример 285	195
Пример 54	83	Пример	134	Пример	16

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
		170		286	
Пример 55	83	Пример 171	142	Пример 287	202
Пример 56	64	Пример 172	26	Пример 288	153
Пример 57	7	Пример 173	142	Пример 289	58
Пример 58	92	Пример 174	5	Пример 290	90
Пример 59	76	Пример 175	120	Пример 291	98
Пример 60	12	Пример 176	114	Пример 292	114
Пример 61	34	Пример 177	180	Пример 293	86
Пример 62	68	Пример 178	111	Пример 294	84
Пример 63	83	Пример 179	66	Пример 295	70
Пример 64	93	Пример 180	143	Пример 296	92
Пример 65	87	Пример 181	178	Пример 297	176
Пример 66	54	Пример 182	47	Пример 298	121
Пример 67	111	Пример 183	23	Пример 299	5
Пример 68	72	Пример 184	108	Пример 300	86
Пример 69	31	Пример	61	Пример	107

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
		185		301	
Пример 70	100	Пример 186	179	Пример 302	103
Пример 71	113	Пример 187	134	Пример 303	106
Пример 72	102	Пример 188	251	Пример 304	104
Пример 73	5	Пример 189	93	Пример 305	50
Пример 74	57	Пример 190	200	Пример 306	153
Пример 75	96	Пример 191	516	Пример 307	174
Пример 76	39	Пример 192	50	Пример 308	132
Пример 77	39	Пример 193	399	Пример 309	232
Пример 78	162	Пример 194	258	Пример 310	117
Пример 79	145	Пример 195	61	Пример 311	9
Пример 80	234	Пример 196	14	Пример 312	90
Пример 81	138	Пример 197	237	Пример 313	117
Пример 82	111	Пример 198	205	Пример 314	143
Пример 83	133	Пример 199	139	Пример 315	92
Пример 84	128	Пример	219	Пример	12

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
		200		316	
Пример 85	154	Пример 201	222	Пример 317	107
Пример 86	137	Пример 202	171	Пример 318	150
Пример 87	99	Пример 203	194	Пример 319	143
Пример 88	54	Пример 204	101	Пример 320	115
Пример 89	119	Пример 205	132	Пример 321	36
Пример 90	117	Пример 206	166	Пример 322	41
Пример 91	106	Пример 207	189	Пример 323	92
Пример 92	62	Пример 208	163	Пример 324	99
Пример 93	155	Пример 209	170	Пример 325	10
Пример 94	138	Пример 210	178	Пример 326	34
Пример 95	118	Пример 211	114	Пример 327	126
Пример 96	67	Пример 212	285	Пример 328	99
Пример 97	113	Пример 213	255	Пример 329	105
Пример 98	54	Пример 214	224	Пример 330	67
Пример 99	135	Пример	277	Пример	116

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-cGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-cGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-cGAMP
		215		331	
Пример 100	35	Пример 216	170	Пример 332	113
Пример 101	129	Пример 217	70	Пример 333	10
Пример 102	132	Пример 218	152	Пример 334	66
Пример 103	114	Пример 219	142	Пример 335	60
Пример 104	154	Пример 220	6	Пример 336	85
Пример 105	137	Пример 221	405	Пример 337	204
Пример 106	208	Пример 222	171	Пример 338	219
Пример 107	171	Пример 223	11	Пример 339	175
Пример 108	15	Пример 224	288	Пример 340	306
Пример 109	151	Пример 225	467	Пример 341	7
Пример 110	181	Пример 226	439	Пример 342	23
Пример 111	200	Пример 227	290	Пример 343	255
Пример 112	33	Пример 228	6	Пример 344	337
Пример 113	154	Пример 229	6	Пример 345	144
Пример	163	Пример	116	Пример	182

Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP	Соединение	% Эффект при 30 мкМ относительно 2'3'-сGAMP
114		230		346	
Пример 115	177	Пример 231	189	Пример 347	225
Пример 116	149	Пример 232	21	Пример 348	8

Следует иметь в виду, что любые из рассмотренных выше, а также другие признаки и функции или их альтернативы могут быть при желании объединены во множестве других различных системах или приложениях. Также следует иметь в виду, что специалистами в данной области техники могут быть получены различные непредвиденные или непредусмотренные в настоящем описании альтернативы, модификации, изменения или улучшения, которые также следует рассматривать, как входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> МЕРК ШАРП & ДОУМ КОРП.
 <120> ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИНУКЛЕОТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ STING
 <130> 24164
 <150> 62/204,677
 <151> 2015-08-13
 <150> 62/268,723
 <151> 2015-12-17
 <150> 62/356,125
 <151> 2016-06-29
 <160> 5
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 475
 <212> протеин
 <213> НЕИЗВЕСТНЫЙ
 <220>
 <223> фермент cGAS
 <400> 1

Met Ala His His His His His His Gly Ser Asp Ser Glu Val Asn Gln
 1 5 10 15

Glu Ala Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Thr His Ile
 20 25 30

Asn Leu Lys Val Ser Asp Gly Ser Ser Glu Ile Phe Phe Lys Ile Lys
 35 40 45

Lys Thr Thr Pro Leu Arg Arg Leu Met Glu Ala Phe Ala Lys Arg Gln
 50 55 60

Gly Lys Glu Met Asp Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Asp Gly Ile Glu Ile
 65 70 75 80

Gln Ala Asp Gln Thr Pro Glu Asp Leu Asp Met Glu Asp Asn Asp Ile
 85 90 95

Ile Glu Ala His Arg Glu Gln Ile Gly Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
 100 105 110

Gly Gly Ala Ser Lys Leu Arg Ala Val Leu Glu Lys Leu Lys Leu Ser
 115 120 125

Arg Asp Asp Ile Ser Thr Ala Ala Gly Met Val Lys Gly Val Val Asp

130

135

140

His Leu Leu Leu Arg Leu Lys Cys Asp Ser Ala Phe Arg Gly Val Gly
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Thr Gly Ser Tyr Tyr Glu His Val Lys Ile Ser Ala Pro
 165 170 175

Asn Glu Phe Asp Val Met Phe Lys Leu Glu Val Pro Arg Ile Gln Leu
 180 185 190

Glu Glu Tyr Ser Asn Thr Arg Ala Tyr Tyr Phe Val Lys Phe Lys Arg
 195 200 205

Asn Pro Lys Glu Asn Pro Leu Ser Gln Phe Leu Glu Gly Glu Ile Leu
 210 215 220

Ser Ala Ser Lys Met Leu Ser Lys Phe Arg Lys Ile Ile Lys Glu Glu
 225 230 235 240

Ile Asn Asp Ile Lys Asp Thr Asp Val Ile Met Lys Arg Lys Arg Gly
 245 250 255

Gly Ser Pro Ala Val Thr Leu Leu Ile Ser Glu Lys Ile Ser Val Asp
 260 265 270

Ile Thr Leu Ala Leu Glu Ser Lys Ser Ser Trp Pro Ala Ser Thr Gln
 275 280 285

Glu Gly Leu Arg Ile Gln Asn Trp Leu Ser Ala Lys Val Arg Lys Gln
 290 295 300

Leu Arg Leu Lys Pro Phe Tyr Leu Val Pro Lys His Ala Lys Glu Gly
 305 310 315 320

Asn Gly Phe Gln Glu Glu Thr Trp Arg Leu Ser Phe Ser His Ile Glu
 325 330 335

Lys Glu Ile Leu Asn Asn His Gly Lys Ser Lys Thr Cys Cys Glu Asn
 340 345 350

Lys Glu Glu Lys Cys Cys Arg Lys Asp Cys Leu Lys Leu Met Lys Tyr
 355 360 365

Leu Leu Glu Gln Leu Lys Glu Arg Phe Lys Asp Lys Lys His Leu Asp
 370 375 380

Lys Phe Ser Ser Tyr His Val Lys Thr Ala Phe Phe His Val Cys Thr

Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala
145 150 155 160

Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln
165 170 175

Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly
180 185 190

Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val
195 200 205

Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys
210 215 220

Leu Pro Gln Gln Thr Ala Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr
225 230 235 240

Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr
245 250 255

Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser
260 265 270

Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala
275 280 285

Lys Leu Phe Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu
290 295 300

Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu
325 330 335

Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro
340 345 350

Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met
355 360 365

Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn
370 375 380

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His His
405 410

<210> 3
<211> 6482
<212> ДНК
<213> Homo Sapien

<400> 3
ggaacggctc cgcccactat taatgaaatt aaaaattcca attttaaaaa acgcagcaag 60
agaaacattt gtatgaaaga atgcgtagaa ggaaagaaaa atgtcgtcga catgctgaac 120
aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaatattga acgatttgaa agaaaacaat 180
gtaccgcgcg gcggtatgta caggaagagg tttatactaa actgttacat tgcaaacgtg 240
gtttcgtgtg ccaagtgtga aaaccgatgt ttaatcaagg ctctgacgca tttctacaac 300
cacgactcca agtgtgtggg tgaagtcatg catcttttaa tcaaatecca agatgtgtat 360
aaaccaccaa actgcaaaa aatgaaaact gtcgacaagc tctgtccggt tgctggcaac 420
tgcaagggtc tcaatcctat ttgtaattat tgaataataa aacaattata aatgctaaat 480
ttgtttttta ttaacgatac aaaccaaagc caacaagaac atttgtagta ttatctataa 540
ttgaaaacgc gtagttataa tcgctgaggt aatattttaa atcattttca aatgattcac 600
agttaatttg cgacaatata attttatttt cacataaact agacgccttg tcgtcttctt 660
cttcgtattc cttctctttt tcatttttct cttcataaaa attaacatag ttattatcgt 720
atccatata gtatctatcg tatagagtaa attttttggt gtcataaata tatatgtctt 780
ttttaatggg gtgtatagta ccgctgcgca tagtttttct gtaatttaca acagtgtat 840
tttctggtag ttcttcggag tgtgttgctt taattattaa atttatataa tcaatgaatt 900
tgggatcgtc ggttttgtac aatatgttgc cggcatagta cgcagcttct tctagttcaa 960
ttacaccatt ttttagcagc accggattaa cataacttct caaaatggtg tacgaaccgt 1020
taaacaacaaa cagttcacct cccttttcta tactattgtc tgcgagcagt tgtttgttgt 1080
taaaaataac agccattgta atgagacgca caaactaata tcacaaactg gaaatgtcta 1140
tcaatatata gttgctgatc agatctgatc atggagataa ttaaaatgat aaccatctcg 1200
caaataaata agtattttac tgttttcgta acagttttgt aataaaaaaa cctataaata 1260
taggatccat gcccactcc agcctgcac ccatccccc gtgtcccagg ggtcacgggg 1320
cccagaaggc agccttggtt ctgctgagtg cctgcctggt gaccctttgg gggctaggag 1380
agccaccaga gcacactctc cggtagctgg tgctccacct agcctccctg cagctgggac 1440
tgctgttaaa cggggctctg agcctggctg aggagctgca ccacatccac tccaggtacc 1500
ggggcagcta ctggaggact gtgcgggcct gcctgggctg cccctccgc cgtggggccc 1560

tgttgctgct	gtccatctat	ttctactact	ccctcccaaa	tgcggtcggc	ccgcccttca	1620
cttgatgct	tgccctcctg	ggcctctcgc	aggcactgaa	catcctcctg	ggcctcaagg	1680
gcctggcccc	agctgagatc	tctgcagtgt	gtgaaaaagg	gaatttcaac	gtggccccatg	1740
ggctggcatg	gtcatattac	atcggatata	tgcggctgat	cctgccagag	ctccaggccc	1800
ggattcgaac	ttacaatcag	cattacaaca	acctgctacg	gggtgcagtg	agccagcggc	1860
tgtatattct	cctcccattg	gactgtgggg	tgctgataa	cctgagtatg	gctgacccca	1920
acattcgctt	cctggataaa	ctgccccagc	agaccgctga	ccgtgctggc	atcaaggatc	1980
gggtttacag	caacagcatc	tatgagcttc	tggagaacgg	gcagcgggcg	ggcacctgtg	2040
tcttgagta	cgccaccccc	ttgcagactt	tgtttgccat	gtcacaatac	agtcaagctg	2100
gctttagccg	ggaggatagg	cttgagcagg	ccaaactctt	ctgccagaca	cttgaggaca	2160
tcttggcaga	tgcccctgag	tctcagaaca	actgccgctt	cattgcctac	caggaacctg	2220
cagatgacag	cagcttctcg	ctgtcccagg	aggttctccg	gcacctgcgg	caggaggaaa	2280
aggaagaggt	tactgtgggc	agcttgaaga	cctcagcggg	gcccagtacc	tccacgatgt	2340
ccaagagcc	tgagctcctc	atcagtggaa	tggaaaagcc	cctccctctc	cgcacggatt	2400
tctctggcgg	tgccctgaac	gacatcttcg	aagcccagaa	aatcgaatgg	catgaaggca	2460
gcctggaagt	gctgttccag	ggcccacacc	accatcatca	ccatcaccat	taatgagcgg	2520
ccgcactcga	gcaccaccac	caccaccact	aacctaggta	gctgagcgcg	tgcaagctga	2580
tccgggttat	tagtacatth	attaagcgc	agattctgtg	cgttgttgat	ttacagacaa	2640
ttgttgtag	tattttaata	attcattaaa	tttataatct	ttaggggtgg	atgttagagc	2700
gaaaatcaaa	tgattttcag	cgtctttata	tctgaattta	aatattaaat	cctcaataga	2760
tttgtaaaat	aggtttcgat	tagtttcaaa	caagggttgt	ttttccgaac	cgatggctgg	2820
actatcta	ggattttcgc	tcaacgccac	aaaacttgcc	aatccttgta	gcagcaatct	2880
agctttgtcg	atattcgth	gtgttttgth	ttgtaataaa	ggttcgacgt	cgttcaaaa	2940
attatgcgct	tttgatth	tttcatcact	gtcgttagtg	tacaattgac	tcgacgtaaa	3000
cacgttaaat	agagcttgg	catatthaac	atcgggcgtg	ttagctth	taggccgatt	3060
atcgtcgtcg	tccaaccct	cgtcgttaga	agttgcttcc	gaagacgatt	ttgccatagc	3120
cacacgacgc	ctattaattg	gtcggctaa	cacgtccgcg	atcaaatttg	tagttgagct	3180
ttttggaatt	atthctgatt	gcgggcgth	ttgggcgggt	ttcaatctaa	ctgtgccccg	3240
ttttaattca	gacaacacgt	tagaaagcga	tggtgcaggc	ggtggttaaca	tttcagacgg	3300
caaatctact	aatggcggcg	gtggtggagc	tgatgataaa	tctaccatcg	gtggaggcgc	3360
aggcggggct	ggcggcggag	gcggaggcgg	agggtggtggc	ggtgatgcag	acggcggth	3420
aggctcaaat	gtctctth	gcaacacag	cggcacctca	actattgtac	tggtthcggg	3480

cgccgttttt	ggtttgaccg	gtctgagacg	agtgcgattt	ttttcgtttc	taatagcttc	3540
caacaattgt	tgtctgtcgt	ctaaaggtgc	agcgggttga	ggttccgtcg	gcattggtgg	3600
agcgggcggc	aattcagaca	tcgatggtgg	tggtggtggt	ggaggcgctg	gaatgttagg	3660
cacgggagaa	ggtggtggcg	gcggtgccgc	cggtataatt	tgttctggtt	tagtttgttc	3720
gcgcacgatt	gtgggcaccg	gcgcaggcgc	cgctggctgc	acaacggaag	gtcgtctgct	3780
tcgaggcagc	gcttgggggtg	gtggcaattc	aatattataa	ttggaataca	aatcgtaaaa	3840
atctgctata	agcattgtaa	tttcgctatc	gtttaccgtg	ccgatattta	acaaccgctc	3900
aatgtaagca	attgtattgt	aaagagattg	tctcaagctc	ggatcgatcc	cgcacgccga	3960
taacaagcct	tttcattttt	actacagcat	tgtagtggcg	agacacttcg	ctgtcgtcga	4020
ggtttaaacg	cttctcgtct	cactgactcg	ctgcgctcgg	tcgttcggct	gcggcgagcg	4080
gtatcagctc	actcaaaggc	ggtaatacgg	ttatccacag	aatcagggga	taacgcagga	4140
aagaacatgt	gagcaaaagg	ccagcaaaag	gccaggaacc	gtaaaaaggc	cgcgttgctg	4200
gcgtttttcc	ataggctccg	ccccctgac	gagcatcaca	aaaatcgacg	ctcaagtcag	4260
aggtggcgaa	acccgacagg	actataaaga	taccaggcgt	ttccccctgg	aagctccctc	4320
gtgcgctctc	ctgttccgac	cctgccgctt	accggatacc	tgtccgcctt	tctcccttcg	4380
ggaagcgtgg	cgctttctca	tagctcacgc	tgtaggtatc	tcagttcggg	gtaggtcgtt	4440
cgctccaagc	tgggctgtgt	gcacgaacc	cccgttcagc	ccgaccgctg	cgccttatcc	4500
ggtaactatc	gtcttgagtc	caaccgggta	agacacgact	tatcgccact	ggcagcagcc	4560
actggtaaca	ggattagcag	agcgaggtat	gtaggcgggtg	ctacagagtt	cttgaagtgg	4620
tggcctaact	acggctacac	tagaaggaca	gtatttggtg	tctgcgctct	gctgaagcca	4680
gttaccttcg	gaaaaagagt	tggtagctct	tgatccggca	aacaaaccac	cgctggtagc	4740
ggtggttttt	ttgtttgcaa	gcagcagatt	acgcgcagaa	aaaaaggatc	tcaagaagat	4800
cctttgatct	tttctacggg	gtctgacgct	cagtggaacg	aaaactcacg	ttaagggatt	4860
ttggtcatga	gattatcaaa	aaggatcttc	acctagatcc	ttttaaatta	aaaatgaagt	4920
tttaaataca	tctaaagtat	atatgagtaa	acttggctctg	acagttacca	atgcttaatc	4980
agtgaggcac	ctatctcagc	gatctgtcta	tttcgttcat	ccatagttgc	ctgactcccc	5040
gtcgtgtaga	taactacgat	acgggagggc	ttaccatctg	gccccagtgc	tgcaatgata	5100
ccgcgagacc	cacgctcacc	ggctccagat	ttatcagcaa	taaaccagcc	agccggaagg	5160
gccgagcgca	gaagtgttcc	tgcaacttta	tccgcctcca	tccagtctat	taattgttgc	5220
cgggaagcta	gagtaagtag	ttcgccagtt	aatagtttgc	gcaacgttgt	tgccattgct	5280
acaggcatcg	tggtgtcacg	ctcgtcgttt	ggtatggctt	cattcagctc	cggttcccaa	5340
cgatcaaggc	gagttacatg	atcccccatg	ttgtgcaaaa	aagcgggttag	ctccttcggg	5400

cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca 5460
ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac 5520
tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgta 5580
atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaag tgctcatcat tggaaaacgt 5640
tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc 5700
actcgtgcac ccaactgac ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca 5760
aaaacaggaa ggcaaatgc cgcaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata 5820
ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttacc agggttattg tctcatgagc 5880
ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc 5940
cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtgggtggt 6000
acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc 6060
ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtaag ctctaaatcg ggggctcct 6120
ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga ttaggggtgat 6180
ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc 6240
acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc 6300
tattcctttg atttataagg gattttgccc atttcggcct attgggttaa aatgagctg 6360
atthaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat ttcccattcg 6420
ccattcaggc tgcgcaactg ttgggaaggg cgatcgggtgc gggcctcttc gctattacgc 6480
ca 6482

<210> 4
<211> 414
<212> протеин
<213> Homo Sapien

<400> 4

Met Pro His Ser Ser Leu His Pro Ser Ile Pro Cys Pro Arg Gly His
1 5 10 15

Gly Ala Gln Lys Ala Ala Leu Val Leu Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr
20 25 30

Leu Trp Gly Leu Gly Glu Pro Pro Glu His Thr Leu Arg Tyr Leu Val
35 40 45

Leu His Leu Ala Ser Leu Gln Leu Gly Leu Leu Leu Asn Gly Val Cys
50 55 60

Ser Leu Ala Glu Glu Leu Arg His Ile His Ser Arg Tyr Arg Gly Ser
65 70 75 80

Tyr Trp Arg Thr Val Arg Ala Cys Leu Gly Cys Pro Leu Arg Arg Gly
 85 90 95

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Leu Pro Asn Ala
 100 105 110

Val Gly Pro Pro Phe Thr Trp Met Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Gln
 115 120 125

Ala Leu Asn Ile Leu Leu Gly Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Glu Ile
 130 135 140

Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala
 145 150 155 160

Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln
 165 170 175

Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly
 180 185 190

Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val
 195 200 205

Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys
 210 215 220

Leu Pro Gln Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr
 225 230 235 240

Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr
 245 250 255

Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser
 260 265 270

Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala
 275 280 285

Lys Leu Phe Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu
 290 295 300

Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
 305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu
 325 330 335

Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro
340 345 350

Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met
355 360 365

Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn
370 375 380

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His
405 410

<210> 5
<211> 6482
<212> ДНК
<213> Homo Sapien

<400> 5
ggaacggctc cgcccactat taatgaaatt aaaaattcca attttaaaaa acgcagcaag 60
agaaacattt gtatgaaaga atgcgtagaa ggaagaaaa atgtcgtcga catgctgaac 120
aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaatattga acgatttgaa agaaaacaat 180
gtaccgcgcg gcggtatgta caggaagagg tttatactaa actgttacat tgcaaacgtg 240
gtttcgtgtg ccaagtgtga aaaccgatgt ttaatcaagg ctctgacgca tttctacaac 300
cacgactcca agtgtgtggg tgaagtcatg catcttttaa tcaaatccca agatgtgtat 360
aaaccaccaa actgccaaaa aatgaaaact gtcgacaagc tctgtccggt tgctggcaac 420
tgcaagggtc tcaatcctat ttgtaattat tgaataataa aacaattata aatgtcaaat 480
ttgtttttta ttaacgatac aaaccaaacy caacaagaac atttgtagta ttatctataa 540
ttgaaaacgc gtagttataa tcgctgaggt aatattttaa atcattttca aatgattcac 600
agttaatttg cgacaatata attttatttt cacataaact agacgccttg tcgtcttctt 660
cttcgtattc cttctctttt tcatttttct cttcataaaa attaacatag ttattatcgt 720
atccatata gtatctatcg tatagagtaa attttttggt gtcataaata tatatgtctt 780
ttttaatggg gtgtatagta ccgctgca tagtttttct gtaatttaca acagtgtat 840
tttctggtag ttcttcggag tgtgttgctt taattattaa atttatataa tcaatgaatt 900
tgggatcgtc ggttttgtac aatatgttgc cggcatagta cgcagcttct tctagttcaa 960
ttacaccatt ttttagcagc accggattaa cataactttc caaaatggtg tacgaaccgt 1020
taaacaaaaa cagttcacct cccttttcta tactattgtc tgcgagcagt tgtttggtgt 1080

