

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046381**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.07**

**(21)** Номер заявки  
**202190087**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.06.20**

**(51)** Int. Cl. **C07F 9/02** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
**A61K 31/706** (2006.01)  
**A61K 31/7064** (2006.01)  
**C07F 9/6561** (2006.01)  
**C07H 19/14** (2006.01)  
**C07H 19/16** (2006.01)  
**C07H 19/20** (2006.01)  
**C07H 19/23** (2006.01)

---

**(54) ИНГИБИТОРЫ ЭКТОНУКЛЕОТИДАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

**(31)** **62/688,225; 62/827,505**

**(32)** **2018.06.21; 2019.04.01**

**(33)** **US**

**(43)** **2021.10.15**

**(86)** **PCT/US2019/038245**

**(87)** **WO 2019/246403 2019.12.26**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЭНТЕНДЖЕН ТЕРАПЬЮТИКС  
ЛИМИТЕД (CN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Чэнь Лицзин, Бийдо Ролан Жозеф, Ли  
Джим (US)**

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

**(56)** WO-A1-2015164573  
WO-A2-2008011406

Sanjay Bhattarai et al., " $\alpha,\beta$ -Methylene-ADP (AOPCP) Derivatives and Analogues: Development of Potent and Selective ecto-5'-Nucleotidase (CD73) Inhibitors", J. Med. Chem., 58 (15), 6248-6263, July 2015, (<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00802>). Sanjay Bhattarai et al. 31 Jul 2015 (2015/07/31) p. 2648 (abstract, compound 10g), p. 6251, Scheme 2 (Compounds 10p-r), Scheme 3 (Compounds 10t-w), p. 6252, Sceme 4 (Compound 10x), p. 6524, Table 1, (Compounds 10a-n)

---

**(57)** Изобретение относится к новым гетероциклическим соединениям и их фармацевтическим препаратам. Изобретение также относится к способам лечения или профилактики злокачественного новообразования с использованием новых гетероциклических соединений по изобретению.

---

**B1**

**046381**

**046381  
B1**

### Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/688225, поданной 21 июня 2018 г., и предварительной заявке США № 62/827505, поданной 1 апреля 2019 г., каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

### Предпосылки изобретения

CD73, также называемый 5'-нуклеотидазой (5'-NT) или экто-5'-нуклеотидазой (Ecto 5'NTase), представляет собой мембраносвязанный фермент клеточной поверхности, основная роль которого заключается в катализировании превращения внеклеточных нуклеотидов (например, АМФ) в их соответствующие нуклеозиды (например, аденозин). CD73 обнаружен в большинстве тканей и экспрессируется в лимфоцитах, эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках. Он также широко экспрессируется во многих опухолевых клеточных линиях и, в частности, активируется в раковых тканях (Antonioni et al., Nat. Rev. Cancer, 13: 842-857, 2013).

В тандеме с CD39 (экто-АТФаза), CD73 генерирует аденозин из АТФ/АМФ, который часто выделяется из поврежденных или воспаленных клеток во внеклеточную среду. Внеклеточный аденозин, продуцируемый CD73, взаимодействует с рецепторами, связанными с G-белком, на клетках-мишенях. Важным последующим эффектом этой передачи сигналов является усиленная иммуносупрессия через ряд путей. Например, CD73 представляет собой ко-сигнальную молекулу на Т-лимфоцитах. В нормальных условиях внеклеточный уровень аденозина способствует самоограничивающемуся иммунному ответу, который предотвращает чрезмерное воспаление и повреждение тканей. Для опухолей эффект аномально повышенного CD73 заключается в том, что результирующие повышенные уровни аденозина, катализируемые CD73, приводят к ингибированию противоопухолевой реакции иммунной системы.

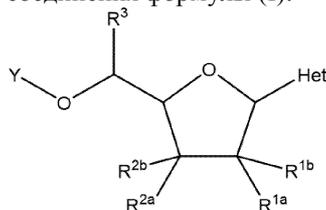
Хотя CD73 играет роль в иммуносупрессии рака, более высокая экспрессия CD73 связана с различными стадиями прогрессирования опухоли, включая васкуляризацию опухоли, инвазивность и метастазирование, а также с более коротким временем выживания пациентов с раком молочной железы. Некоторые из этих наблюдений являются результатом фермент-независимой функции CD73 в качестве молекулы адгезии, необходимой для связывания лимфоцитов с эндотелием.

В целом, CD73 стал важной мишенью для разработки новых методов лечения злокачественного новообразования, либо в виде отдельных препаратов, либо в сочетании с другими противораковыми препаратами. Действительно, объединение моноклональных антител к CD73 с антителами для других химиотерапевтических мишеней повышает ответ и выживаемость на моделях рака у животных (Allard et al., Clin. Cancer Res., 19:5626-35, 2013).

Многие из современных методов лечения рака и химиотерапевтических средств не могут успешно лечить всех пациентов или все симптомы у пролеченных пациентов, и многие из этих способов лечения связаны с нежелательными побочными эффектами. Поскольку у некоторых видов рака развивается устойчивость к различным химиотерапевтическим агентам, необходимы альтернативные методы лечения рака. Таким образом, существует необходимость в дополнительных соединениях и способах лечения рака и других заболеваний.

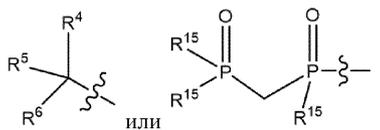
### Сущность изобретения

В настоящем документе описаны соединения формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарства, где Y представляет собой



Het представляет собой гетероциклил или гетероарил;

R<sup>1a</sup> выбран из H, галогена, гидроксид, циано, азидо, amino, амидо, C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксидC<sub>1-6</sub>алкила, amino-C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>ацилокси, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>1b</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксид-C<sub>1-6</sub>алкила, amino-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>2a</sup> выбран из галогена, гидроксид, циано, азидо, amino, C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксид-C<sub>1-6</sub>алкила, amino-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>ацилокси, -O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>2b</sup> выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, предпочтительно замещенного или незамещенного C<sub>2</sub>алкинила, наиболее предпочтительно незамещенного C<sub>2</sub>алкинила;

$R^3$  выбран из H и алкила;

$R^4$  выбран из H, алкила, CN, арила, гетероарила,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$  и  $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14})$ ;

$R^5$  выбран из H, циано, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила, гетероаралкила и  $-C(O)OR^9$ ;

$R^6$  выбран из  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  и  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ;

$R^9$  независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила;

$R^{10}$  независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, amino, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила; и

каждый из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила; или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл;

$R^{13}$  представляет собой H или алкил;

$R^{14}$  представляет собой алкил или аралкил;

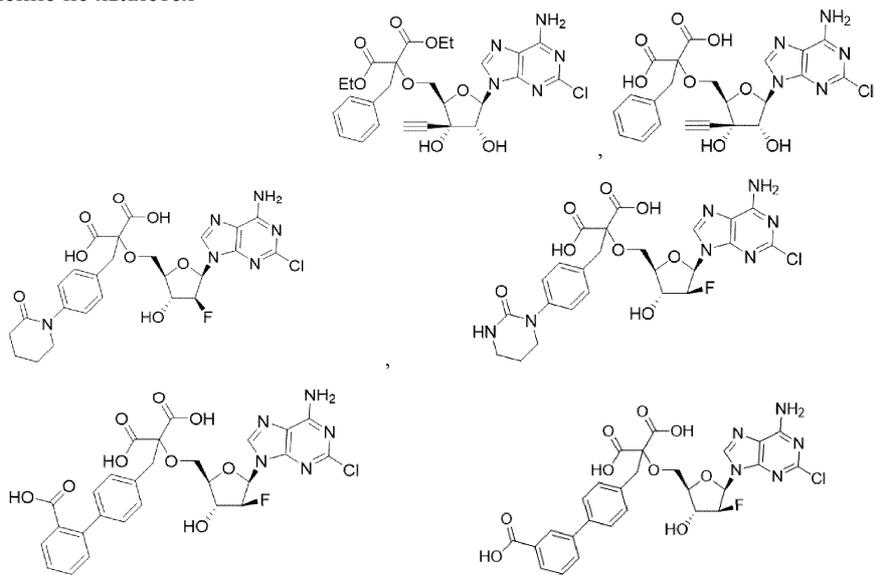
каждый  $R^{15}$  независимо выбран из гидрокси, алкоксиацилокси и  $NR^{13}R^{14}$ ;

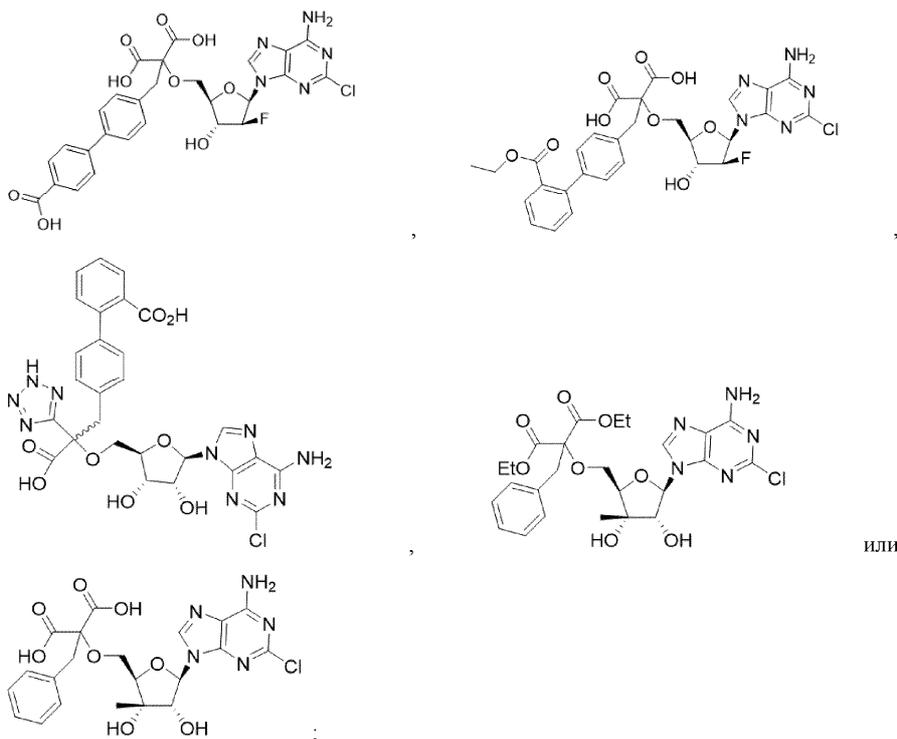
каждый  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбран из H, гидрокси, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила; или

$R^{16}$  и  $R^{17}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления формулы (I) включенные соединения соответствуют условиям а) и б); или а) и с); где:

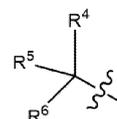
а) соединение не является



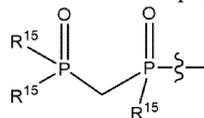


b) если каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$  и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце гетероциклическим или гетероарильным заместителем, то заместитель фенильного кольца выбран из незамещенного или замещенного пирролидина, пиперазинона, пиперидонина, тетрагидропиримидонина, пиридонина и пиридина; и

с) если  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OH$  или тетразол,  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$ , и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, тогда либо бензилфенильное кольцо, либо второе фенильное кольцо замещено  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или алкил.



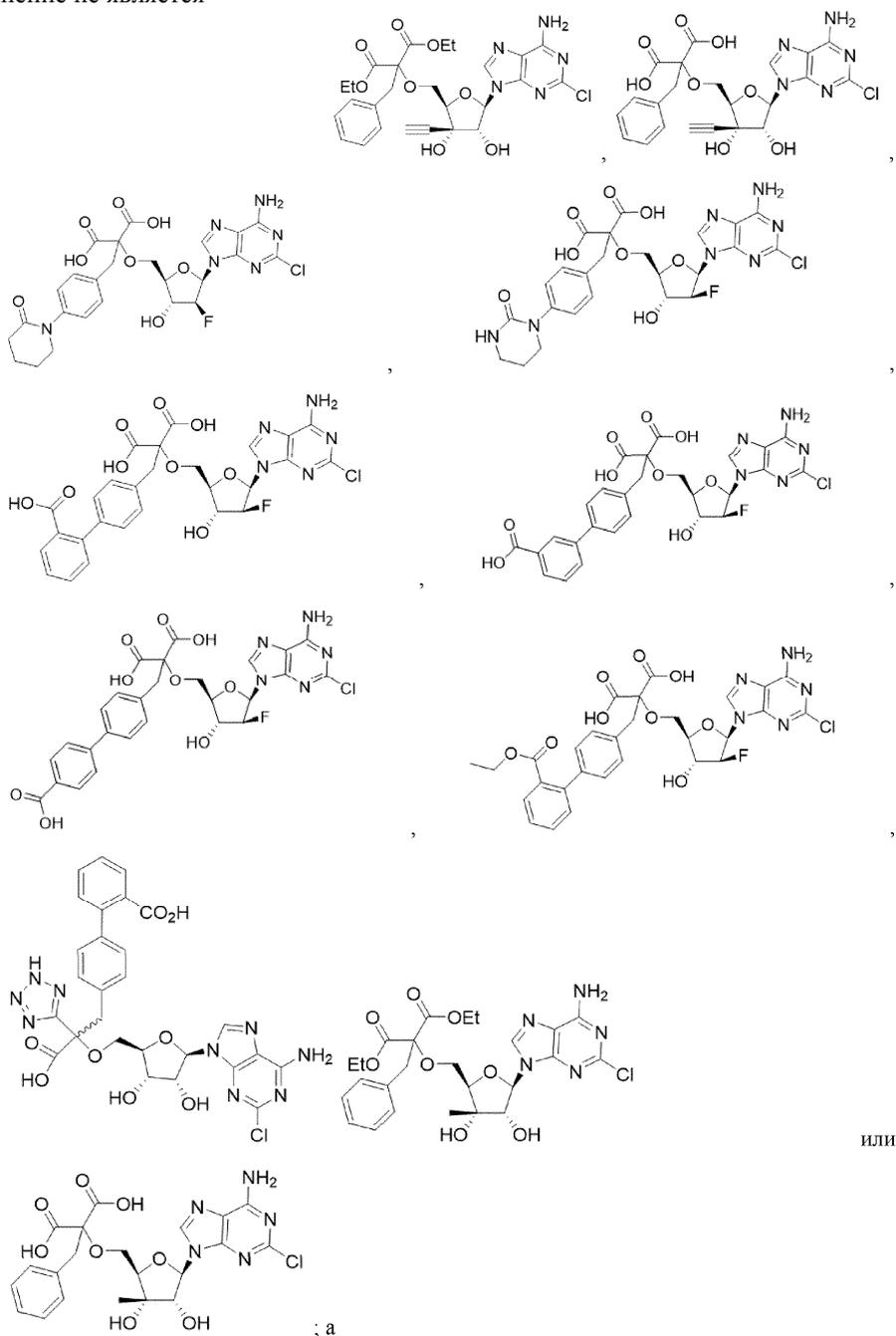
В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



в других вариантах осуществления Y представляет собой

В определенных предпочтительных вариантах осуществления:

a) соединение не является



b)  $R^{2b}$  выбран из галогена,  $C_{2-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, предпочтительно замещенного или незамещенного  $C_2$ алкинила, наиболее предпочтительно незамещенного  $C_2$ алкинила; и либо

c)  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце заместителем, выбранным из незамещенного или замещенного пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила, либо

d)  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, замещенным  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для применения у субъекта при лечении или профилактике рака, содержащей эффективное количество какого-либо из соединений, описанных в настоящем документе, (например, соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе описаны способы лечения заболеваний и состояний, при которых эффективным является ингибирование CD73, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы (I))

или любого из описанных в настоящем документе вариантов его осуществления). В некоторых вариантах осуществления пациент человек нуждается в таком лечении. Эти заболевания включают, но не ограничиваются ими, злокачественные новообразования, такие как рак легких, рак почки, рак кожи, рак молочной железы и рак яичников. Другие заболевания и состояния, которые можно лечить с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, неврологические, нейродегенеративные расстройства и заболевания ЦНС, такие как депрессия и болезнь Паркинсона, церебральные и сердечные ишемические заболевания, нарушения сна, фиброз, иммунные и воспалительные расстройства.

В настоящем документе предложены комбинированные препараты соединений формулы (I) с моноклональными антителами и другими химиотерапевтическими агентами, которые могут усиливать терапевтическую пользу, выходящую за пределы одной только адьювантной терапии.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1А демонстрирует увеличение % CD8+ клеток от CD45+ клеток в опухолях EG7 мышей, получавших соединение 9.

Фиг. 1В демонстрирует инверсию эффективности при применении соединения 9, когда клетки CD8+ деплетированы анти-CD8 антителом.

Фиг. 2А демонстрирует инверсию АМФ-опосредованной супрессии CD8+ Т-клеток с применением ингибитора CD73 Соединения 9, включая  $EC_{50}=11,6$  нМ для пролиферации CD8+ Т-клеток.

Фиг. 2В демонстрирует  $EC_{50}=9,6$  нМ для активации CD8+ Т-клеток.

Фиг. 2С демонстрирует  $EC_{50}=4,5$  нМ для продукции IFN-гамма.

Фиг. 2D демонстрирует  $EC_{50}=5,6$  нМ для продукции Гранзима В.

Фиг. 3А демонстрирует действие соединения 9 на пролиферацию определенных клеточных линий, включая сопоставимый % выживаемости клеток EG7, линии клеток Т-клеточной лимфомы мыши.

Фиг. 3В демонстрирует сопоставимый % выживаемости клеток A375, линии клеток меланомы человека.

Фиг. 3С демонстрирует сопоставимый % разделенных клеток CD8+ Т-клеток человека.

Фиг. 4А демонстрирует эффективность соединения 9, оцененную в отношении CD73- и CD73-экспрессирующих клеток SK-MEL-28.

Фиг. 4В демонстрирует  $EC_{50}=0,17$  нМ для рекомбинантных CD73 человека.

Фиг. 4С демонстрирует  $EC_{50}=0,38$  нМ для плазматических CD73 человека.

Фиг. 4D демонстрирует  $EC_{50}=0,21$  нМ для поверхностного количественного анализа клеток CD73 человека.

Фиг. 5А демонстрирует уровень соединения 9 в плазме мыши

Фиг. 5В демонстрирует ингибирование CD73 в плазме мыши.

Фиг. 6А демонстрирует эффективность соединения 9 против опухолей EG7.

Фиг. 6В демонстрирует эффективность соединения 9 против опухолей CT26.

Фиг. 7А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии соединением 9, а также при комбинированной терапии с применением анти-PD-L1 антитела.

Фиг. 7В-7Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 7В представлен носитель. На фиг. 7С представлено анти-PD-L1 антитело. На фиг. 7D представлено соединение 9. На фиг. 7Е представлено соединение 9+анти-PD-L1.

Фиг. 8А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии соединением 9, а также при комбинированной терапии с применением оксалиплатина.

Фиг. 8В-8Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 8В представлен носитель. На фиг. 8С представлен оксалиплатин. На фиг. 8D представлено соединение 9. На фиг. 8Е представлено соединение 9+оксалиплатин.

На фиг. 9А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии соединением 9, а также при комбинированной терапии с применением доксорубина.

Фиг. 9В-9Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 9В представлен носитель. На фиг. 9С представлено доксорубин. На фиг. 9D представлено соединение 9. На фиг. 9Е представлено соединение 9+доксорубин.

На фиг. 10А демонстрирует суб-наномолярное ингибирование активности CD73 в сыворотке при плоскоклеточном раке области головы и шеи (HNSCC) при применении соединения 9.

Фиг. 10В демонстрирует суб-наномолярное ингибирование активности CD73 в сыворотке при раке яичников при применении соединения 9.

Фиг. 10С демонстрирует суб-наномолярное ингибирование активности CD73 в сыворотке при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТНРГЖ) при применении соединения 9.

Фиг. 10D демонстрирует суб-наномолярное ингибирование активности CD73 в сыворотке при раке пищевода при применении соединения 9.

Фиг. 11 демонстрирует нормализованные уровни экспрессии мРНК CD73 в опухолевых и нормальных тканях.

Фиг. 12А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии соединением 9, а также при

комбинированной терапии с применением доцетаксела в модели опухоли EG7.

Фиг. 12В-12Е демонстрируют отдельные повторения уменьшения объема опухоли.

Фиг. 12В демонстрирует носитель. На фиг. 12С представлено соединение 9. На фиг. 12D представлен доцетаксел. На фиг. 12Е представлено соединение 9+доцетаксел.

Фиг. 13А демонстрирует, что соединение 9 снижает рост сформировавшихся опухолей EG7.

Фиг. 13В-13D демонстрируют отдельные повторения уменьшения объема опухоли.

На фиг. 13В представлен носитель. Фиг. 13С представлено дозирование соединения 9, начатое в день 1. Фиг. 13D представлено дозирование соединения 9, начатое в день 6.

### Подробное описание изобретения

Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые для специалиста в данной области техники по настоящему описанию. Следующие ссылки дают специалисту общее определение многих терминов, используемых в этом описании: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Как используется в настоящем документе, следующие термины имеют значения, приписанные им ниже, если не указано иное.

В некоторых вариантах осуществления химические структуры представлены вместе с соответствующим химическим названием. В случае несоответствий преимущество имеет химическая структура, а не название.

В этом описании термины "содержит", "содержащий", "закрывающий" и "имеющий" и тому подобное могут иметь значение, приписанное им в Патентном законе США, и могут означать "включает", "включающий" и тому подобное; выражения "по существу состоящий из" или "состоит по существу" аналогичным образом имеют значение, указанные в Патентном законе США, и термин является открытым, что допускает присутствие более того, что указано, если основные или новые характеристики того, о чем говорится, не по существу меняются при наличии более того, что указано, но исключают варианты осуществления по предшествующему уровню техники.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, то как используется в настоящем документе, термин "или" понимается как включающий. Если специально не указано или не очевидно из контекста, как используется в настоящем документе, формы единственного числа понимаются охватывающими как единственное, так и множественное число.

Термин "ацил" является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно, алкилС(О)-.

Термин "ациламино" является принятым в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин "ацилокси" является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно, алкилС(О)О-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, предпочтительно, низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней атом кислорода. Характерные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенный алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин "алкенил", как используется в настоящем документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и предназначен для включения как "незамещенных алкенилов", так и "замещенных алкенилов", последние из которых относятся к алкенильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут быть на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более двойных связей. Более того, такие заместители включают все те, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда не позволяет стабильность. Например, предполагается замещение алкенильной группы одним или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

"Алкильная" группа или "алкан" представляет собой прямой или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 10, если не указано иное. Примеры групп с прямой и разветвленной алкильной группой включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Алкильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> также упоминается как группа "низший алкил".

Более того, термин "алкил" (или "низший алкил"), как используется по всему описанию, в примерах и формуле изобретения, предназначены для включения как "незамещенных алкилов", так и "замещенных алкилов", последние из которых относятся к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители, если не

указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкокси-карбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклический, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, заместители в углеводородной цепи, сами могут быть замещенными, если это необходимо. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы amino, азидо, имино, амидо, фосфорильных (включая фосфонат и фосфинат), сульфонильных (включая сульфат, сульфонамидо, сульфамойл и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры),  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$  и тому подобное. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть далее замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонил-замещенными алкилами,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$  и тому подобное.