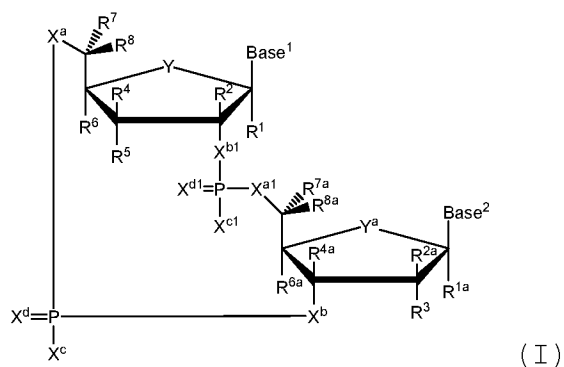
taaaaataac	agccattgta	atgagacgca	caaactaata	tcacaaaactg	gaaatgtcta	1140
tcaatatata	gttgctgatac	agatctgatac	atggagataa	ttaaaatgat	aaccatctcg	1200
caaataaata	agtatttttac	tgtttttcgta	acagttttgt	aataaaaaaa	cctataaata	1260
taggatccat	gccccactcc	agcctgcatac	catccatccc	gtgtcccagg	ggtcacgggg	1320
cccagaaggc	agccttggtt	ctgctgagtg	cctgcctggt	gaccctttgg	gggctaggag	1380
agccaccaga	gcacactctc	cggtagctgg	tgctccacct	agcctccctg	cagctgggac	1440
tgctgttaaa	cggggctctgc	agcctggctg	aggagctgcg	ccacatccac	tccaggtacc	1500
ggggcagcta	ctggaggact	gtgcgggcct	gcctgggctg	ccccctccgc	cgtggggccc	1560
tgttgctgct	gtccatctat	ttctactact	ccctcccaa	tgcggtcggc	ccgccttca	1620
cttggatgct	tgccctcctg	ggcctctcgc	aggcactgaa	catcctcctg	ggcctcaagg	1680
gcctggcccc	agctgagatac	tctgcagtgt	gtgaaaaagg	gaatttcaac	gtggcccatg	1740
ggctggcatg	gtcatattac	atcgatatac	tgcggtctgat	cctgccagag	ctccaggccc	1800
ggattcgaac	ttacaatcag	cattacaaca	acctgctacg	gggtgcagtg	agccagcggc	1860
tgtatattct	cctcccattg	gactgtgggg	tgcttgataa	cctgagtatg	gctgacccca	1920
acattcgctt	cctggataaa	ctgccccagc	agaccgggtga	ccgtgctggc	atcaaggatac	1980
gggtttacag	caacagcatac	tatgagcttc	tggagaacgg	gcagcggggc	ggcacctgtg	2040
tcttgagata	cgccaccccc	ttgcagactt	tgtttgcat	gtcacaatac	agtcaagctg	2100
gctttagccg	ggaggatagg	cttgagcagg	ccaaactctt	ctgccggaca	cttgaggaca	2160
tcttggcaga	tgccccctgag	tctcagaaca	actgccgcct	cattgcctac	caggaacctg	2220
cagatgacag	cagcttctcg	ctgtcccagg	aggttctccg	gcacctgcgg	caggaggaaa	2280
aggaagaggt	tactgtgggc	agcttgaaga	cctcagcggg	gcccagtacc	tccacgatgt	2340
ccaagagcc	tgagctcctc	atcagtggaa	tggaaaagcc	cctccctctc	cgcacggatt	2400
tctctggcgg	tggcctgaac	gacatcttcg	aagcccagaa	aatcgaatgg	catgaaggca	2460
gcctggaagt	gctgtttccag	ggccccacac	accatcatca	ccatcacct	taatgagcgg	2520
ccgcactcga	gcaccaccac	caccaccact	aacctaggta	gctgagcgc	tgcaagctga	2580
tccgggttat	tagtacattt	attaagcgt	agattctgtg	cgttgttgat	ttacagacaa	2640
ttgttgtagc	tattttaata	attcattaaa	tttataatct	ttaggggtgg	atgttagagc	2700
gaaaatcaaa	tgattttcag	cgtctttata	tctgaattta	aatattaaat	cctcaataga	2760
tttgtaaaat	aggtttcgat	tagtttcaaa	caagggttgt	ttttccgaac	cgatggctgg	2820
actatcta	ggattttcgc	tcaacgccac	aaaacttgcc	aaatcttgta	gcagcaatct	2880
agctttgtcg	atattcgttt	gtgttttgtt	ttgtaataaa	ggttcgcagc	cgttcaaaa	2940
attatgcgct	tttgtatttc	tttcatcact	gtcgttagtg	tacaattgac	tcgacgtaaa	3000

cacgttaa	at	agagctt	gga	catattta	aac	atcggg	cgtg	ttagcttt	at	taggcc	gatt	3060				
atcgte	g	tcccaac	cct	cgtcgtt	aga	agttg	ccttc	gaagac	gatt	ttgccat	agc	3120				
cacacg	acgc	ctatta	aattg	tgtcgg	ctaa	cacgtc	ccgcg	atcaa	atttg	tagttg	agct	3180				
ttttg	gaatt	at	ttctg	att	g	gcgggc	g	tt	gggcgg	gt	ttcaat	ctaa	ctgtg	ccccga	3240	
tttta	aattca	gacaac	acgt	tagaa	agcga	tggtg	caggc	ggtgg	taaca	tttcag	acgg	3300				
caaat	ctact	aatgg	cggcg	gtggt	ggagc	tgatg	ataaa	tctacc	atcg	gtggag	ggcgc	3360				
aggc	ggggct	ggcgg	cggag	g	cg	ggag	ggcgcg	aggtg	ggtgc	ag	acggc	gg	ttt	3420		
aggct	caaat	gtctc	tttag	gcaac	acagt	cggc	ac	ctatt	gtac	tggtt	cggg	3480				
cgccg	tttt	ggttt	gaccg	gtctg	agacg	agtgc	gattt	ttttc	g	taata	gcttc	3540				
caaca	aattgt	tgtct	gtcgt	ctaa	aggtg	agcgg	gttga	ggttc	cgc	g	cattg	ggtg	3600			
agcgg	gcggc	aattc	agaca	tcgat	ggtg	tggtg	ggtg	ggagg	cgc	g	aatg	ttagg	3660			
cacggg	agaa	ggtgg	tggcg	g	cg	ggtg	ccgc	cggtat	aatt	tgttc	tgg	tag	ttt	gttc	3720	
g	gcgcac	gatt	gtggg	caccg	g	gcgcag	gcgc	cgctg	gctgc	acaac	ggaag	gtcgt	ctgct	gct	3780	
tcgag	gcagc	gctt	gggg	gtg	gcaatt	aatatt	ataaa	ttgga	ataca	aatcg	taaaa	3840				
atctg	ctata	agcatt	gtaa	tttcg	ctatc	gtttac	cgc	gatatt	ta	acaacc	gctc	3900				
aatg	taagca	attgt	aattgt	aaag	agattg	tctca	agctc	ggatc	gatcc	cgcac	gccga	3960				
taaca	agcct	tttc	at	tttt	actac	agcat	tgtag	tggcg	agacac	ttcg	ctgtc	gtcga	4020			
ggttt	aaacg	cttc	ctc	gct	ca	ctgact	cg	ctgc	gctcg	tcg	ttcgg	ct	gcgg	c	gagcg	4080
gtatc	agctc	actca	aaggc	ggta	a	acgg	ttat	ccacag	aatc	agggga	taac	gcagga	4140			
aaga	acatgt	gagca	aaaag	ccag	caaaa	gccag	gaacc	gtaaaa	aaggc	cgcgt	t	gctg	4200			
g	cg	tttt	tcc	atag	gctccg	cccc	ctgac	gagcat	caca	aaaat	c	gacg	ctca	agtc	g	4260
agg	tggcg	aa	acccg	acag	g	actata	aaaga	tacc	agcgt	ttcccc	ctgg	aagct	ccctc	4320		
gtgc	gctctc	ctgtt	ccgac	cctg	ccgctt	accgg	atacc	tg	tcgc	ctt	tctcc	ctcg	4380			
gga	agcgtg	gcgtt	tctca	tagct	cacgc	tgtag	gtatc	tcag	ttcg	gtag	gtcg	tt	4440			
cgct	ccaagc	tggg	ctgtg	gcac	gaacc	cccgt	t	cagc	cgctg	cgctt	atcc	4500				
ggta	actatc	gtctt	gagtc	caacc	cggt	agac	acgact	tatc	gccact	ggcag	cagcc	4560				
actg	gtaaca	ggatt	agcag	ggtat	gtagg	cgggtg	ctac	agag	tt	cttga	ag	tgg	4620			
tgg	cctaact	acgg	ctacac	taga	aggaca	gtatt	tggta	tctg	c	gctga	agcca	4680				
gttac	cttcg	gaaaa	agagt	tggt	agctct	tgat	ccggca	aaca	aaccac	cgct	ggtagc	4740				
ggtg	gtttt	ttg	tttg	caa	gcag	cagatt	acgc	cagaa	aaaa	aggatc	tcaaga	agat	4800			
c	ttttg	atct	tttct	acggg	gtctg	acgct	agc	gtgga	acg	aaaact	cag	ttaag	ggg	gatt	4860	
ttgg	tcatga	gattat	caaa	aagg	atcttc	ac	tagatcc	tttt	aaatta	aaaat	gaag	t	4920			

tttaaataca	tctaaagtat	atatgagtaa	acttgggtctg	acagttacca	atgcttaatc	4980
agtgaggcac	ctatctcagc	gatctgtcta	tttcgttcat	ccatagttgc	ctgactcccc	5040
gtcgtgtaga	taactacgat	acgggagggc	ttaccatctg	gccccagtgc	tgcaatgata	5100
ccgcgagacc	cacgctcacc	ggctccagat	ttatcagcaa	taaaccagcc	agccggaagg	5160
gccgagcgca	gaagtgggcc	tgcaacttta	tccgcctcca	tccagtctat	taattggtgc	5220
cgggaagcta	gagtaagtag	ttcgccagtt	aatagtttgc	gcaacgttgt	tgccattgct	5280
acaggcatcg	tggtgtcacg	ctcgtcgttt	ggtatggctt	cattcagctc	cggttcccaa	5340
cgatcaaggc	gagttacatg	atccccatg	ttgtgcaaaa	aagcggttag	ctccttcggt	5400
cctccgatcg	ttgtcagaag	taagttggcc	gcagtgttat	cactcatggt	tatggcagca	5460
ctgcataatt	ctcttactgt	catgccatcc	gtaagatgct	tttctgtgac	tggtgagtac	5520
tcaaccaagt	cattctgaga	atagtgtatg	cggcgaccga	gttgctcttg	cccggcgctca	5580
atacgggata	ataccgcgcc	acatagcaga	actttaaaag	tgctcatcat	tggaaaacgt	5640
tcttcggggc	gaaaactctc	aaggatctta	ccgctgttga	gatccagttc	gatgtaacct	5700
actcgtgcac	ccaactgatc	ttcagcatct	tttactttca	ccagcgtttc	tggttgagca	5760
aaaacaggaa	ggcaaaatgc	cgcaaaaaag	ggaataaggg	cgacacggaa	atgttggaata	5820
ctcatactct	tcctttttca	atattattga	agcatttatc	agggttattg	tctcatgagc	5880
ggatacatat	ttgaatgtat	ttagaaaaat	aaacaaatag	gggttccgcg	cacatttccc	5940
cgaaaagtgc	cacctgacgc	gccctgtagc	ggcgcattaa	gcgcggcggg	tgtggtggtt	6000
acgcgcagcg	tgaccgctac	acttgccagc	gccctagcgc	ccgctccttt	cgctttcttc	6060
ccttcctttc	tcgccacggt	cgccggcttt	ccccgtcaag	ctctaaatcg	ggggctccct	6120
ttagggttcc	gatttagtgc	tttacggcac	ctcgacccca	aaaaacttga	ttagggtgat	6180
ggttcacgta	gtgggccatc	gccctgatag	acggtttttc	gccctttgac	gttggagtcc	6240
acgttcttta	atagtggact	cttgttccaa	actggaacaa	cactcaacct	tatctcggtc	6300
tattcttttg	atataaagg	gattttgccc	atctcggcct	attggttaaa	aaatgagctg	6360
atatacaaaa	aatttaacgc	gaattttaac	aaaatattaa	cgtttacaat	ttcccattcg	6420
ccattcaggc	tgcgcaactg	ttgggaaggg	cgatcgggtg	gggcctcttc	gctattacgc	6480
ca						6482

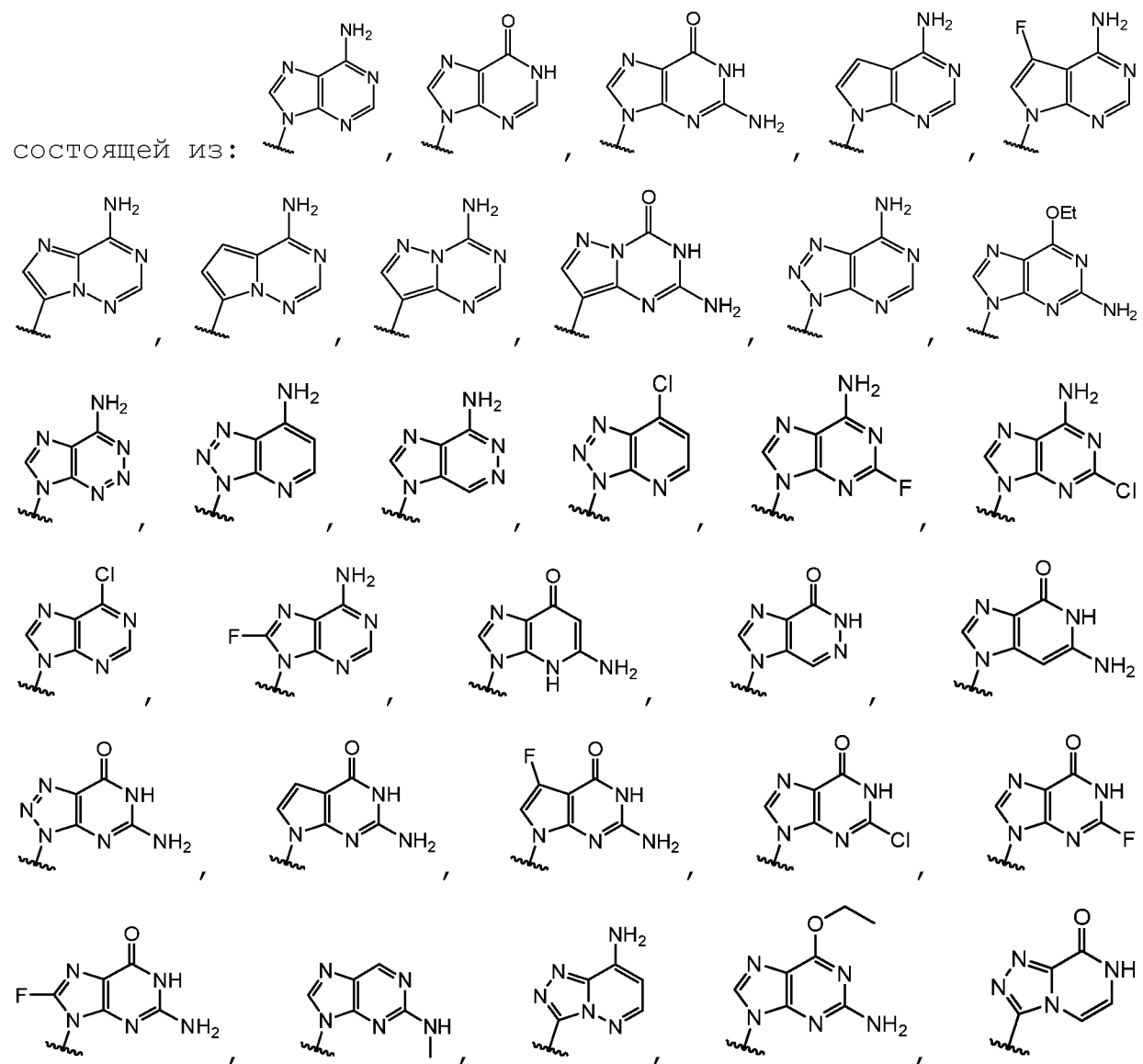
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

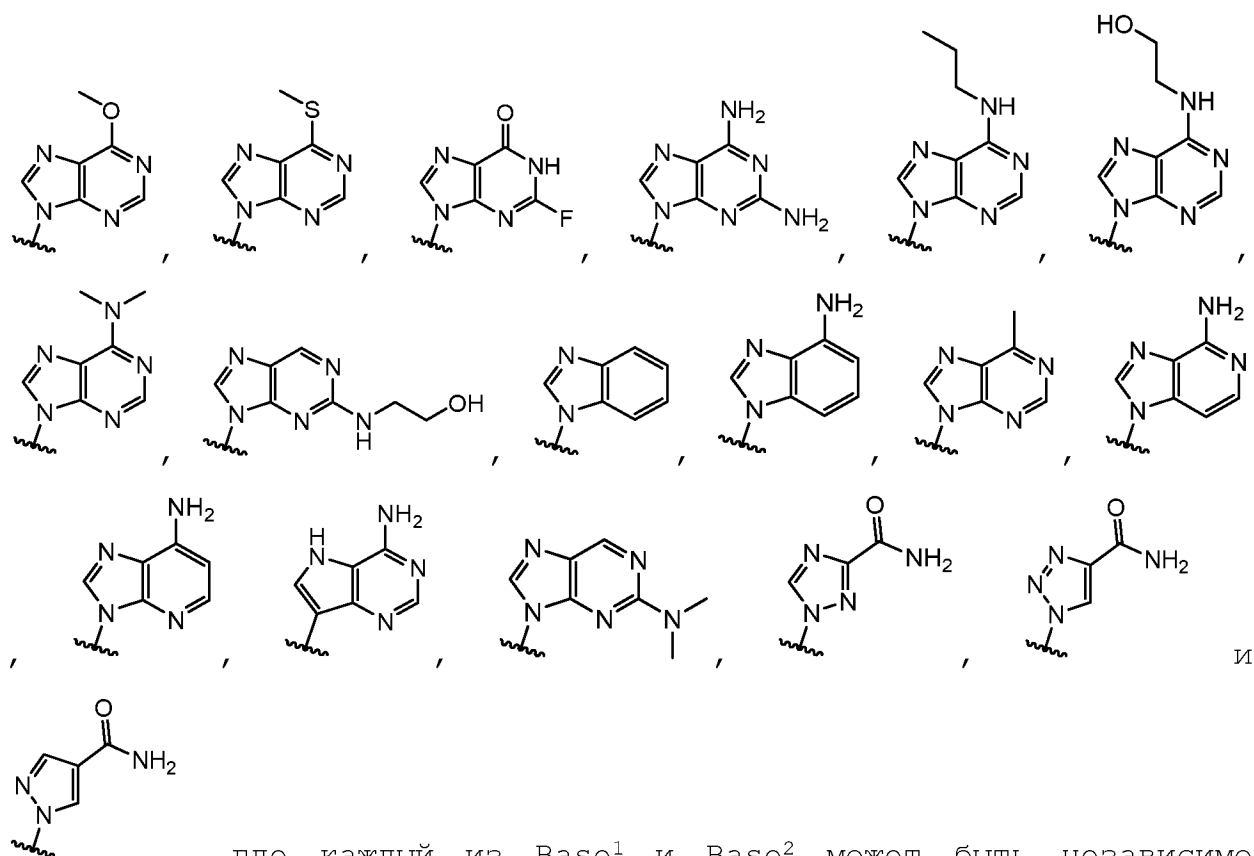
1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,





, где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O, C и S;

каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O, C и S;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: SR⁹, OR⁹ и NR⁹R⁹;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из R¹ и R^{1a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ галогеналкенила, C₂₋₆ галогеналкинила, -O-C₁₋₆ алкила, -O-C₂₋₆ алкенила и -O-C₂₋₆

алкинила, где указанные R^1 и R^{1a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^5 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанный

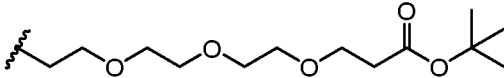
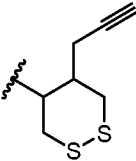
R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^7 и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^7 и R^{7a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 галогеналкенила, C_2-C_6 галогеналкинила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_2-C_6$ алкенила и $-O-C_2-C_6$ алкинила, где указанные R^8 и R^{8a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 галогеналкенил, C_2-C_6 галогеналкинил, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-O-C_2-C_6$ алкенил и $-O-C_2-C_6$ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C_1-C_{20} алкила,  и , где каждый

R^9 , когда представляет собой C_1-C_{20} алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH , $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила;

необязательно R^{1a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{1a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ;

необязательно R^{2a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{2a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ;

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилен, указанный O присоединен в положении R^3 ;

необязательно R^4 и R^5 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 ;

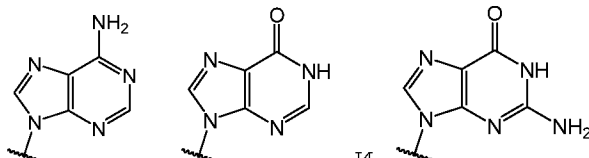
необязательно R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 ;

необязательно R^7 и R^8 соединены с образованием C_1-C_6

алкилена, C₂-C₆ алкенилена или C₂-C₆ алкинилена; и

необязательно R^{7a} и R^{8a} соединены с образованием C₁-C₆ алкилена, C₂-C₆ алкенилена или C₂-C₆ алкинилена; и

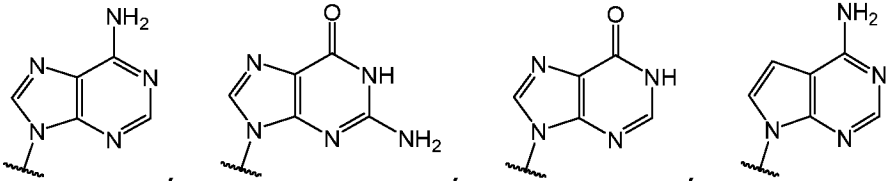
при условии, что когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R¹ и R^{1a} представляет собой H, R² представляет собой H, каждый из R⁶ и R^{6a} представляет собой H, каждый из R⁷ и R^{7a} представляет собой H, каждый из R⁸ и R^{8a} представляет собой H, и каждый из Base¹ и Base²

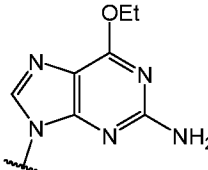
выбирают из группы, состоящей из: , и

, оба R⁵ и R³ не выбирают из группы, состоящей из: H, F и OH.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,

состоящей из: , и

, где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей

из: O и S;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: SR^9 , OR^9 и NR^9R^9 ;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H;

каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, N_3 , C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила, где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^5 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, N_3 , C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

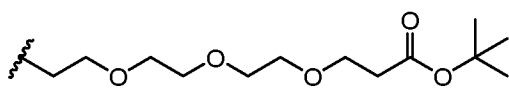
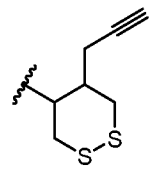
оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из: OH, C_1 - C_6 алкила, замещенного OH, и C_1 - C_6 галогеналкила, замещенного OH; и

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_6 галогеналкила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H;

каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H;

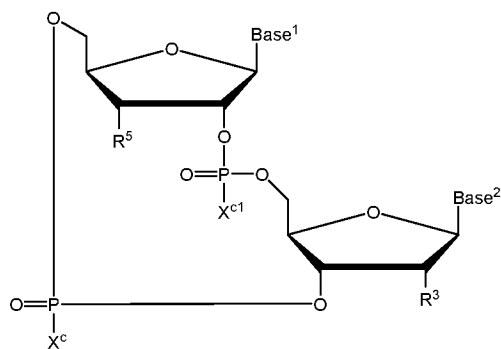
каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C_2-C_3 алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила;

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; и

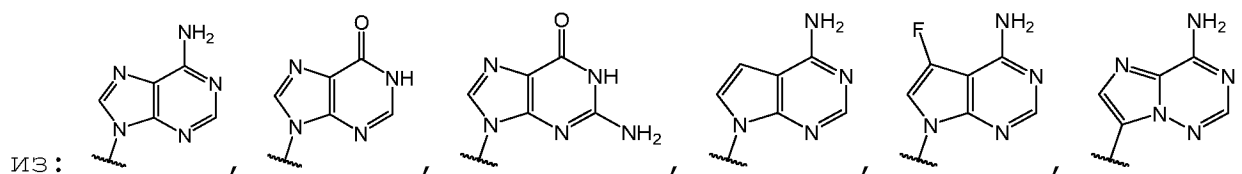
необязательно R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 .

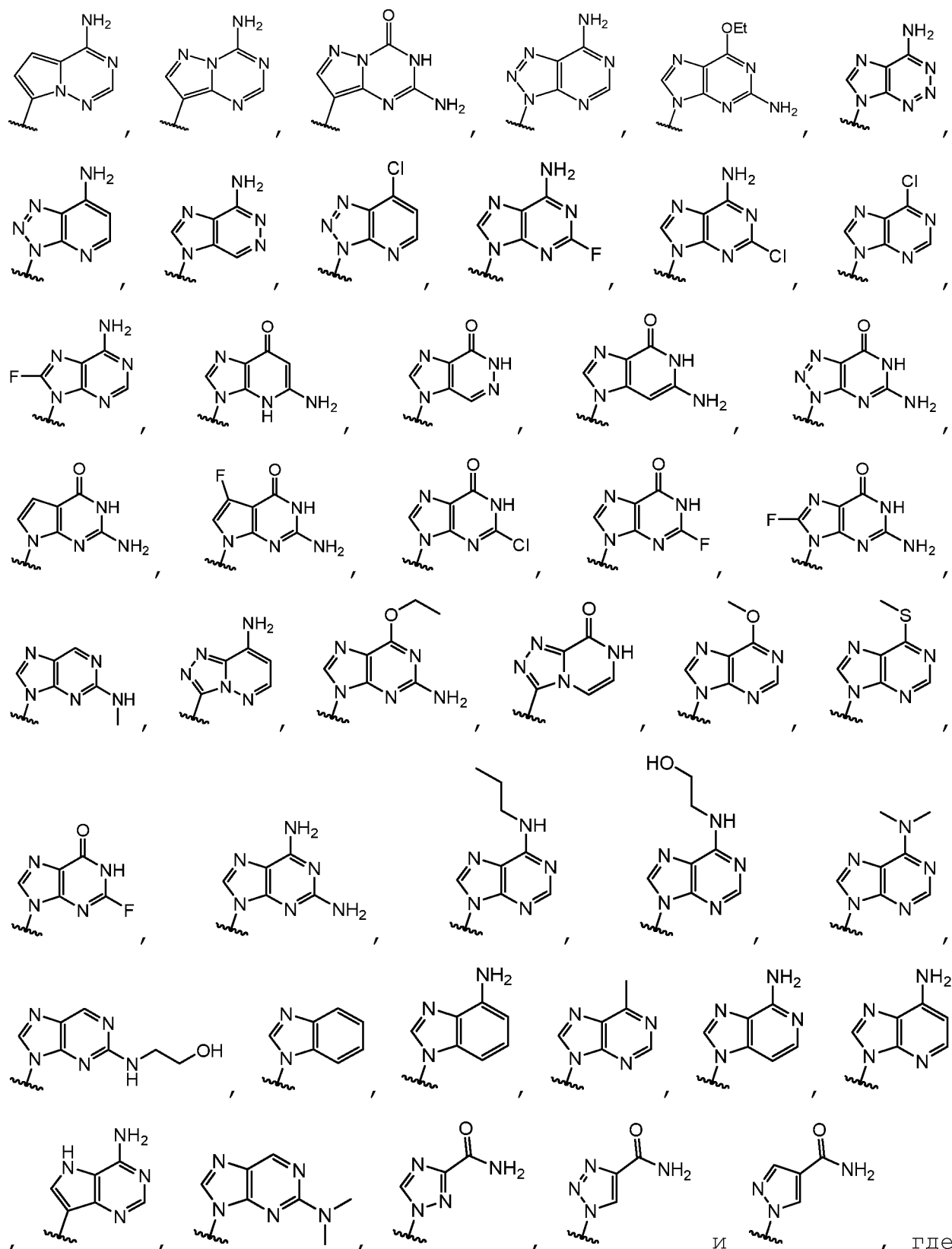
3. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей





и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃

алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

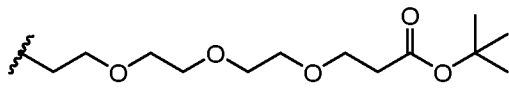
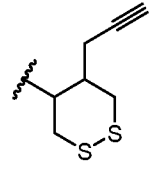
каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: SR⁹, OR⁹ и NR⁹R⁹;

R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

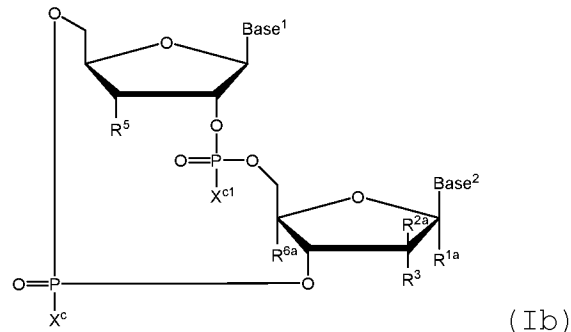
R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

оба R³ и R⁵ не выбирают из группы, состоящей из: OH, R⁵, представляющего собой C₁₋₆ алкил, замещенный OH, или C₁₋₆ галогеналкил, замещенный OH; и

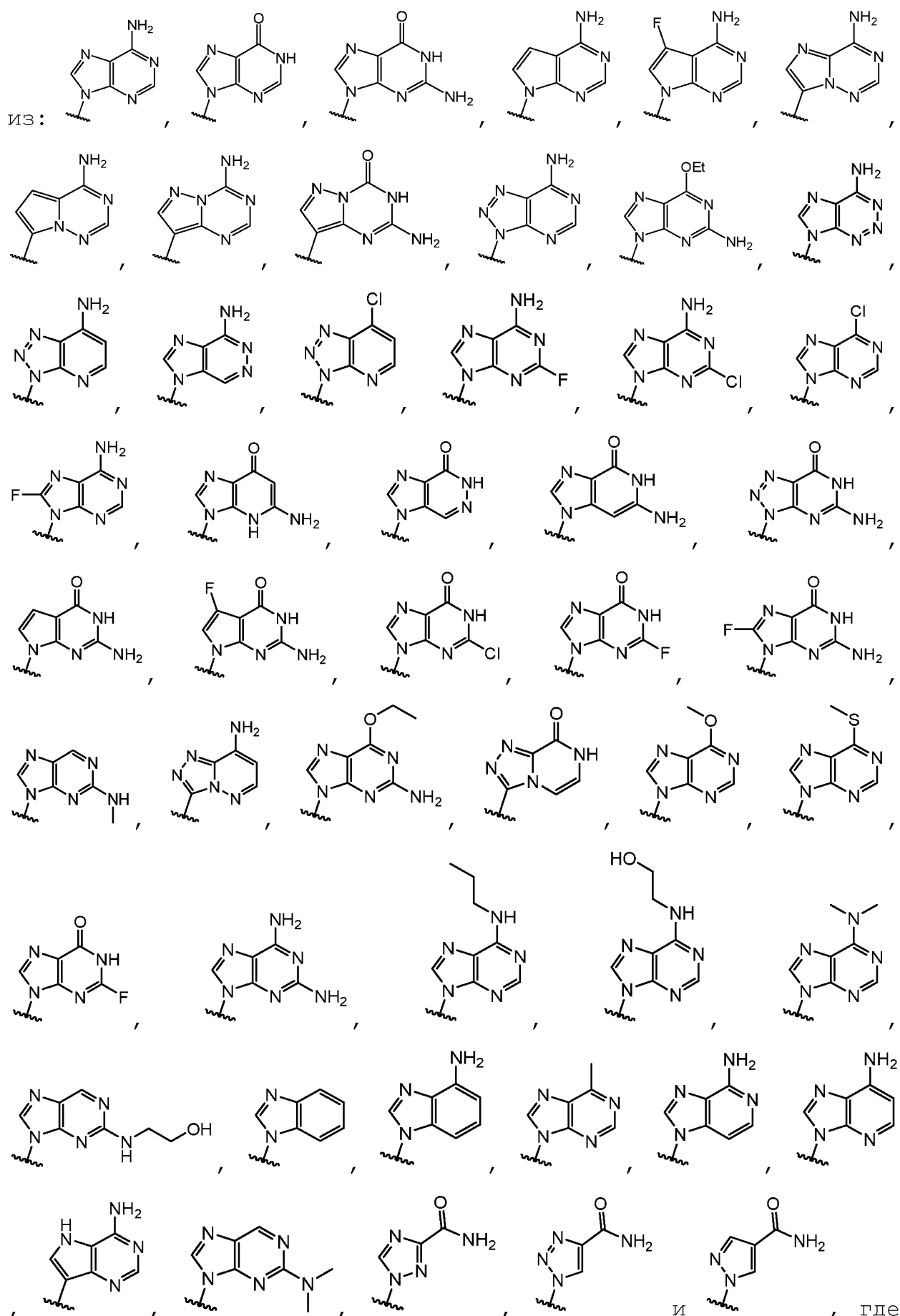
каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C₂₋₃ алкила,  и , где каждый R⁹, когда представляет собой C₂₋₃ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, -O-C₁₋₂₀ алкила, -S-C(O)C₁₋₆ алкила и C(O)OC₁₋₆ алкила.

4. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы, состоящей



заместителями R^{10} , где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH_2 , C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $O(C_{1-3}$ алкила), $O(C_{3-6}$ циклоалкила), $S(C_{1-3}$ алкила), $S(C_{3-6}$ циклоалкила), $NH(C_{1-3}$ алкила), $NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $N(C_{1-3}$ алкила) $_2$ и $N(C_{3-6}$ циклоалкила) $_2$;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: SR^9 , OR^9 и NR^9R^9 ;

R^{1a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_{1-C_6} алкила, C_{2-C_6} алкенила, C_{2-C_6} алкинила, C_{1-C_6} галогеналкила, C_{2-C_6} галогеналкенила, C_{2-C_6} галогеналкинила, $-O-C_{1-C_6}$ алкила, $-O-C_{2-C_6}$ алкенила и $-O-C_{2-C_6}$ алкинила, где указанный R^{1a} , когда представляет собой C_{1-C_6} алкил, C_{2-C_6} алкенил, C_{2-C_6} алкинил, C_{1-C_6} галогеналкил, C_{2-C_6} галогеналкенил, C_{2-C_6} галогеналкинил, $-O-C_{1-C_6}$ алкил, $-O-C_{2-C_6}$ алкенил и $-O-C_{2-C_6}$ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_{1-C_6} алкила и C_{1-C_6} галогеналкила, где указанный R^{2a} , когда представляет собой C_{1-C_6} алкил или C_{1-C_6} галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

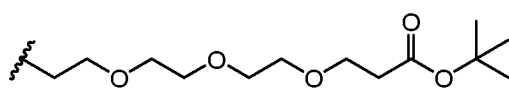
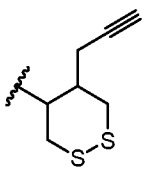
R^3 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_{1-C_6} алкила и C_{1-C_6} галогеналкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_{1-C_6} алкил или C_{1-C_6} галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

R^5 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_{1-C_6} алкила и C_{1-C_6} галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_{1-C_6} алкил или C_{1-C_6} галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из: OH, C_{1-C_6} алкила, замещенного OH, и C_{1-C_6} галогеналкила, замещенного OH;

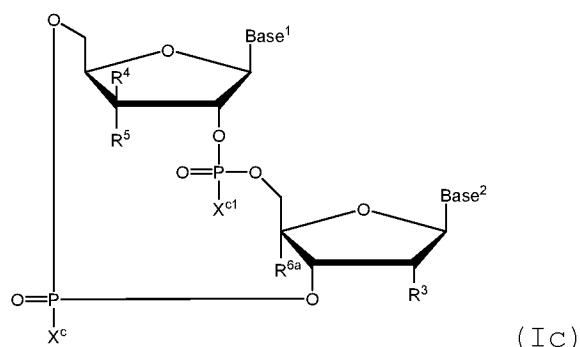
R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, C_{1-C_6} алкила, C_{2-C_6} алкенила и C_{2-C_6} алкинила;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

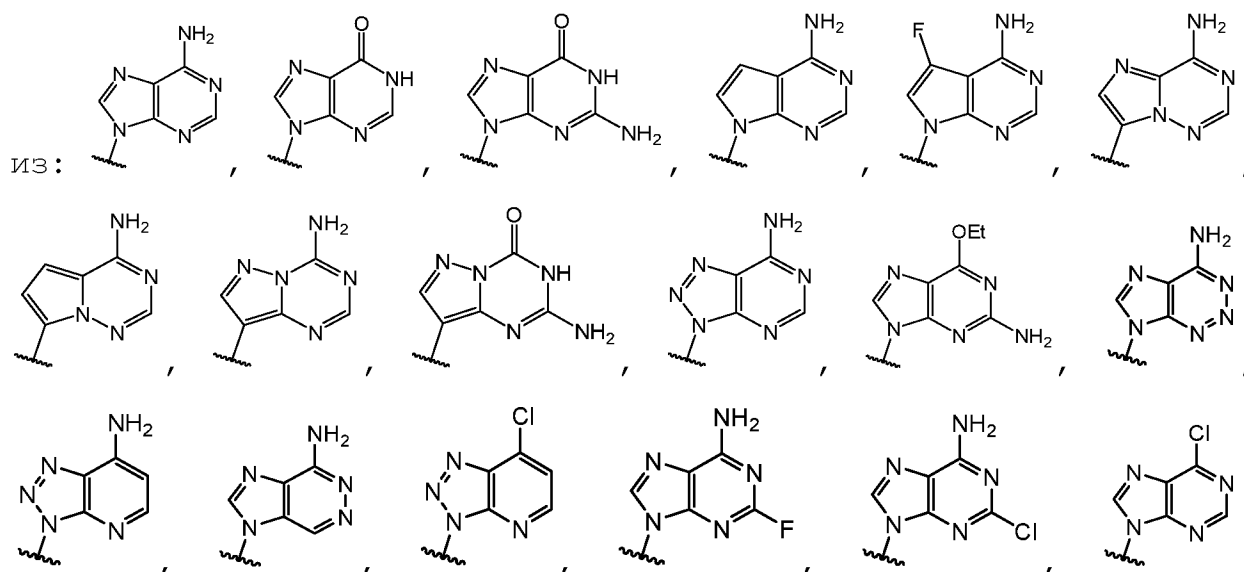
C_2-C_3 алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH , $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и

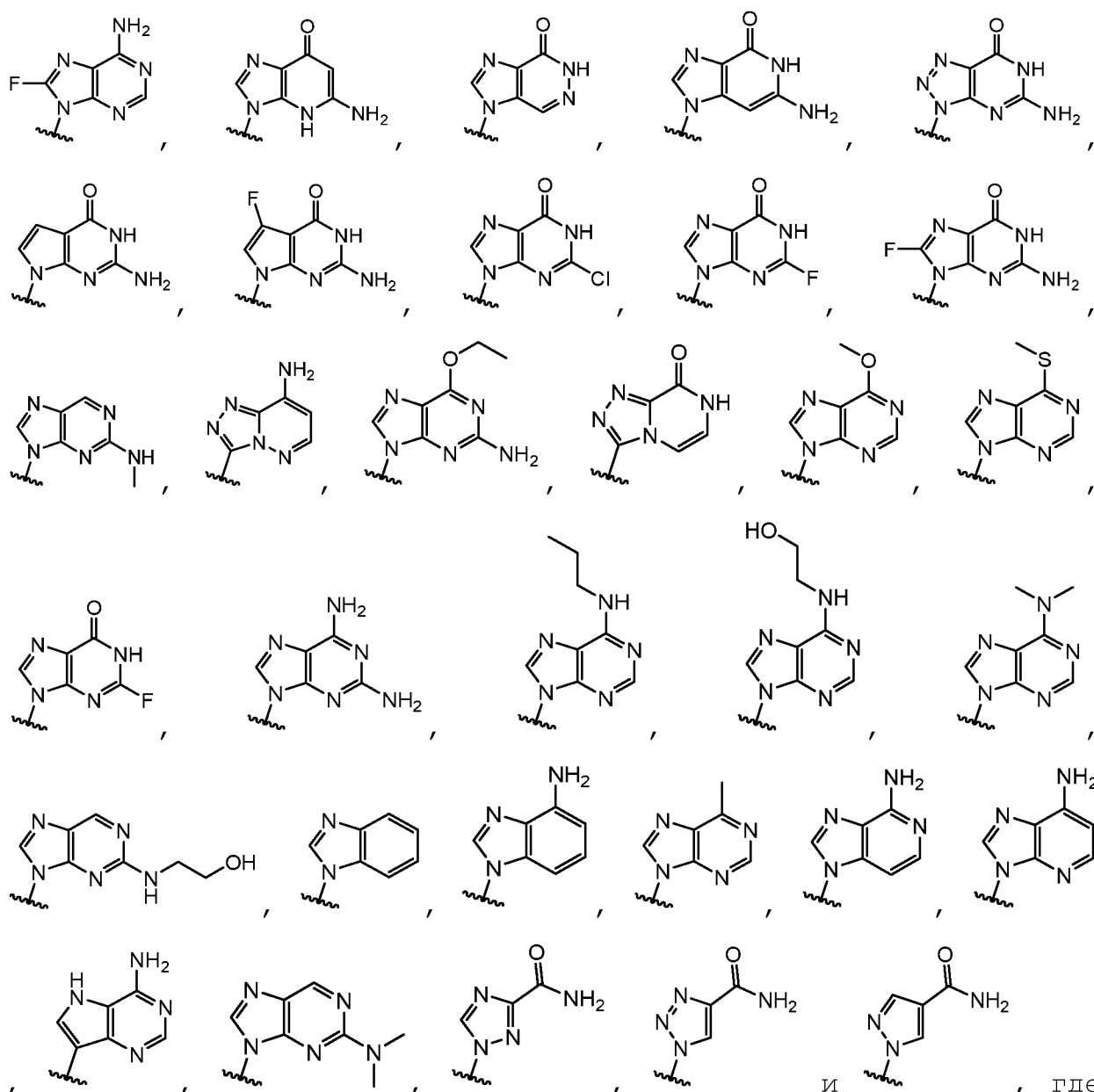
необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что, там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

5. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы, состоящей





и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: SR⁹, OR⁹ и NR⁹R⁹;

R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

F, Cl, Br, I и OH;

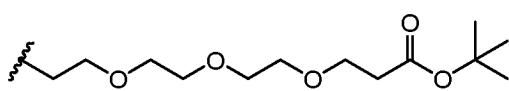
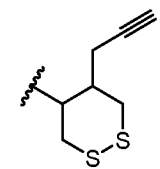
R^4 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^4 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

R^5 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из: OH, C_1-C_6 алкила, замещенного OH, и C_1-C_6 галогеналкила, замещенного OH;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^{6a} , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C_2-C_3 алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и

необязательно R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 .

6. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство; и

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

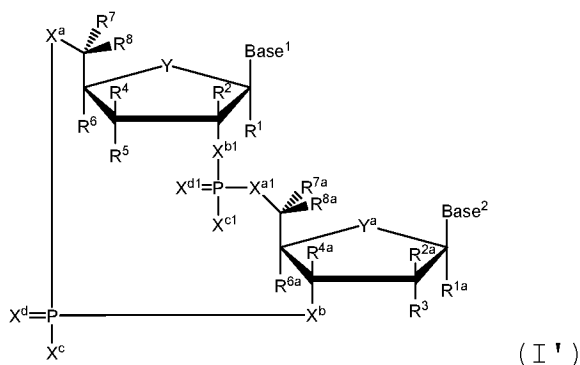
7. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-5.

8. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.6.

9. Способ индукции STING-зависимого продуцирования у субъекта интерферона типа I, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-5.

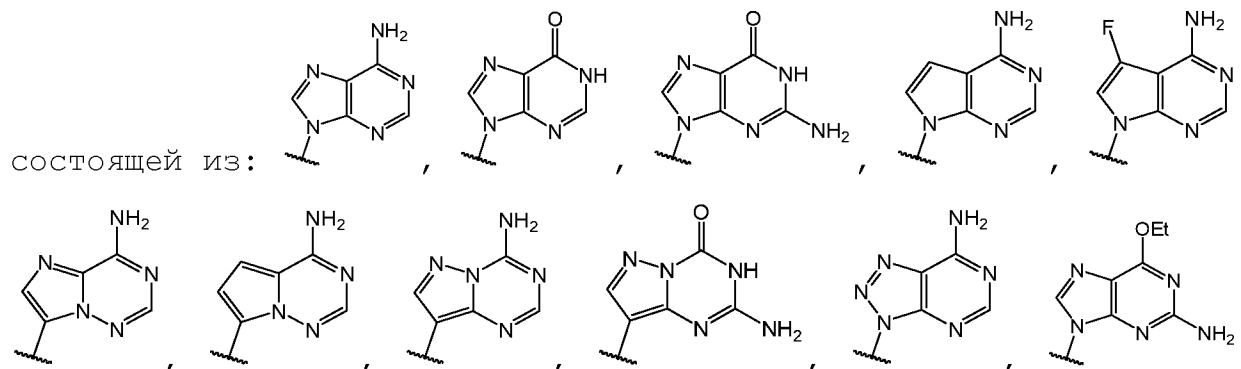
10. Способ индукции STING-зависимого продуцирования у субъекта интерферона типа I, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.6.

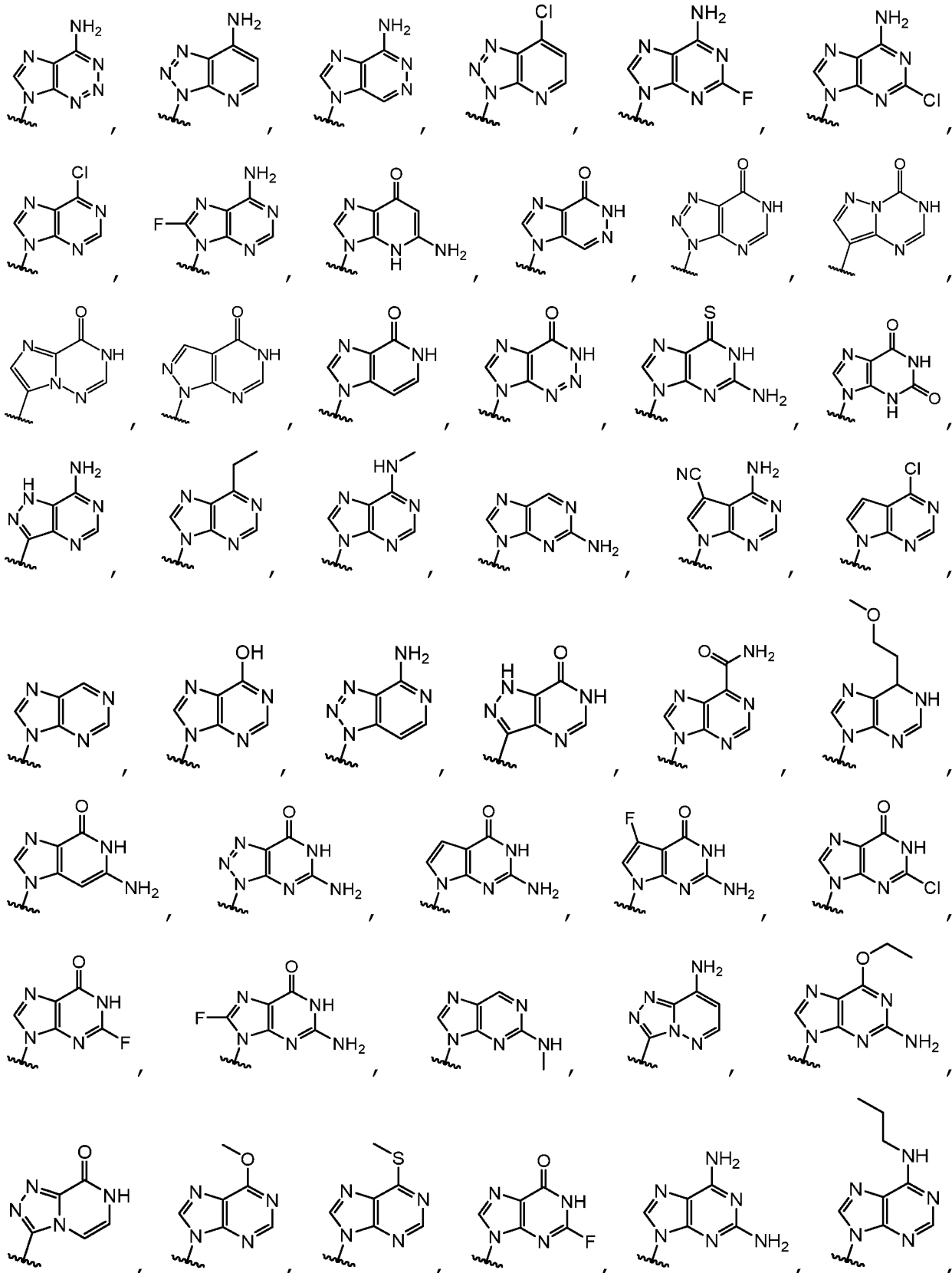
11. Соединение формулы (I'):

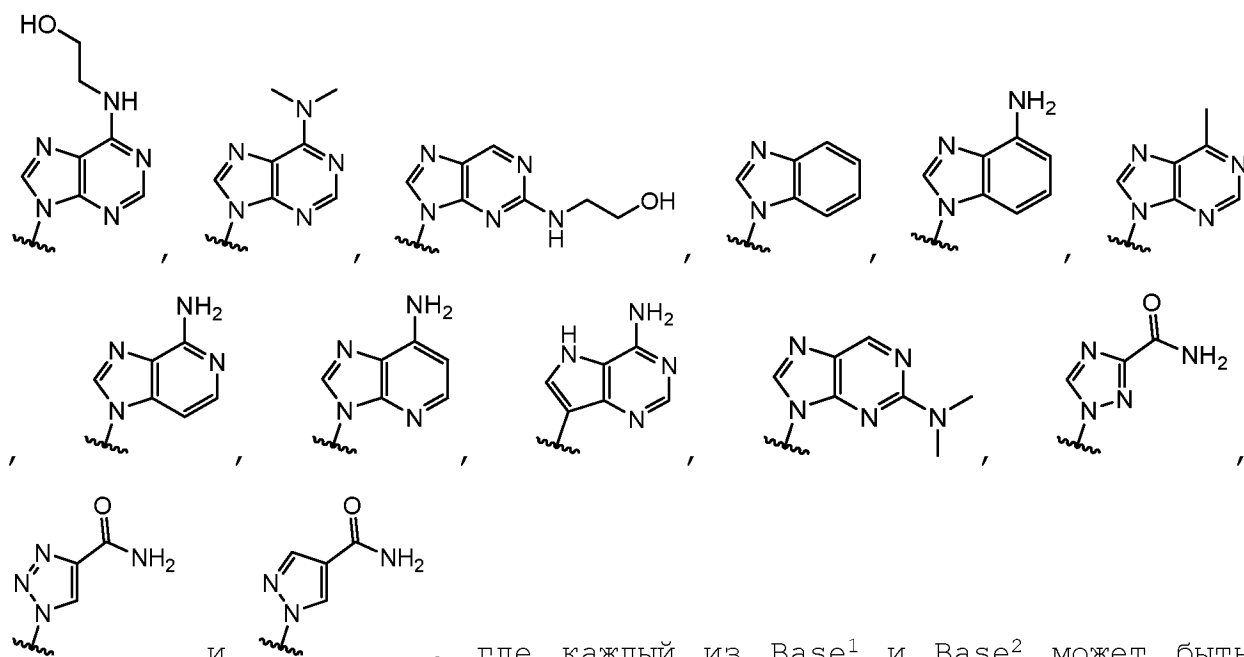


или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,







и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ или N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из R¹ и R^{1a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ галогеналкенила, C₂₋₆ галогеналкинила, -O-C₁₋₆ алкила, -O-C₂₋₆ алкенила и -O-C₂₋₆ алкинила, где указанные R¹ и R^{1a}, когда представляют собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ галогеналкенил, C₂₋₆ галогеналкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -O-C₂₋₆ алкенил и -O-C₂₋₆ алкинил, замещены 0-3 заместителями,

выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

каждый из R² и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанные R² и R^{2a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанный R³, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

каждый из R⁴ и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанные R⁴ и R^{4a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы,

состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN, NR⁹R⁹ и N₃;

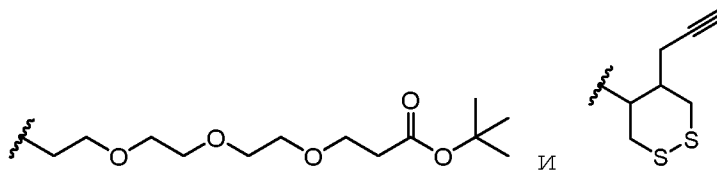
каждый из R⁶ и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанные R⁶ и R^{6a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

каждый из R⁷ и R^{7a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанные R⁷ и R^{7a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

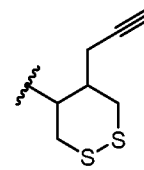
каждый из R⁸ и R^{8a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила, где указанные R⁸ и R^{8a}, когда представляют собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, C₂-C₆ галогеналкенил, C₂-C₆ галогеналкинил, -O-C₁-C₆ алкил, -O-C₂-C₆ алкенил и -O-C₂-C₆ алкинил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C₁-C₂₀ алкила,



и



,

где каждый R⁹, когда представляет собой C₁-C₂₀ алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила;

необязательно R^{1a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{1a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ;

необязательно R^{2a} и R^3 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^{2a} и R^3 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ;

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ;

необязательно R^4 и R^5 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена, C_2-C_6 алкинилена, $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 ;

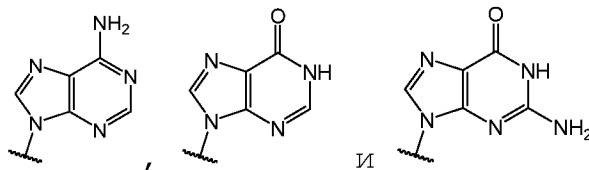
необязательно R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^5 и R^6 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 ;

необязательно R^7 и R^8 соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена; и

необязательно R^{7a} и R^{8a} соединены с образованием C_1-C_6 алкилена, C_2-C_6 алкенилена или C_2-C_6 алкинилена; и

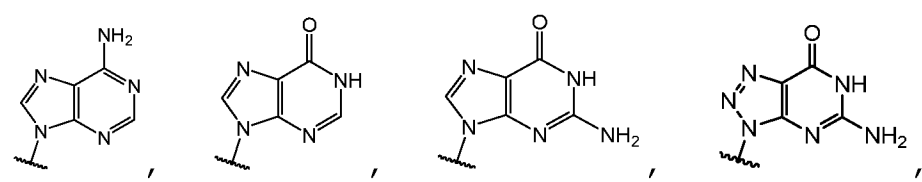
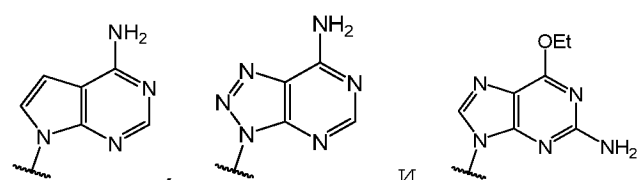
при условии, что когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R^1 и

R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, каждый из $Base^1$ и $Base^2$

выбирают из группы, состоящей из: , R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH.