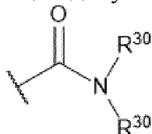
Термин " $\text{C}_{x-y}$ ", когда используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен для включения групп, которые содержат от  $x$  до  $y$  атомов углерода в цепи. Например, термин " $\text{C}_{x-y}$ алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкил с прямой цепью и алкил с разветвленной цепью, которые содержат от  $x$  до  $y$  атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д.  $\text{C}_0$  алкил обозначает водород, где группа находится в концевом положении, связь является внутренней. Термины " $\text{C}_{2-y}$ алкенил" и " $\text{C}_{2-y}$ алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению на алкилах, описанных выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин "алкиламино", как используется в настоящем документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин "алкилтио", как используется в настоящем документе, относится к тиоловой группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил S-

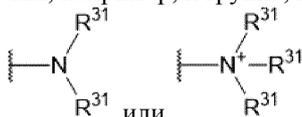
Термин "алкинил", как используется в настоящем документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и предназначен для включения как "незамещенных алкинилов", так и "замещенных алкинилов", последние из которых относятся к алкинильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут быть на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более тройных связей. Более того, такие заместители включают в себя все те, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением случаев, когда не позволяет стабильность. Например, предполагается замещение алкенильной группы одним или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин "амид", как используется в настоящем документе, относится к группе,



где каждый  $\text{R}^{30}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два  $\text{R}^{30}$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" являются известными в области техники и относятся как к незамещенным, так и замещенным аминам и их солям, например, к группе, которая может быть представлена



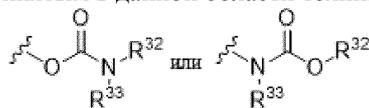
где каждый  $\text{R}^{31}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два  $\text{R}^{31}$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин "аминоалкил", как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин "аралкил", как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин "арил", как используется в настоящем документе, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно, кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно, 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних ко-

лец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин "карбамат" является принятым в данной области техники и относится к группе



где  $\text{R}^{\text{32}}$  и  $\text{R}^{\text{33}}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или  $\text{R}^{\text{32}}$  и  $\text{R}^{\text{33}}$ , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "карбоцикл" и "карбоциклический", как используется в настоящем документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Термин "карбоцикл" включает 5-7 членные моноциклические и 8-12 членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец разделяет два соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В примере варианта осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенем. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, насколько позволяет валентность, включена в определение карбоциклический. Примеры "карбоциклов" включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2,2,1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2,0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2,0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4,1,0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены по любому или более положениям, способных нести атом водорода.

"Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил" включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 10 атомов углерода, более обычно, от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. "Циклоалкенильная" группа является циклической углеводородной, содержащей одну или более двойных связей.

Термин "карбоциклилалкил", как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин "карбонат" является принятым в данной области техники и относится к группе  $-\text{OCO}_2-\text{R}^{\text{34}}$ , где  $\text{R}^{\text{34}}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "карбоксо", как используется в настоящем документе, относится к группе, представленной формулой  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

Термин "сложный эфир", как используется в настоящем документе, относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{35}}$ , где  $\text{R}^{\text{35}}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "простой эфир", как используется в настоящем документе, относится к гидрокарбильной группе, соединенной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть либо симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но этим не ограничиваются, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины "гало" и "галоген", как используются в настоящем документе, означают галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

Термины "гетаралкил" и "гетероаралкил", как используется в настоящем документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин "гетероалкил", как используется в настоящем документе, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и по меньшей мере одному гетероатому, где два гетероатома не являются соседними.

Термины "гетероарил" и "гетарил" включают замещенные или незамещенные ароматические одно-

кольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, где кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и тому подобное.

Термин "гетероатом", как используется в настоящем документе, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины "гетероцикл", "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно, 3-10-членным кольцам, более предпочтительно, 3-7-членным кольцам, где кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы. Гетероциклические группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Термин "гетероциклалкил", как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин "гидрокарбил", как используется в настоящем документе, относится к группе, которая связана через атом углерода, у которого не имеется заместителя =O или =S, и обычно содержит по меньшей мере одну углерод-водородную связь и, преимущественно, углеродный скелет, но, необязательно, может включать гетероатомы. Таким образом, группы, подобные метилу, этоксиэтилу, 2-пиридилу и трифторметилу, рассматриваются как гидрокарбил в целях настоящей заявки, но не такие заместители, как ацетил (который имеет =O заместитель на связывающем атоме углерода) и этокси (который присоединен через атом кислорода, а не атом углерода). Гидрокарбильные группы включают, но этим не ограничиваются, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин "гидроксиалкил", как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин "низший", когда используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен для включения групп, где в заместителе имеется десять или менее неводородных атомов, предпочтительно, шесть или менее. "Низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно, шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил, или алкокси заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, представлены ли они сами по себе или в сочетании с другими заместителями, таких как гидроксиалкил и аралкил в описаниях (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины "полицикл", "полицикл" и "полициклический" относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклам), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой "коденированные кольца". Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно, от 5 до 7.

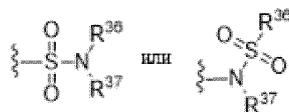
Термин "силан" относится к группе кремния с тремя присоединенными к ней гидрокарбильными фрагментами.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Понятно, что "замещение" или "замещенный" включает в себя неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д. Как используется в настоящем документе, термин "замещенный" предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органические соединения. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений.

Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат) алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области будет понятно, что заместители сами могут быть замещены, если это необходимо. Если специально не указано, что они являются "незамещенными", ссылки на химические фрагменты в данном описании понимаются как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на "арильную" группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин "сульфат" известен в данной области техники и относится к группе  $-\text{OSO}_3\text{H}$  или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфоамид" известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где  $\text{R}^{36}$  и  $\text{R}^{37}$  независимо представляют водород или гидрокарбил, такой как алкил, или  $\text{R}^{36}$  и  $\text{R}^{37}$ , взятые вместе с промежуточным атомом(ами) образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "сульфоксид" является принятым в данной области техники и относится к группе  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{38}$ , где  $\text{R}^{38}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин "сульфонат" является принятым в данной области техники и относится к группе  $-\text{SO}_3\text{H}$  или ее фармацевтически приемлемой соли.

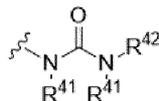
Термин "сульфон" является принятым в данной области техники и относится к группе  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{39}$ , где  $\text{R}^{39}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин "тиоалкил", как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной тиоловой группой.

Термин "сложный тиоэфир", как используется в настоящем документе, относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{40}$  или  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{40}$ , где  $\text{R}^{40}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин "простой тиоэфир", как используется в настоящем документе, эквивалентен простому эфиру, где атом кислорода заменен на атом серы.

Термин "мочевина" является принятым в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где  $\text{R}^{41}$  и  $\text{R}^{42}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или любое наличие  $\text{R}^{41}$ , взятое вместе с  $\text{R}^{42}$  и промежуточным атомом(ами), образует гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "защитная группа" относится к группе атомов, которая, будучи присоединенной к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или предотвращает реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть выборочно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в обзорах Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Характерные азотзащитные группы включают, но этим не ограничиваются, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил ("CBZ"), трет-бутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилил-этансульфонил ("TES"), тритильную и замещенную тритильную группы, аллилкарбонил, 9-флуоренилметилкарбонил ("FMOC"), нитро-вератрилоксикарбонил ("NVOC") и тому подобное. Характерные гидроксилзащитные группы включают, но этим не ограничиваются, такие, где гидроксильная группа является либо ацилированной (этерифицированной), либо алкилированной, такой как бензиловый и тритиловый простые эфиры, а также простые алкиловые эфиры, простые тетрагидропираниловые эфиры, простые триалкилсилиловые эфиры (например, TMS или TIPS группы), простые гликолевые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля и простые аллиловые эфиры.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь э.и. более чем

примерно 30% э.и., примерно 40% э.и., примерно 50% э.и., примерно 60% э.и., примерно 70% э.и., примерно 80% э.и., примерно 90% э.и. или даже примерно 95% э.и. или более. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь ди более чем примерно 30% д.и., примерно 40% д.и., примерно 50% д.и., примерно 60% д.и., примерно 70% д.и., примерно 80% д.и., примерно 90% д.и. или даже примерно 95% д.и. или более.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен, чтобы обеспечить преимущественное содержание одного энантиомера соединения (например, формулы (I)). Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере, около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере, около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, по существу не содержит другого энантиомера, где "по существу не содержит" означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем около 10%, или менее чем около 5%, или менее чем около 4%, или менее чем около 3%, или менее чем около 2%, или менее чем около 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 г первого энантиомера и около 2 г второго энантиомера, можно сказать, что она содержит около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен, чтобы обеспечить преимущественное содержание одного диастереомера соединения (например, формулы (I)). Диастереомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере, около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

Термин "субъект", к которому применяют введение, включает, но не ограничивается этим, людей (то есть мужчины или женщины любой возрастной группы, например, педиатрический субъект (например, младенцы, дети, подростки) или взрослые (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или пожилой)) и/или других приматов (например, яванские макаки, макаки-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индюки. Предпочтительными субъектами являются люди.

Как используется в настоящем документе, терапевтический агент, который "предупреждает" расстройство или патологическое состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке приводит к снижению случаев возникновения расстройства или патологического состояния в обработанном образце относительно необработанного контрольного образца, или задерживает возникновение, или снижает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния относительно необработанного контрольного образца.

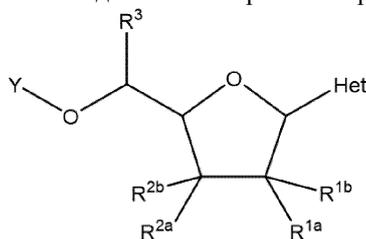
Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение известен в данной области техники и включает введение субъекту одной или более описанных композиций. При введении до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или иного нежелательного состояния субъекта) лечение является профилактическим (то есть защищает субъекта от развития нежелательного состояния), а при введении после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (то есть предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термин "пролекарство" предназначен для охвата соединений, которые при физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению (например, соединение формулы I). Общий способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая желаемую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в результате ферментативной активности у субъекта. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира либо карбоната, либо карбоновой кислоты.

"Эффективное количество", как используется в настоящем документе, относится к количеству, которое является достаточным для достижения желаемого биологического эффекта. "Терапевтически эффективное количество", как используется в настоящем документе, относится к количеству, которое является достаточным для достижения желаемого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое является достаточным для улучшения по меньшей мере одного признака или симптома злокачественного новообразования.

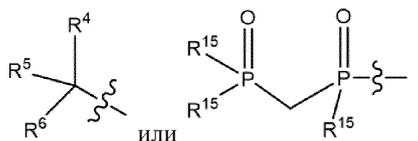
"Ответ" на метод лечения может включать, среди прочего, уменьшение или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, увеличение благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение от болезни.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарства, где Y представляет собой



Het представляет собой гетероциклил или гетероарил;

R<sup>1a</sup> выбран из галогена, гидрокси, циано, азида, амина, амидо, C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксиC<sub>1-6</sub>алкила, амина-C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>ацилокси, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила, и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>1b</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амина-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>2a</sup> выбран из галогена, гидрокси, циано, азида, амина, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амина-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>ацилокси, -O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>2b</sup> выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, предпочтительно замещенного или незамещенного C<sub>2</sub>алкинила, наиболее предпочтительно незамещенного C<sub>2</sub>алкинила;

R<sup>3</sup> выбран из H и алкила;

R<sup>4</sup> выбран из H, алкила, CN, арила, гетероарила, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>) и -P(O)(OR<sup>11</sup>)(NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>);

R<sup>5</sup> выбран из H, циано, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила, гетероаралкила и -C(O)OR<sup>9</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>);

R<sup>9</sup> независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила;

R<sup>10</sup> независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, амина, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила; и

каждый из R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила; или

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклил; и

R<sup>13</sup> представляет собой H или алкил;

R<sup>14</sup> представляет собой алкил или аралкил;

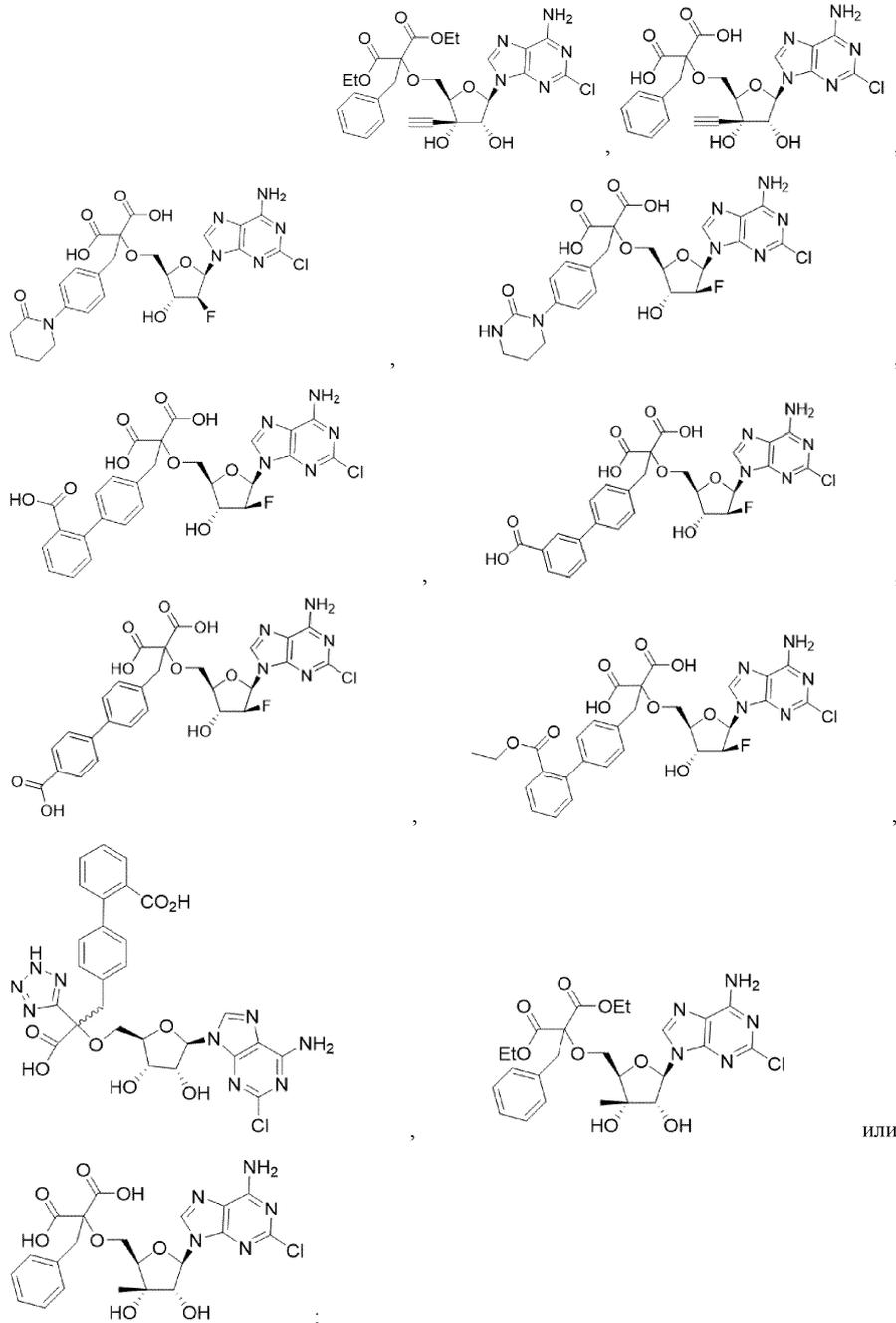
каждый R<sup>15</sup> независимо выбран из гидрокси, алкоксиацилокси и NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо выбран из H, гидрокси, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила; или

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклил.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления формулы (I) включенные соединения соответствуют условиям а) и б); или а) и с); где:

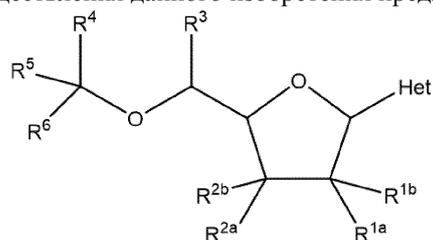
а) соединение не является



б) если каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$  и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце гетероциклическим или гетероарильным заместителем, то заместитель фенильного кольца выбран из незамещенного или замещенного пирролидинила, пиперазинонила, пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила; и

с) если  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OH$  или тетразолил,  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$ , и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, тогда либо бензилфенильное кольцо, либо второе фенильное кольцо замещено  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или алкил.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (II):



(II)

или их фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарства, где

Het представляет собой гетероциклил или гетероарил;

R<sup>1a</sup> выбран из галогена, гидрокси, циано, азидо, amino, амидо, C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксиC<sub>1-6</sub>алкила, amino-C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>ацилокси, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила, и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>1b</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, amino-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>2a</sup> выбран из галогена, гидрокси, циано, азидо, amino, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, amino-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>ацилокси, -O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>2b</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила;

R<sup>3</sup> выбран из H и алкила;

R<sup>4</sup> выбран из алкила, арила, гетероарила, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>) и -P(O)(OR<sup>11</sup>)(NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>);

R<sup>5</sup> выбран из H, циано, алкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила, гетероаралкила и -C(O)OR<sup>9</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> и -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>);

R<sup>9</sup> независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила;

R<sup>10</sup> независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, amino, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила; и

каждый из R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила; или

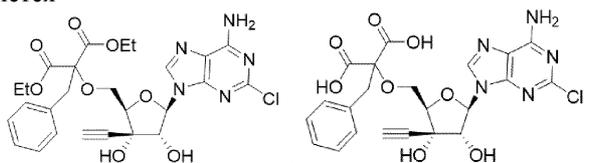
R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклил; и

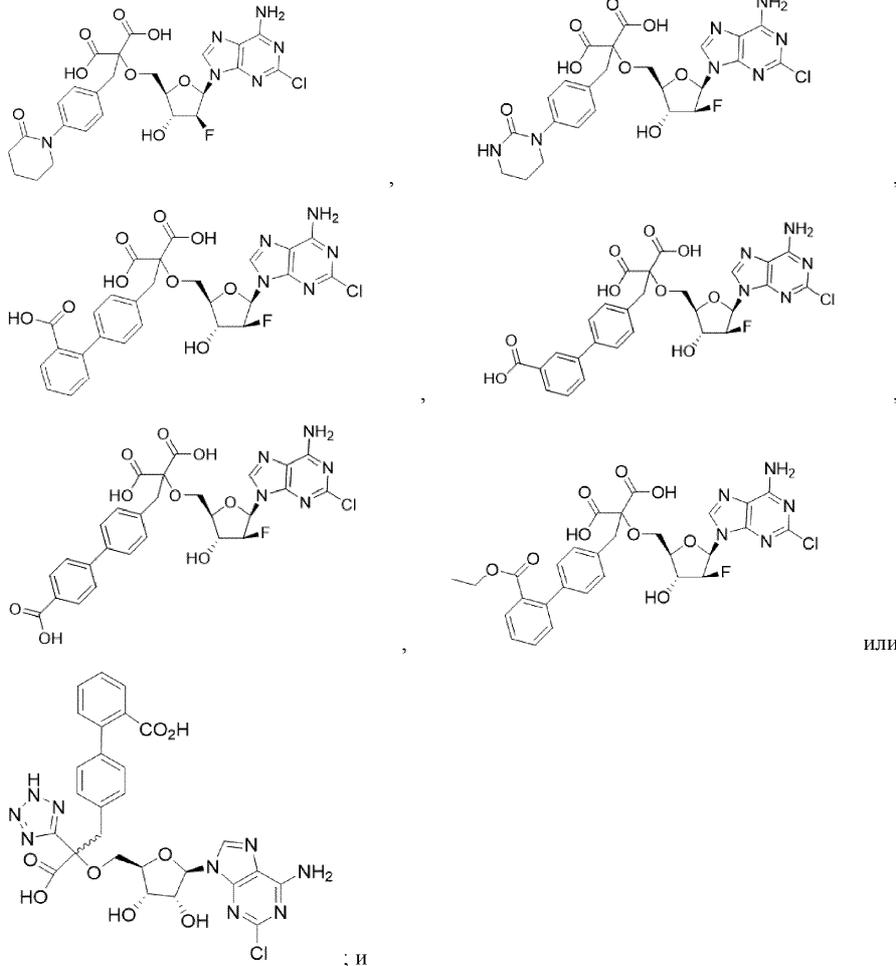
R<sup>13</sup> представляет собой H или алкил; и

R<sup>14</sup> представляет собой алкил или аралкил;

при условии, что а), б) и с) или а), б) и d);

а) соединение не является





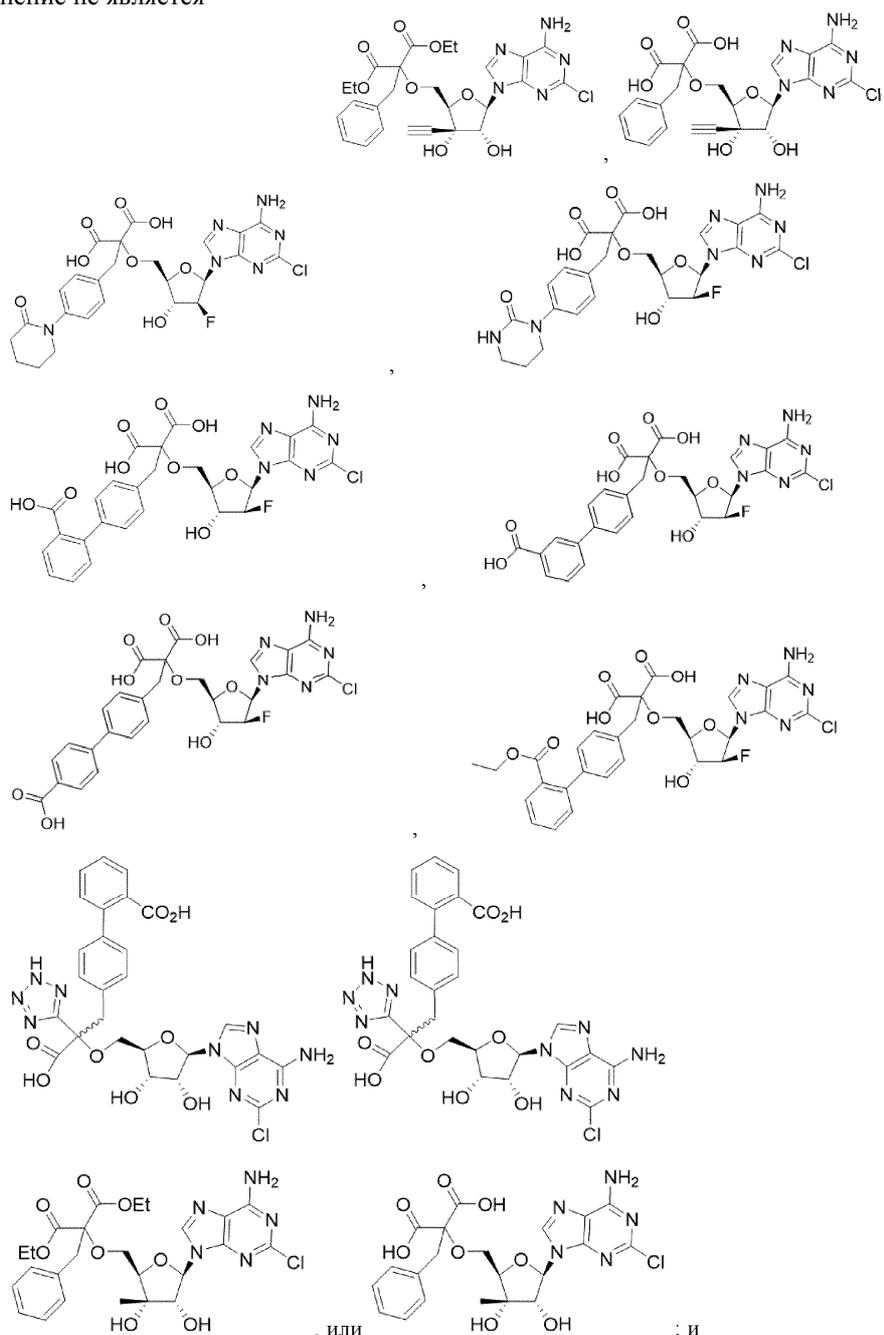
b)  $R^{2b}$  выбран из галогена,  $C_{2-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, предпочтительно замещенного или незамещенного  $C_2$ алкинила, наиболее предпочтительно незамещенного  $C_2$ алкинила;

с) если каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$  и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце гетероциклическим или гетероарильным заместителем, то заместитель фенильного кольца выбран из незамещенного или замещенного пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридониила и пиридила; и

d) если  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OH$  или тетразолил,  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$ , и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, тогда либо бензилфенильное кольцо, либо второе фенильное кольцо замещено  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или алкил.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления:

a) соединение не является



b)  $R^{2b}$  выбран из галогена,  $C_{2-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, предпочтительно замещенного или незамещенного  $C_2$ алкинила, наиболее предпочтительно незамещенного  $C_2$ алкинила; и либо

c)  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце заместителем, выбранным из незамещенного или замещенного пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила, либо

d)  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, замещенным  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или алкил.