12. Соединение по п.11, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы,

состоящей из: , , где каждый из $Base^1$ и $Base^2$

может быть независимо замещен 0-3 заместителями R^{10} , где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH_2 , C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $O(C_{1-3}$ алкила), $O(C_{3-6}$ циклоалкила), $S(C_{1-3}$ алкила), $S(C_{3-6}$ циклоалкила), $NH(C_{1-3}$ алкила), $NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $N(C_{1-3}$ алкила) $_2$ и $N(C_{3-6}$ циклоалкила) $_2$;

каждый из Y и Y^a независимо выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^a и X^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из X^b и X^{b1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR^9 , SR^9 и NR^9R^9 ;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H;

каждый из R^2 и R^{2a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, N_3 , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила,

где указанные R^2 и R^{2a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^3 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^4 и R^{4a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанные R^4 и R^{4a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

R^5 выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , N_3 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанный R^5 , когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN, NR^9R^9 и N_3 ;

оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из: OH, C_1-C_6 алкила, замещенного OH, и C_1-C_6 галогеналкила, замещенного OH;

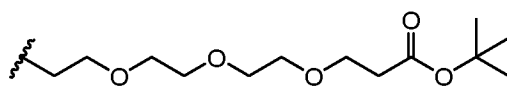
каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила и C_1-C_6 галогеналкила, где указанные R^6 и R^{6a} , когда представляют собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N_3 ;

каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H;

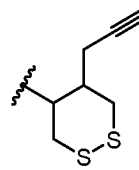
каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C_2-C_3 алкила,



и



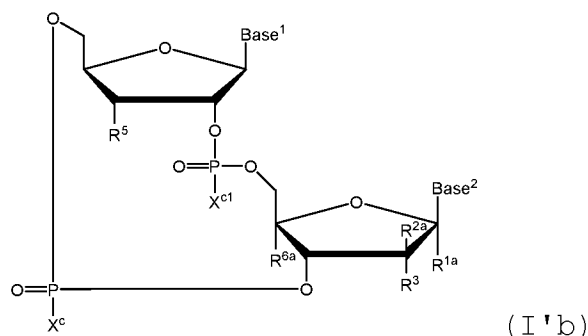
,

где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила;

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; и

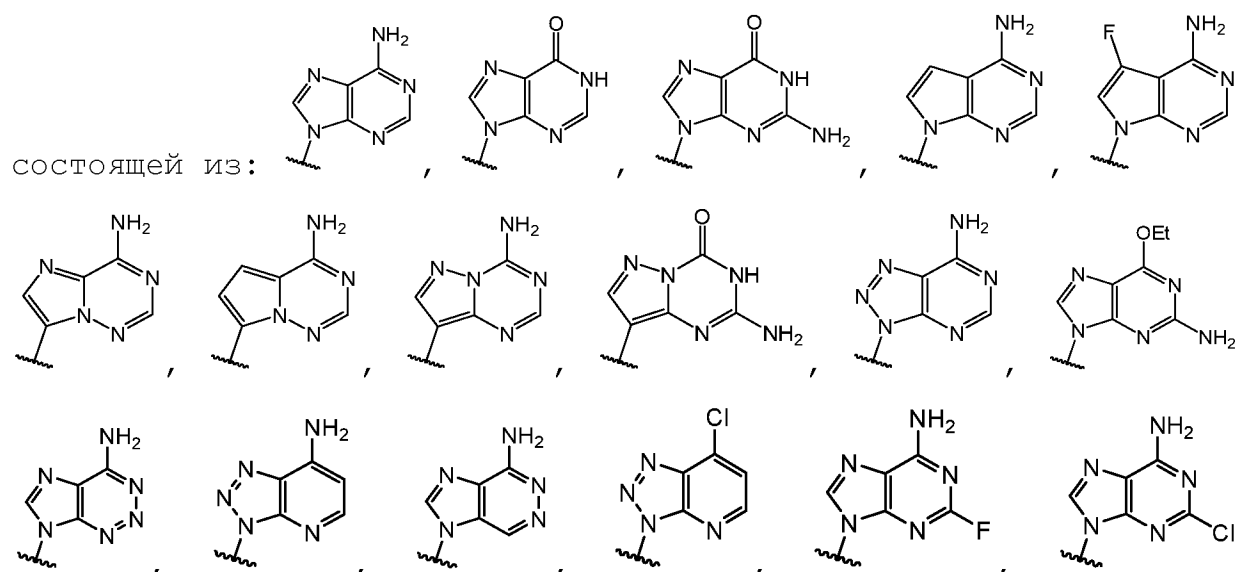
необязательно R^4 и R^5 соединены C_1-C_6 алкиленом, $-O-C_1-C_6$ алкиленом, $-O-C_2-C_6$ алкениленом или $-O-C_2-C_6$ алкиниленом таким образом, что там, где R^4 и R^5 соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^5 .

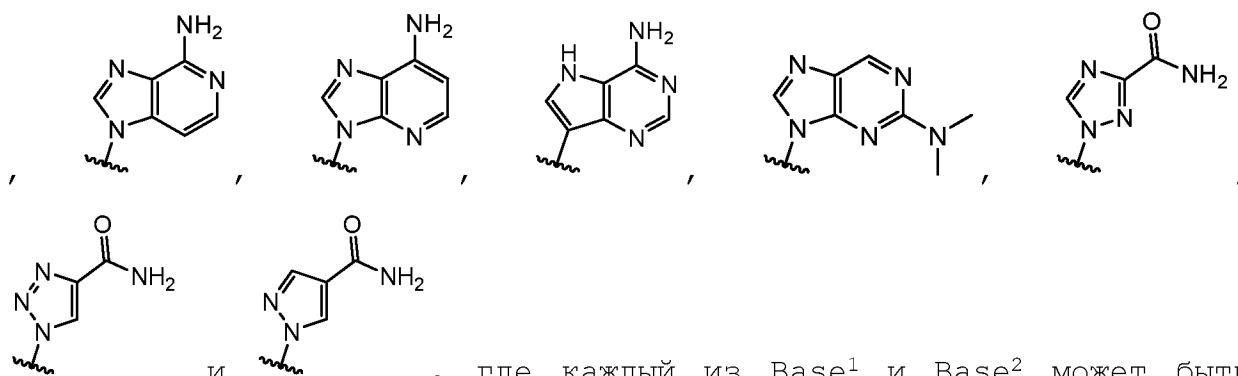
13. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'b):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы,





и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹;

R^{1a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ галогеналкенила, C₂₋₆ галогеналкинила, -O-C₁₋₆ алкила, -O-C₂₋₆ алкенила и -O-C₂₋₆ алкинила, где указанный R^{1a}, когда представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ галогеналкенил, C₂₋₆ галогеналкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -O-C₂₋₆ алкенил и -O-C₂₋₆ алкинил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I, OH, CN и N₃;

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R^{2a}, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

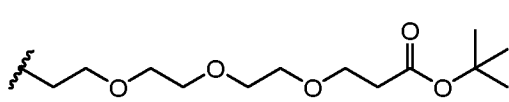
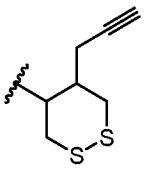
R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R⁵,

когда представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

оба R^3 и R^5 не выбирают из группы, состоящей из: OH, C_1-C_6 алкила, замещенного OH, и C_1-C_6 галогеналкила, замещенного OH;

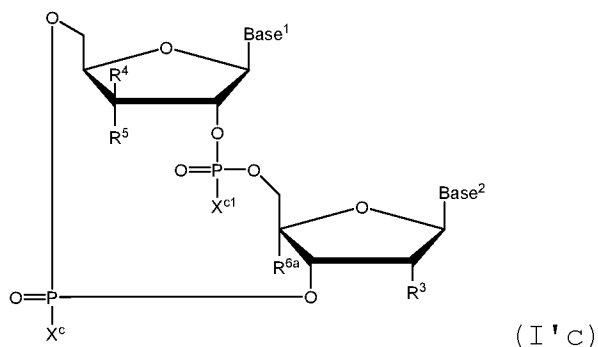
R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C_2-C_3 алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_2-C_3 алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена и $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 .

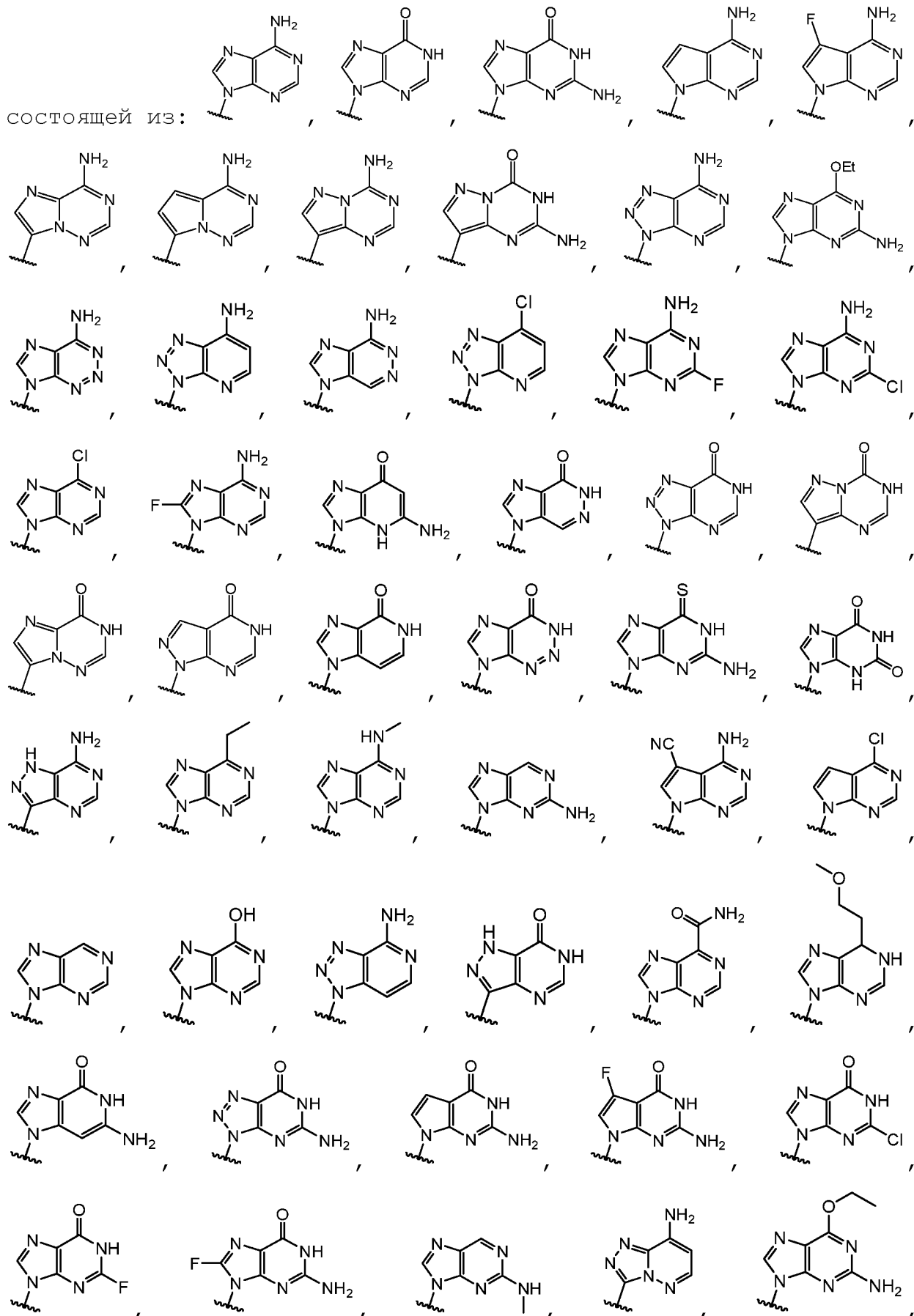
14. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (I'c):

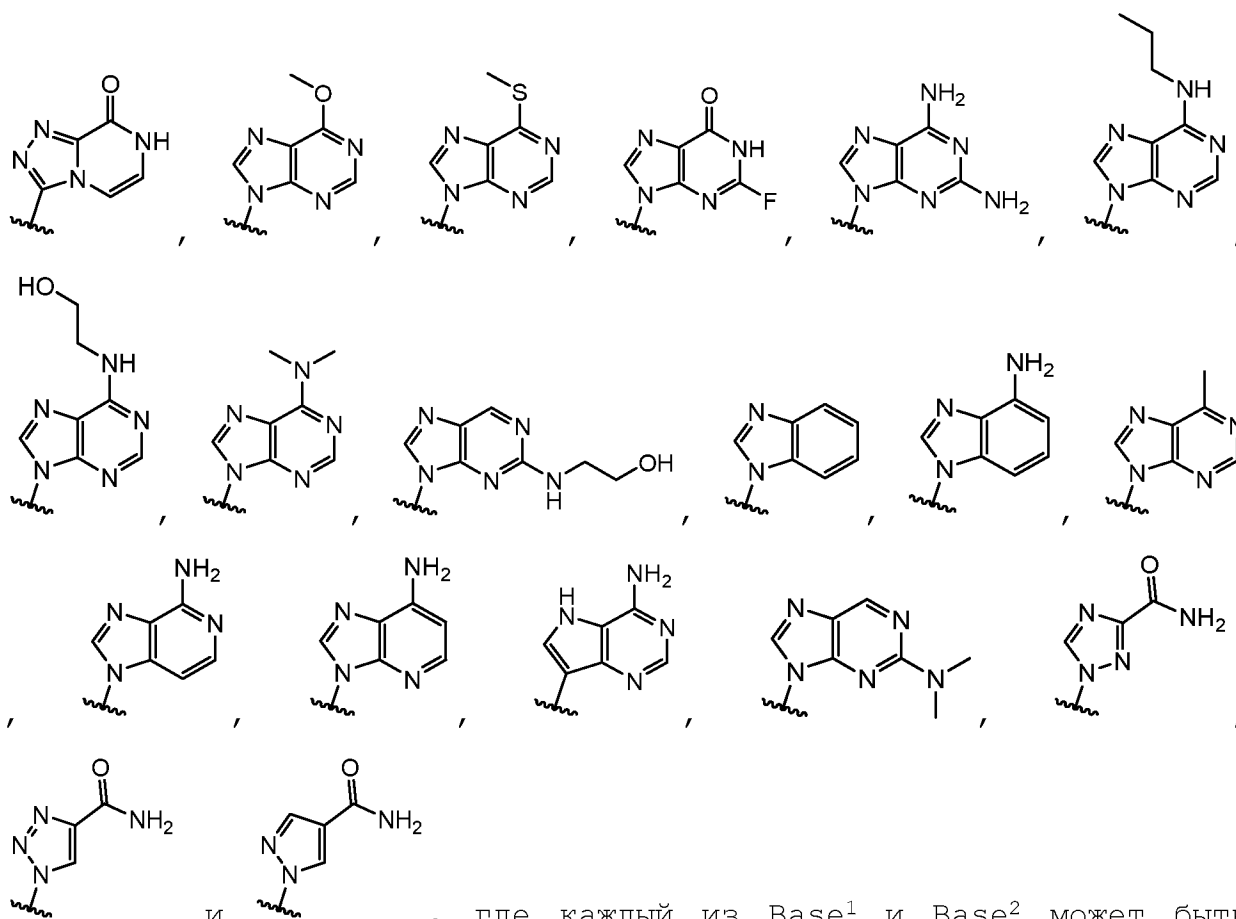


или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из $Base^1$ и $Base^2$ независимо выбирают из группы,

состоящей из:





и , где каждый из Base¹ и Base² может быть независимо замещен 0-3 заместителями R¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из: F, Cl, I, Br, OH, SH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, O(C₁₋₃ алкила), O(C₃₋₆ циклоалкила), S(C₁₋₃ алкила), S(C₃₋₆ циклоалкила), NH(C₁₋₃ алкила), NH(C₃₋₆ циклоалкила), N(C₁₋₃ алкила)₂ и N(C₃₋₆ циклоалкила)₂;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹, SR⁹ и NR⁹R⁹;

R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R³, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

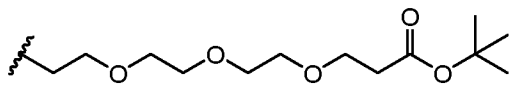
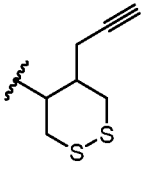
R⁴ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, где указанный R⁴, когда представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH,

CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R⁵, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

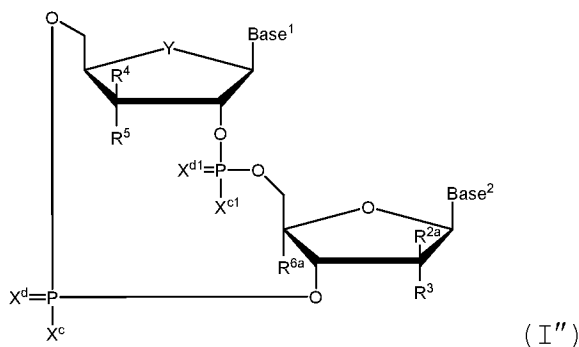
R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила, где указанный R^{6a}, когда представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: F, Cl, Br, I и OH;

каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

C₂-C₃ алкила,  и , где каждый R⁹, когда представляет собой C₂-C₃ алкил, необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила; и

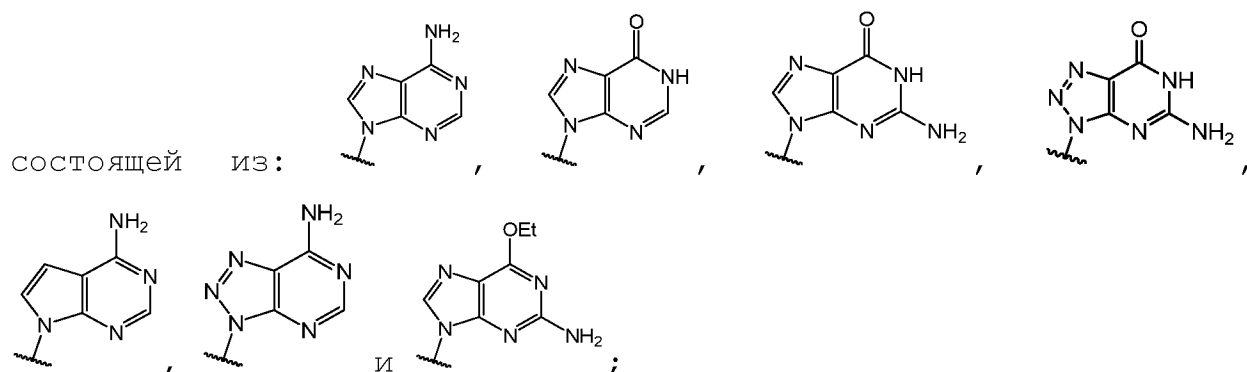
необязательно R⁴ и R⁵ соединены C₁-C₆ алкиленом, -O-C₁-C₆ алкиленом, -O-C₂-C₆ алкениленом или -O-C₂-C₆ алкиниленом таким образом, что там, где R⁴ и R⁵ соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R⁵.

15. Соединение формулы (I''):



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,



Y выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹ и SR⁹;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

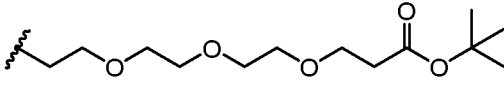
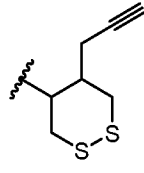
R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R⁴ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

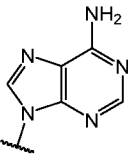
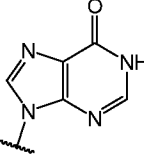
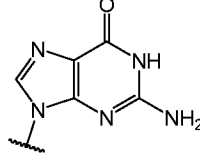
R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

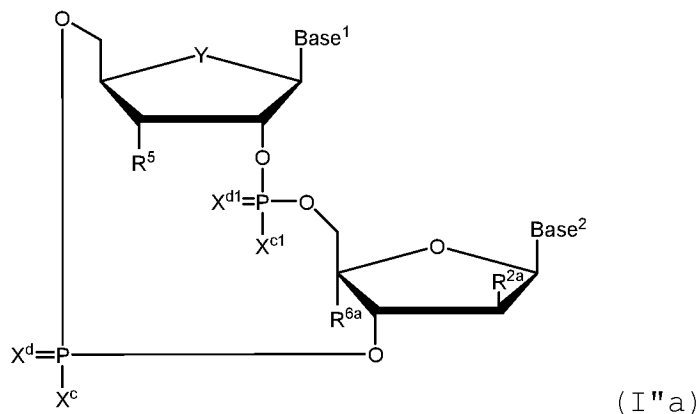
C_1-C_{20} алкила,  и , где каждый R^9 , когда представляет собой C_1-C_{20} алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, $-O-C_1-C_{20}$ алкила, $-S-C(O)C_1-C_6$ алкила и $C(O)OC_1-C_6$ алкила; и

необязательно R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена таким образом, что там, где R^3 и R^{6a} соединены с образованием $-O-C_1-C_6$ алкилена, $-O-C_2-C_6$ алкенилена или $-O-C_2-C_6$ алкинилена, указанный O присоединен в положении R^3 ; и

при условии, что когда каждый из Y и Y^a представляет собой O, каждый из X^a и X^{a1} представляет собой O, каждый из X^b и X^{b1} представляет собой O, и каждый из X^c и X^{c1} представляет собой OH или SH, каждый из X^d и X^{d1} представляет собой O, каждый из R^1 и R^{1a} представляет собой H, R^2 представляет собой H, каждый из R^6 и R^{6a} представляет собой H, каждый из R^7 и R^{7a} представляет собой H, каждый из R^8 и R^{8a} представляет собой H, и каждый из $Base^1$ и $Base^2$

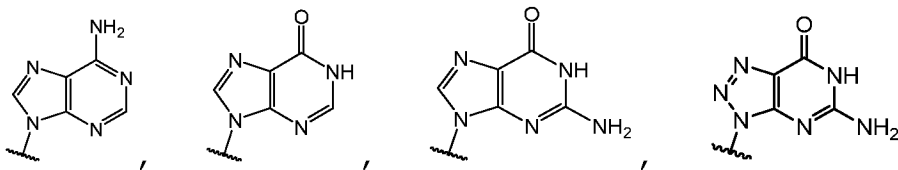
выбирают из группы, состоящей из: ,  и , оба R^5 и R^3 не выбирают из группы, состоящей из H, F и OH.

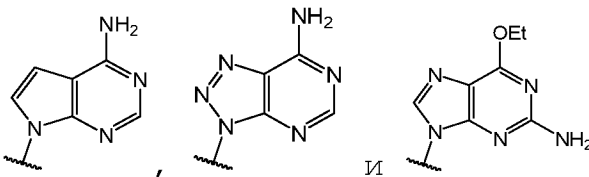
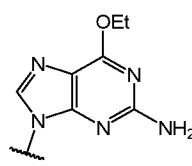
16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где соединение формулы (I'') представляет собой соединение формулы (I''a):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,

состоящей из: ,

 и ;

Y выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹ и SR⁹;

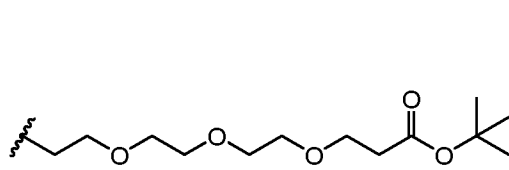
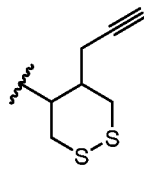
каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; и

каждый R⁹ независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

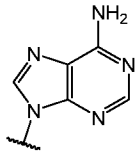
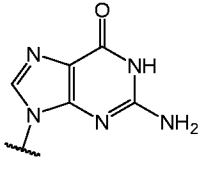
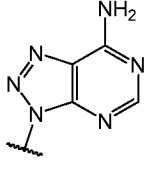
C₁-C₂₀ алкила,  и , где каждый

R⁹, когда представляет собой C₁-C₂₀ алкил, необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: OH, -O-C₁-C₂₀ алкила, -S-C(O)C₁-C₆ алкила и C(O)OC₁-C₆ алкила.

17. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая

соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,

состоящей из: ,  и  ;

Y выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹ и SR⁹;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

R^{2a} представляет собой F;

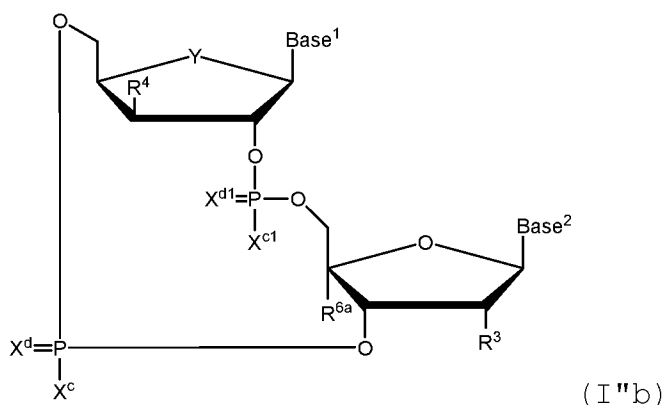
R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила; и

каждый R⁹ независимо представляет собой H.

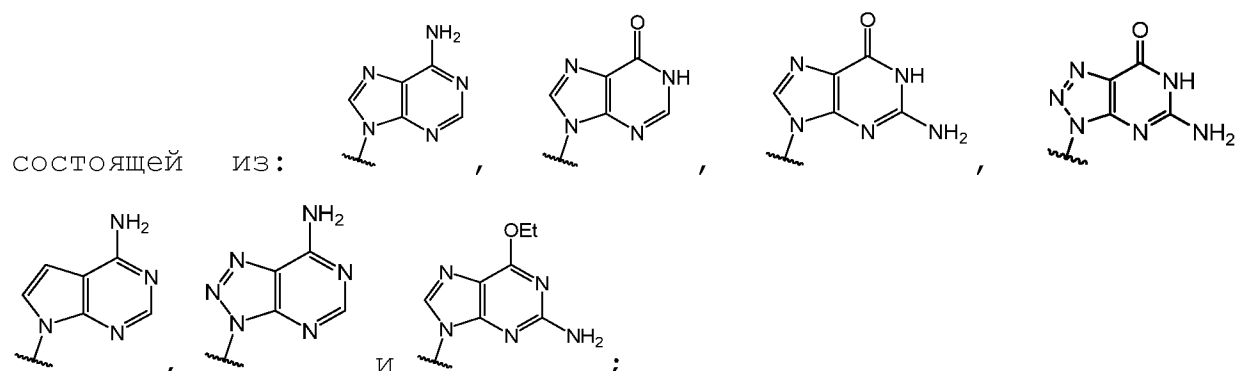
18. Соединение по п.15, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³.

19. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где соединение формулы (I") представляет собой соединение формулы (I"b):



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство, где

каждый из Base¹ и Base² независимо выбирают из группы,



Y выбирают из группы, состоящей из: -O- и -S-;

каждый из X^c и X^{c1} независимо выбирают из группы, состоящей из: OR⁹ и SR⁹;

каждый из X^d и X^{d1} независимо выбирают из группы, состоящей из: O и S;

R³ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R⁴ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

R^{6a} выбирают из группы, состоящей из: H, F, Cl, Br, I, OH,

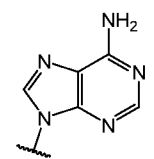
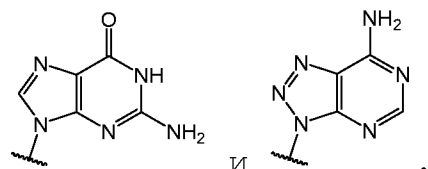
CN, N₃, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ галогеналкенила, C₂-C₆ галогеналкинила, -O-C₁-C₆ алкила, -O-C₂-C₆ алкенила и -O-C₂-C₆ алкинила;

каждый R⁹ независимо представляет собой H; и

R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена таким образом, что там, где R³ и R^{6a} соединены с образованием -O-C₁-C₆ алкилена, -O-C₂-C₆ алкенилена или -O-C₂-C₆ алкинилена, указанный O присоединен в положении R³.

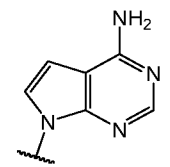
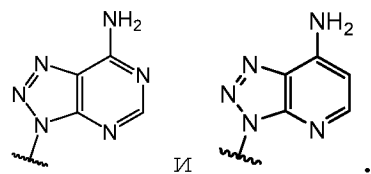
20. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или пролекарство, где каждый из Base¹ и

Base² независимо выбирают из группы, состоящей из:

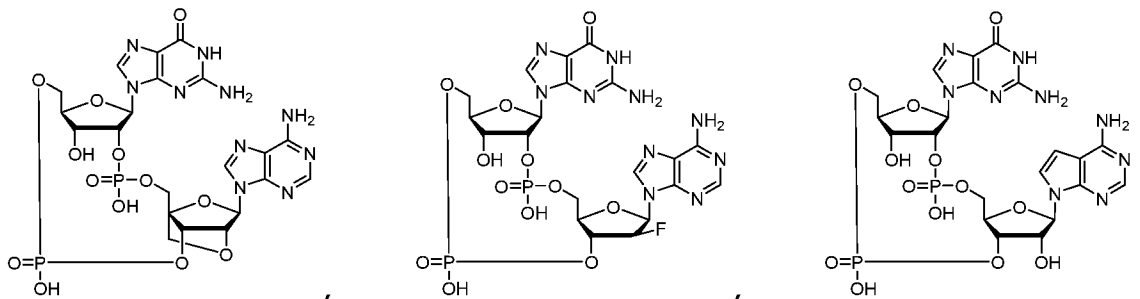


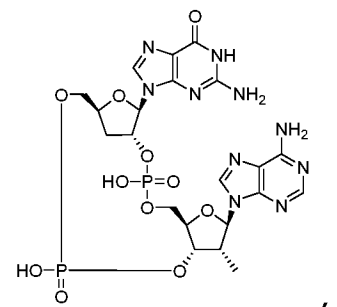
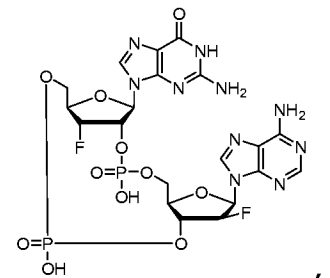
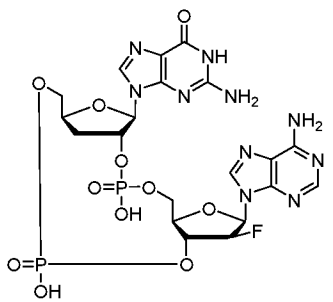
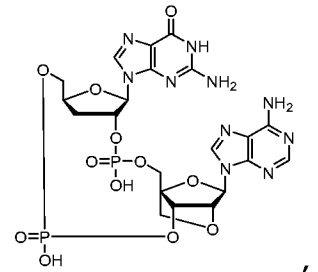
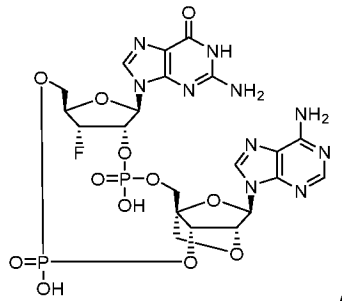
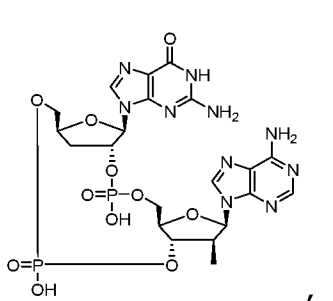
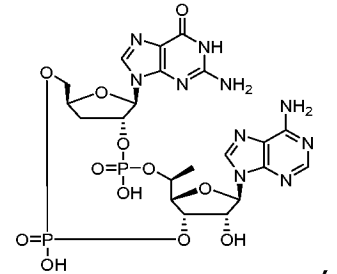
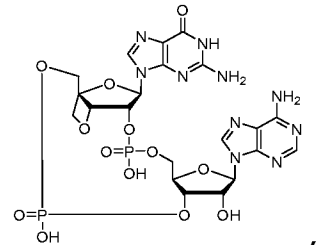
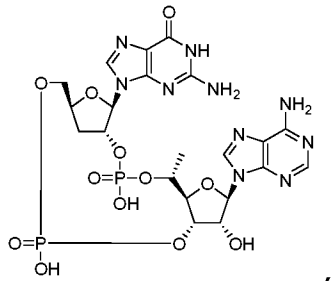
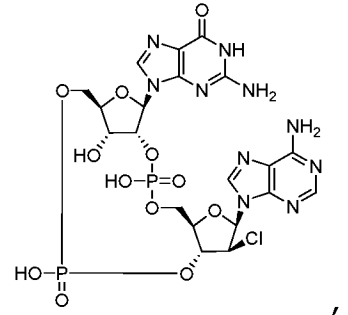
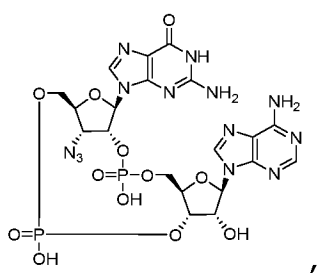
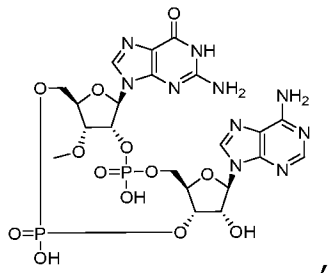
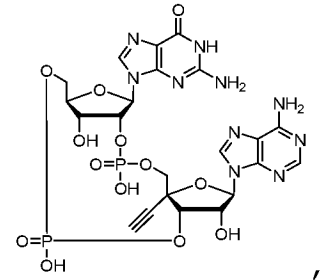
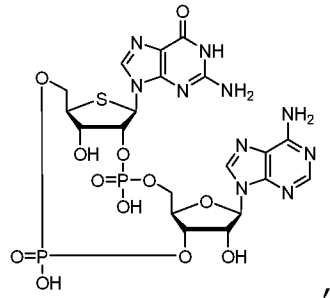
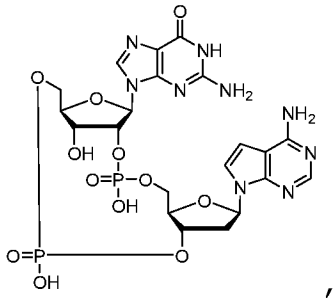
21. Соединение по п.15, где по меньшей мере один из Base¹ и

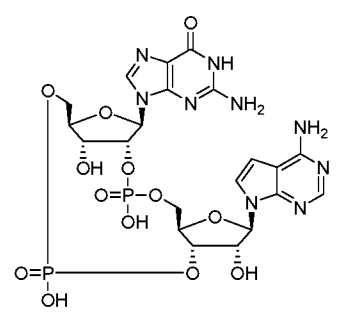
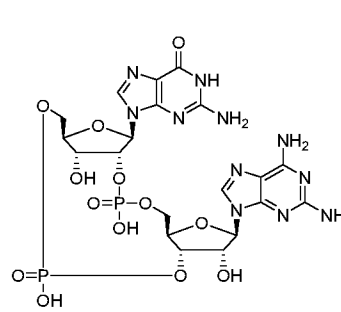
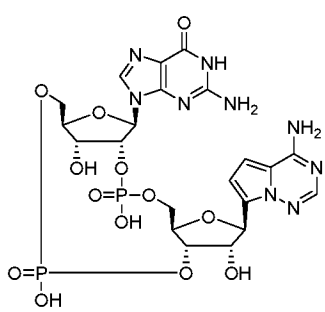
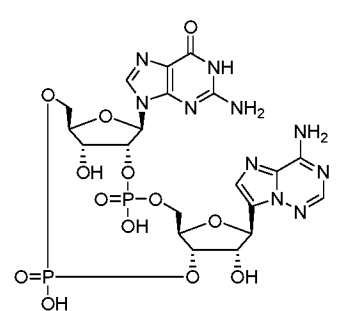
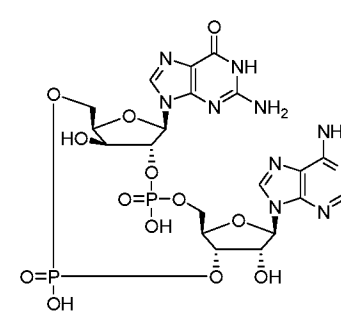
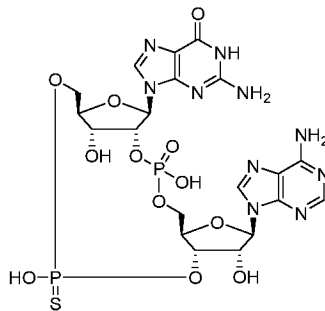
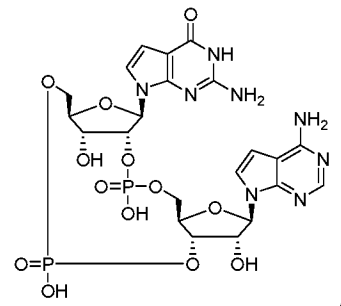
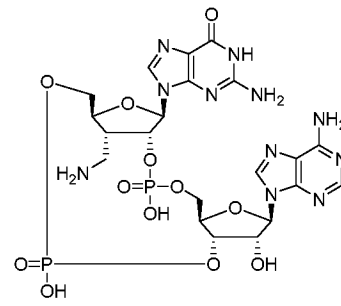
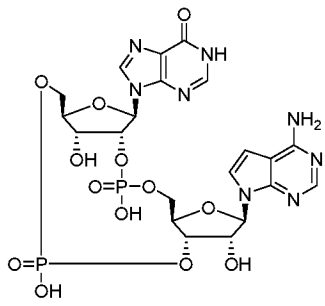
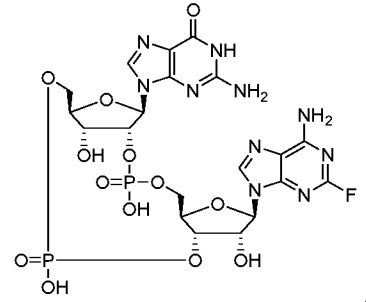
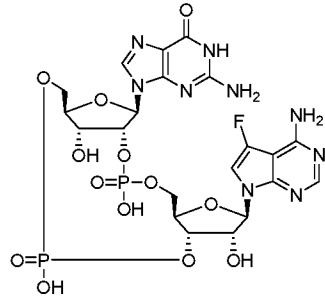
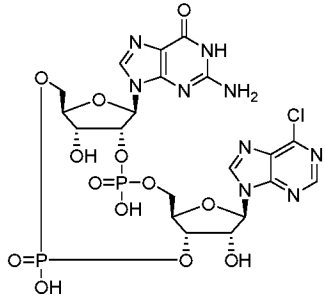
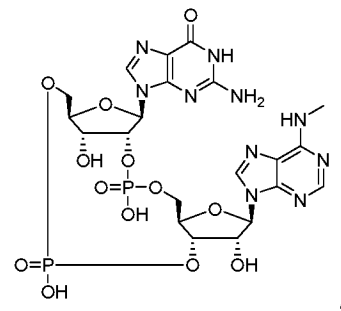
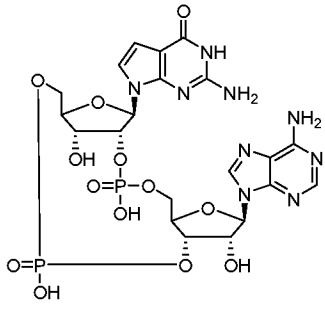
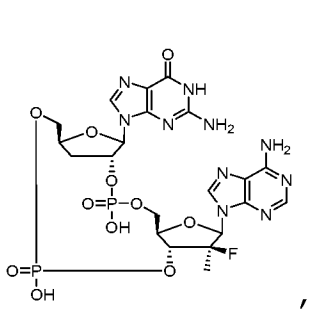
Base² независимо выбирают из группы, состоящей из:

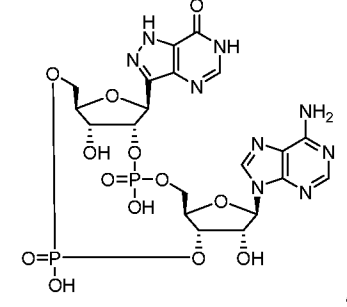
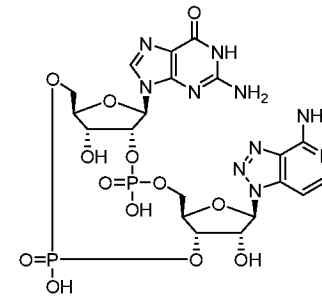
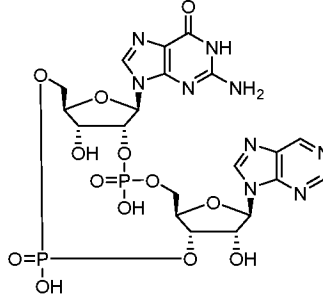
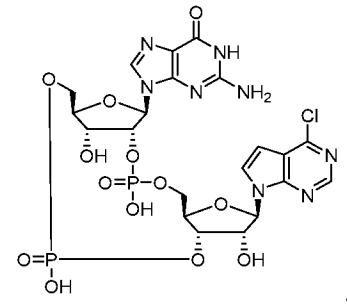
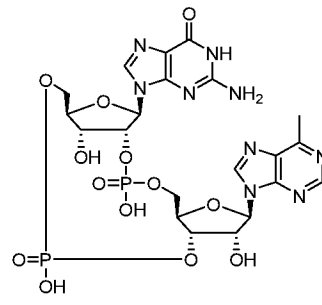
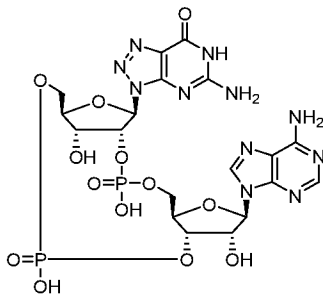
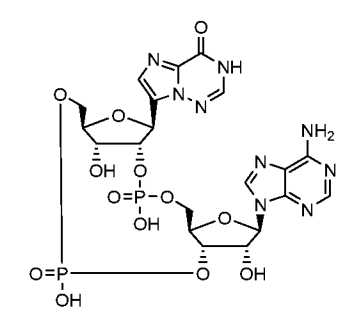
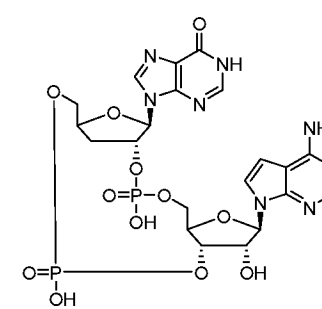
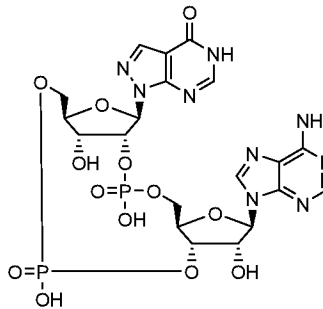
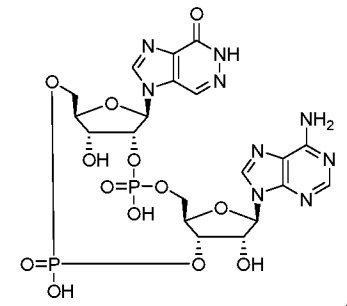
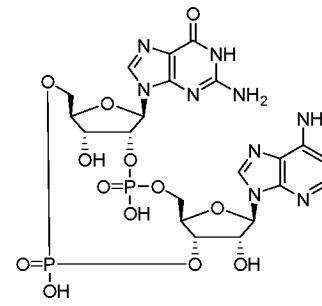
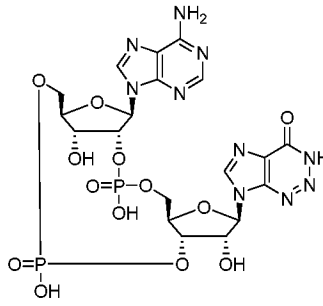
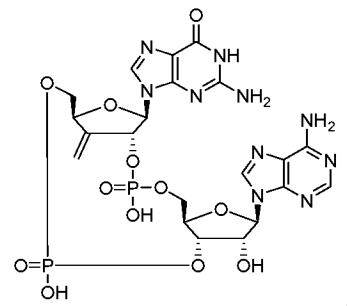
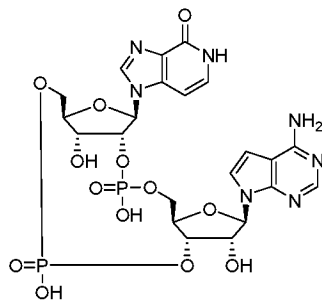
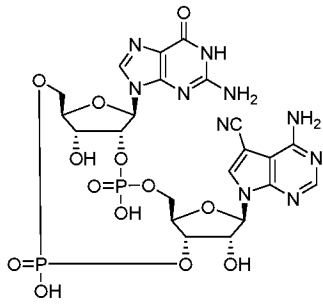


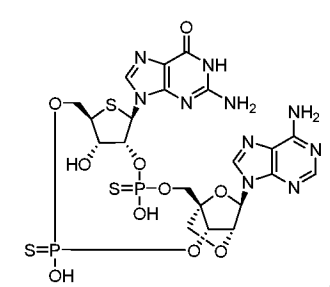
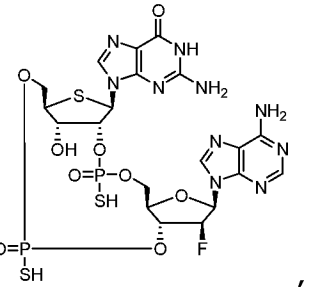
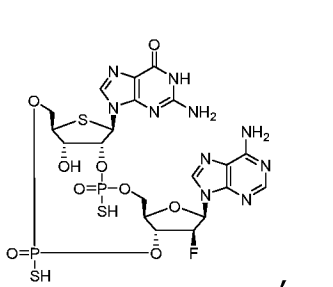
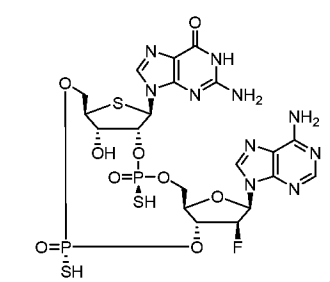
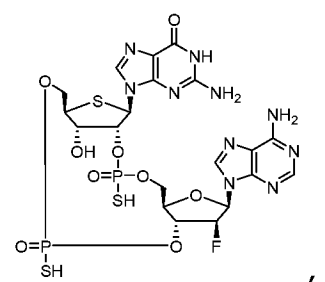
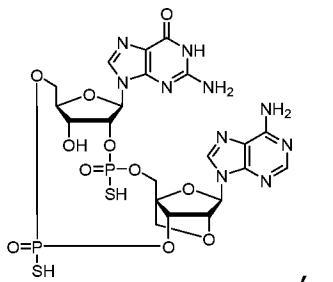
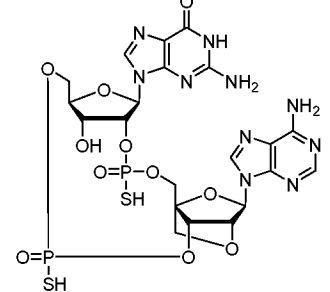
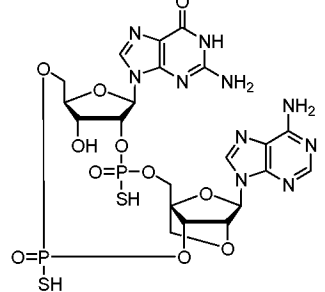
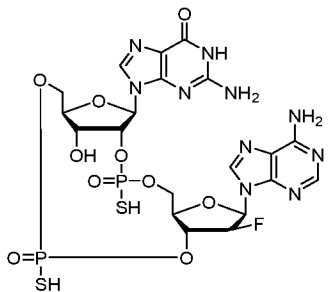
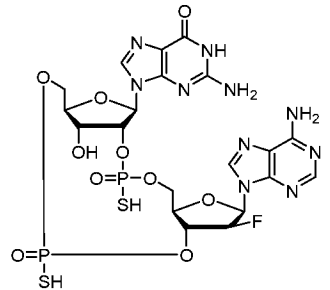
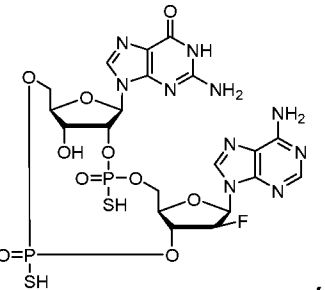
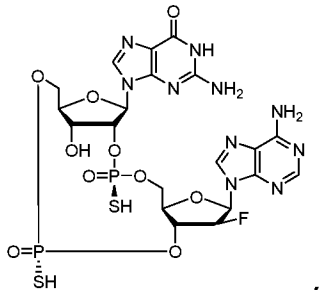
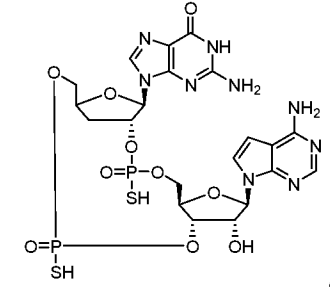
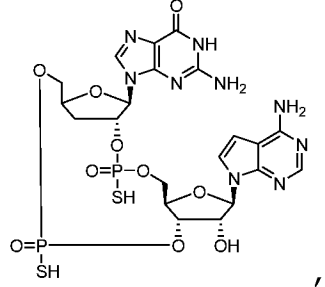
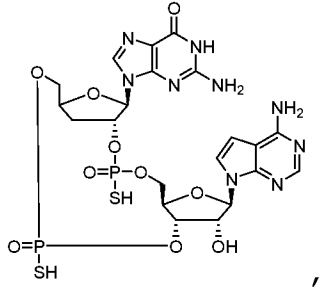
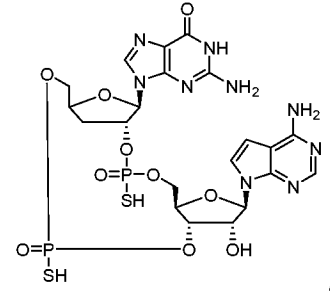
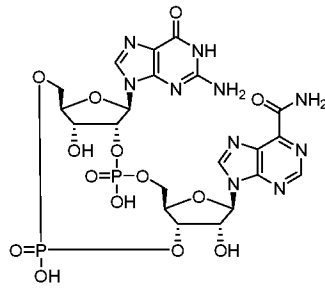
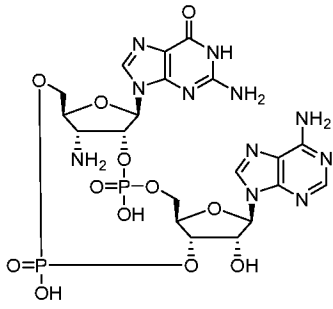
22. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

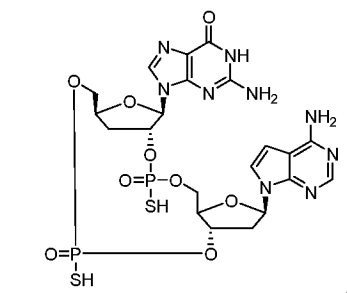
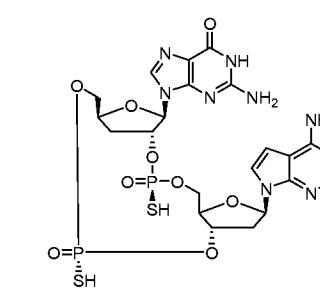
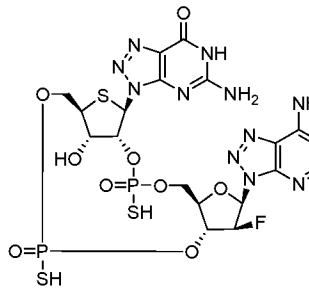
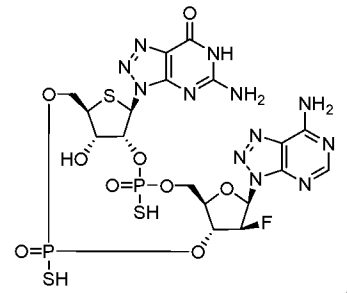
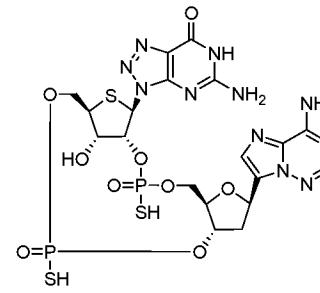
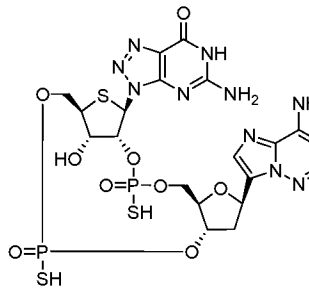
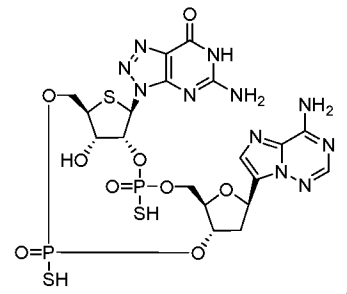
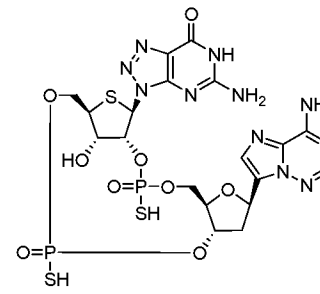
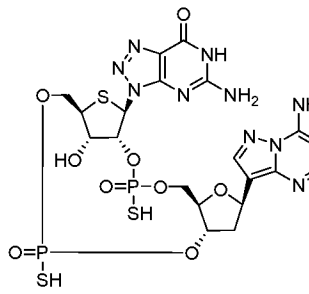
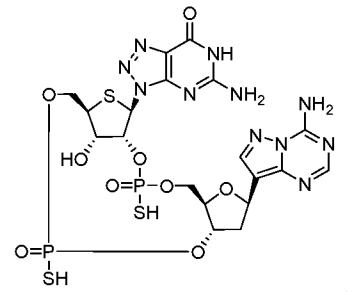
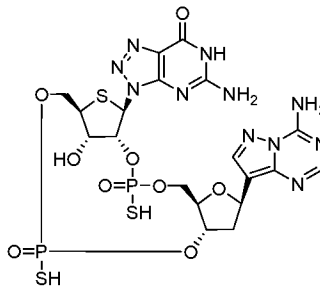
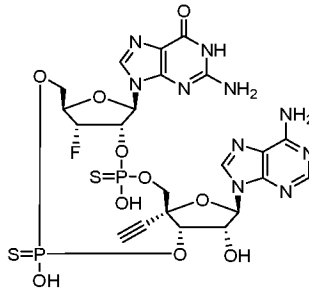
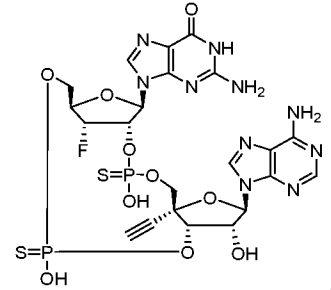
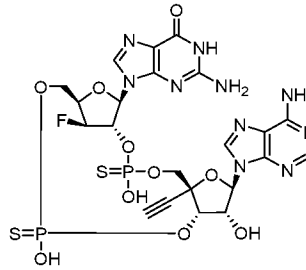
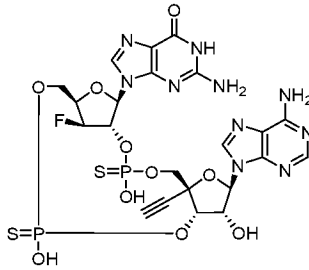
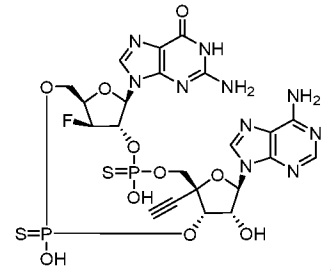
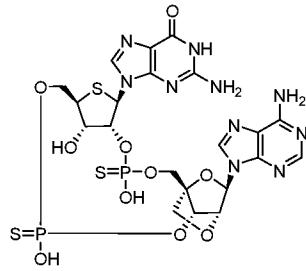
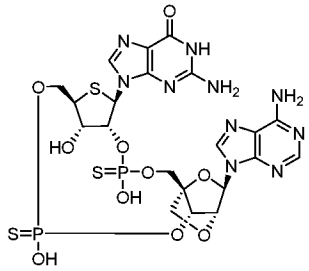