В следующих абзацах описываются различные варианты осуществления соединений формулы (I) или II, которые могут быть объединены в любой комбинации в соответствии с формулами, определенными выше.

В определенных вариантах осуществления  $R^{1a}$  представляет собой H или гидроксил. В определенных вариантах осуществления  $R^{1b}$  представляет собой H или гидроксил. В других вариантах осуществления  $R^{1a}$  представляет собой гидроксил и  $R^{1b}$  представляет собой H.

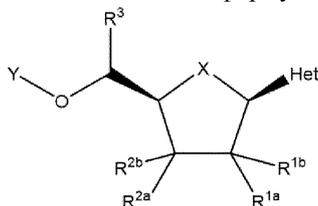
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил, предпочтительно замещенный или незамещенный  $C_2$ алкинил, такой как этинил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления  $R^{2a}$  представляет собой Me и  $R^{2b}$  представляет собой этинил. В некоторых вариантах

осуществления  $R^{2a}$  представляет собой гидроксильную группу и  $R^{2b}$  представляет собой этил или винил. В других предпочтительных вариантах осуществления  $R^{2a}$  представляет собой гидроксильную группу и  $R^{2b}$  представляет собой этинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой пропинил, бутинил,

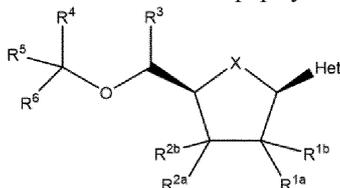


В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H.

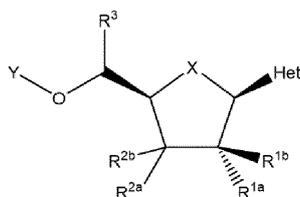
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет следующую структуру:

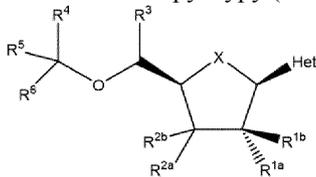


В некоторых вариантах осуществления  $R^{1a}$  имеет  $\alpha$ -конфигурацию. Например, соединение формулы (I) может иметь структуру (IA):



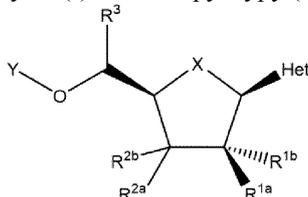
(IA)

Также соединение формулы (II) может иметь структуру (IIAa):



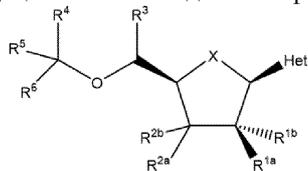
(IIAa)

В альтернативных вариантах осуществления  $R^{1a}$  имеет  $\beta$ -конфигурацию. В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (IB):



(IB)

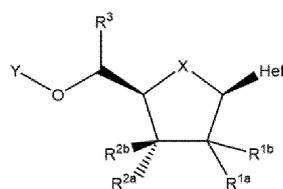
В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру (IIBa):



(IIBa)

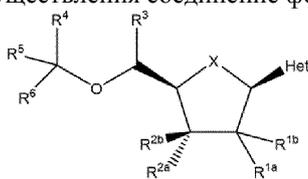
В дополнительных вариантах осуществления соединений формулы (I), например, как описано вы-

ше,  $R^{2a}$  представляет собой  $\alpha$ -конфигурацию. Например, соединение формулы (I) может иметь структуру (IC):



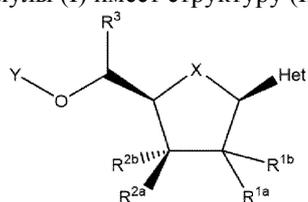
(IC)

В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру (IIcа):



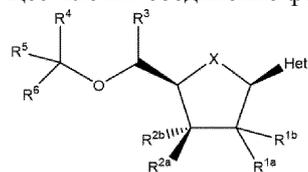
(IIcа)

В альтернативных вариантах осуществления  $R^{2a}$  имеет  $\beta$ -конфигурацию. В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (ID):



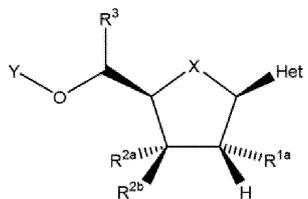
(ID)

В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру (IIDa):



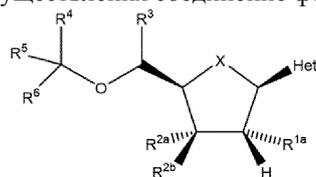
(IIDa)

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру (IE):



(IE)

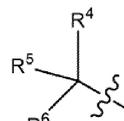
В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру (IIЕа):



(IIЕа)

В особенно предпочтительных таких вариантах осуществления  $R^{1a}$  представляет собой гидроксигруппу,  $R^{2a}$  представляет собой гидроксигруппу, и  $R^{2b}$  выбран из метила, этила, винила и этинила, наиболее предпочтительно этинила. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы (IE)  $R^{1a}$  представляет собой гидроксигруппу,  $R^{2a}$  представляет собой гидроксигруппу и  $R^{2b}$  представляет собой этинил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы (IIЕа)  $R^{1a}$  представляет собой

гидрокси,  $R^{2a}$  представляет собой гидрокси и  $R^{2b}$  представляет собой этинил.



В определенных вариантах осуществления  $Y$  представляет собой

В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  выбран из  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$  и  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OR^9$  и  $R^9$  представляет собой H или алкил. В других вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ . В определенных вариантах осуществления каждый  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбран из H и алкила; или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл. В других вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(O)_2R^{10}$  и  $R^{10}$  представляет собой алкил или арил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OR^9$  и  $R^9$  представляет собой H или алкил, например, H или  $C_{1-6}$ -алкил. В других вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ . В определенных вариантах осуществления каждый  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбран из H и алкила; или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$ , наиболее предпочтительно, при этом  $R^5$  представляет собой бензил, например, как более подробно обсуждается ниже.

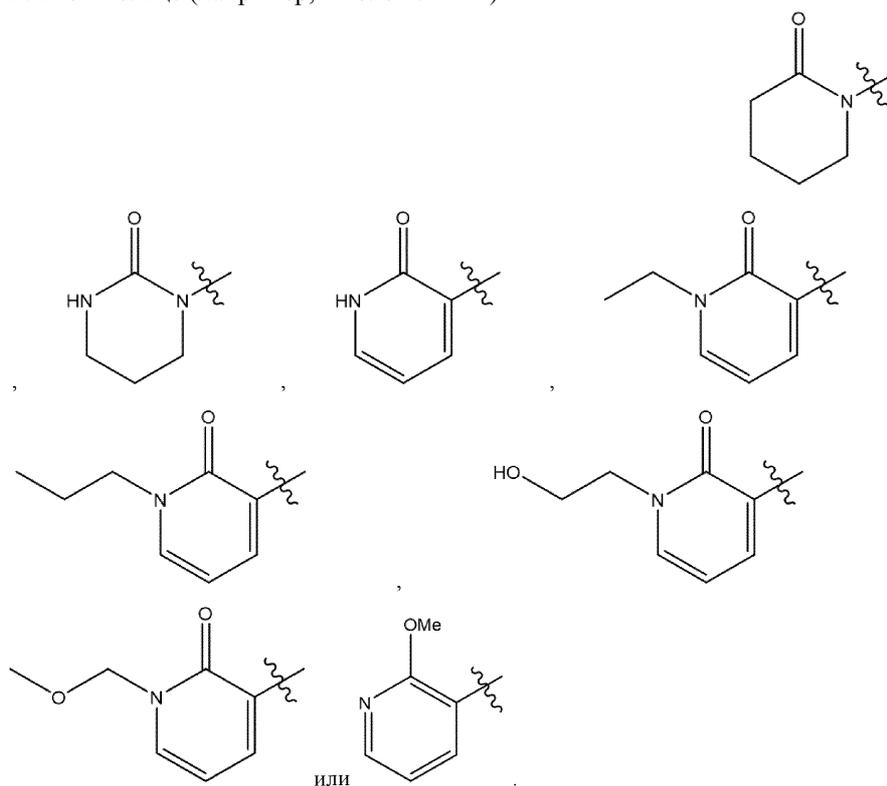
В определенных вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H, алкила, аралкила и гетероаралкила. В определенных таких вариантах осуществления каждый алкил, аралкил и гетероаралкил в  $R^5$  незамещен или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкокси, карбонила, amino, амидо, циклоалкила, гетероциклила и гетероарила. В других вариантах осуществления заместители в алкиле, аралкиле и гетероаралкиле у  $R^5$  выбраны из галогена, галогеналкила, алкокси, карбонила, арила, гетероциклила и гетероарила. В определенных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой аралкил, например, замещенный в арильном кольце 5-7-членным гетероциклилом или 5-7-членным гетероариллом. В определенных конкретных вариантах осуществления  $R^5$  выбран из H, метила, этила,  $-CH_2$ -этинила и  $-CH_2$ -винила. В других вариантах осуществления  $R^5$  выбран из бензила,  $-CH_2$ -пиридила,  $-CH_2$ -пиридазинила,  $-CH_2$ -оксазолила,  $-CH_2$ -тиофенила,  $-CH_2$ -фуранила,  $-CH_2$ -тиазолила и  $-CH_2$ -бензотиазолила, предпочтительно бензила и  $-CH_2$ -тиофенила.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце (например, в пара-положении) гетероциклильным или гетероарильным заместителем, предпочтительно, при этом заместитель фенильного кольца выбран из замещенного пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила. В некоторых вариантах осуществления заместитель фенильного кольца представляет собой пиперазинонил. В определенных таких вариантах осуществления пиперидонил, тетрагидропиримидонил, пиридонил или пиридил замещен одним или более из алкила, гидроксиалкила или алкоксиалкила.

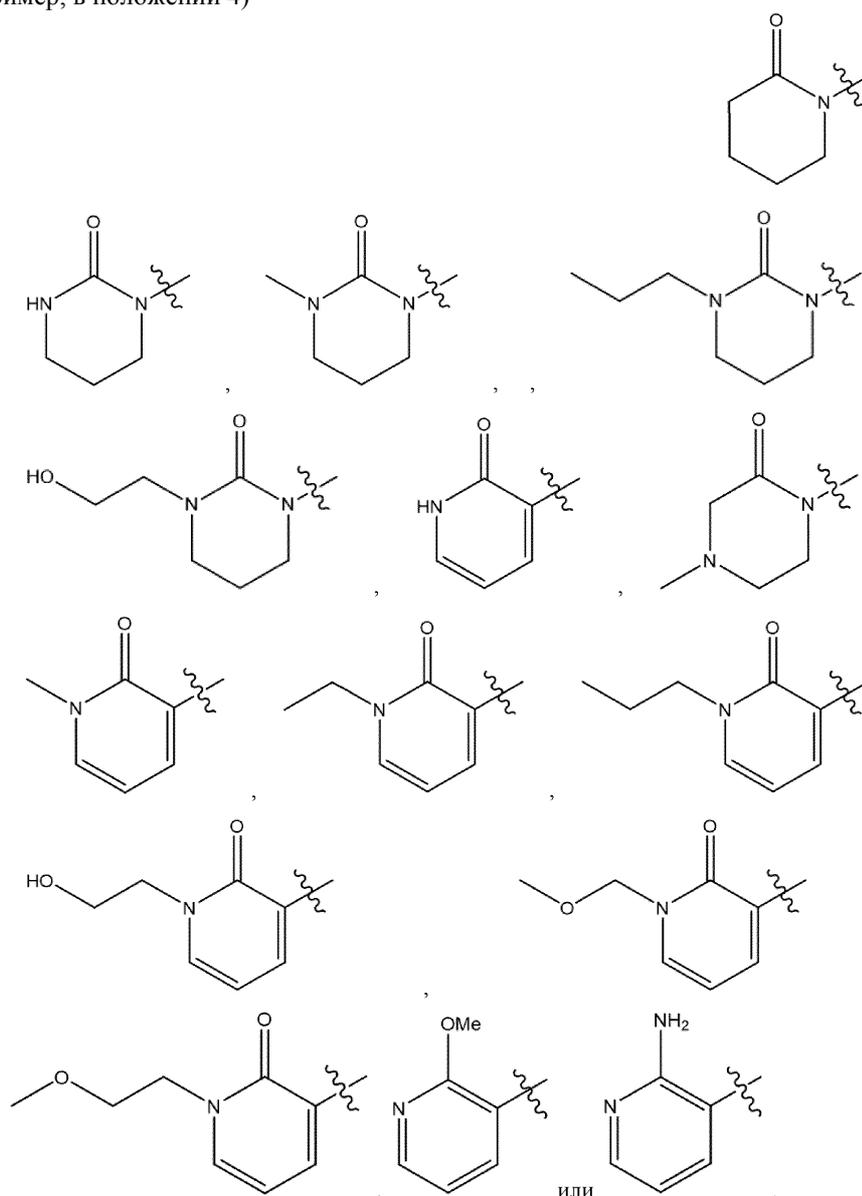
В определенных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой аралкил или гетероаралкил с пара-заместителем в арильном или гетероарильном кольце, выбранным из гетероциклила, гетероарила и арила; и

$R^{2b}$  представляет собой метил, этил или  $C_{2-6}$ -алкинил.

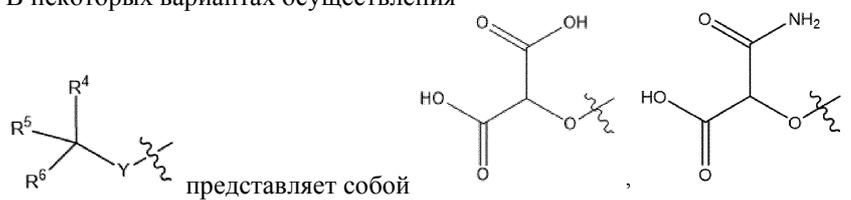
В определенных предпочтительных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце (например, в положении 4)



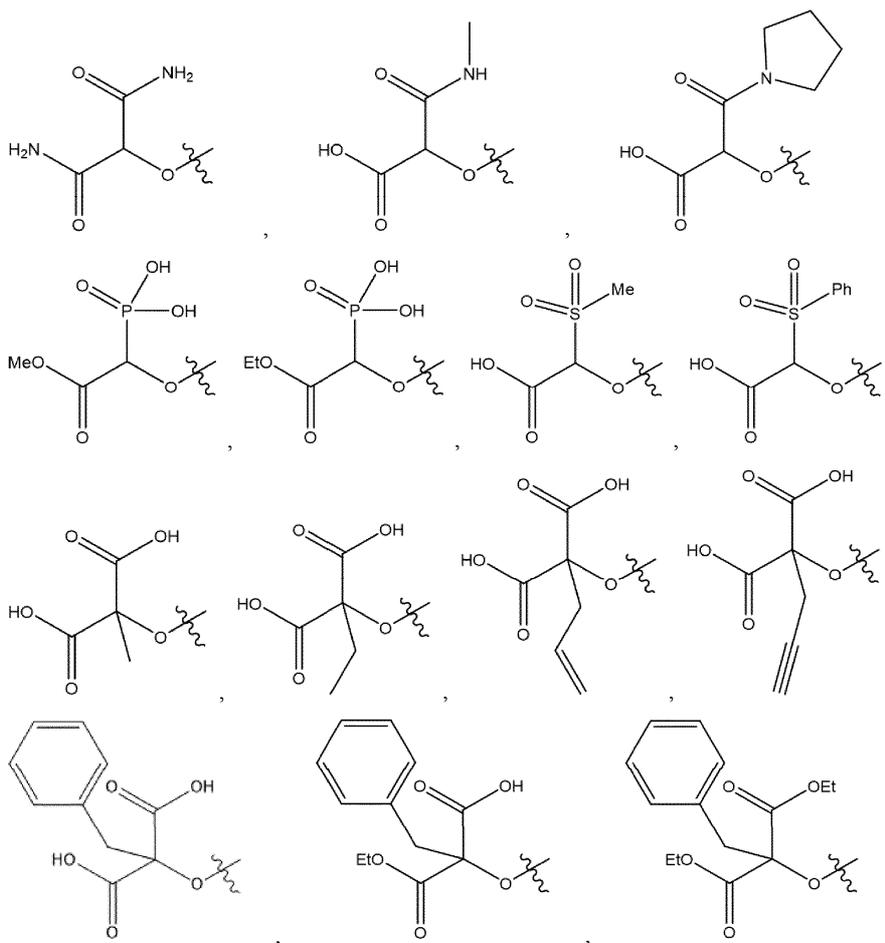
В определенных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце (например, в положении 4)



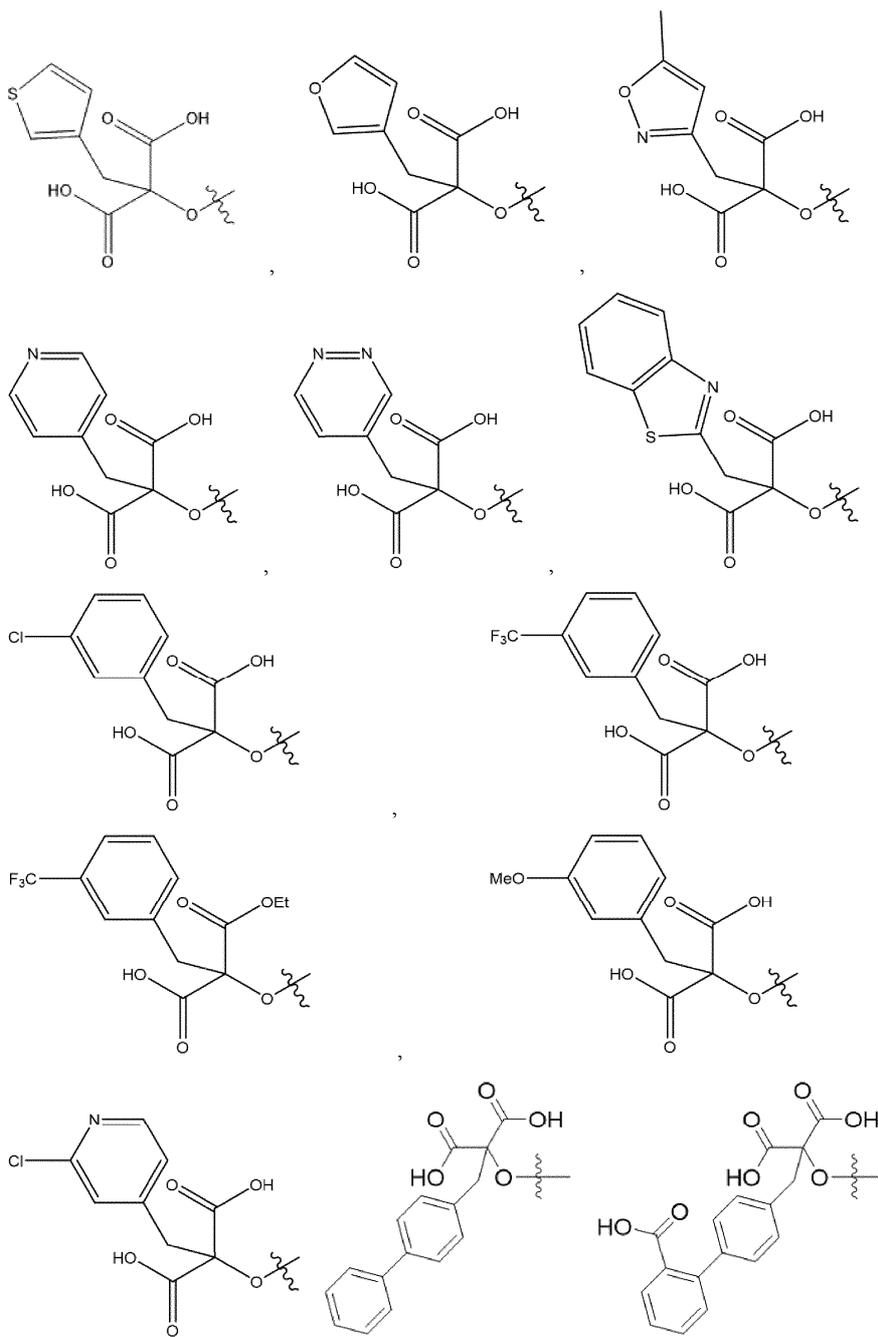
В некоторых вариантах осуществления

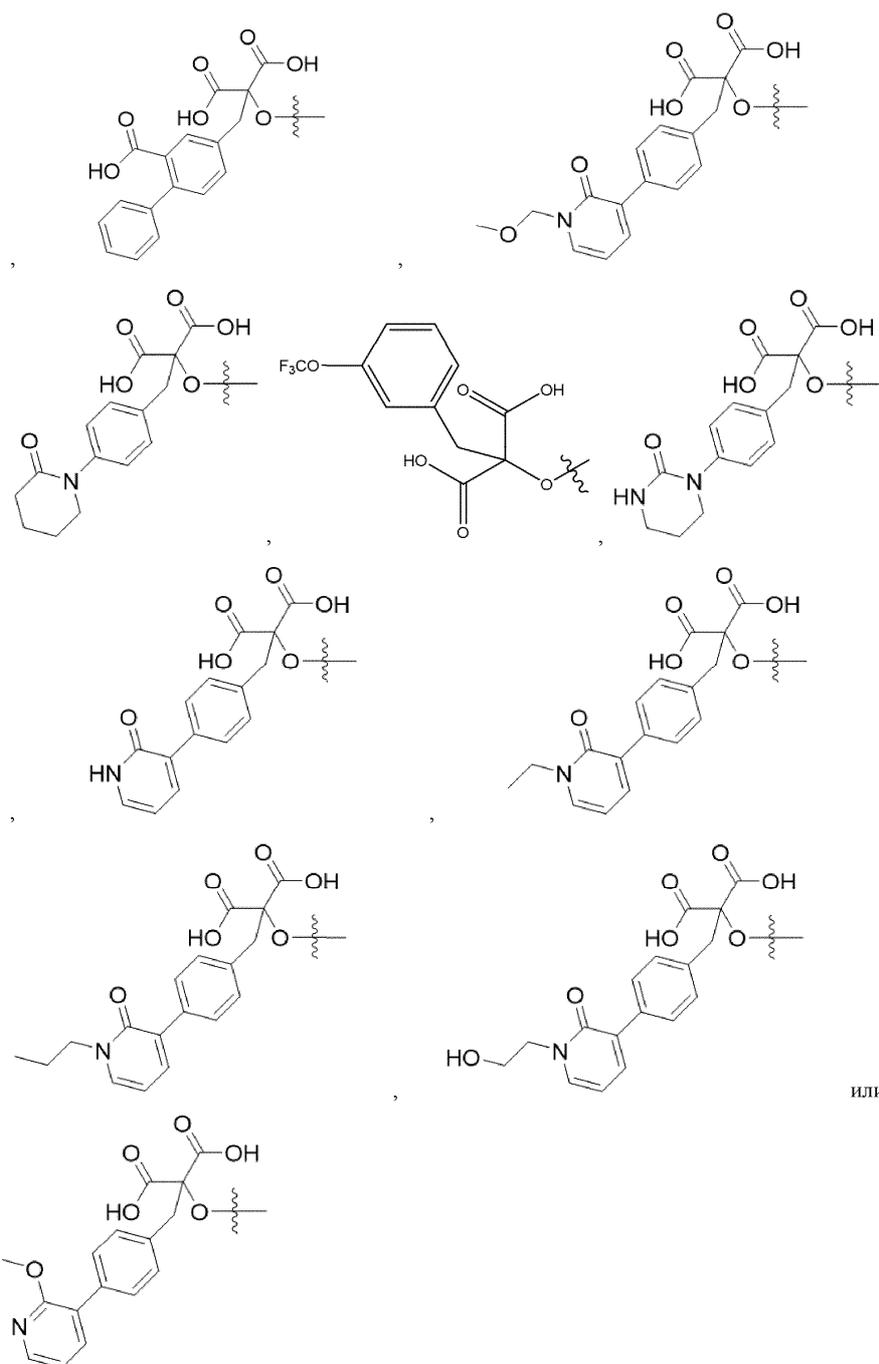


046381



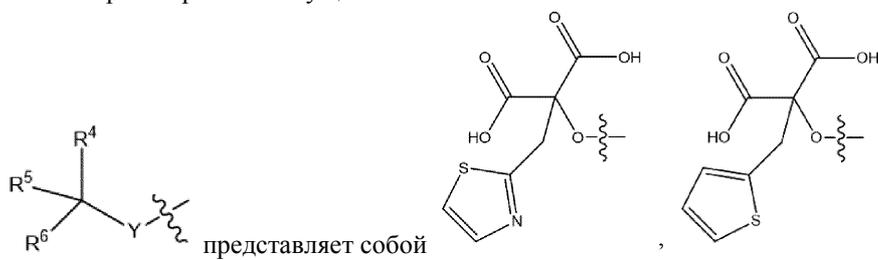
046381



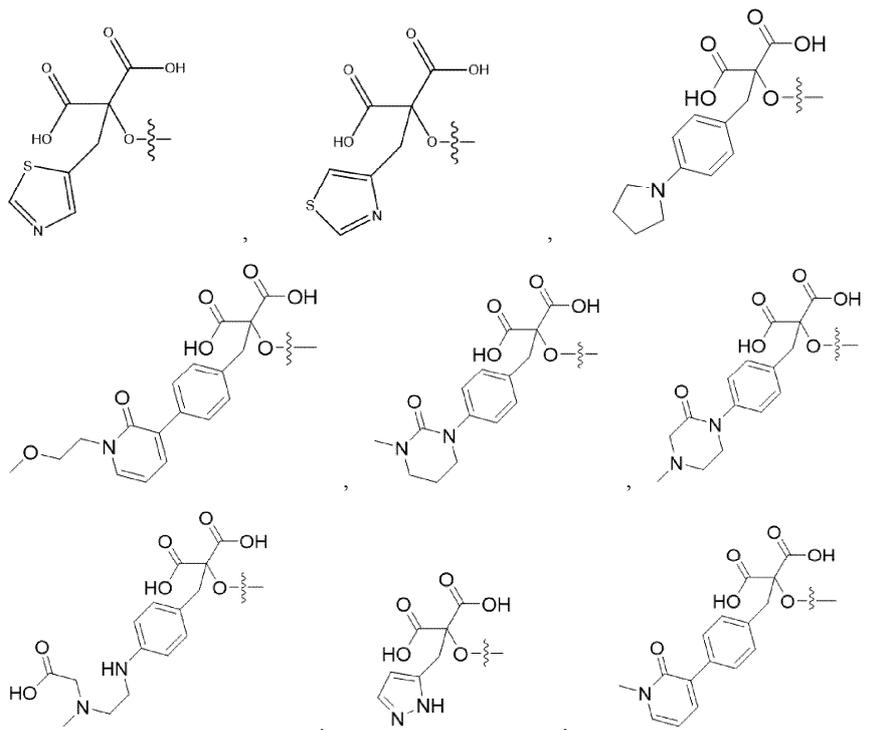


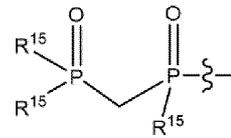
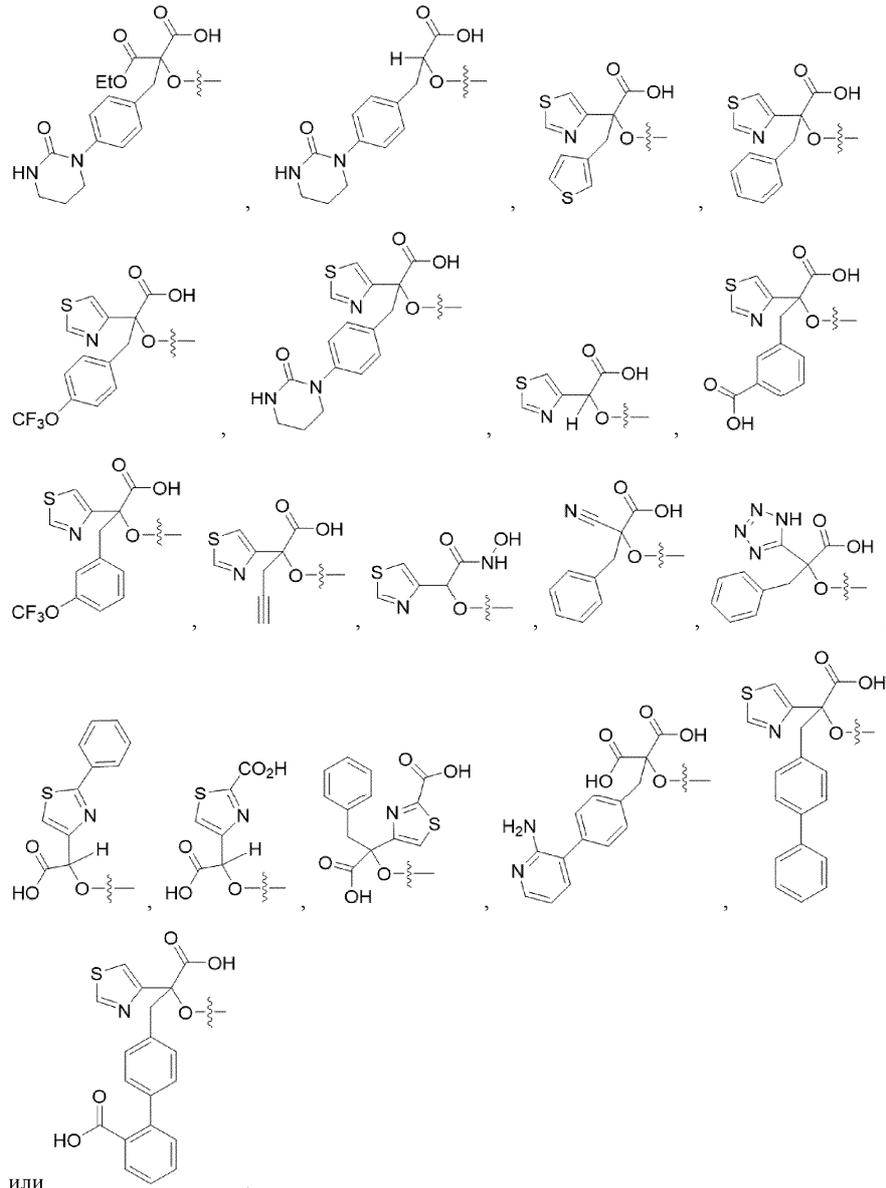
или

В некоторых вариантах осуществления



046381

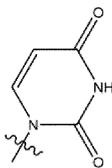




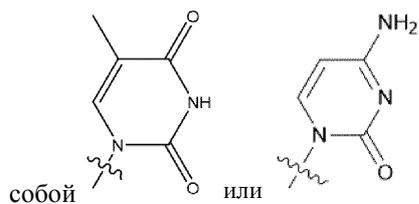
В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой  
 В определенных вариантах осуществления каждый R<sup>15</sup> представляет собой гидроксил.

В определенных вариантах осуществления Нет выбран из 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероцикла, 5-8-членного моноциклического или 5-10-членного бициклического гетероарила и может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, карбонила, amino, амидо, алкилтио, алкоксикарбонила, циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления заместители Нет выбраны из галогена, галогеналкила, amino и гетероцикла. В определенных вариантах осуществления Нет представляет собой азотсодержащий гетероцикл или гетероарил, предпочтительно присоединенный к сердцевинному кольцу через атом азота гетероциклического или гетероарильного кольца. В некоторых вариантах

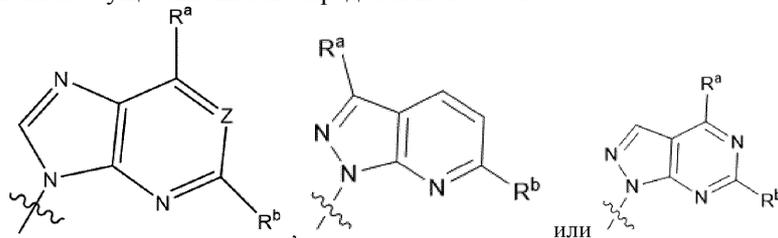
осуществления Нет представляет собой



В других вариантах осуществления Нет представляет



В других вариантах осуществления Нет представляет собой



где Z представляет собой CH или N;

$R^a$  выбран из H, галогена, гидрокси, алкила, тиофенила,  $-NR^7R^8$ , аралкила, арила и гетероарила, предпочтительно из H, Cl,  $-NR^7R^8$ , и фенила;

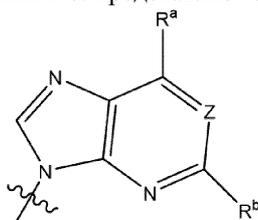
$R^b$  выбран из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкилтио, амидо, карбонила, амидо и гетероарила;

$R^7$  выбран из H, гидрокси, алкила, аралкила, гетероаралкила, циклоалкила и гетероциклила и

$R^8$  представляет собой H или алкил или

$R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой

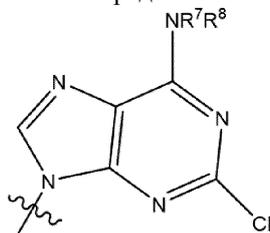


В определенных вариантах осуществления Z представляет собой CH. В других вариантах осуществления Z представляет собой N.

В определенных вариантах осуществления  $R^a$  выбран из H, галогена, алкила, тиенила,  $-NR^7R^8$ , арила и гетероарила, предпочтительно из H, Cl,  $-NR^7R^8$ , и фенила; В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-NR^7R^8$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^b$  выбран из галогена, алкила, гидроксиалкила, галогеналкила, амидо, карбонила, амидо и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  выбран из Cl,  $-CF_3$ , карбонила и  $-CONH_2$ .

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой



В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  выбран из H, алкила, аралкила, гетероаралкила, циклоалкила и гетероциклила. В определенных вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой алкил или циклоалкил, например, когда алкил или циклоалкил незамещен или замещен одним или более заместителями, выбранными из гидрокси, алкокси, арила, amino и циклоалкила. В других вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой аралкил или гетероаралкил, например, где аралкил или гетероаралкил незамещен или замещен галогеном или алкилом.

В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  выбран из H, метила и этила.

В других вариантах осуществления  $R^7$  и  $R^8$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, например, выбранное из азетидинила, морфолино, пирролидинила и азепанила.

Способы применения.

В настоящем документе представлены способы ингибирования CD73 в клетке, включающие контактирование клетки с соединением по изобретению, таким как соединение формулы (I), или его фарма-

цветически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и, таким образом, происходит лечение заболевания или расстройства, опосредованное аденозином.

Также в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или расстройства, опосредованного аденозином, включающие введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения рака, включающие введение соединения по данному изобретению, такого как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Аденозин действует на различные иммунные клетки, вызывая иммуносупрессию, и иммуносупрессивные эффекты эктонуклеотидаз, повышающие уровень аденозина, также связаны с усилением инфекции клеток млекопитающих паразитами, грибами, бактериями и вирусами. Помимо иммуносупрессивных эффектов, аденозин также играет роль в модулировании сердечно-сосудистой системы (в качестве вазодилатора и сердечного депрессора), центральной нервной системы (ЦНС) (вызывая седативный, анксиолитический и противозипилептический эффекты), дыхательной системы (вызывая бронхоконстрикцию), почек (обладая двухфазным действием; вызывая вазоконстрикцию в низких концентрациях и вазодилатацию в высоких дозах), жировых клеток (ингибируя липолиз) и тромбоцитов (в качестве антиагреганта). Кроме того, аденозин также способствует фиброзу (избыточной продукции матрикса) в различных тканях. Следовательно, улучшенное лечение, нацеленное на CD73, предоставит препараты для лечения широкого спектра состояний, помимо злокачественного новообразования, включая церебральную и сердечную ишемическую болезнь, фиброз, иммунные и воспалительные расстройства (например, воспалительное нарушение моторики кишечника), неврологические, нейродегенеративные и ЦНС расстройства и заболевания (например, депрессия, болезнь Паркинсона) и нарушения сна.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, опосредованное аденозином, выбрано из церебральной ишемической болезни, злокачественного новообразования, ишемической болезни сердца, депрессии, фиброза, иммунного расстройства, воспалительного расстройства (например, воспалительного нарушения моторики кишечника), неврологического расстройства или заболевания, нейродегенеративного расстройства или заболевания (например, болезнь Паркинсона), расстройств и заболеваний ЦНС и нарушений сна.

Описанные в настоящем документе способы могут быть использованы для лечения широкого спектра злокачественных новообразований, включая рак мочевого пузыря, рак костей, рак головного мозга (включая глиобластому), рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, фибросаркому, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, рак головы и шеи, саркому Капоши, рак почки (включая почечно-клеточную аденокарциному), лейкоз, рак печени, рак легких (включая немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких и слизисто-эпидермоидный рак легких), лимфому, меланому, миелому, рак яичников (включая аденокарциному яичников), рак поджелудочной железы, рак полового члена, рак предстательной железы, рак зародышевых клеток яичка, тимому и карциному тимуса.

В некоторых вариантах осуществления субъект страдает злокачественным новообразованием, выбранным из рака молочной железы, рака головного мозга, рака толстой кишки, фибросаркомы, рака почки, рака легкого, меланомы, рака яичника и рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает злокачественным новообразованием, выбранным из рака молочной железы, рака толстой кишки, фибросаркомы, меланомы, рака яичников и рака предстательной железы. В других вариантах осуществления субъект страдает злокачественным новообразованием, выбранным из рака головного мозга, рака молочной железы, рака почки, рака легкого, меланомы и рака яичников. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает плоскоклеточной карциномой области головы и шеи, раком яичников, раком молочной железы или раком пищевода. В других вариантах осуществления субъект страдает раком поджелудочной железы, раком пищевода, раком желудка, раком области головы и шеи, раком толстой кишки, раком легкого или раком почки. В еще других вариантах осуществления субъект страдает раком молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой аденокарциному молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения или профилактики злокачественного новообразования могут быть продемонстрированы одним или более методами, такими как повышенный апоптоз, ингибирование роста опухоли, уменьшение метастазирования опухоли, ингибирование метастазирования опухоли, уменьшение плотности микрососудов, уменьшение неоваскуляризации, ингибирование миграции опухоли, регрессия опухоли и увеличение выживаемости субъекта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство, опосредованное аденозином, представляет собой заболевание или расстройство, опосредованное активностью CD73. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению, такие как соединения формулы (I), могут быть использованы в качестве ингибиторов CD73.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, позволяют лечить или предотвращают сердечно-сосудистые заболевания с использованием ингибиторов CD73. Му-

тантные гены, кодирующие CD73, приводят к обширной кальцификации артерий нижних конечностей и мелких суставных капсул, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (Hilaire et al., *N. Engl. J. Med.*, 364(5): 432-442, 2011).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, позволяют лечить или предотвращать злокачественное новообразование с использованием ингибиторов CD73. Малая интерферирующая РНК CD73 и моноклональные антитела против CD73 показали значительный эффект при лечении или профилактике злокачественного новообразования (Antonioli et al., *Nat. Rev. Cancer*, 13: 842-857, 2013). Существует тесная корреляция между экспрессией CD73 и способностью раковых клеток мигрировать, проникать и прилипать к внеклеточному матриксу (ECM) (Antonioli 2013; Antonioli et al., *Trends Cancer*, 2(2): 95-109, 2016).

В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика злокачественного новообразования с помощью ингибиторов CD73 могут быть продемонстрированы одним или более ответами, выбранными из активации, клональной экспансии и хомингом Т-клеток, специфичных к опухоли (Antonioli 2016). В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, увеличивают количество эффекторных Т-лимфоцитов (например, цитолитических эффекторных Т-лимфоцитов).

#### Комбинированное лечение

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака может включать введение ингибитора CD39 совместно с одним или более другими химиотерапевтическими агентами. В одном варианте осуществления ингибитор CD73 представляет собой соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I). Другие химиотерапевтические агенты могут включать CD73-специфические моноклональные антитела, которые усиливают действие других антител и препаратов из-за повышенной общей активности иммунной системы (более низкая Т-регуляторная функция и более высокая Т-эффекторная функция и т.д.) (Antonioli 2016).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики злокачественного новообразования может включать введение соединения по изобретению вместе с одним или более другими химиотерапевтическими агентами.

Химиотерапевтические агенты, которые можно совместно вводить с соединениями по изобретению, включают следующие: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислотный синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрациламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АВТ-263, дималеат афатиниба, акситиниб, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназа, AZD5363, вакцина бацилл Кальметта-Герена (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, β-метилен-ADP (АОРСР), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотедин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладибин, клондронат, кобиметинбин, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубин, эспирубин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, звероломус, экземестан, филграстин, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гефитиниб, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, мутамицин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, PPADS, прокарбазин, кверцетин, ралтитрексед, рамуцирумаб, реактивный синий 2, ритуксимаб, ролофинин, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сиролimus, 2,4-динитробензолсульфонат натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролimus, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, тоналофиллин, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SAHA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые могут быть введены вместе с соединениями по изобретению, включают: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SAHA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые могут быть введены вместе с соединениями по изобретению, включают: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислота синяя 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрациламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР, β-метилен-ADP (АОРСР),

капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамилфенилкарбамотиоил) пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофилин натрий 2,4-динитробензолсульфонат, сумарин и тонапофиллин.

Для лечения злокачественного новообразования были разработаны многие комбинированные препараты. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению (например, соединения формулы (I)) могут вводиться совместно с комбинированной терапией. Примеры комбинированных препаратов, с которыми могут вводиться соединения по изобретению, включены в табл. 1.

Таблица 1

Пример комбинаторной терапии для лечения рака

Название	Терапевтические агенты
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
AC (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	циклофосфамид, доксорубицин
AD	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BEP	блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CAVO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, вместе или без/блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, альтретамин,

	доксорубицин, цисплатин
ChIVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкрестин, преднизон
CHOP-BLEO	добавка блеомицина к CHOP
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкрестин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкрестин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкрестин, преднизон
COB	цисплатин, винкрестин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкрестин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкрестин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	циклофосфамид, винкрестин, метотрексат, преднизон
Схема Купера	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкрестин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкрестин, преднизон
COPE	циклофосфамид, винкрестин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкрестин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	циклофосфамид, винкрестин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин

DAV	даунорубин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубин, ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин
FAC	фторурацил, доксорубин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубин
FAP	фторурацил, доксорубин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплант гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, ломустин

MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
мини-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак простаты)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VACМетотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин
MVP Митомицин	винбластин, цисплатин
MVPP	мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	добавка прокарбазина к OPA.

PAC	цисплатин, доксорубин
PAC-I	цисплатин, доксорубин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубин
PCV	ломустин, прокарбазин, винкристин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, ко-тримоксазол
PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкристин, даунорубин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	мехлорэтамин, доксорубин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Торo/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубин, тиотепа, флюоксиместерон
VBAR	винкристин, кармустин, доксорубин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон

VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубин, цитарабин
5+2	цитарабин, даунорубин, митоксантрон
7+3	цитарабин вместе с/ даунорубином или идарубином или митоксантроном
«8 в 1»	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые могут быть введены вместе с соединениями по изобретению, такие как соединение формулы (I), включают ингибитор CD39. CD39 или экто-нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (E-NTPDase1 или ENTPD 1) представляет собой мембраносвязанный фермент, который катализирует преобразование внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и/или АДФ (аденозиндифосфата) в аденозинмонофосфат (АМФ). В одном варианте осуществления ингибитор CD39 представляет собой полиоксометалат-1 (POM-1).

В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые могут быть введены вместе с соединениями по изобретению, таким как соединение формулы (I), включают известные ингибиторы CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой производное антрахинона (Baqi et al., *J. Med. Chem.*, 53(5): 2076-2086, 2010, включено в настоящий документ в качестве ссылки). В других вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой производное сульфоновой кислоты (Raza et al., *Med. Chem.*, 8: 1133-1139, 2012, включено в настоящий документ в качестве ссылки). В других вариантах осуществления ингибитор CD73 выбран из 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната (кислотный синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифенил-амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбокисфениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната, 2,4-динитробензолсульфоната натрия, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламида, APCP,  $\beta$ -метилена-ADP (АОРCP), PPADS, NF279, NF449, кверцетин, реактивного синего 2 и сумарина (Baqi 2010; Raza 2012).

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по изобретению, такого как соединения формулы (I), со вторым ингибитором CD73 или ингибитором CD39 может оказывать синергетический эффект при лечении злокачественного новообразования и других заболеваний или расстройств, опосредованных аденозином. Не желая быть связанными какой-либо теорией, эта синергия может наблюдаться, потому что CD39 и CD73 часто находятся на разных типах клеток. Микросреда гипоксической опухоли также индуцирует повышенные уровни CD39 и CD73.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно совместно вводить с соединениями по изобретению, такими как соединения формулы (I), включают ингибитор аденозинового рецептора. В других вариантах ингибитор аденозинового рецептора выбран из ролофилина, тонапофиллина, ATL-444, истрадефиллина, MSX-3, преладенанта, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, ST-1535, VER-6623, VER-6947, VER-7835, випаденанта и ZM-241385. В некоторых вариантах осуществления ингибитор аденозинового рецептора нацелен на рецептор A<sub>2A</sub>, поскольку этот подтип преимущественно экспрессируется в большинстве иммунных клеток.