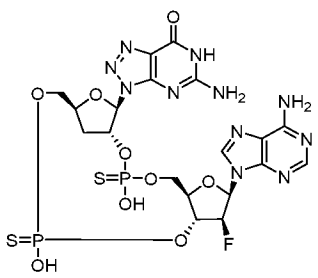
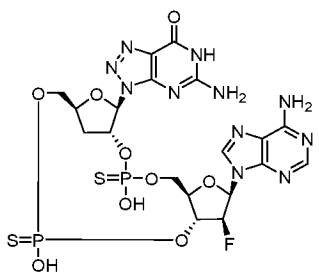
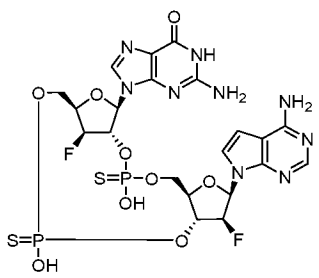
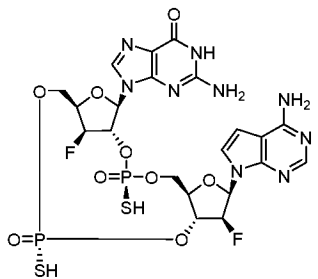
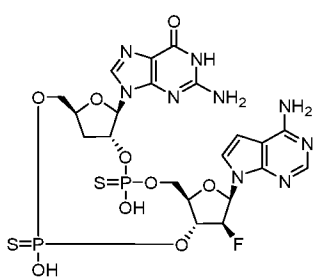
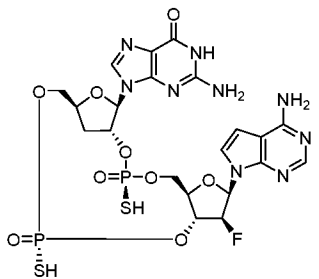
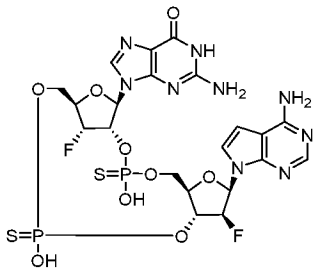
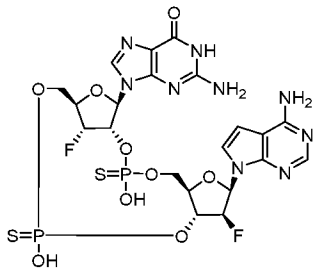
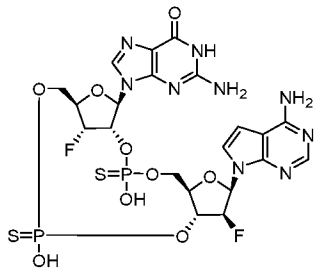
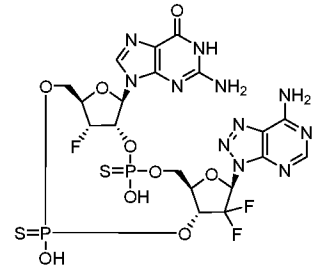
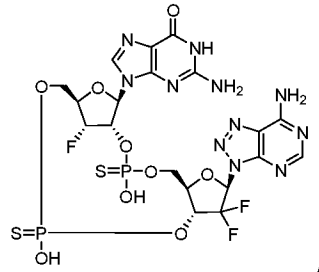
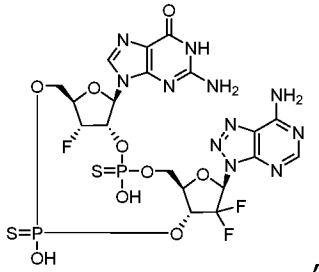
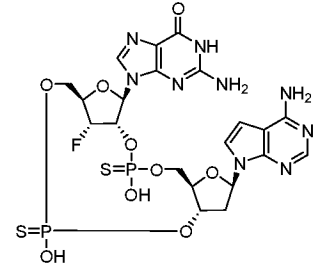
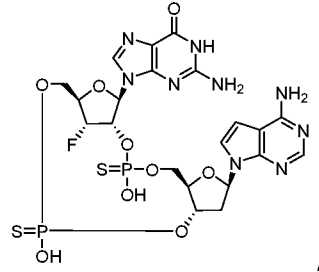
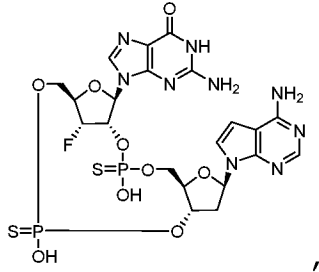
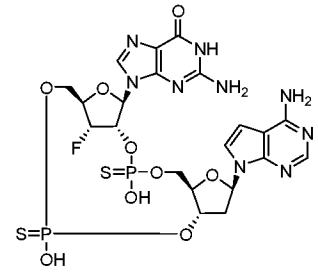
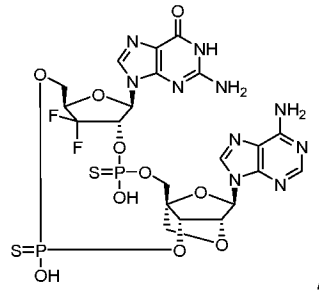
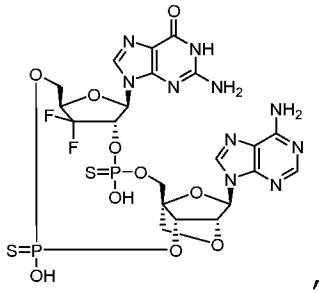


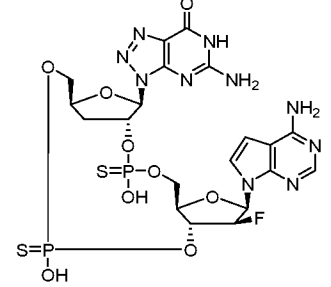
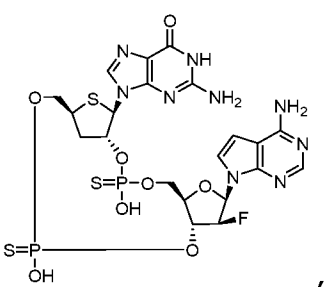
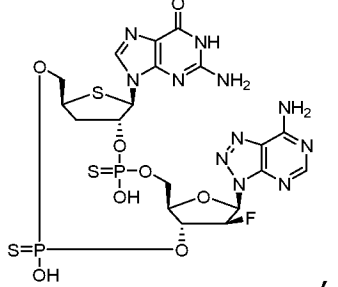
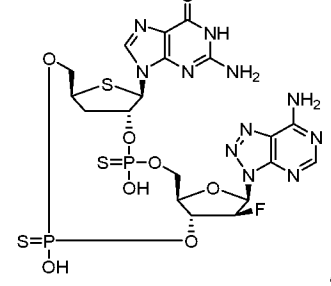
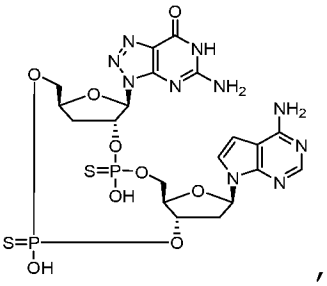
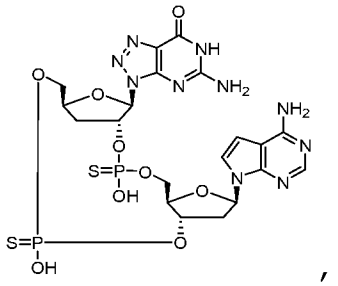
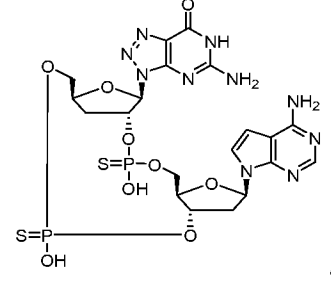
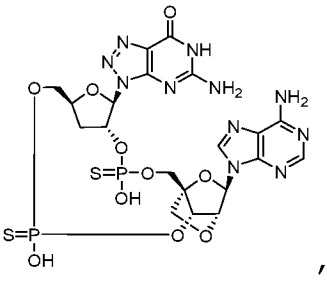
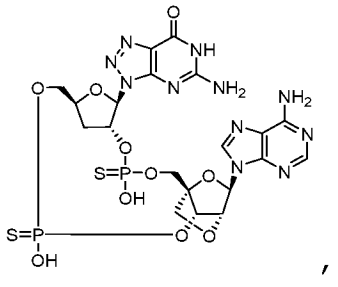
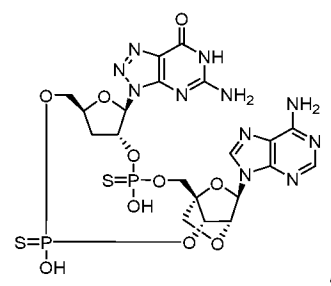
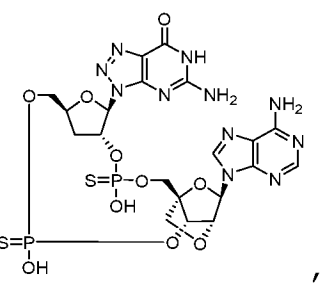
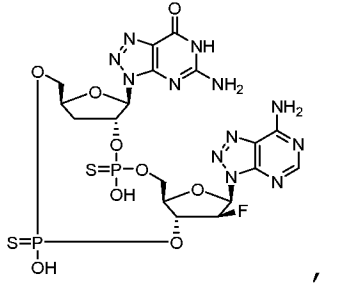
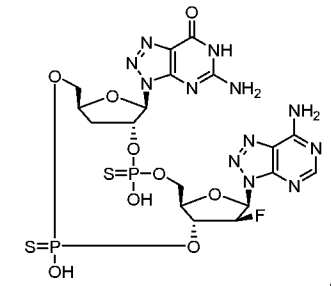
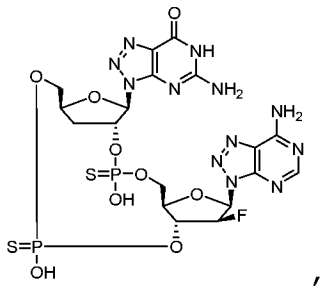
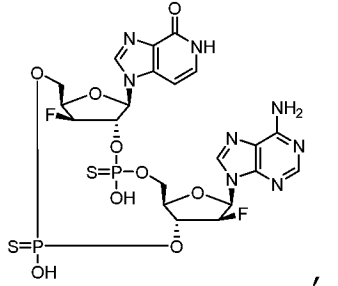
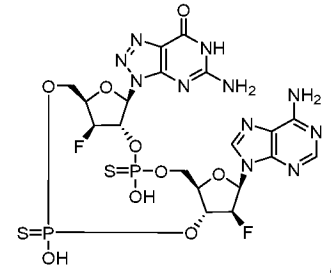
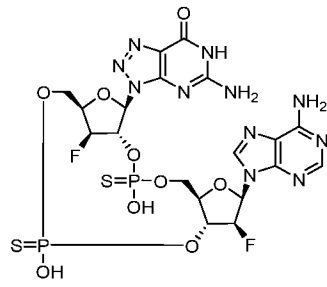
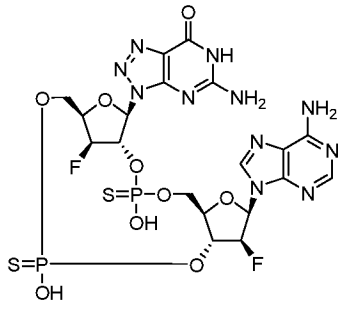


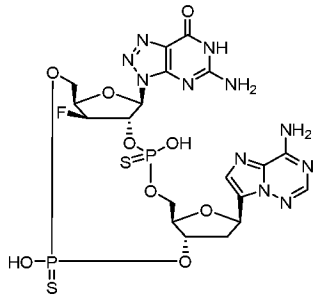
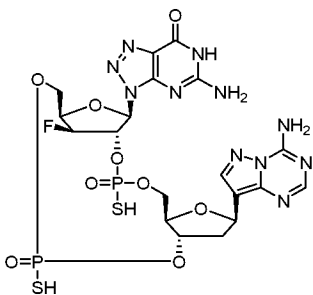
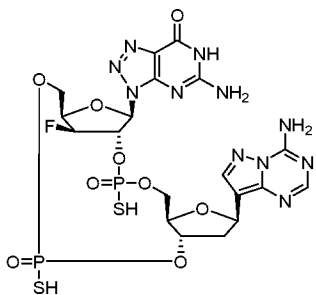
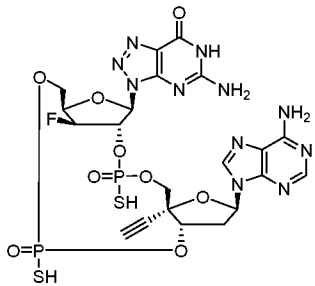
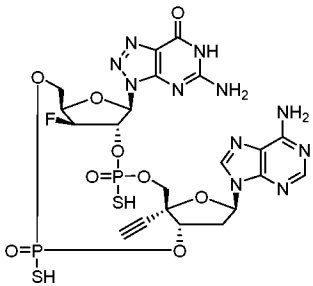
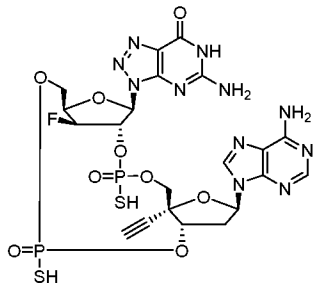
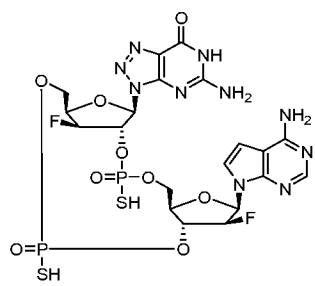
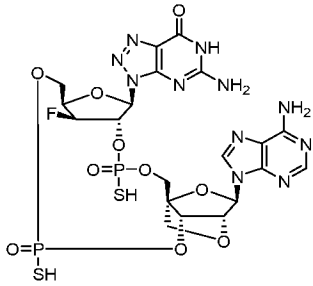
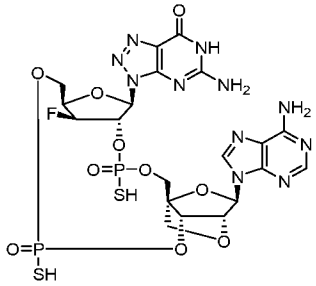
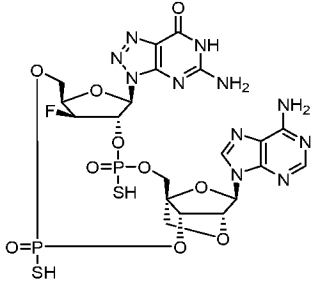
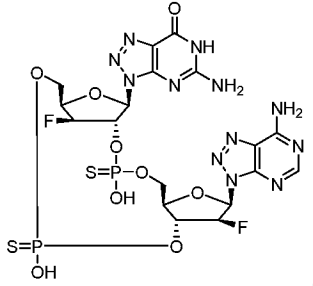
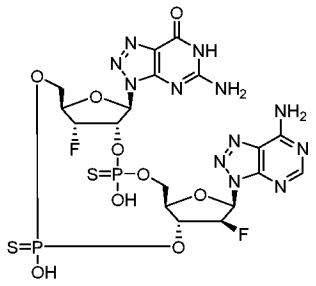
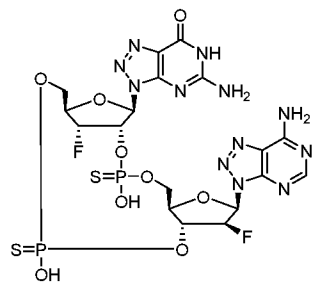
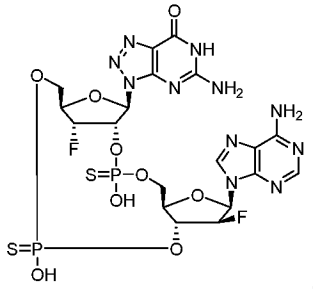
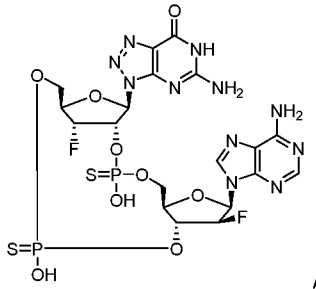
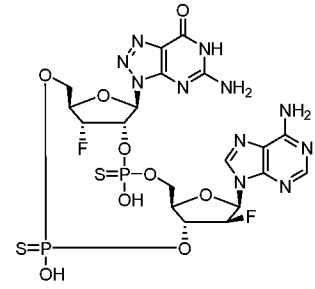
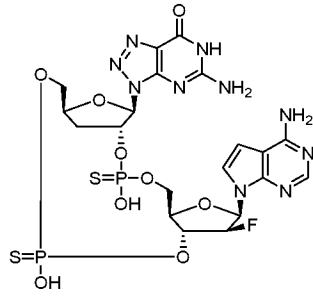
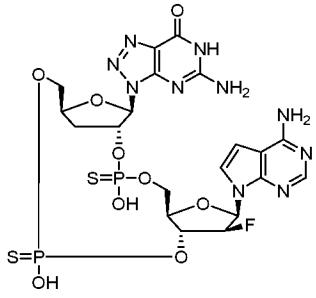


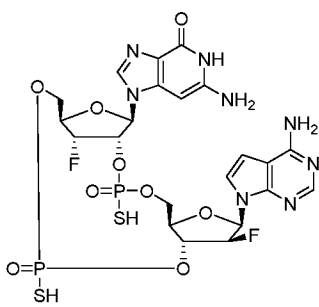
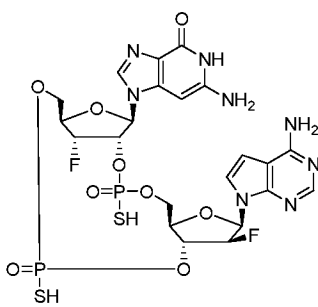
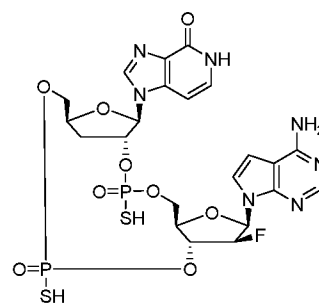
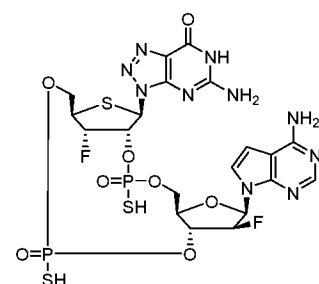
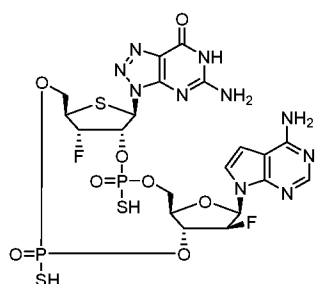
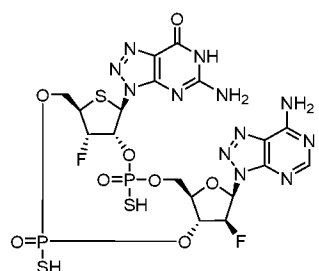
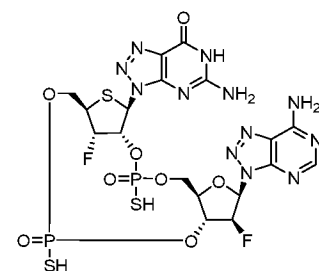
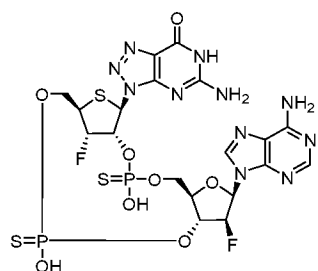
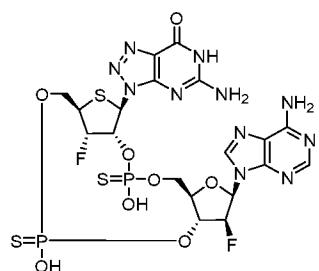
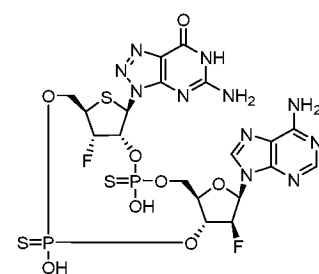
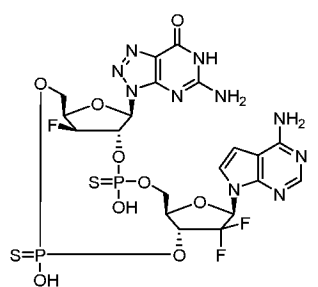
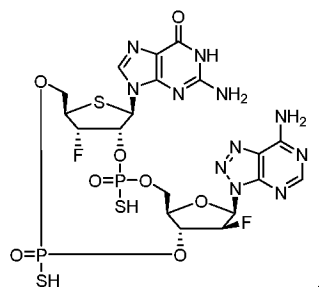
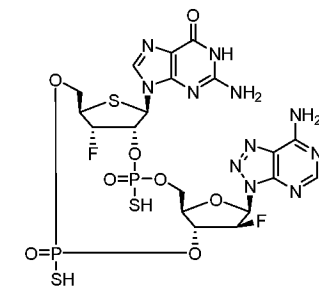
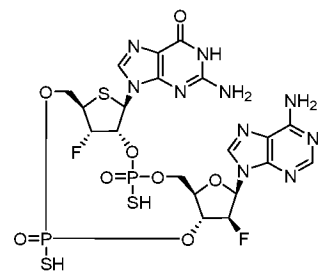
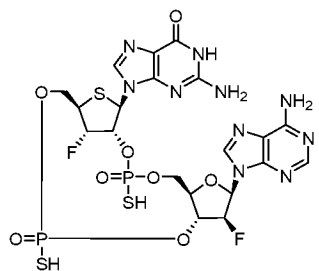
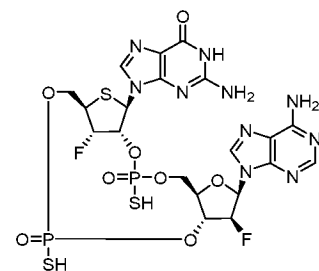
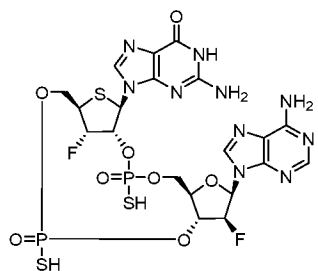
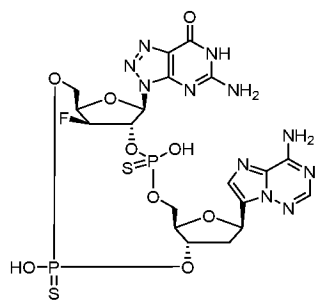