В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, такими как соединения формулы (I), включают лекарственное средство на основе нуклеозида. В определенных вариантах осуществления препарат на основе нуклеозида выбран из гемцитабина, капецитабина, цитарабина, флударабина и кладрибина.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение по изобретению, такое как соединения формулы (I), вводимое совместно с антрациклином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединения по изобретению, такое как соединения формулы (I), вводимое совместно с доксорубином. Комбинированное лечение анти-CD73-антителом и доксорубином продемонстрировало значительный химиотерапевтический эффект (Young et al., *Cancer Discov.*, 4(8): 1-10, 2014, включено в настоящий документ в качестве ссылки).

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединения по изобре-

тению, такое как соединение формулы (I), вводимое совместно с ингибитором рецептора  $A_{2A}$  и антрациклином. В некоторых вариантах осуществления антрациклин представляет собой доксорубин. Комбинированное лечение анти-CD73 антителом, ингибитором рецептора  $A_{2A}$  и доксорубицином продемонстрировало усиленный химиотерапевтический эффект (Antonoli 2013).

В определенных вариантах осуществления совместная терапия по данному изобретению включает совместное введение с другими типами химиотерапевтических агентов, такими как иммуноонкологические агенты. Раковые клетки часто имеют специфические антигены клеточной поверхности, которые могут распознаваться иммунной системой. Таким образом, иммуноонкологические агенты, такие как моноклональные антитела, могут избирательно связываться с антигенами раковых клеток и влиять на гибель клеток. Другие иммуноонкологические агенты могут подавлять опосредованное опухолью ингибирование нативного иммунного ответа или иным образом активировать иммунный ответ и, таким образом, облегчать распознавание опухоли иммунной системой. Типичные иммуноонкологические агенты на основе антител включают, но не ограничиваются ими, абаговомаб, адекватумумаб, афутозумаб, алемтузумаб, анатомомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксамаб, дурвалумаб, эпикадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб, озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинтузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб и тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологические агенты на основе антител выбраны из моноклональных антител (mAb) анти-CD73, mAb анти-CD39, mAb анти-PD-1 и mAb анти-CTLA4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают совместное введение одного или более иммуноонкологических агентов, таких как агенты, упомянутые выше.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение по настоящему изобретению, такое как соединение формулы (I), вводимое совместно с терапией антителом анти-PD-1 и терапией антителом анти-CTLA4. Комбинированное лечение моноклональными антителами против CD73 (mAb), mAb против PD-1 и mAb против CTLA4 показало значительный химиотерапевтический эффект (Young 2014; Antonoli 2013).

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I), с антителом анти-PD-1. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I), с оксалиплатином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I), с доксорубицином.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с нехимическими способами лечения рака. В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить совместно с одним или более другими соединениями по изобретению. Кроме того, такие комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими агентами, такими как другие агенты, подходящие для лечения злокачественного новообразования, иммунологических или неврологических заболеваний, такими как агенты, указанные выше. В некоторых вариантах осуществления совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов с соединением по изобретению обеспечивает синергетический эффект. В некоторых вариантах осуществления совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов обеспечивает аддитивный эффект.

#### Фармацевтические композиции.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический препарат, пригодный для применения у пациента, являющегося человеком, содержащий любое из соединений, продемонстрированных выше (например, соединение по настоящему изобретению, такое как соединение формулы (I), и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, описанных в настоящем документе. Любое из описанных соединений может применяться при изготовлении лекарственных средств для лечения любых заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе.

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение, предпочтительно, вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный физиологический раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекци-

руемые органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов, или практически не содержит пирогенов. Например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов могут быть подобраны эксципиенты. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула (включая капсулу с покрытыми частицами и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизат для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или тому подобное. Композиция может также присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, трансдермальный пластырь. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводороды, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарств или самомикросульгирующуюся систему доставки лекарств. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, которые включают фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в приготовлении и введении.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или стандартных лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", как используется в настоящем документе, обозначает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор хлорида натрия; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензию); интраназально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу или в виде глазных капель). Соединение также может быть составлено для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитированных в них патентах.

Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом носителя для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, проходящего лечение, конкретного способа введения.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с веществом носителя с целью получения разовой лекарственной формы обычно представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно из ста процентов это количество будет составлять от около 1 до около девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно, от около 5 до около 70%, наиболее предпочтительно, от около 10 до около 30%.

Способы приготовления этих составов или композиций включают в себя стадию объединения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительных ингредиентов. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или ими обоими и затем, при необходимости, формованием продукта.

Композиции по изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масла-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

При приготовлении твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любое из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Кроме того, твердые композиции подобного типа могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с применением таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, необязательно, с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить, применяя связующий агент (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающий агент, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, натрий крахмал гликолят или поперечно-сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно заполнены или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известный в области фармацевтики. Кроме того, они могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в варьирующих пропорциях, чтобы обеспечить желательный профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией сквозь задерживающий бактерии фильтр или введением стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или в некоторой другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Такие композиции дополнительно могут необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают только активный(е) ингредиент(ы) или, предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, в замедленной форме. Примеры инкапсулированных композиций, которые могут применяться, включают полимерные субстанции и воски. Кроме того, активный ингредиент может находиться в микроинкапсулированной форме, если это уместно, с одним или более вышеописанными эксципиентами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента

жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, мета-гидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть изготовлены путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск или салицилат для суппозиториев, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисосудистое устройство. Доставка посредством таких устройств может быть особенно эффективна для доставки в мочевиный пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Препараты, пригодные для вагинального введения, дополнительно включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или препараты в форме спрея, содержащие такие носители, которые известны из уровня техники как подходящие.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и импланты. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными агентами или пропеллентами, которые будут необходимыми.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевые кислоты, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединению, предложенному в данном описании, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смесь этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивающее контролируемую доставку соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или дозирования соединения в соответствующей среде. Дополнительно могут применяться усилители абсорбции, чтобы увеличить поступление соединения сквозь кожу. Скоростью такого поступления можно управлять с помощью контролирующей скоростью мембраны или диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмологических составов описаны в публикациях US 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки. При желании жидкие офтальмологические составы могут обладать свойствами, аналогичными свойствам слезных жидкостей, водной влаги или стекловидного тела или быть совместимыми с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли или введение через имплантат).

Как используется в настоящем документе, фразы "парентеральное введение" и "вводимые парентерально" означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекций, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикоронарную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную и внутрисуставную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции,

подходящие для парентерального введения, могут содержать одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно непосредственно перед применением разводить стерильными растворами или дисперсиями для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворимые вещества, которые поддерживают изотоничность препарата с кровью предусмотренного реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, применением материалов покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ.

Кроме того, указанные носители могут содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобное. Также может быть желательным введение в композиции агентов для поддержания изотоничности, таких как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута введением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть обеспечено путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарственного средства далее зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной несущей среде.

Формы для инъекционных депо изготавливаются путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера, а также природы конкретного применяемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других поддающихся биологическому разложению полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Также получают препараты для инъекционных депо включая лекарственное средство в липосомы, микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

Для использования в способах по данному изобретению активные соединения могут быть взяты сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и протестированы различные полимерные устройства с медленным высвобождением *in vivo* для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Для длительного высвобождения соединения в конкретном мишеневом участке при формировании имплантата могут быть использованы множество биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биодеградируемые, так и нерастворимые полимеры.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое будет эффективным для достижения желательного терапевтического ответа у конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выделения конкретного соединения(ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, используемых в сочетании с конкретным соединением(ями), возрастом, полом, весом, состоянием, общим состоянием здоровья и предшествующей историей болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать прием доз фармацевтической композиции или соединения с уровней ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевается концентрация соединения, достаточная для достижения желаемого тера-

певтического эффекта. Обычно понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать в себя, но этим не ограничиваются, тяжесть состояния пациента, расстройство, подвергаемое лечению, стабильность соединения, и, при желании, другой тип терапевтического агента, вводимого с соединением по изобретению. Большую общую дозу можно доставлять несколькими приемами агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в данный документ посредством ссылки).

Обычно подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления дозирование соответствует схеме 3+3. Традиционная схема 3+3 не требует моделирования кривой доза-токсичность, выходящей за пределы классического предположения о цитотоксических препаратах о том, что токсичность увеличивается с дозой. Эта основанная на правилах схема работает с когортами трех пациентов; первая группа подвергается лечению в начальной дозе, которая считается безопасной на основе экстраполяции из токсикологических данных животных, а последующие группы обрабатываются при повышенных уровнях дозы, которые были зафиксированы заранее. В некоторых вариантах осуществления три дозы соединения формулы (I) варьируют от около 100 до около 1000 мг перорально, например, от около 200 до около 800 мг, например, от около 400 до около 700 мг, например, от около 100 до около 400 мг, например, от около 500 до около 1000 мг, и, кроме того, например, от около 500 до около 600 мг. Дозирование может быть три раза в день, когда принимается без еды, или два раза в день, когда принимается с едой. В некоторых вариантах осуществления три дозы соединения формулы (I) находятся в интервале от около 400 до около 800 мг, например, от около 400 до около 700 мг, например, от около 500 до около 800 мг, и, кроме того, например, от около 500 до около 600 мг два раза в день. В определенных предпочтительных вариантах осуществления дозу, превышающую около 600 мг, вводят два раза в день.

Если ни один из трех пациентов в когорте не испытывает токсичность, которая ограничивает дозу, еще три пациента будут получать лечение при следующем более высоком уровне дозы. Однако, если один из первых трех пациентов испытывает токсичность, которая ограничивает дозу, еще три пациента будут проходить лечение с тем же уровнем дозы. Эскалация дозы продолжается до тех пор, пока по меньшей мере два пациента из группы из трех-шести пациентов не испытают дозолIMITирующую токсичность (то есть  $\geq$  около 33% пациентов с дозолIMITирующей токсичностью на этом уровне дозы). Рекомендуемая доза для испытаний фазы II обычно определяется как уровень дозы чуть ниже уровня токсической дозы.

В некоторых вариантах осуществления схема дозирования может составлять от около 40 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup>, например, от около 50 мг/м<sup>2</sup> до около 80 мг/м<sup>2</sup>, и, кроме того, например, от около 70 мг/м<sup>2</sup> до около 90 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 3 недель 4-недельного цикла.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут использоваться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа. Как используется в настоящем документе, выражение "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят в то время как ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельной композиции, либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах осуществления различные терапевтические соединения могут вводиться в интервале одного часа, 12 ч, 24 часов, 36 ч, 48 часов, 72 ч или недели относительно друг друга. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по настоящему изобретению с одним или более дополнительных терапевтических агентов (например, одним или более дополнительных химиотерапевтических агентов) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I) или Ia) или одного или более терапевтических агентов. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения по изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Настоящее изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но этим не ограничиваются, алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмониевые соли. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но этим не ограничиваются, соли L-аргинина, бенетамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламина, этилендиамина, N-метилглуксамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанол-амина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но этим не ограничиваются, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и тому подобное. Также могут быть получены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, соответствующий растворителю при получении или кристаллизации, или случайный для такого растворителя.

В композициях могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как натрий лаурилсульфат и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примерами фармацевтически приемлемых антиоксидантов являются: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) хелатные агенты для металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Теперь изобретение, в целом описываемое, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Общие способы синтеза.

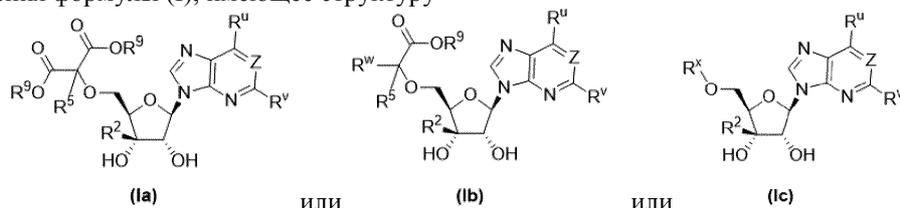
Соединения номеров 1-129, используемые в общем разделе синтеза ниже, относятся только к структурам рода в этом разделе и не относятся к соединениям, описанным в других разделах настоящей заявки. Описанные в настоящем документе соединения могут быть получены способами, изображенными на схемах реакций ниже.

Исходные вещества и реагенты, используемые при получении этих соединений, либо доступны от коммерческого поставщика, такого как Aldrich Chemical Co., Bachem, etc., либо могут быть получены способами, хорошо известными в данной области. Схемы являются просто иллюстрацией некоторых способов, с помощью которых могут быть синтезированы описанные в настоящем документе соединения, и могут быть проделаны различные модификации этих схем, и они будут предложены POSITA со ссылкой на это раскрытие. Исходные материалы и промежуточные продукты, а также конечные продукты реакции могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием общепринятых методов, включая, но не ограничиваясь, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное, и могут быть охарактеризованы с использованием обычных средств, включая физическое константы и спектральные данные.

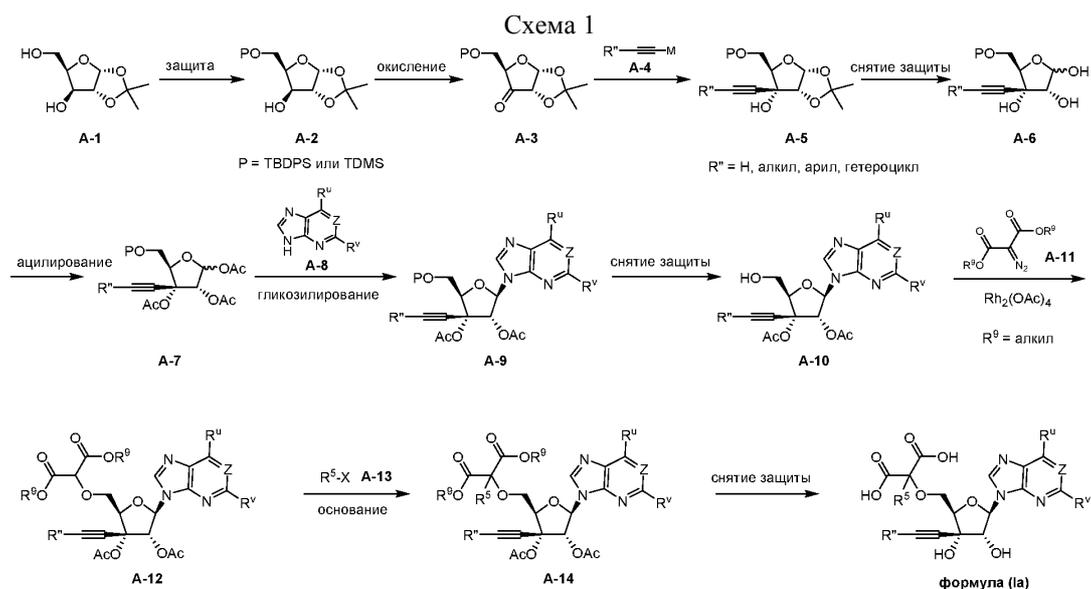
Если не указано иное, описанные в данном документе реакции протекают при атмосферном давлении в диапазоне температур от около  $-78^{\circ}\text{C}$  до около  $150^{\circ}\text{C}$ .

Общие схемы.

Соединения формулы (I), имеющее структуру



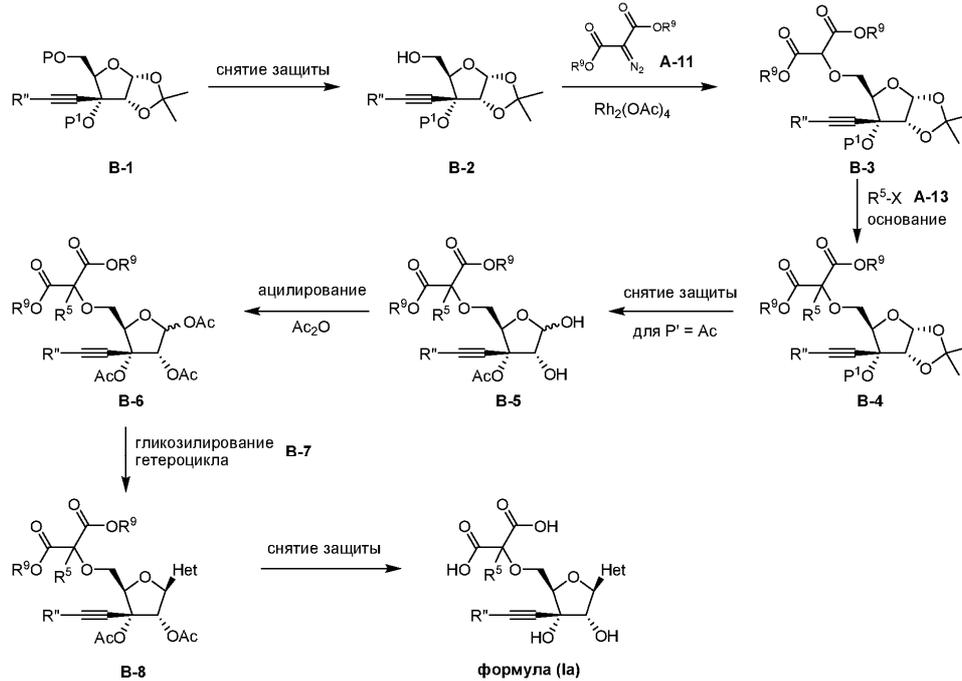
где Z, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>9</sup> аналогичны переменным Z, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>w</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>x</sup> представляют собой -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub> или -OP(O)(OH)CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub> как определено в разделе Сущность изобретения, и могут быть синтезированы, как проиллюстрировано и описано в схеме 1.



Кетон A-3 получают из коммерчески доступного диола A-1 путем селективной защиты первичного спирта пригодной группой, такой как TBDPS, TBDMS, Ac и Bz, с последующим окислением вторичного спирта в A-2, где R<sup>n</sup> представляет собой H, алкил, TMS или гетероциклы. В результате стереоселективного добавления соответствующего этилнуклеофила A-4, такого как реактивы Гриньяра или реактивы Li, к кетону A-3 получают пропаргиловый спирт A-5. Удаление ацетонидной защитной группы выполняют с помощью разбавленной водн. кислоты, такой как TFA, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>, PPTS, CSA или других кислот Льюиса. Ацилирование триола A-6 реактивами, такими как Ac<sub>2</sub>O, ацетилхлорид и BzCl, в присутствии основания, такого как пиридин, и каталитического 4-DMAP приводит к образованию сложного триэфира, такого как триацетат A-7. Гликозилирование в условиях (N,O-бис-(триметилсилил)-ацетамида и TMSOTf) или (TfOH и DBU) в растворителе (MeCN, дихлорэтан или толуол) между донором A-7 и акцептором A-8, таким как 2-хлораденин, 6-амино-2-хлораденин, 2,6-дихлораденин, 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, урацил, тимин, цитозин или гуанин, приводит к образованию нуклеозидного продукта A-9. В случае, когда R<sup>u</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>, он защищен как N(Boc)<sub>2</sub> посредством Boc<sub>2</sub>O в присутствии TEA и каталитического 4-DMAP. Удаление защитной группы в A-9, в случае, когда P представляет собой TBDMS или TBDPS-группу, обработка TBAF для получения первичного спирта A-10, который затем подвергается реакции внедрения с диазореагентом A-11 в присутствии катализатора такие как Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> или Cu(OAc)<sub>2</sub>, приводит к образованию A-12. Алкилирование электрофилом A-13, таким как алкилгалогенид, трифлат, тозилат или мезилат, в присутствии основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiHMDS, DBU или NaNH, приводит к образованию A-14. Сложноэфирные группы в A-14 окончательно удаляют основанием, таким как LiOH, NaOH и KOH, в воде с получением A-15 в формуле (Ia).

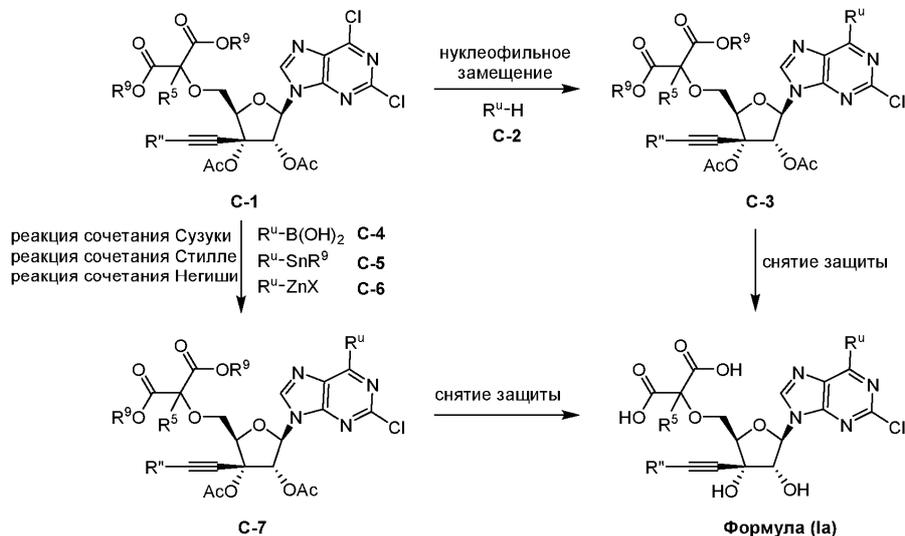
В альтернативном варианте, алкильная группа в 3'-положении в промежуточном соединении A-5 может быть замещена либо алкильной, либо винильной группами с применением соответствующих алкил- или виниллитиевых реактивов и реактивов Гриньяра на стадии 3 в схеме 1.

Схема 2

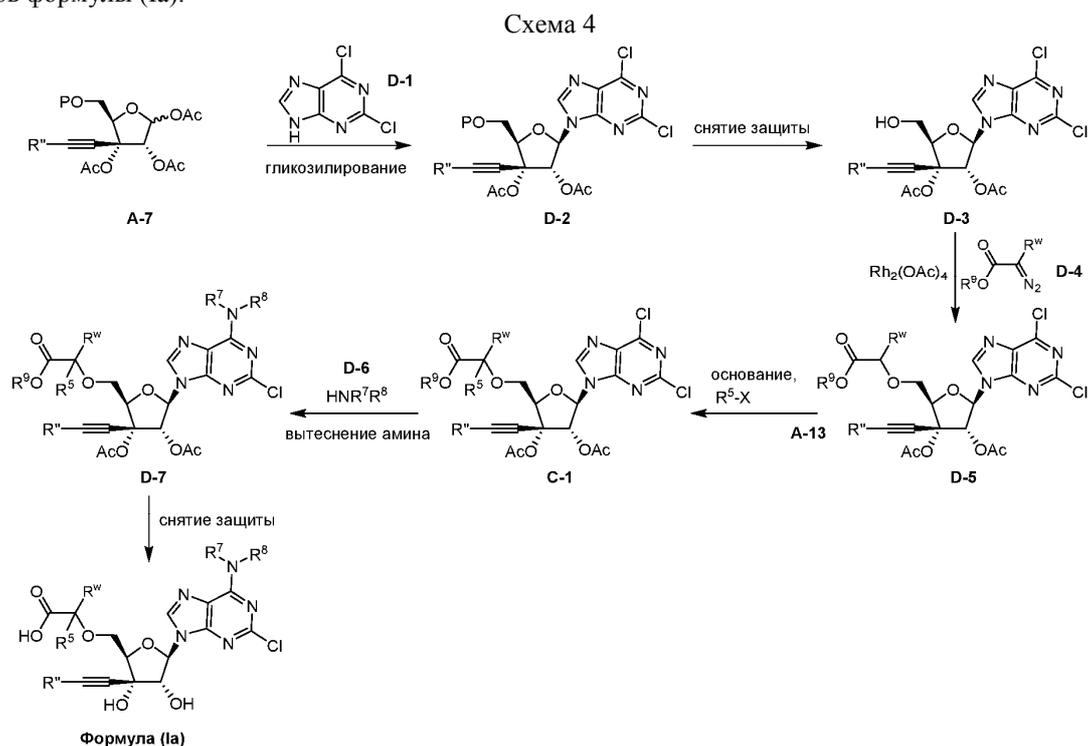


Соединения формулы (Ia) можно приготовить в соответствии со схемой 2. Пригодная защитная группа, такая как P, представляющая собой силильную группу (TBDPS или TBDMS) в предшественнике B-1, может быть избирательно удалена с помощью реагента, такого как TBAF или HF в THF, в то время как защитная группа P<sup>1</sup>, такая как группа Ac, Bz и MOM, остается. Полученный первичный спирт B-2 может реагировать с диазореагентом A-11 в растворителе, таком как бензол, толуол, DCM и дихлорэтан, в присутствии металлического катализатора, такого как Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, с образованием промежуточного соединения B-3. Алкилирование B-3 электрофилом A-13, таким как галогенид, трифлат, мезилат или сульфат, осуществляется в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiHMDS, NaNH и DBU, с получением промежуточного соединения B-4. Удаление ацетонидной защитной группы в B-4 осуществляется кислотной обработкой, такой как водн. TFA, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или HClO<sub>4</sub> в растворителе, таком как DCM, ацетон, THF или диоксан, для получения диола B-5. Ацилирование B-5 реактивом, таким как Ac<sub>2</sub>O или ацетилхлорид, в присутствии пиридина, TEA или DIPEA и каталитического 4-DMAP приводит к образованию триацетата B-6 (для P<sup>1</sup>=OAc) в качестве донора гликозилирования. Это промежуточное соединение B-6 взаимодействует с гетероциклом B-7, акцептором гликозилирования, таким как 2-хлораденин, 6-амино-2-хлораденин, 2,6-дихлораденин, 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, урацил, тимин, цитозин и гуанин под влиянием таких условий, как [N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид и TMSOTf] или (TfOH и DBU) в растворителе (MeCN, дихлорэтан или DME) с образованием промежуточного нуклеозида B-8. Наконец, удаление защитных групп сложного эфира в B-8 обработкой водн. LiOH, NaOH и KOH в растворителе, таком как THF, диоксан, MeOH или EtOH, приводит к образованию желаемого конечного продукта формулы (Ia).

Схема 3

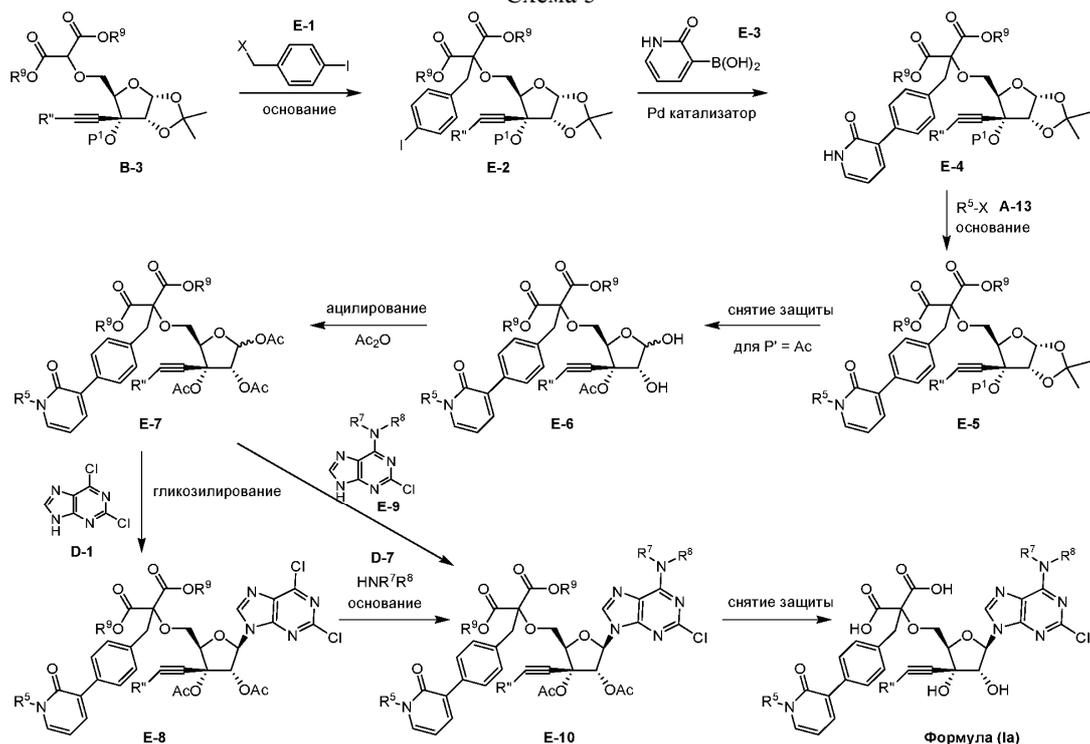


Соединения формулы (Ia) можно приготовить в соответствии со схемой 3. 2,6-Дихлораденин С-1, полученный в соответствии со схемой 1, может претерпевать несколько синтетических превращений. Селективное нуклеофильное замещение 6-хлорной группы в предшественнике 1 нуклеофилом  $R^u$ -Н (С-2), таким как амины, алкоксиды или тиолаты, в растворителе, таком как DMF, THF, диоксан, спирты или NMP, приводит к образованию промежуточного соединения С-3. Предшественник С-1 также может подвергаться реакции сочетания, такой как реакция Сузуки, Стилле или Негиши, с соответствующим реактивом, таким как бороновые кислоты (С-4), сложные эфиры бороновой кислоты, реактивы олова (С-5) или реактивы цинка (С-6) для получения промежуточного соединения С-7 соответственно. Обработка обоих промежуточных соединений С-3 и С-7 водн. LiOH, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt или KOEt в растворителе, таком как THF, диоксан, MeOH или EtOH, приводит к образованию желаемых конечных продуктов формулы (Ia).

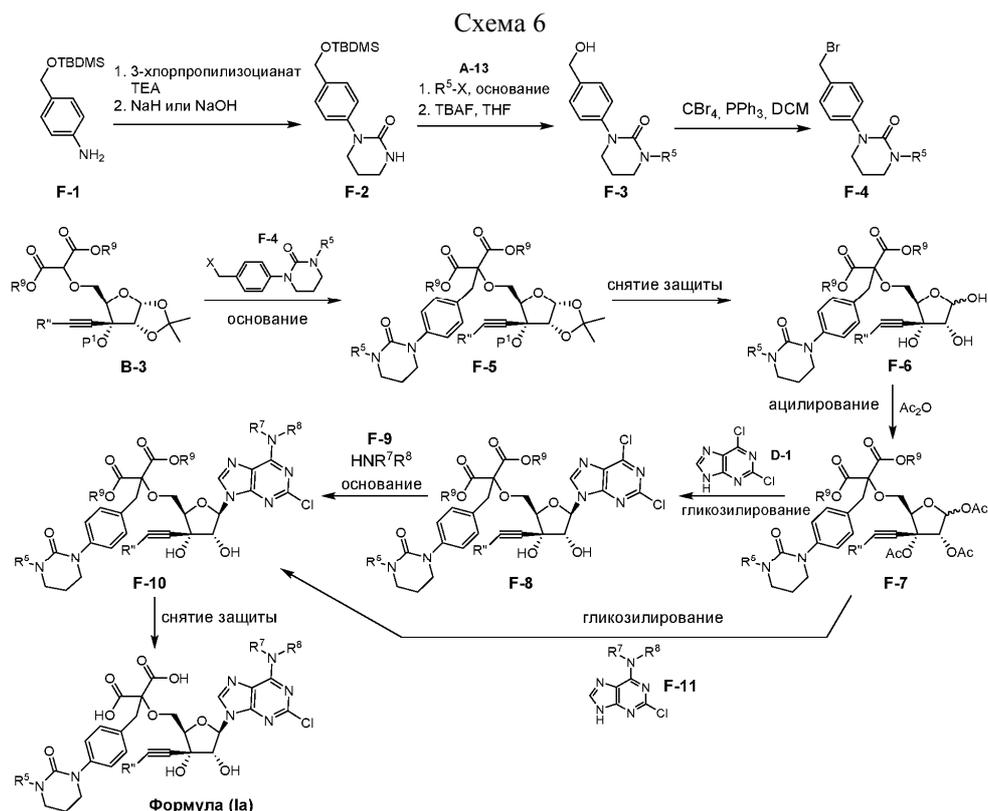


Соединения формулы (Ia) можно приготовить посредством С-1 в соответствии со схемой 4. В этом способе с помощью обработки А-7 2,6-дихлорпурином, TMSOTf и N,O-бис-(триметилсилил)ацетамидом посредством реакции Форбрюггена получают защищенный нуклеозид D-2. Селективное удаление трет-бутилдифенилсилильного фрагмента из 5'-гидроксильной группы приводит к образованию спирта D-3. В результате сочетания с желаемым замещенным ацилдиазореагентом D-4 получают замещенный нуклеозид D-5. В этой реакции можно применять самые разные диазореагенты. Некоторые примеры включают в себя такие, в которых  $R^w$  представляет собой  $CO_2R^9$ ,  $SOR^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $P(O)(OR^9)_2$ , а CN и  $R^9$  определены, как в разделе Сущность изобретения. Если желателен алкильный заместитель  $R^5$ , его можно успешно ввести с помощью реакции алкилирования, в которой нуклеофил, такой как  $R^5-X$  ( $X$ =галогенид, OTf, OM или OT), применяется с основанием, таким как карбонат цезия, в полярном апротонном растворителе, таком как THF или DMF для получения ключевого промежуточного соединения С-1. Заместитель, такой как амин, может быть добавлен к пуриновому основанию путем замещения хлора в 6-положении с получением промежуточного соединения D-7 с различными аминами D-6 в растворителе, таком как EtOH, THF или диоксан. После окончательного удаления защитных групп с D-7 путем водного гидролиза с помощью основания, такого как гидроксид лития, получают целевое соединение в структуре формулы (I).

Схема 5



Соединения формулы (Ia) можно приготовить в соответствии со схемой 5. Алкилирование предшественника B-3 из схемы 2 выше электрофилом E-1, таким как 4-иодбензилгалогенидом (Br, Cl или I), или соответствующими OTf, OM или OT, основание, таким как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaN или LiHMDS в растворителе, таком как DMF или THF, приводит к образованию промежуточного соединения E-2, которое может сочетаться с различными бороновыми кислотами, такими как (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) бороновая кислота (E-3), продемонстрированная в настоящем документе. Полученный пиридоновый продукт E-4 алкилируется различными алкилгалогенидами (A-13) в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaN или LiHMDS, в растворителе, таком как DMF и THF, с получением E-5. Ацетонидную защитную группу в E-5 удаляют обработкой водн. TFA, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или AcOH в растворителе, таком как DCM, ацетон, диоксан или THF, с получением диола E-6, который ацетируют Ac<sub>2</sub>O или ацетилхлоридом с каталитическим количеством 4-DMAP и основания, такого как пиридин, TEA или DIPEA в растворителе, таком как DCM, для получения смеси аномеров E-7 в качестве донора гликозилирования. Промежуточное соединение E-7 может реагировать либо с гетероциклическим акцептором 2,6-дихлораденином (D-1), либо с N-замещенным 6-амино-2-хлораденином (E-9), который образуется при замещении 6-хлорной группы в D-1 пригодными для этого аминами (D-7). Оба гликозилирования могут осуществляться в условиях активации, таких как [(N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид и TMSOTf)] или (TfOH и DBU) в растворителе (MeCN, дихлорэтан или толуол), между донором E-7 и акцепторами D-1 или E-9, для получения соответствующих нуклеозидных продуктов, E-8 или E-10 соответственно. Нуклеозид E-8 превращается в E-10 посредством нуклеофильного замещения различными аминами (D-7). Наконец, желаемые соединения формулы (Ia) получают из E-10 путем удаления защитных групп со всех его сложноэфирных групп с помощью обработки водн. LiOH, NaOH и KOH в растворителе, таком как THF, диоксан, MeOH или EtOH.

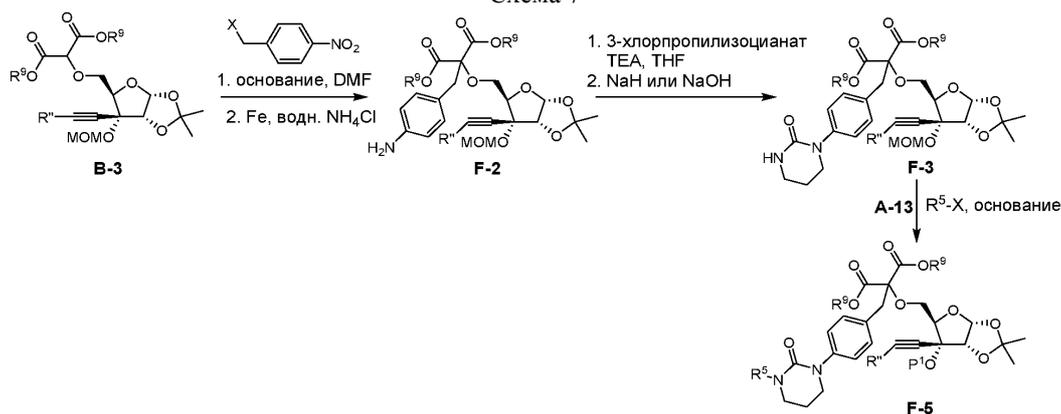


Соединения формулы (Ia) можно приготовить в соответствии со схемой 6. Алкилирование бензилгалогенидом F-4 с различными алкильными боковыми цепями ( $R^5$ ) и предшественником B-3 в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , LiHMDS или NaH, в пригодном растворителе, таком как DMF или THF, приводит к образованию промежуточного соединения F-5. Триацетат F-7 образуется в результате двухстадийного превращения из F-5 путем удаления защитных групп (водн. TFA в DCM) и ацилирования ( $Ac_2O$  или ацетилхлорид в пиридине), как описано вышеупомянутыми схемами. Гликозилирование между F-7 и различными акцепторами, такими как 2,6-дихлораденин (D-1), в условиях активации [(N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид и TMSOTf] или (TfOH и DBU) в растворителе (MeCN, дихлорэтан или толуол) для получения нуклеозида F-8, который превращается в аминоканалоги F-10 с различными аминами (F-9) в присутствии основания, такого как пиридин, TEA или DIPEA, в пригодном растворителе, таком как диоксан, DMF или THF. Наконец, желаемые молекулы в формуле (1) получают из F-10 путем обработки водн. LiOH, NaOH и KOH в растворителе, таком как THF, диоксан, MeOH или EtOH. В альтернативном варианте, промежуточное соединение F-10 также может быть непосредственно получено путем гликозилирования между донором F-7 и другими акцепторами, такими как N-замещенные 6-амино-2-хлораденины (F-11).

Требуемые бензилгалогениды F-4 получают из 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)анилина (F-1) посредством пятистадийного превращения. Циклическое кольцо мочевины первоначально образуется из анилина F-1, взаимодействующего с 3-хлорпропилизоцианатом, с последующей циклизацией под действием основания, такого как NaH, NaOH или LiHMDS, в растворителе, таком как DMF или THF, с образованием F-2. Промежуточное соединение F-2 затем превращается в F-3 путем удаления группы TBDMS с помощью TBAF и переходит к конечному продукту путем преобразования первичного спирта в бромид с помощью  $CBr_4$  и  $PPh_3$  в растворителе, таком как DCM или THF.

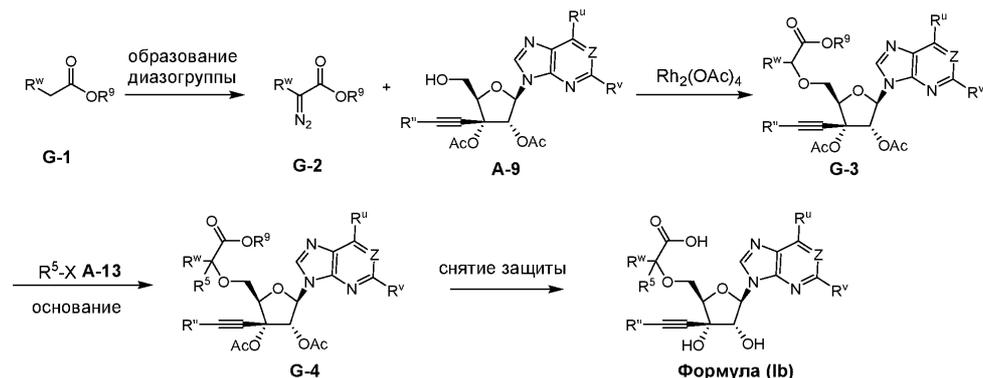
В альтернативном варианте, ключевой промежуточный продукт F-5 также получают из предшественника B-3 в соответствии со схемой 7. Алкилирование предшественника B-3 галогенидами, такими как 4-нитробензилбромид, в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$  или  $Cs_2CO_3$ , в DMF приводит к образованию промежуточного нитросоединения, которое затем восстанавливается до анилина с помощью Fe в водн.  $NH_4Cl$ . Образование цикломочевины осуществляется из анилина с 3-хлорпропилизоцианатом в присутствии основания, такого как TEA, в THF, с последующим внутримолекулярным замыканием кольца с обработкой основания, такого как NaH или LiHMDS. Введение N-алкильных боковых цепей осуществляется с помощью электрофила, такого как A-13, для получения ключевого промежуточного соединения F-5.

Схема 7



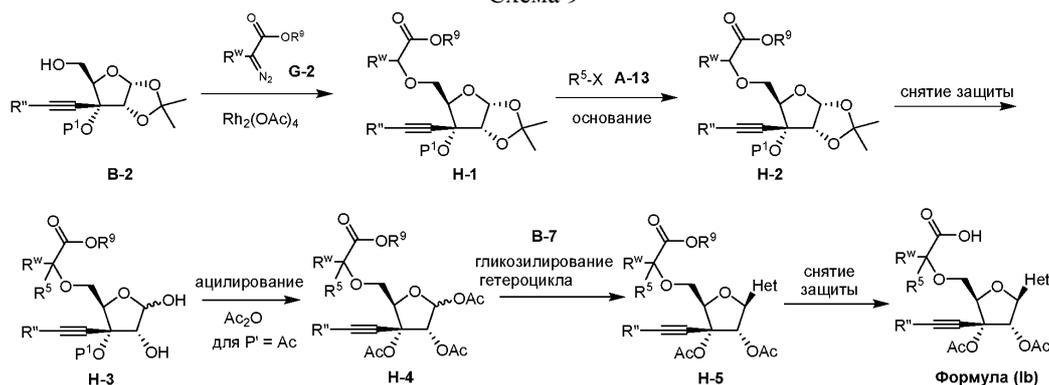
Формула (Ib) может быть получена в соответствии со схемой 8. Требуемый диазореагент G-2,  $\text{R}^w$  которого представляет собой арильную или гетероарильную группу, может быть получен из сложного эфира G-1 с пригодным сульфонилазидным реагентом, таким как 4-ацетмидобензолсульфонилазид, в присутствии основания, такого как  $\text{Et}_3\text{N}$  и DBU, в MeCN или диоксане. В результате сочетания диазореагента G-2 и спирта A-9 из схемы 1 посредством реакции включения, катализируемой Rh или Cu катализатором, таким как  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , в растворителе, таком как толуол, DCM или дихлорэтан, получают продукт G-3. Алкилирование G-3 электрофилом A-13, таким как алкилгалогенид, трифлат, тозилат или метилат, в присутствии основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , LiHMDS, DBU или NaH, приводит к образованию G-4. Сложноэфирные группы в G-4 окончательно удаляют с помощью водн. основания, такого как LiOH, NaOH и KOH, с получением желаемого продукта формулы (Ib).

Схема 8



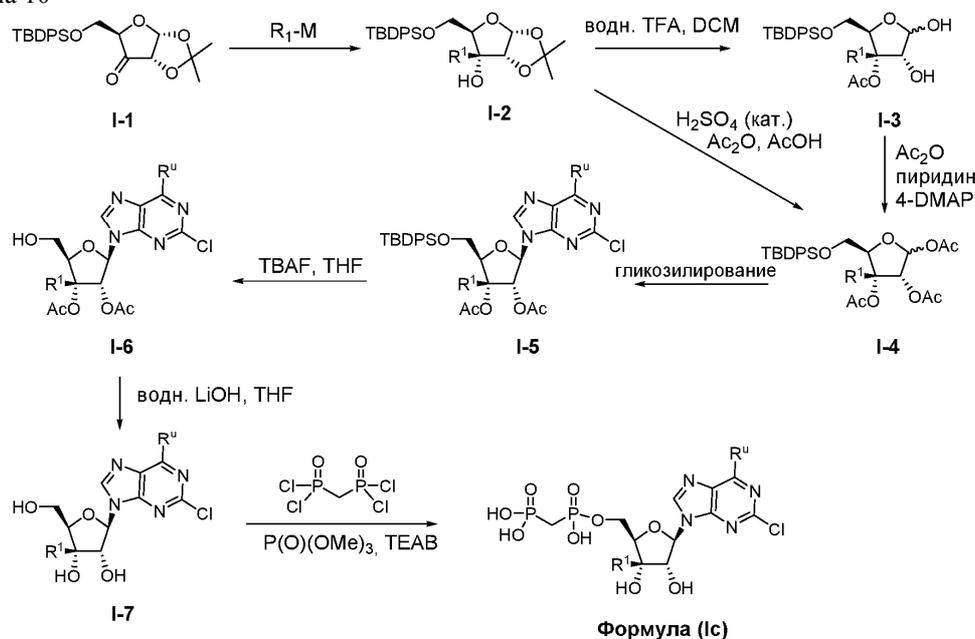
Соединения формулы (Ib) можно приготовить в соответствии со схемой 9. Первичный спирт B-2 может реагировать с диазореагентом G-2 из схемы 8 в присутствии металлического катализатора, такого как  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , в растворителе, таком как бензол, толуол, DCM или дихлорэтан, с образованием промежуточного соединения H-1. Алкилирование H-1 электрофилом A-13, таким как галогенид, трифлат, метилат или сульфат, осуществляется в присутствии основания, такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , LiHMDS, NaH and DBU, с получением промежуточного соединения H-2. Удаление ацетонидной защитной группы в H-2 осуществляется кислотной обработкой, такой как водн. TFA, HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{HClO}_4$  или CSA в растворителе, таком как DCM, ацетон, THF или диоксан, для получения диола H-3. Ацилирование H-3 реактивом, таким как  $\text{Ac}_2\text{O}$  или ацетилхлорид, в присутствии пиридина, TEA или DIPEA и каталитического 4-DMAP приводит к образованию триацетата H-4 в качестве донора гликозилирования. Этот промежуточное соединение H-4 взаимодействует с гетероциклом B-7, акцептором гликозилирования, таким как 2-хлораденин, 6-амино-2-хлораденин, 2,6-дихлораденин, 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, урацил, тимин, цитозин и гуанин в таких условиях, как [N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид и TMSOTf] или (TfOH и DBU) в растворителе (MeCN, дихлорэтан или DME) с образованием промежуточного нуклеозида H-5. Наконец, удаление защитных групп сложного эфира в H-5 обработкой водн. LiOH, NaOH и KOH в растворителе, таком как THF, диоксан, MeOH или EtOH, приводит к образованию желаемого конечного продукта формулы (Ib).