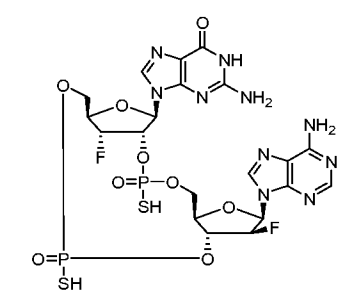
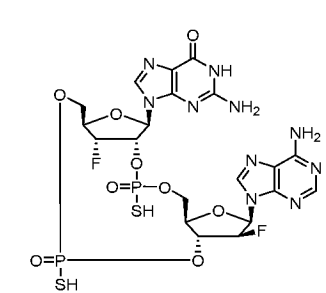
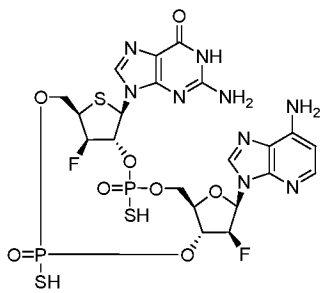
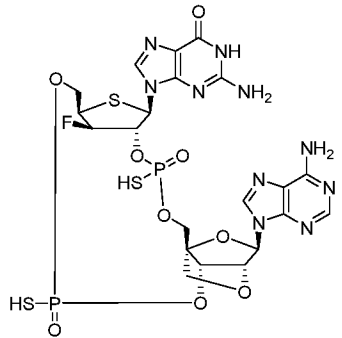
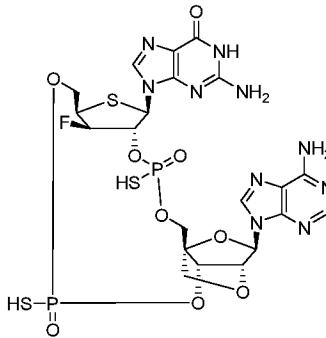
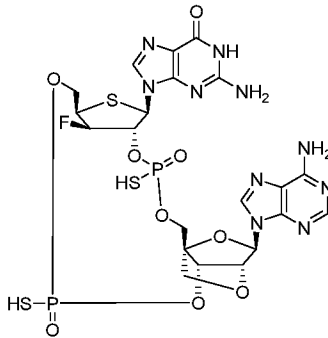
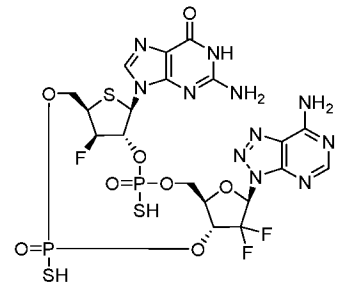
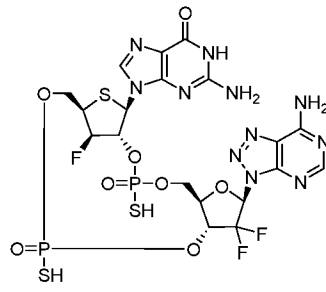
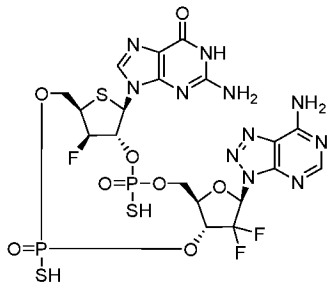
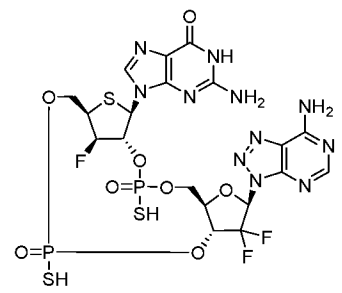
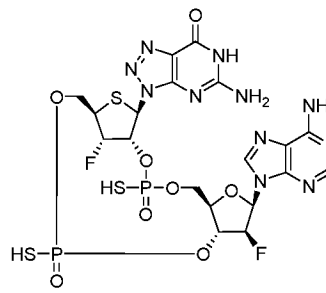
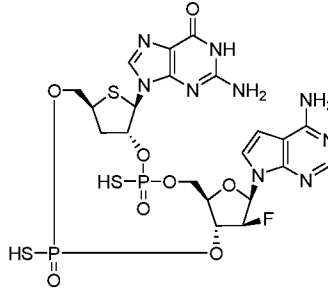
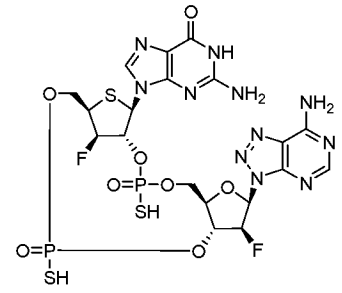
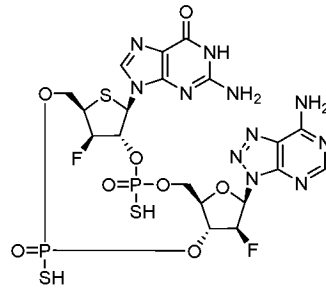
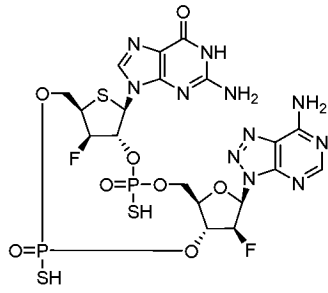


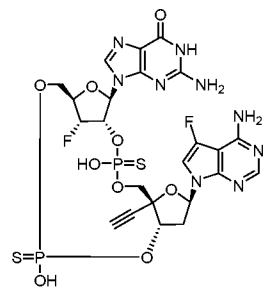
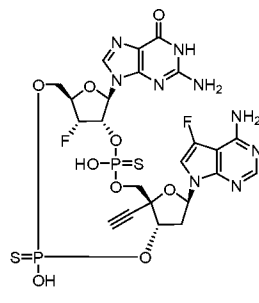
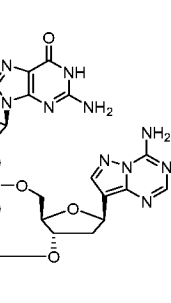
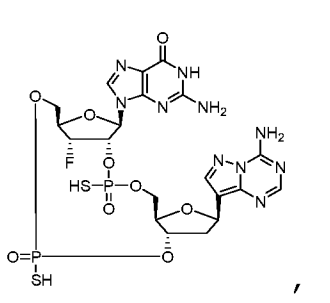
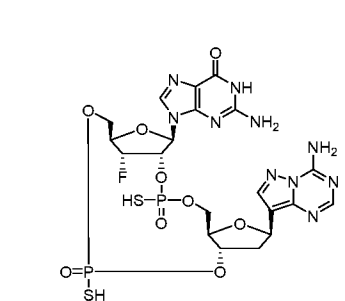
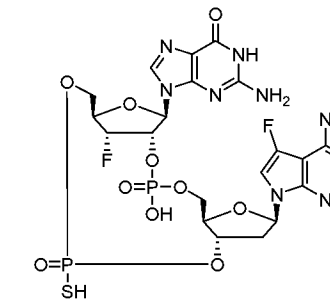
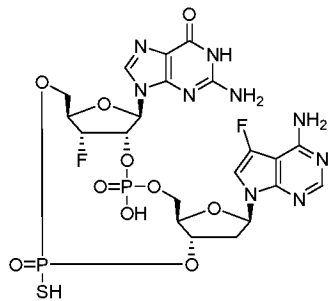
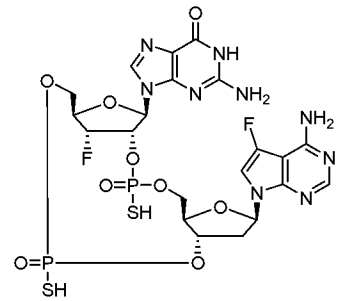
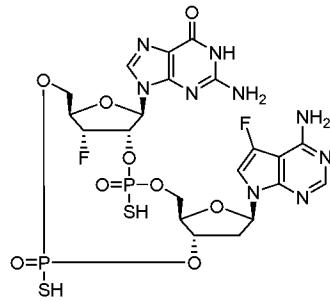
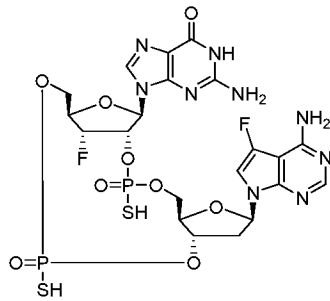
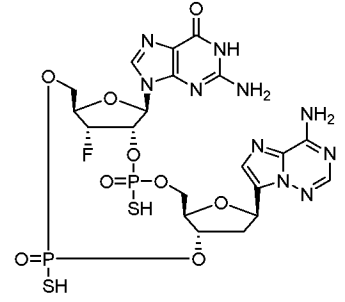
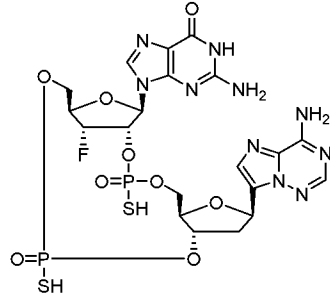
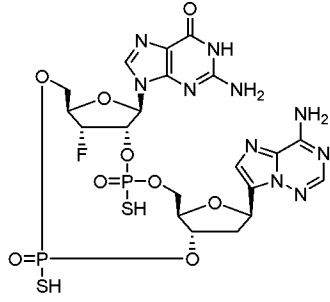
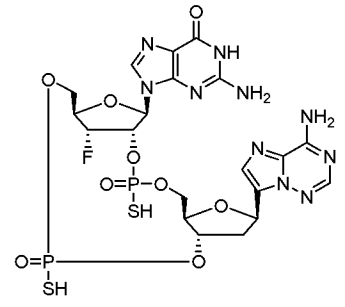
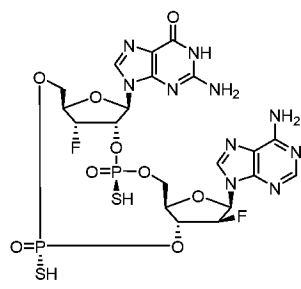
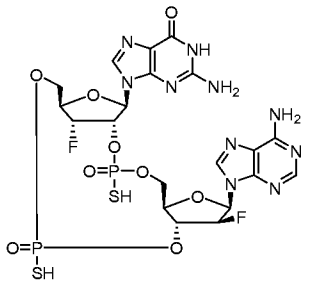


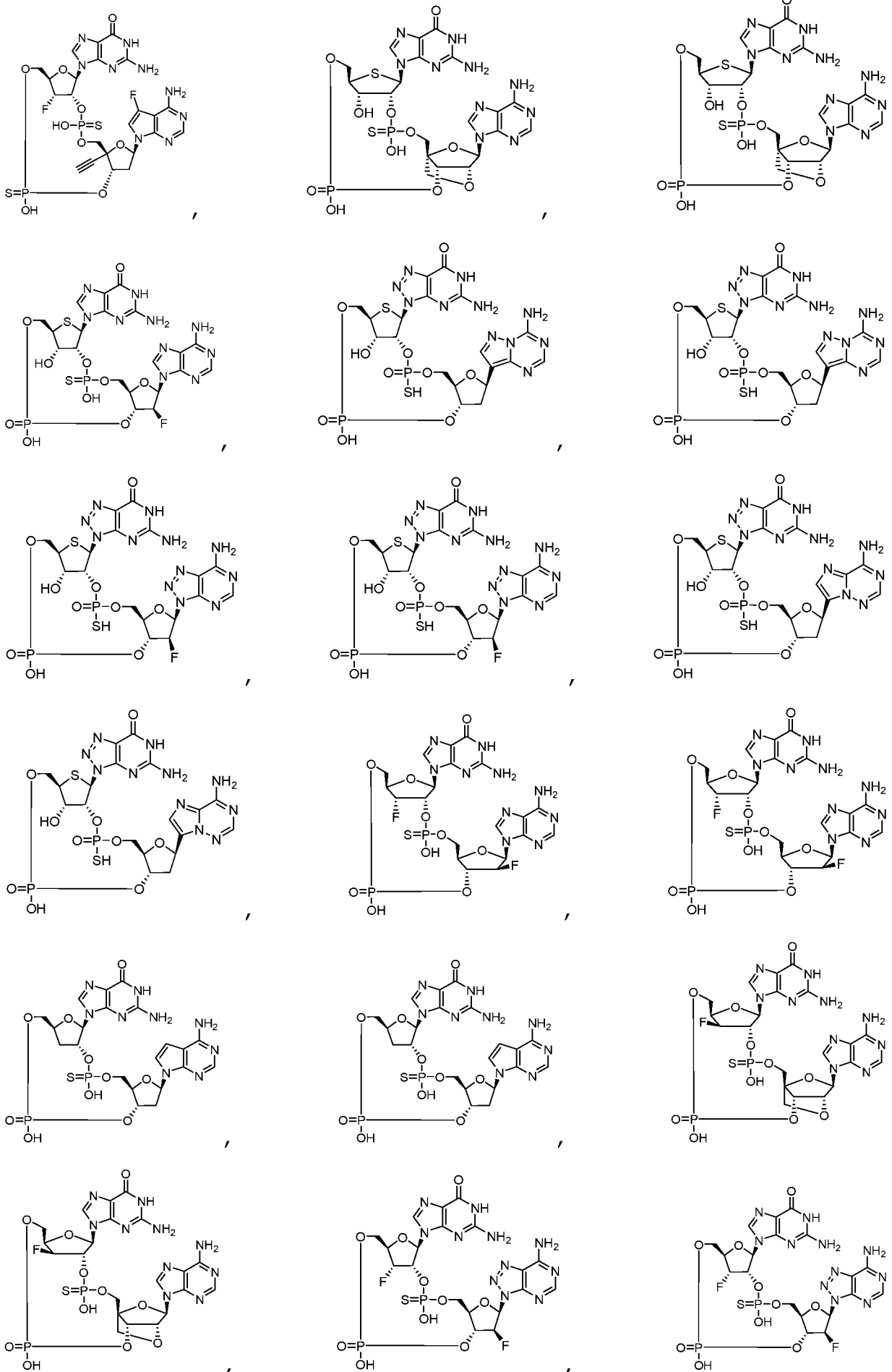


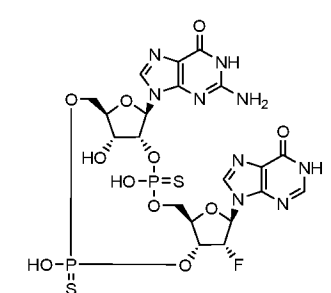
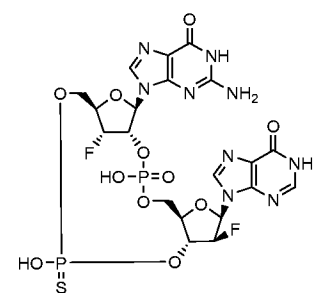
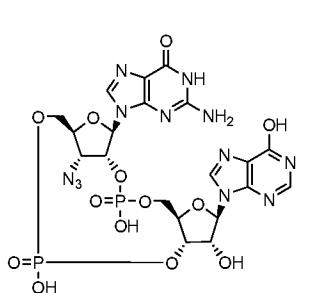
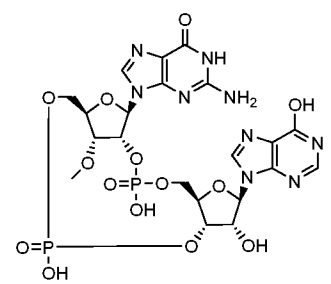
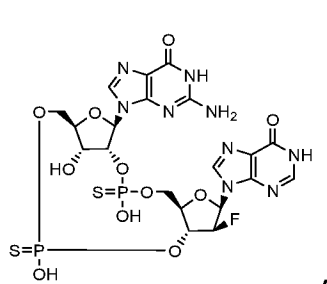
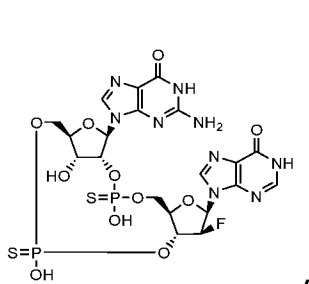
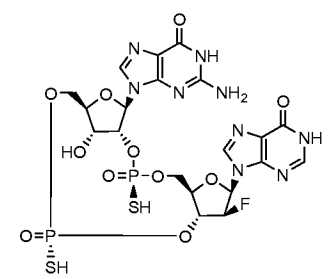
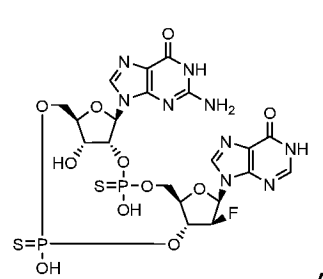
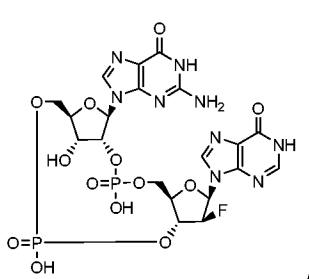
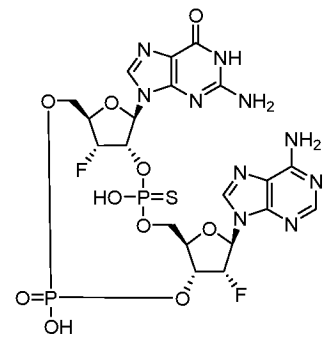
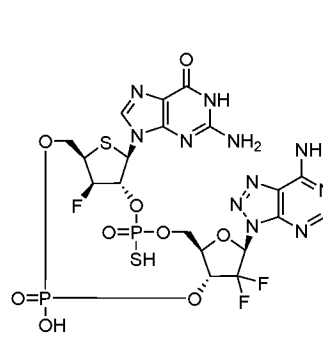
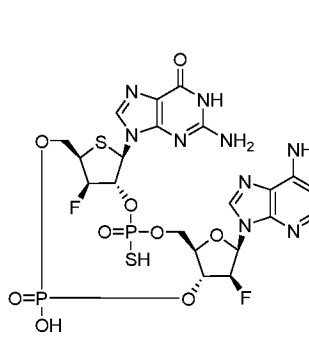
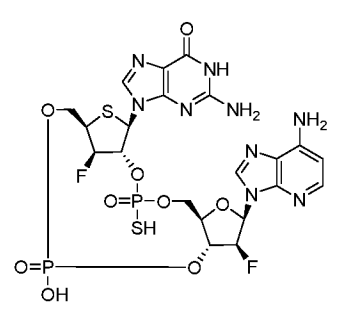
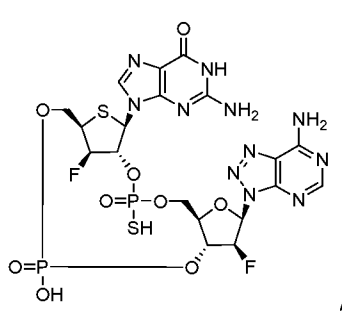
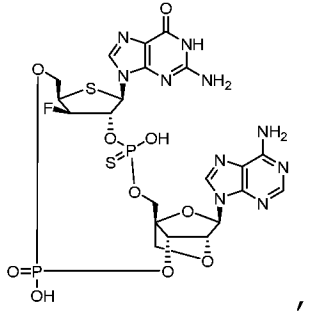
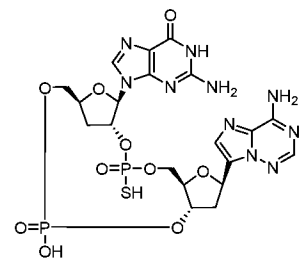
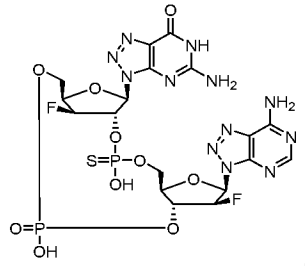
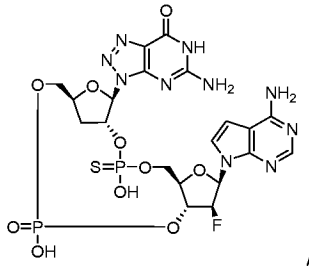


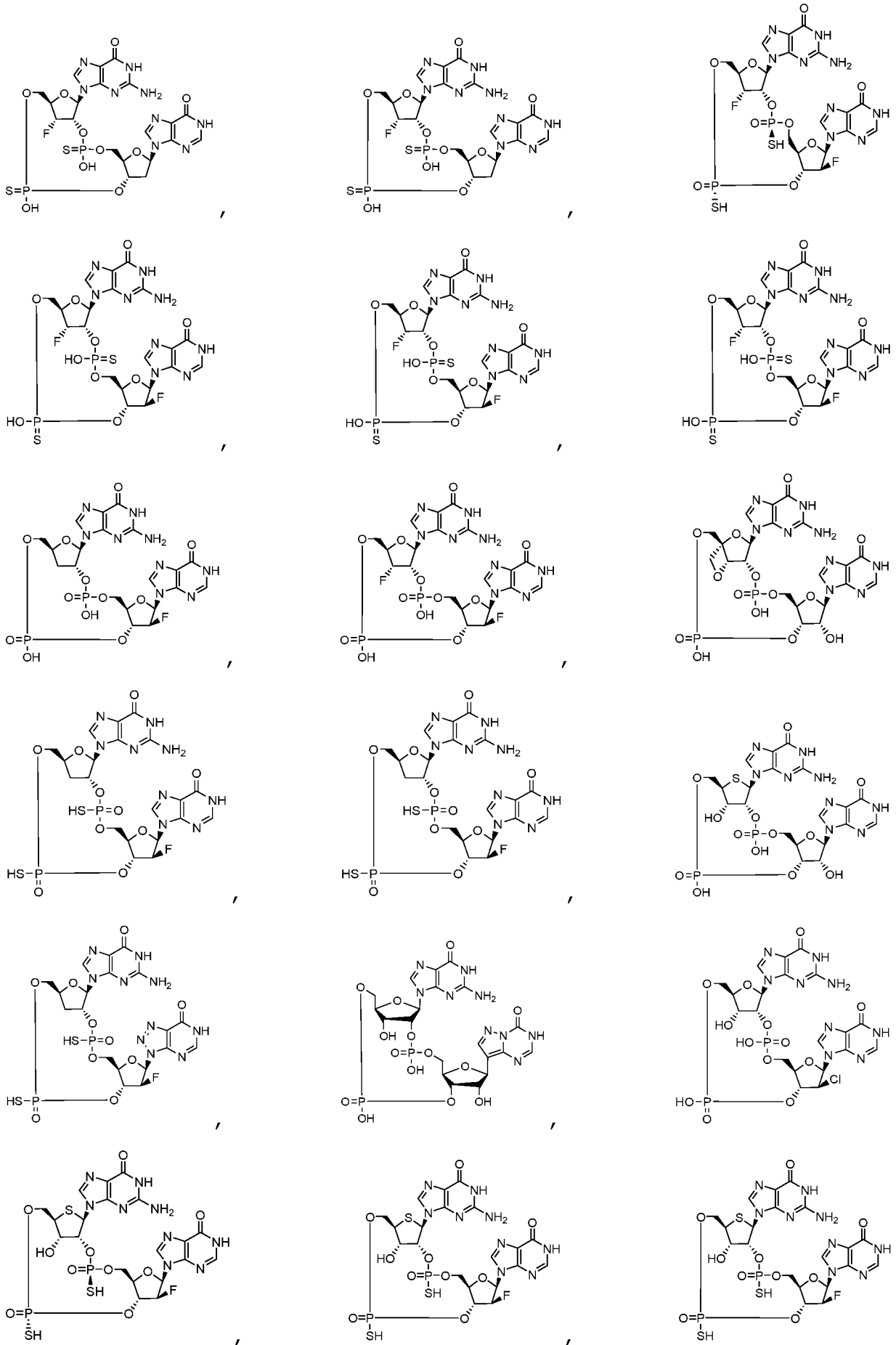


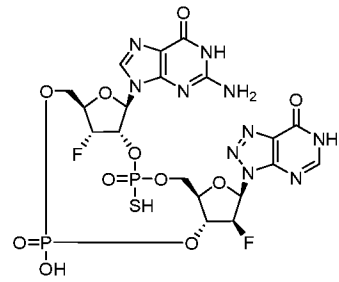
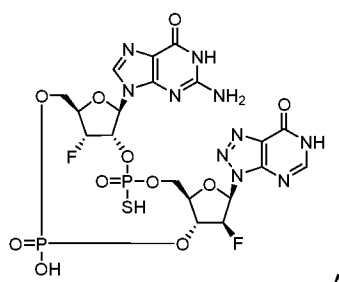
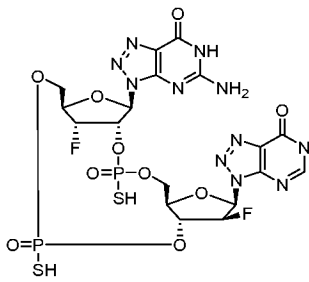
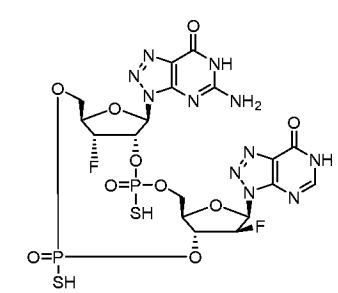
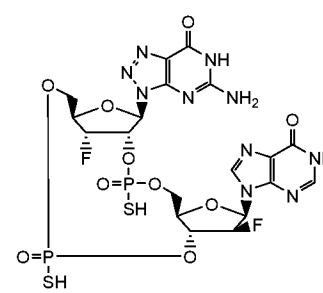
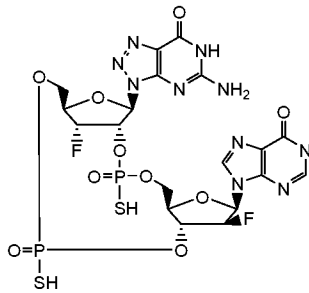
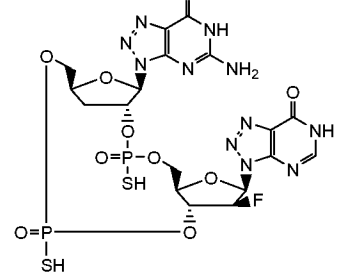
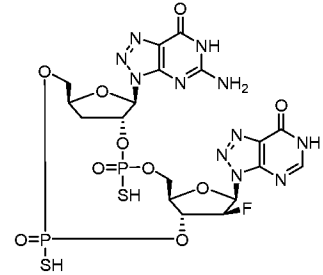
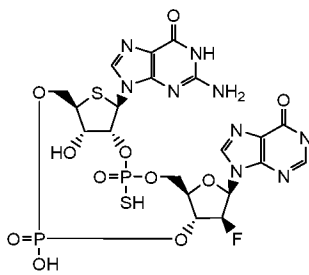
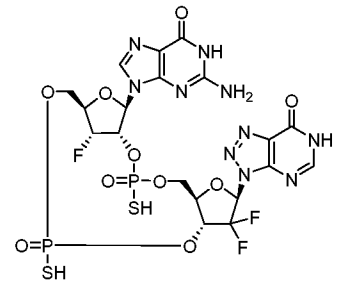
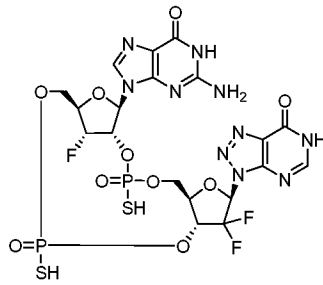
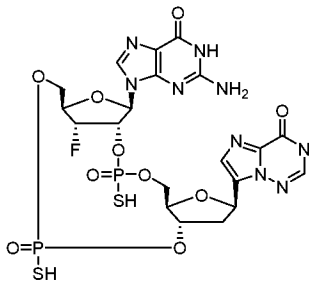
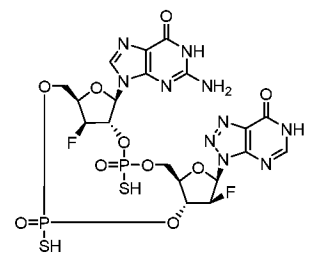
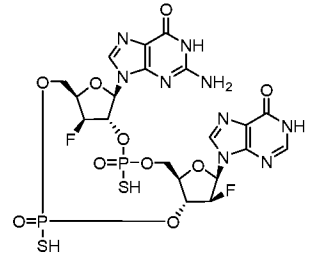
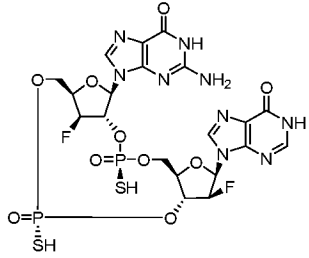
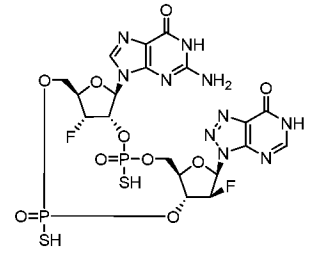
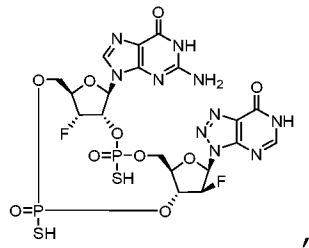
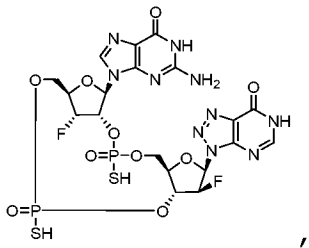