Схема 9



Соединения формулы (Ic) можно приготовить в соответствии со схемой 10. Третичный спирт I-2, где  $R^1$  представляет собой метил (получен в соответствии с методикой, описанной в публикации Franchetti, P. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 4983-4989) или другие алкильные группы; этинил (получен в соответствии с методикой, описанной в публикации Hulpia, F. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 1970-1972) или другие алкильные группы; и виниловые группы, были преобразованы в I-4 либо непосредственно обработкой реагентом ацетилирования, таким как  $Ac_2O$  и каталитическим количеством  $H_2SO_4$  в  $AcOH$  или посредством двухстадийного процесса, включающего удаление защитной ацетонидной группы с обработкой водн. TFA или другой кислоты в DCM сначала с последующим ацетилированием полученного диола I-3 с помощью такого реагента, как  $Ac_2O$  или ацетилхлорид. В результате гликозилирования I-4 гетероароматическим гликозильным акцептором, таким как гетероцикл B-7, описанный в схеме 2, где  $R^u$  представляет собой H, Cl,  $NH_2$ , N-алкильную группу, такую как 2-хлораденин, 6-амино-2-хлораденин, 2,6-дихлораденин, 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиримидин, 5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин, урацил, тимин, цитозин и гуанин в таких условиях, как [N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид и TMSOTf] или (TfOH и DBU) в растворителе (MeCN, дихлорэтан или DME) с получением промежуточного нуклеозида I-5. Удаление силильной защитной группы в I-5 с помощью источника фторида, такого как TBAF в THF, приводит к образованию первичного спирта I-6, который затем превращают в триол I-7 с помощью водн. LiOH или NaOH в растворителе, таком как THF, MeOH или EtOH. Наконец, в результате обработки I-7 метиленис-(фосфоном дихлоридом) и триметилфосфатом перед последующей обработкой карбонатом триэтиламония получают желаемый конечный продукт формулы (Ic).

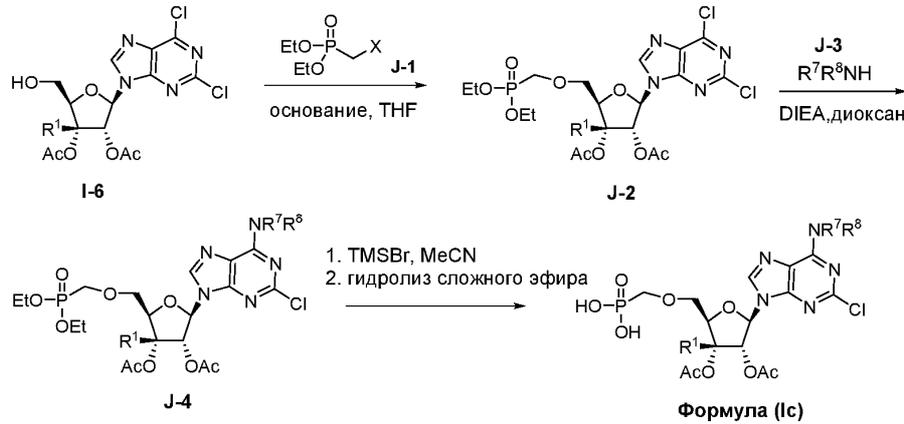
Схема 10



Соединения формулы (Ic) можно приготовить в соответствии со схемой 11. Первичный спирт I-6 (где  $R^u=Cl$ ) алкилируется электрофилом J-1, таким как (диэтоксифосфорил)метилтрифторметансульфонат или диэтил(иодметил)фосфонат, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA, NaH и  $Cs_2CO_3$ , в растворителе, таком как THF, DMF, диоксан или NMP, с получением промежуточного соединения J-2. Установка аминогруппы в J-4 посредством нуклеофильного замещения хлоргруппы в J-2 соединением  $R^7R^8NH$  (J-3), где  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой H или алкильные группы, в присутствии основания, такого как TEA или DIPEA, в растворителе такой как диоксан, THF или DMF. Последователь-

ность двухстадийного удаления защитных групп (TMSBr и водн. LiOH или NaOH) требуется для превращения J-4 в желаемый продукт формулы (Ic).

Схема 11

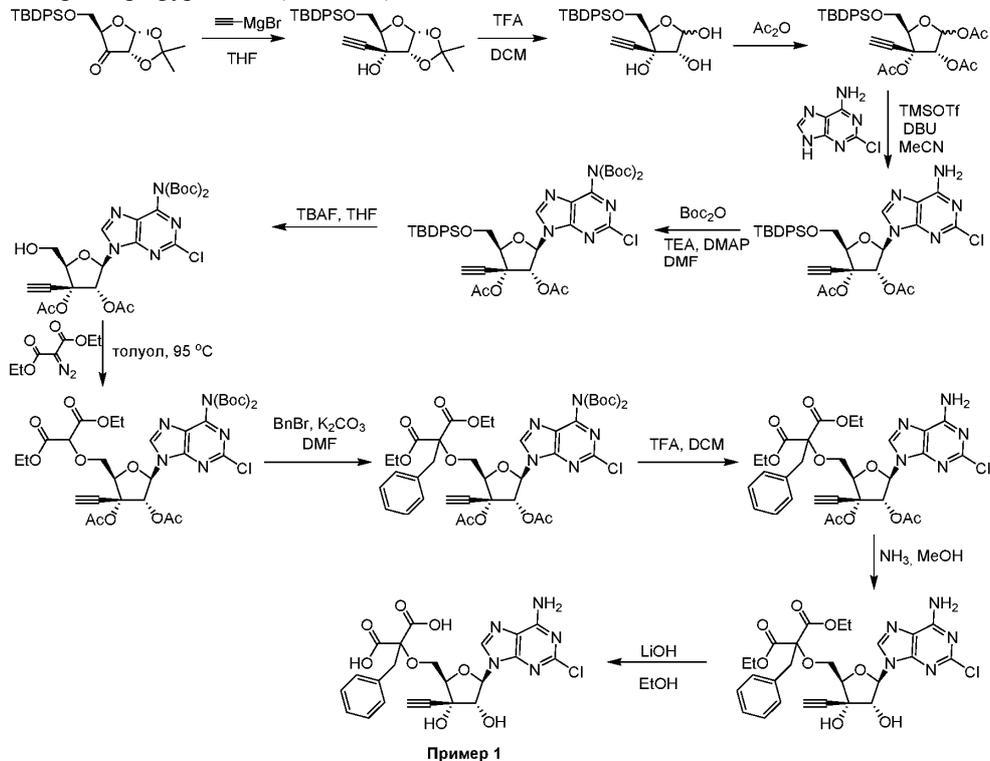


Специалистам в данной области техники будет понятно, что исходные материалы и условия реакции могут быть изменены, последовательность реакций и дополнительные стадии, применяемые для получения соединений, охватываемых настоящим изобретением, продемонстрированы следующими примерами. В некоторых случаях может потребоваться защита определенных реактивных функций для достижения некоторых из вышеуказанных преобразований. В общем, необходимость в таких защитных группах, а также условия, необходимые для присоединения и удаления таких групп, будут очевидны для опытных специалистов в органической химии. Описания всех статей и ссылок, упомянутых в этой заявке, включая патенты, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Получение соединений по настоящему изобретению дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем или сущность изобретения конкретными процедурами и описанными в них соединениями.

#### Синтетические примеры

Пример 1. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1.

К смеси (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофуран[2,3-d][1,3]диоксол-6(3aH)-она (10 г, 23,44 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли бромид этинилмагния (0,5 М, 328,19 мл, 7 экв.) при 15°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение 16 ч перед добавлением дополнительного количества бромида этинилмагния (0,5 М, 125 мл, 3 экв.). Смесь дополнительно перемешивали в течение 3 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (250 мл) и экстра-

гировали с применением EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-4:1) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-этинил-2,2-диметил-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (19,47 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества.

#### Стадия 2.

К раствору (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (9,47 г, 20,92 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и TFA (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 7, а затем экстрагировали с применением DCM (2×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-0:1) с образованием (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (5,17 г, выход 60%) в виде желтой камеди.

#### Стадия 3.

К раствору (3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (5,17 г, 12,53 ммоль, 1 экв.) в пиридине (50 мл) при 15°C добавляли 4-DMAP (4,59 г, 37,60 ммоль, 3 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (11,74 мл, 125,32 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, после чего к смеси добавляли H<sub>2</sub>O (500 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-1:1) с образованием (3R,4R,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (7,19 г, выход 79%) в виде желтой камеди.

#### Стадия 4.

К раствору (3R,4R,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (6,89 г, 12,79 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) при 0°C добавляли 2-хлораденин (2,39 г, 14,07 ммоль, 1,1 экв.), DBU (5,78 мл, 38,37 ммоль, 3 экв.) и TMSOTf (11,56 мл, 63,96 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 65°C в течение 1 ч перед тем, как ее разбавить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (2×350 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (350 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-0:1) с образованием (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (4,52 г, выход 44%) в виде желтого твердого вещества.

#### Стадия 5.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (4,5 г, 6,94 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) при 20°C добавляли TEA (4,83 мл, 34,71 ммоль, 5 экв.), 4-DMAP (254 мг, 2,08 ммоль, 0,3 экв.) и Voc<sub>2</sub>O (7,58 г, 34,71 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего к смеси добавляли H<sub>2</sub>O (250 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×230 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-1:1) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (3,26 г, выход 46%) в виде желтой пены.

#### Стадия 6.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (3,24 г, 3,82 ммоль, 1 экв.) в THF (35 мл) при 0°C добавляли TBAF (1 M, 5,73 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем разбавляли H<sub>2</sub>O (150 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×130 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-1:2) с образованием (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,51 г, выход 54%) в виде желтой пены.

#### Стадия 7.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,48 г, 2,43 ммоль, 1 экв.) в толуоле

(10 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (214 мг, 485,24 мкмоль, 0,2 экв.) и диэтилдизаомалонат (903 мг, 4,85 ммоль, 2 экв.) в толуоле (3 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч, получая зеленую суспензию, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и упаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-3:1) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (517 мг, выход 20%) в виде желтой пены.

Стадия 8.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (497,00 мг, 647,00 мкмоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) при 25°C и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (178,84 мг, 1,29 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли бензилбромид (221,32 мг, 1,29 ммоль, 153,69 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15,5 ч перед добавлением к смеси дополнительно K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мг) и ВпВг (100 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, перед добавлением к смеси H<sub>2</sub>O (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0-3:1) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (266 мг, выход 37%) в виде желтой пены.

Стадия 9.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (266 мг, 309,92 мкмоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,45 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч перед обработкой насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 7. Реакционную смесь экстрагировали с применением DCM (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (195 мг) в виде желтой пены.

Стадия 10.

Смесь неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (195 мг, 296,33 мкмоль, 1 экв.) в насыщенном NH<sub>3</sub> в MeOH (3 мл) перемешивали при 10°C в течение 16 ч перед упариванием непосредственно до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc) с образованием диэтил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (91,7 мг, выход 49%) в виде желтой пены.

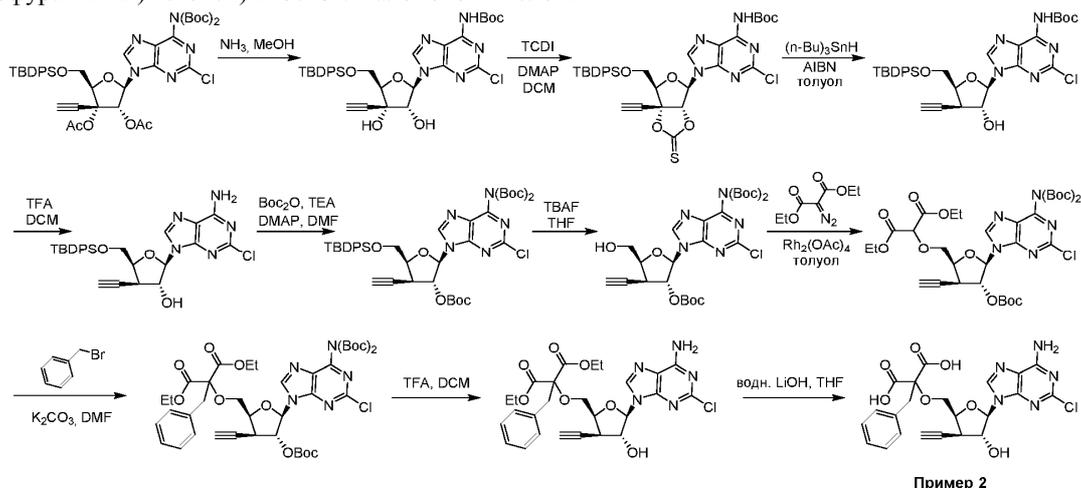
Стадия 11.

К раствору диэтил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (81 мг, 141,12 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (30 мг, 705,60 мкмоль, 5 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при 10°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×50 мл). Органические слои удаляли, а водную фазу подкисляли до pH ~ 2,5 с помощью 1 N водного раствора HCl. Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (55,4 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 8,39 (с, 1H), 7,79 (уш. с, 2H), 7,20 (уш. д, J=7,03 Гц, 2H), 7,01-7,12 (м, 3H), 5,82 (д, J=7,53 Гц, 1H), 4,87 (д, J=7,78 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=5,27, 2,51 Гц, 1H), 3,99-4,07 (м, 2H), 3,83 (уш. д, J=8,03 Гц, 1H), 3,56 (с, 1H), 3,25 (дд, J=6,78 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 518,0.

Пример 2. Синтез 2-(((2S,3R,4R,5R))-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 2

#### Стадия 1.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (5 г, 5,89 ммоль, 1 экв.) добавляли 2М  $\text{NH}_3$  в MeOH (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч перед ее упариванием. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с образованием трет-бутил-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (3,78 г, выход 90%) в виде желтой пены.

#### Стадия 2.

К раствору трет-бутил-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (3,78 г, 5,29 ммоль, 1 экв.) в DCM (40 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 4-DMAP (258,63 мг, 2,12 ммоль, 0,4 экв.) и TCDI (4,72 г, 26,46 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч перед упариванием. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-33% EtOAc в петролейном эфире) с образованием трет-бутил-(9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6а-этинил-2-тиоксотетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (1,4 г, выход 37%) в виде желтой пены.

#### Стадия 3.

К раствору трет-бутил-(9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6а-этинил-2-тиоксотетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (500 мг, 707,93 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли AIBN (11,62 мг, 70,79 мкмоль, 0,1 экв.) при  $20\text{-}25^\circ\text{C}$ . Затем реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  с последующим добавлением  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$  (561,96 мкл, 2,12 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч перед ее упариванием. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-33% EtOAc в петролейном эфире) с образованием трет-бутил-(9-((2R,3R,4R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (220 мг, выход 47%) в виде белой пены.

#### Стадия 4.

К раствору трет-бутил-(9-((2R,3R,4R,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинил-3-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-хлор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (220 мг, 339,39 ммоль, 1 экв.) в DCM (1,4 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TFA (0,7 мл, 9,45 ммоль, 28 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ$  в течение 1 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл), и экстрагировали с применением DCM ( $3 \times 5$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая неочищенный (2R,3R,4R,5S)-2-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-3-ол (260 мг) в виде желтой пены.

#### Стадия 5.

К раствору (2R,3R,4R,5S)-2-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-3-ола (260 мг, 474,36 мкмоль, 1 экв., неочищенный) в DMF (2,5 мл) добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (931,75 мг, 4,27 ммоль, 9 экв.), TEA (660,25 мкл, 4,74 ммоль, 10 экв.) и 4-DMAP (5,80 мг, 47,44 мкмоль, 0,1 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали с применением EtOAc ( $3 \times 5$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением неочищенного (2R,3R,4S,5S)-2-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-

9-ил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-3-ил-трет-бутилкарбоната (560 мг) в виде оранжевой камеди.

Стадия 6.

К раствору неочищенного (2R,3R,4S,5S)-2-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-3-ил-трет-бутилкарбоната (560 мг, 660,02 мкмоль, 1 экв., неочищенный) в THF (6 мл) при 0°C добавляли TBAF в THF (1 M, 1 мл, 1,52 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=2:1) с образованием (2R,3R,4S,5S)-2-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-этинил-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил-трет-бутилкарбоната (93 мг, выход 45% за три стадии) в виде желтой пены.

Стадия 7.

К раствору (2R,3R,4S,5S)-2-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-этинил-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил-трет-бутилкарбоната (93 мг, 152,45 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли (OAc)<sub>4</sub> (6,74 мг, 15,24 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C с последующим добавлением диэтил-2-диазомалоната (85,14 мг, 457,34 мкмоль, 3 экв.) в толуоле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч перед упариванием. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем с получением диэтил-2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (180 мг) в виде камеди.

Стадия 8.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (117,11 мг, 152,45 мкмоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (421,39 мг, 3,05 ммоль, 20 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем добавляли бензилбромид (271,61 мкл, 2,29 ммоль, 15 экв.). Затем реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 16 ч, после чего разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc=1:0-2:1 градиент) с образованием диэтил-2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (90 мг) в виде камеди почти белого цвета.

Стадия 9.

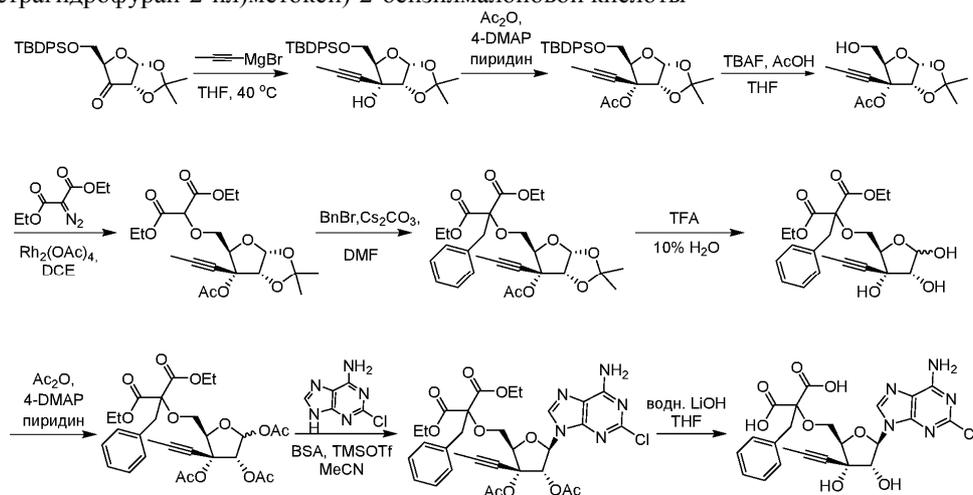
К раствору диэтил-2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (90 мг, 104,86 мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,6 мл) при 0°C добавляли TFA (0,3 мл, 4,05 ммоль, 39 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25° в течение 1 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), и экстрагировали с применением DCM (3×3 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=1:1) с образованием диэтил-2-(((2S,3R,4R,5R))-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (19 мг, 13% выход за 3 стадии) в виде желтой камеди.

Стадия 10.

К раствору диэтил-2-(((2S,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (19 мг, 34,05 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,2 мл) добавляли Li-OH·H<sub>2</sub>O (7,14 мг, 170,26 мкмоль, 5 экв.) в H<sub>2</sub>O (70 мкл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5,5 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл), после чего подкисляли до pH 2-3 с помощью 1 N водн. HCl. Смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток растворяли в смеси H<sub>2</sub>O (3 мл) и MeCN (2 мл), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,30 (с, 1H) 7,27 (уш. д, J=5,27 Гц, 2H) 7,17-7,24 (м, 1H) 7,15 (уш. д, J=6,78 Гц, 2H) 5,87-5,96 (м, 1H) 4,94 (уш. с, 1H) 4,68 (уш. с, 1H) 3,96-4,11 (м, 2H) 3,34-3,40 (м, 2H) 2,57 (д, J=2,51 Гц, 1H) 2,32 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 502,0.

Пример 3. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 3

#### Стадия 1.

К раствору (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-(3aH)-она (10 г, 23,44 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли (проп-1-инил)бромид магния (0,5 М, 93,77 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (250 мл). Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ол (11,81 г) в виде желтой камеди.

#### Стадия 2.

К раствору неочищенного (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (12,2 г, 26,14 ммоль, 1 экв.) в пиридине (120 мл) при 20°C добавляли 4-DMAP (3,51 г, 28,76 ммоль, 1,1 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (4,90 мл, 52,29 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая неочищенный (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетат (15 г) в виде желтой камеди.

#### Стадия 3.

К раствору неочищенного (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (15 г, 29,49 ммоль, 1 экв.) в THF (300 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли смесь TBAF (1 М, 44,23 мл, 1,5 экв.) и AcOH (1,26 мл, 22,12 ммоль, 0,75 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 7 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0:1:1) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (5,78 г, выход 72,5%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 4.

К раствору (3aR,5R,6R,6aR)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (5,78 г, 21,39 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтане (60 мл) при 15°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (945,21 мг, 2,14 ммоль, 0,1 экв.) и диэтилдиазомалонат (7,96 г, 42,77 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 7 ч перед упариванием до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-25% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]-диоксол-5-ил)метокси)малоната в виде желтой камеди.

#### Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]-диоксол-5-ил)метокси)малоната (7,28 г, 16,99 ммоль, 1 экв.) в DMF (70 мл) при 20°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,07 г, 33,98 ммоль, 2 экв.) и VnBr (3,03 мл, 25,49 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×100

мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}=1:0-3:1$ ) с образованием 2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-бензилмалоната (7,67 г, выход 87%) в виде желтой камеди.

Стадия 6.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-бензилмалоната (7,67 г, 14,79 ммоль, 1 экв.) в TFA (80 мл) при 20°C добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (6,97 мл, 387,05 ммоль, 26 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 8 ч, прежде чем погасить насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  до pH 7 и разделяли с применением EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат упаривали до сухого состояния, получая неочищенный диэтил-2-бензил-2-(((2S,3S,4R)-3,4,5-тригидрокси-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (5,95 г) в виде желтой камеди.

Стадия 7.

К раствору неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2S,3S,4R)-3,4,5-тригидрокси-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (5,95 г, 13,63 ммоль, 1 экв.) в пиридине (60 мл) при 20°C добавляли 4-DMAP (5,00 г, 40,90 ммоль, 3 экв.) и  $\text{As}_2\text{O}$  (6,38 мл, 68,16 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}=1:0-3:1$ ) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (5,76 г, выход 66%) в виде желтой камеди.

Стадия 8.

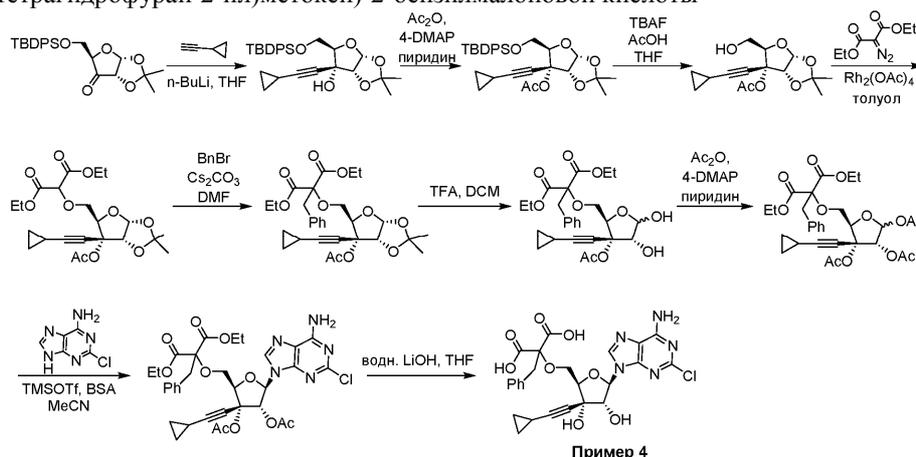
К раствору неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1 г, 1,78 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) при 20°C добавляли N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (BSA) (1,32 мл, 5,33 ммоль, 3 экв.) и 2-хлор-аденин (301,43 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли TMSOTf (642 мкл, 3,56 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при 65°C в течение 2 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×60 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-33% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (218 мг, выход 18%) в виде желтой камеди.