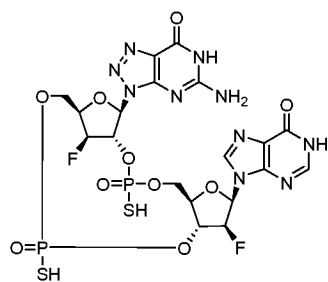






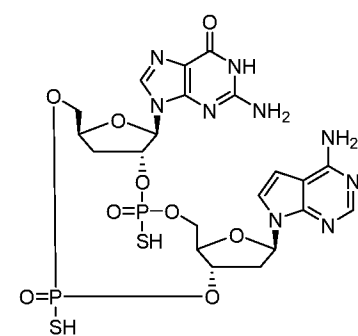
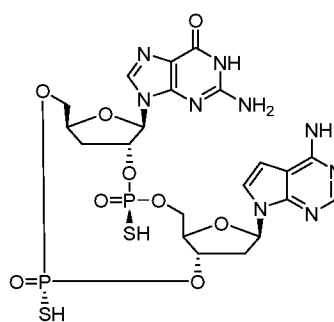
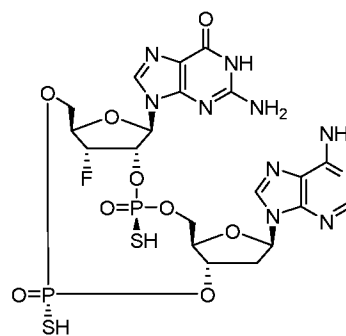
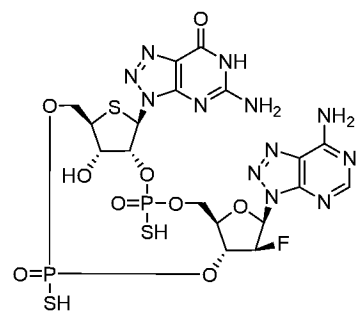
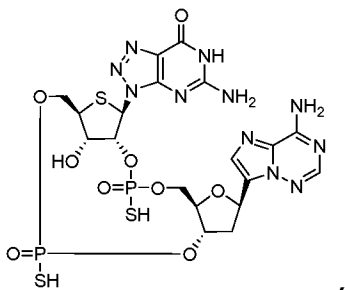
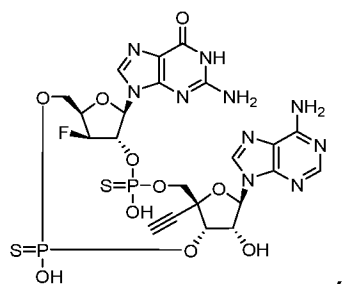
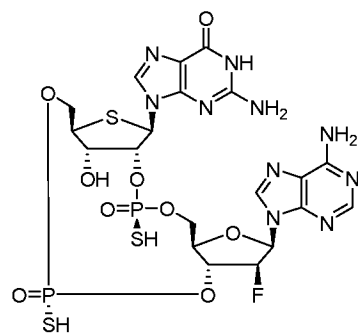
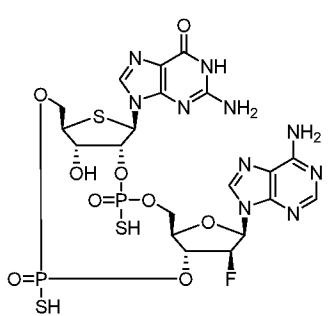
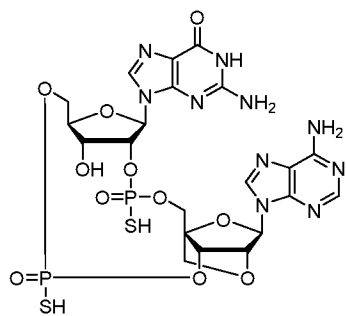
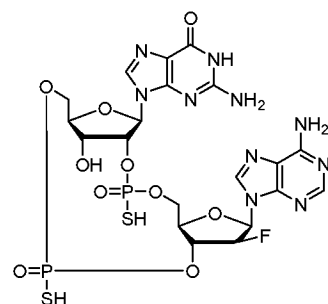
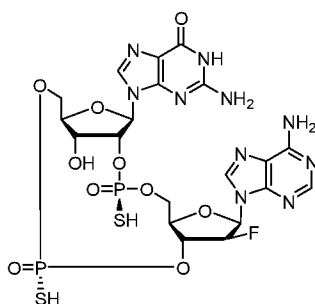
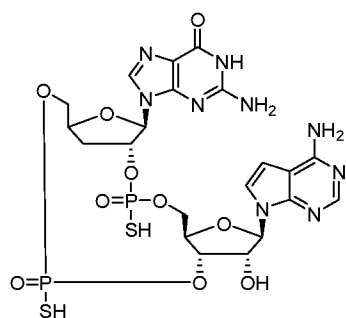


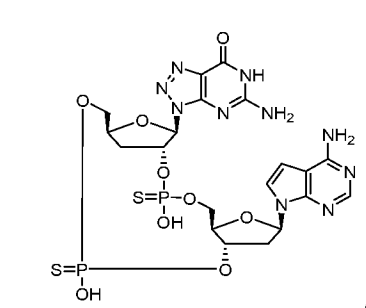
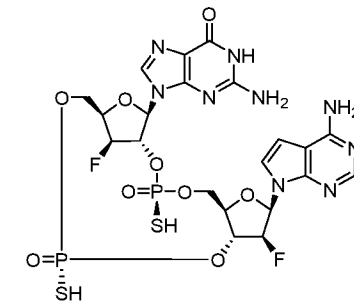
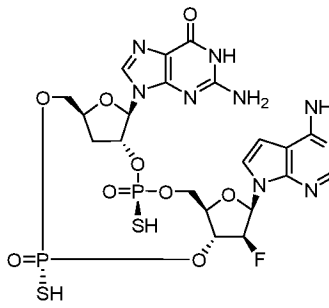
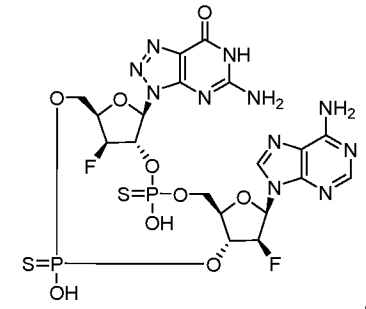
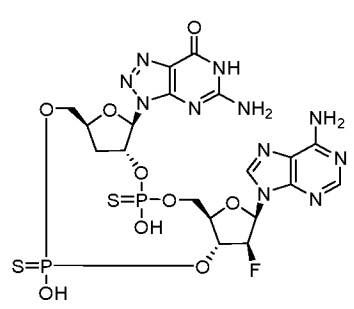
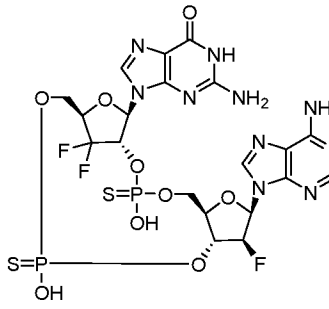
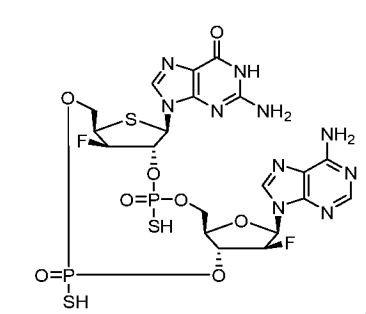
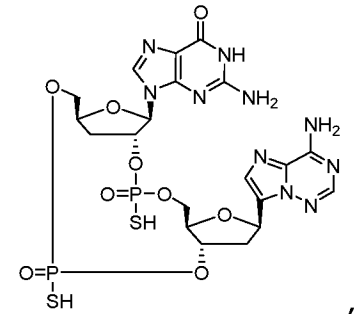
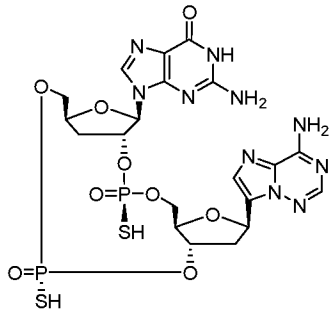
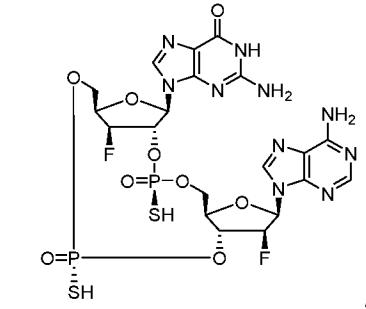
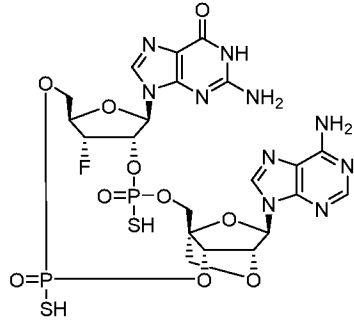
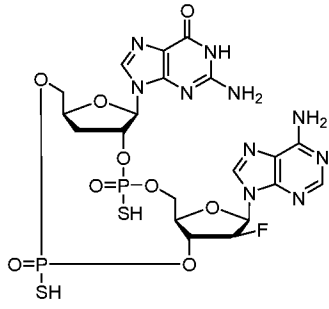
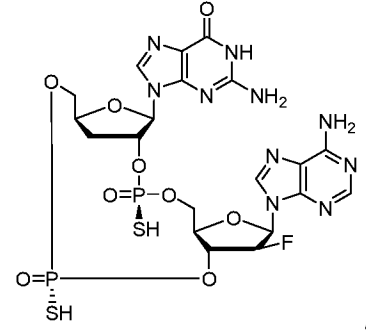
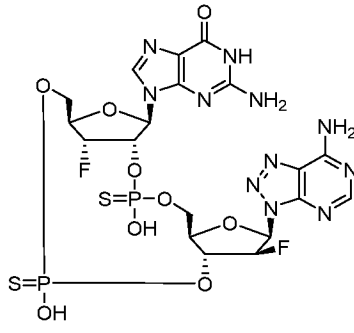
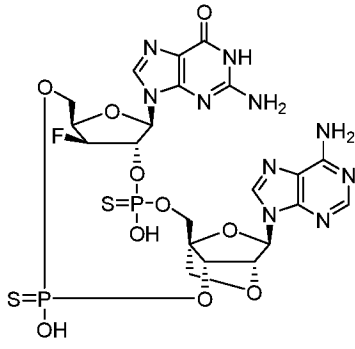


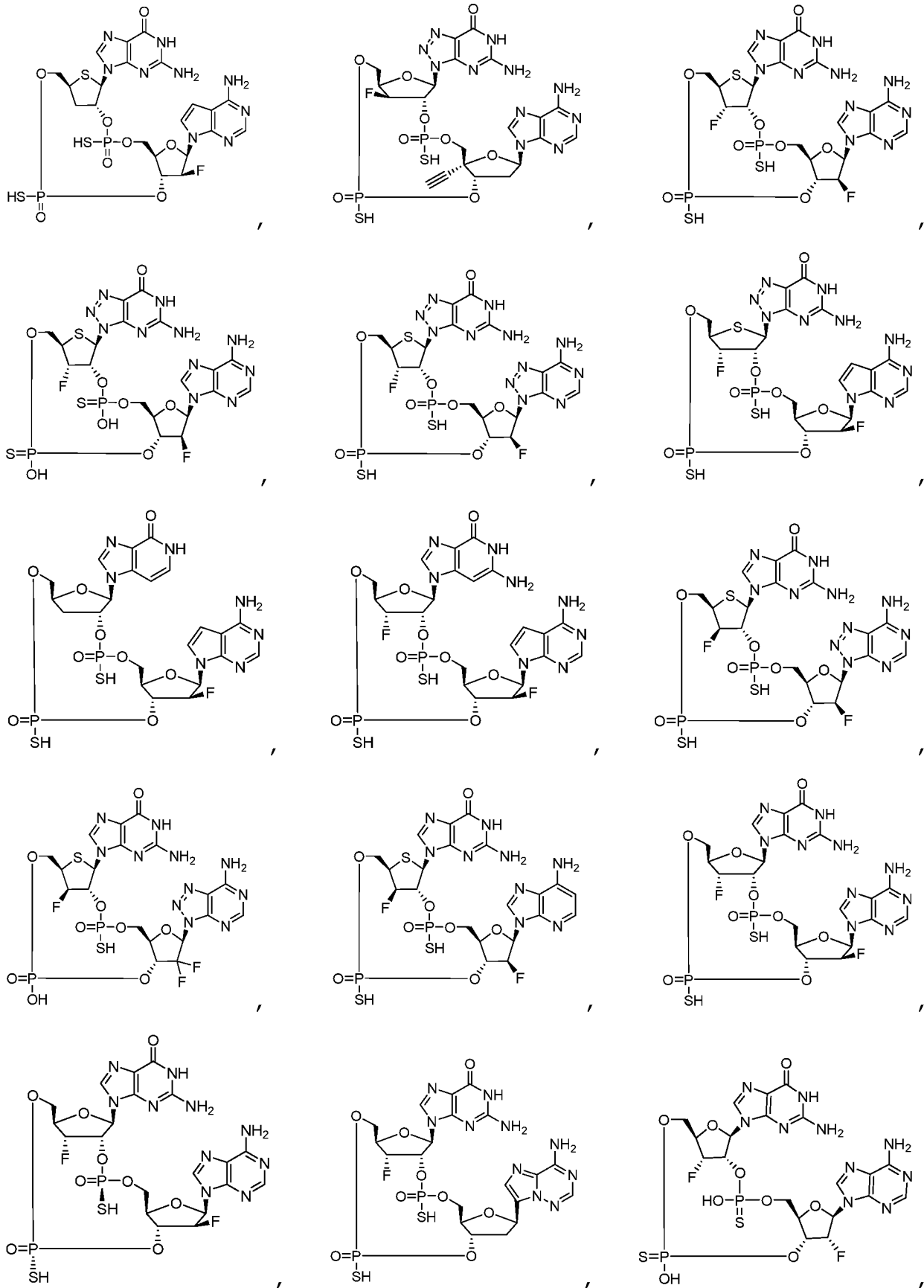


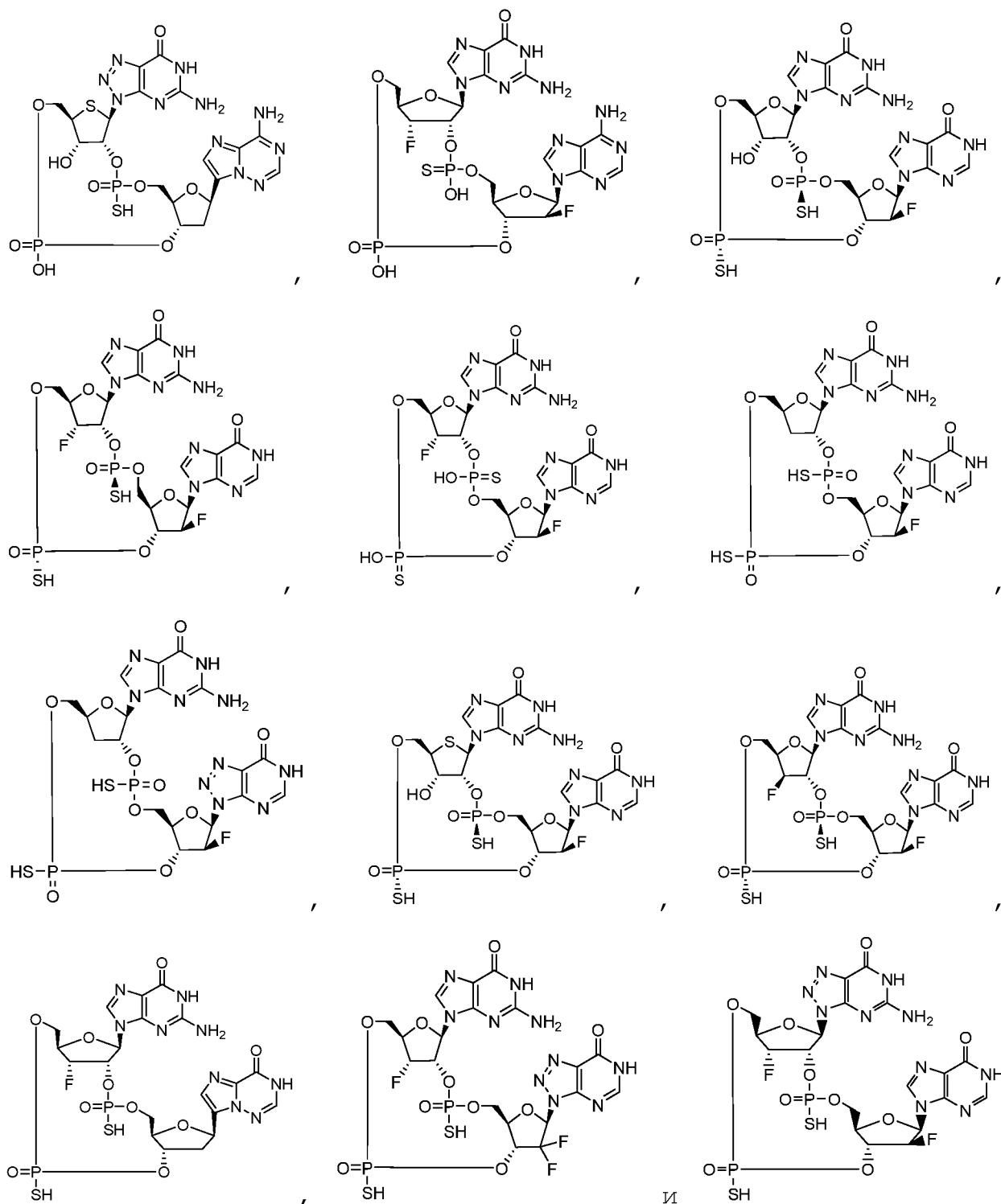
, и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства.

23. Соединение по п.22, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



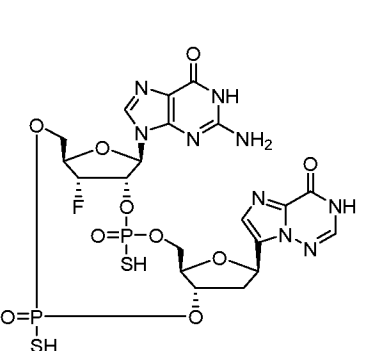
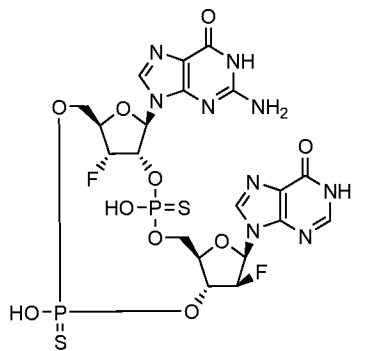
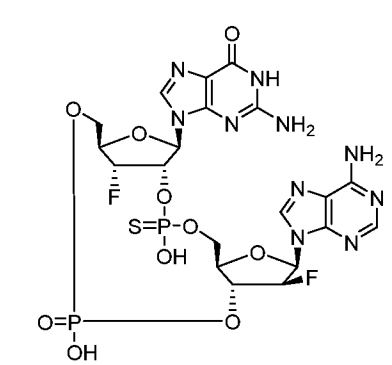
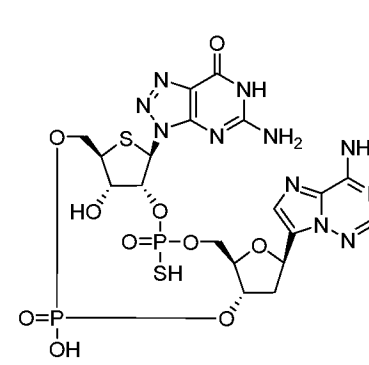
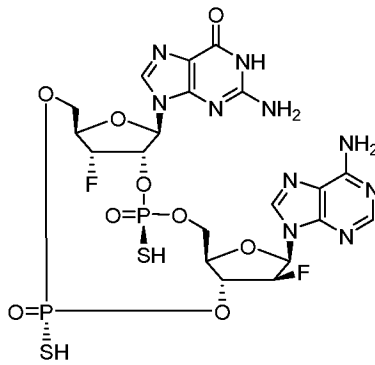
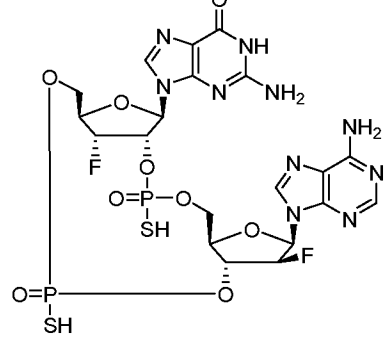
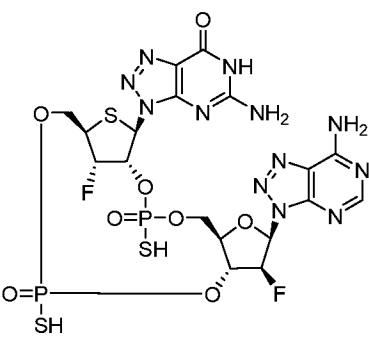
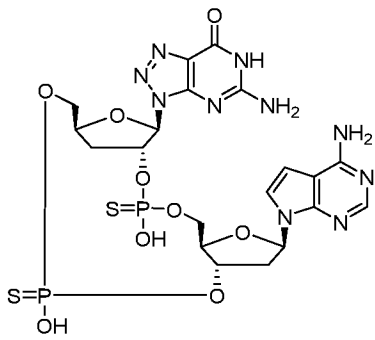
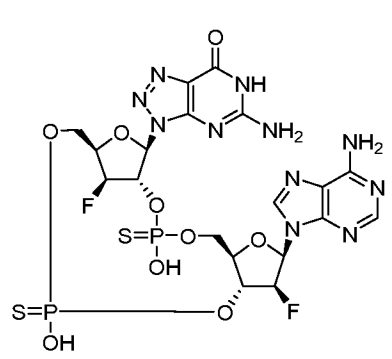
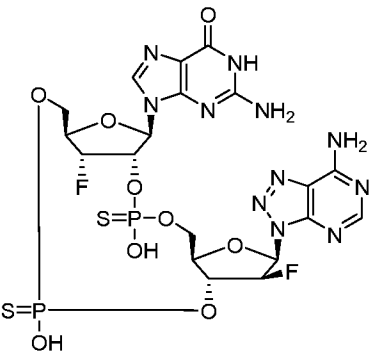
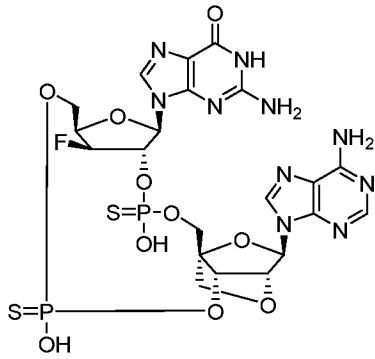
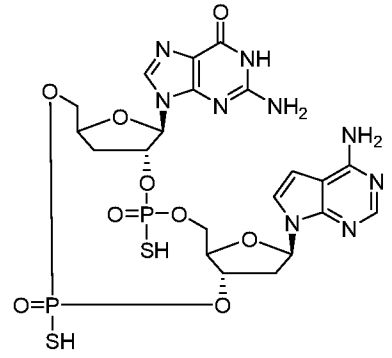
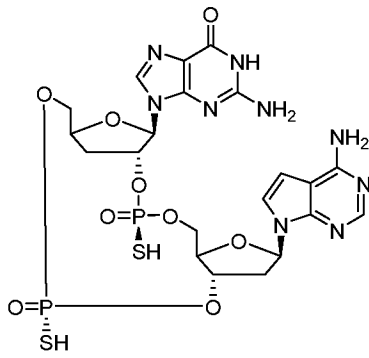
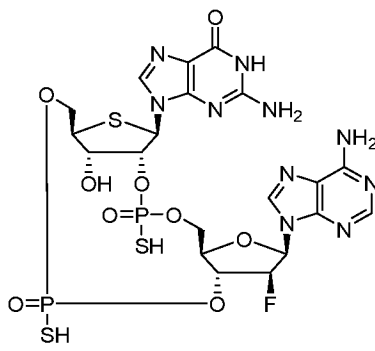






, и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства.

24. Соединение по п.22, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



и

, и его фармацевтически

приемлемые соли, гидраты, сольваты или пролекарства.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) соединение по любому одному из пп.11-24 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или пролекарство; и

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

26. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.11-24.

27. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.25.

28. Способ индукции у субъекта STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.11-24.

29. Способ индукции у субъекта STING-зависимого продуцирования интерферона типа I, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.25.

30. Способ лечения нарушения клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.11-24.

31. Способ по п.30, где нарушение клеточной пролиферации представляет собой рак.

32. Способ лечения нарушения клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.25.

33. Способ по п.32, где нарушение клеточной пролиферации представляет собой рак.

По доверенности