Стадия 9.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (218 мг, 324,37 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли LiOH· $\text{H}_2\text{O}$  (136,12 мг, 3,24 ммоль, 10 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) при 20°C. Смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (10 мл). Органический слой удаляли, а водную фазу подкисляли с помощью 2 N водного раствора HCl до pH 2-3. Водную фазу затем экстрагировали с применением EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (39,8 мг, выход 23%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  ч./млн. 12,70-14,12 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,80 (уш. с, 2H), 7,19 (уш. д, J=7,03 Гц, 2H), 7,00-7,11 (м, 3H), 5,88-6,03 (м, 2H), 5,81 (д, J=7,53 Гц, 1H), 4,78 (уш. с, 1H), 4,12 (дд, J=4,52, 3,01 Гц, 1H), 3,95 (уш. дд, J=9,91, 4,89 Гц, 1H), 3,82 (уш. д, J=8,53 Гц, 1H), 3,25 (с, 2H), 1,81 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 532,0.

Пример 4. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-(циклопропилэтинил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



#### Стадия 1.

К раствору этилциклопропана (4,96 г, 75,02 ммоль, 6,22 мл, 2 экв.) в THF (80 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 M, 30,01 мл, 2 экв.). Раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, после чего добавляли по каплям раствор (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6(3aH)-она (16,0 г, 37,51 ммоль, 1 экв.) в THF (60 мл). Затем раствору давали нагреться до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч, после чего охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и гасили водой (120 мл). Смесь экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 120$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (0-15% этилацетата в петролейном эфире) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6-ола (15,8 г, выход 86%) в виде сиропа.

#### Стадия 2.

К раствору неочищенного (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6-ола (15,8 г, 32,07 ммоль, 1 экв.) в пиридине (160 мл) при  $20^{\circ}\text{C}$  добавляли 4-DMAP (4,70 г, 38,48 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{Ac}_2\text{O}$  (9,01 мл, 96,21 ммоль, 3 экв.). Раствор перемешивали в течение 3 ч, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $2 \times 200$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (400 мл), сушили с применением  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (0-15% этилацетата в петролейном эфире) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6-илацетата (14,7 г, выход 86%) в виде прозрачного сиропа.

#### Стадия 3.

К раствору неочищенного (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6-илацетата (14,7 г, 27,49 ммоль, 1 экв.) в THF (150 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор TBAF (1 M, 41,24 мл, 1,5 экв.) и  $\text{AcOH}$  (1,18 мл, 20,62 ммоль, 0,75 экв.). Раствор перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч, затем разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $2 \times 200$  мл). Объединенный органический слой промывали водой (400 мл), солевым раствором (400 мл), сушили с применением  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (20-60% этилацетата в петролейном эфире) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-6-(циклопропилэтинил)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6-илацетата (8,15 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 4.

К раствору (3aR,5R,6R,6aR)-6-(циклопропилэтинил)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-6-илацетата (8,15 г, 27,50 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтане (80 мл) при  $20^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (1,00 г, 2,26 ммоль, 0,08 экв.) и раствор диэтилдiazомалоната (10,24 г, 55,01 ммоль, 2 экв.) в дихлорэтане (20 мл). Зеленый раствор перемешивали в течение 16 ч перед его упариванием. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (15-50% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-5-ил)метокси)малоната (9,52 г, выход 76%) в виде желтого масла.

#### Стадия 5.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]-диоксол-5-ил)метокси)малоната (4,50 г, 9,90 ммоль, 1 экв.) в DMF

(50 мл) при 20°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,68 г, 29,71 ммоль, 3 экв.) и бензилбромид (1,76 мл, 14,85 ммоль, 1,5 экв.). Суспензию перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали водой (200 мл), соевым раствором (200 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (15-50% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-бензилмалоната (4,10 г, выход 76%) в виде бесцветного сиропа.

Стадия 6.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-(циклопропилэтинил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-бензилмалоната (4,10 г, 7,53 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и TFA (50 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (80 мл) до pH ~7. Реакционную смесь экстрагировали с применением DCM (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-(циклопропилэтинил)-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалонат (3,80 г) в виде желтой камеди.

Стадия 7.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-(циклопропилэтинил)-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (3,80 г, 7,53 ммоль, 1 экв.) в пиридине (40 мл) при 20°C добавляли 4-DMAP (2,76 г, 22,60 ммоль, 3 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (5,64 мл, 60,25 ммоль, 8 экв.). Раствор перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (2×80 мл). Объединенный органический слой промывали водой (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-(циклопропилэтинил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (2,91 г, выход 66%) в виде желтой камеди.

Стадия 8.

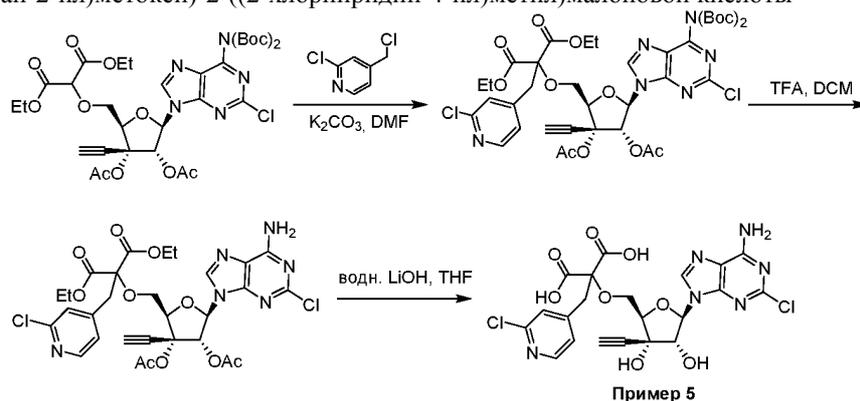
К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-(циклопропилэтинил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (980 мг, 1,66 ммоль, 1 экв.) в MeCN (24 мл) при 25°C добавляли 2-хлораденин (338,80 мг, 2,00 ммоль, 1,2 экв.) и BSA (987,71 мкл, 4,00 ммоль, 2,4 экв.). Суспензию перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, пока она не стала прозрачной. Полученный раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям TMSOTf (444,06 мг, 2,00 ммоль, 361,03 мкл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч, после чего оставляли ее для остывания до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (30-80% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-(циклопропилэтинил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (270 мг, выход 23%) в виде желтой камеди.

Стадия 9.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-(циклопропилэтинил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (270 мг, 386,75 мкмоль, 1 экв.) в THF (8 мл) добавляли водн. раствор LiOH (1 M, 5,80 мл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, а затем обрабатывали 1 N HCl для доведения pH до 5. Смесь упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 11%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,04 (с, 1H) 7,14-7,27 (м, 2H) 7,01-7,08 (м, 3H) 5,92 (д, J=6,63 Гц, 1H) 4,70-4,83 (м, 1H) 4,24 (т, J=3,50 Гц, 1H) 4,02 (т, J=3,31 Гц, 2H) 3,31-3,45 (м, 2H) 1,25-1,33 (м, 1H) 0,72-0,79 (м, 2H) 0,63-0,71 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 559,0.

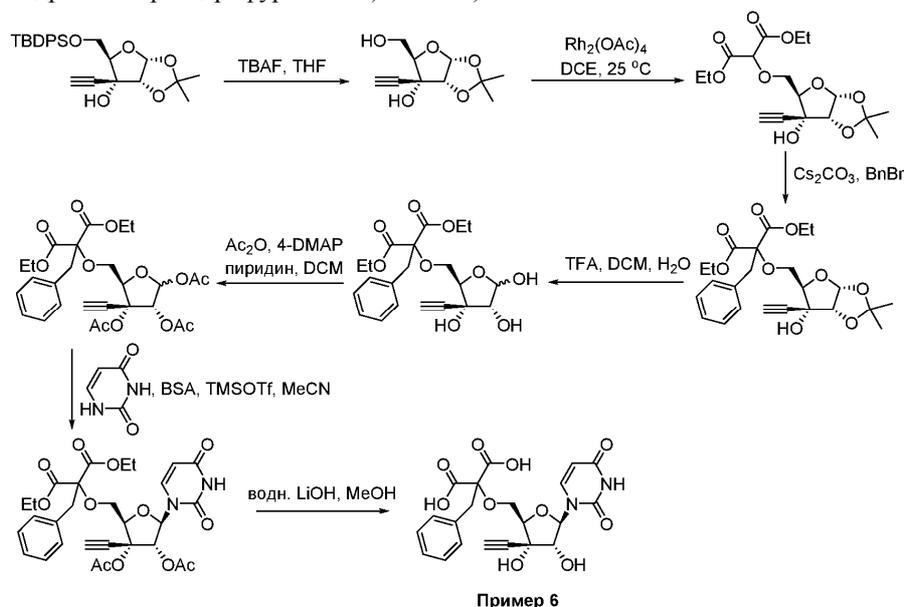
Пример 5. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 1 выше, путем замены VnBr на 2-хлор-4-(хлорметил)пиридин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ ч./млн. 8,40 (с, 1H), 8,00 (д, J=5,13 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,01 (д, J=7,63 Гц, 1H), 5,08 (д, J=7,63 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=4,88, 2,75 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=10,07, 5,19 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=10,01, 2,63 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,05 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 553,1.

Пример 6. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К смеси (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (27,4 г, 55,39 ммоль, 1 экв.) в THF (250 мл) при 0°C добавляли AcOH (2,38 мл, 41,54 ммоль, 0,75 экв.) в TBAF (1 M, 83,09 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 15 ч перед распределением ее между водой (800 мл) и EtOAc (300 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с образованием остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (11-33% EtOAc в петролейном эфире) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (15,2 г, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества.

#### Стадия 2.

К раствору (3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (15,2 г, 59,32 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтане (150 мл) при 0°C добавляли Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (1,31 г, 2,97 ммоль, 0,05 экв.) и диэтилдиазомалонат (13,25 г, 71,18 ммоль, 1,2 экв.) в дихлорэтане (30 мл). Смесь перемешивали при 15°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 ч, после чего добавляли дополнительное количество диэтилдиазомалоната (6 г) в дихлорэтане (15 мл). Смесь дополнительно перемешивали при 15°C в течение 2 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (11-33% EtOAc в петролейном эфире) с

образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано-[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (15 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

К смеси диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано-[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (14 г, 33,78 ммоль, 1 экв.) в DMF (140 мл) при 25°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,01 г, 67,57 ммоль, 2 экв.) и VnBr (6,02 мл, 50,68 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл). Смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (0-33% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано-[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-бензилмалоната (13,3 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано-[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-бензилмалоната (13,20 г, 26,16 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл, 1,11 моль, 42 экв.) добавляли TFA (100 мл, 1,35 моль, 52 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч, затем добавляли воду (200 мл). Водную фазу экстрагировали с применением DCM (2×100 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир: этилацетат=от 10:1 до 1:3) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (7,8 г, выход 71%) в виде бесцветного масла.

Стадия 5.

К смеси диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (7,8 г, 18,46 ммоль, 1 экв.) в пиридине (70 мл) при 15°C добавляли 4-DMAP (6,77 г, 55,39 ммоль, 3 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (17,29 мл, 184,65 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 ч, затем добавляли воду (400 мл). Смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали 1 N водн. раствором HCl (2×200 мл), насыщали воды, раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир: Этилацетат=от 1:0 до 2:1) с получением желаемого продукта (7 г). Этот продукт растирали с EtOH (10 мл) и фильтровали с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (3,79 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат упаривали при пониженном давлении получением дополнительного продукта с незначительным количеством примесей (3 г).

Стадия 6.

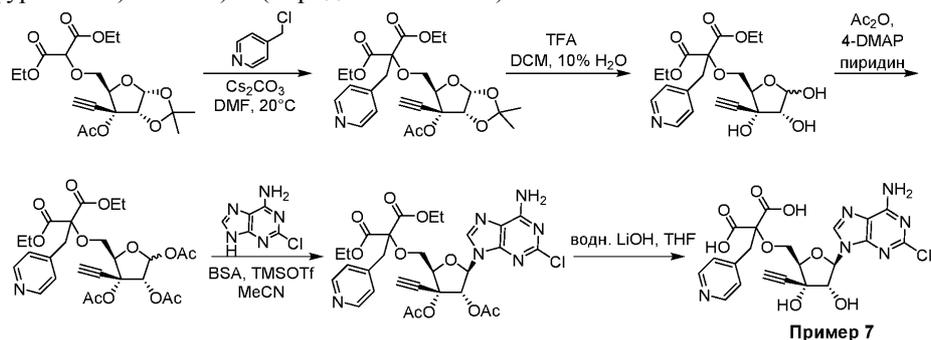
К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (116 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (3 мл) при 25°C добавляли урацил (28 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) и затем N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (BSA) (124 мкл, 0,51 ммоль, 2,4 экв.). Полученную суспензию нагревали при 65°C в течение 30 мин, пока она не стала прозрачной. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли TMSOTf (46 мкл, 0,25 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь оставляли для самостоятельного нагревания, а потом грели при 65°C в течение 3 ч, поскольку весь исходный материал был израсходован. Реакцию гасили холодным насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 мл), затем разбавили EtOAc (15 мл). Органический слой отделили, промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл), соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-75% EtOAc в гексане) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (104 мг, выход 82%).

Стадия 7.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (100 мг, 0,166 ммоль, 1 экв.) в смеси THF (1 мл) и MeOH (2 мл) добавляли водн. раствор LiOH (1 M, 3 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (2 мл) и обрабатывали 1 N HCl с целью доведения pH до 4. Смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (67 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,09 (уш. с, 1H), 7,86 (д, J=8 Гц, 1H), 7,33-7,16 (м, 5H), 6,01 (д, J=7 Гц, 1H), 5,07 (д, J=8 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7 Гц, 1H), 4,22 (уш. с, 1H), 4,11-3,94 (м, 2H), 3,55-3,31 (м, 2H), 2,95 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 461,0.

Пример 7. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К смеси диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (1,2 г, 2,90 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) при 20°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,60 г, 20,27 ммоль, 7 экв.) и 4-(хлорметил)пиридина гидрохлорид (1,90 г, 11,58 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл). Объединенный экстракт промывали водой (2×50 мл), насыщенным водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (14-33% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоната (900 мг, выход 61%) в виде желтого масла.

#### Стадия 2.

К смеси диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоната (900 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл, 55,51 моль, 31,18 экв.) добавляли TFA (5 мл, 67,53 моль, 37,93 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (3×10 мл) при пониженном давлении с получением неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоната (1,1 г) в виде коричневого масла.

#### Стадия 3.

К смеси неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоната (1,1 г, 2,60 ммоль, 1 экв.) в пиридине (8 мл) при 20°C добавляли 4-DMAP (952,17 мг, 7,79 ммоль, 3 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (2,43 мл, 25,98 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 ч перед распределением ее между водой (30 мл) и EtOAc (20 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл). Объединенный экстракт промывали водой (20 мл), 0,5 N водн. раствором HCl (2×10 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (25-50% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(пиридин-4-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (640 мг, выход 45%) в виде коричневого сиропа.

#### Стадия 4.

К смеси диэтил-2-(пиридин-4-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (40 мг, 72,79 мкмоль, 1 экв.) и 2-хлор-аденина (13,58 мг, 80,07 мкмоль, 1,1 экв.) в MeCN (1,5 мл) добавляли BSA (44,98 мкл, 181,98 мкмоль, 2,5 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли TMSOTf (26,31 мкл, 145,58 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (6 мл). Смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×8 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоната (13 мг, выход 26%) в виде желтой камеди.

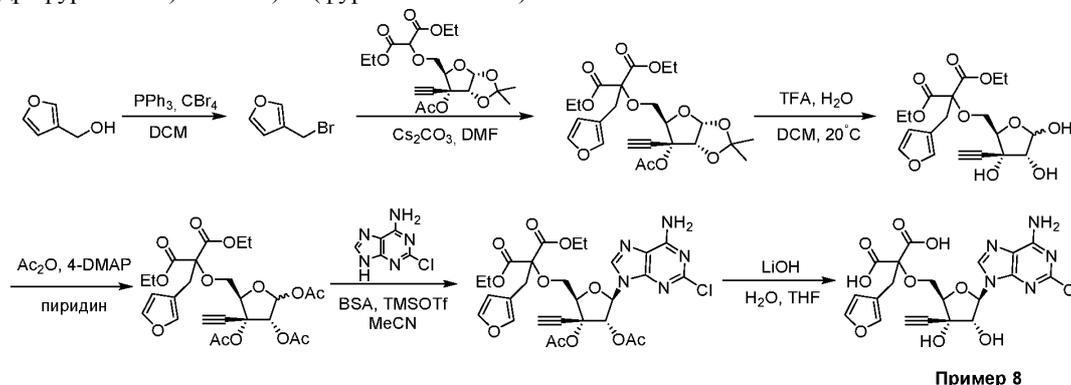
#### Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(пиридин-4-илметил)малоната (50 мг, 75,87 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли 1 N водн. раствор LiOH (1 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и доводили pH до 6-7 с помощью 2 N водн. раствора HCl. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращен-

ной фазой с получением указанного в заголовке соединения (34 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,50 (уш. с, 1H), 8,32 (д,  $J=4$  Гц, 2H), 7,50 (д,  $J=5$  Гц, 2H), 6,01 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,80 (д,  $J=6$  Гц, 1H), 4,38 (к,  $J=3$  Гц, 1H), 4,10-3,95 (м, 2H), 3,45 (уш. с, 2H), 3,06 (с, 1H); ЖХ/МС [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 519,0.

Пример 8. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоновой кислоты



Пример 8

Стадия 1.

К смеси  $\text{PPh}_3$  (4,28 г, 16,31 ммоль, 1,6 экв.) и  $\text{CBr}_4$  (4,06 г, 12,23 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{DCM}$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям добавляли фуран-3-илметанол (1 г, 10,19 ммоль, 1 экв.) в  $\text{DCM}$  (5 мл). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), после чего экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 15$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(бромметил)фурана (2,9 г) в виде желтой камеди, которую применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (1 г, 2,41 ммоль, 1 экв.) в  $\text{DMF}$  (5 мл) при  $20^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,36 г, 7,24 ммоль, 3 экв.) и неочищенный 3-(бромметил)фуран (2,9 г) в  $\text{DMF}$  (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч перед распределением ее между водой (30 мл) и  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Водную фазу экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (20 мл), насыщенным водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (10-25%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоната (375 мг, выход 31%) в виде желтого масла.

Стадия 3.

К смеси диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоната (375 мг, 758,36 мкмоль, 1 экв.) в  $\text{DCM}$  (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл, 22,20 ммоль, 29 экв.) добавляли  $\text{TFA}$  (2 мл, 27,01 ммоль, 36 экв.). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 12 ч, затем упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоната (420 мг) в виде масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4.

К смеси неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоната (420 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в пиридине (4 мл) при  $20^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{As}_2\text{O}_3$  (954 мкл, 10,18 ммоль, 10 экв.) и 4-DMAP (373 мг, 3,06 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 ч перед распределением ее между водой (15 мл) и  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (10 мл), 0,5N водн. раствором  $\text{HCl}$  ( $2 \times 5$  мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной  $\text{TCX}$  (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}=3:1$ ) с образованием диэтил-2-(фуран-3-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (95 мг, выход 17%) в виде желтого масла.

Стадия 5.

К смеси диэтил-2-(фуран-3-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (50 мг, 92,85 мкмоль, 1 экв.) и 2-хлор-аденина (17,32 мг, 102,14 мкмоль, 1,1 экв.) в  $\text{MeCN}$  (1,2 мл) добавляли  $\text{BSA}$  (57,38 мкл, 232,13 мкмоль, 2,5 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , после чего по каплям добавляли  $\text{TMSOTf}$  (33,56 мкл, 185,70 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, а затем при  $65^\circ\text{C}$  в течение

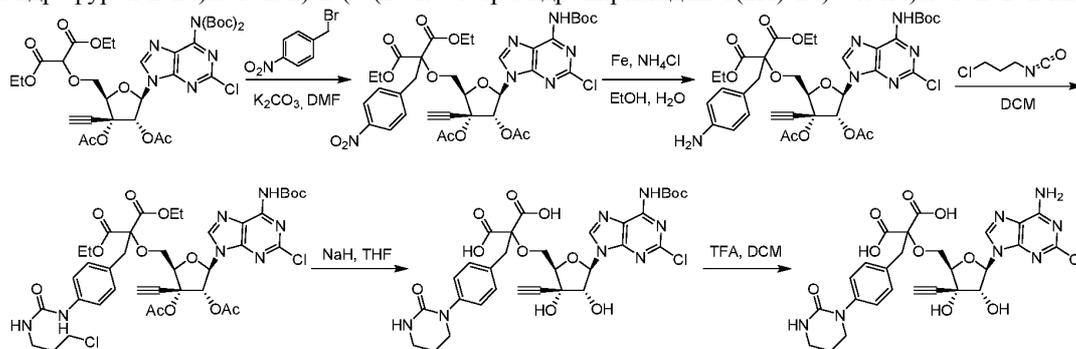
ние 2 ч., после чего охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл). Смесь экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  (3×2 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}$ =1:1) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоната (17 мг, выход 29%) в виде желтой камеди.

Стадия 6.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фуран-3-илметил)малоната (33 мг, 50,92 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли 1 N водн. раствор  $\text{LiOH}$  (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, затем экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  (2 мл). Органический слой удаляли. pH водной фазы доводили до 2-3 с помощью 2 N водн.  $\text{HCl}$  перед экстрагированием с применением  $\text{EtOAc}$  (4×5 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (3 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси  $\text{MeCN}$  (1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл), а затем сушили посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн. 8,48 (с, 1H) 7,81 (уш. с, 2H) 7,35 (с, 2H) 6,29 (с, 1H) 6,22 (уш. с, 1H) 6,02 (уш. д,  $J=6,50$  Гц, 1H) 5,83 (д,  $J=7,50$  Гц, 1H) 4,75-4,90 (м, 1H) 4,16 (дд,  $J=4,75, 2,75$  Гц, 1H) 3,92 (уш. дд,  $J=10,07, 5,07$  Гц, 1H) 3,77 (уш. д,  $J=8,00$  Гц, 1H) 3,48 (с, 1H) 3,08 (с, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 507,9$ .

Пример 9. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 9

Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (7,26 г, 4,92 мкмоль, 1 экв.) в DMF (80 мл) при 25°C и добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,60 г, 98,40 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем добавляли 1-(бромметил)-4-нитробензол (15,94 г, 73,80 ммоль, 15 экв.). Смесь перемешивали в течение 24 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  (3×60 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}$ =10:1-2:1) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-нитробензил)малоната (2,36 г) получали в виде коричневой камеди.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-нитробензил)малоната (2,26 г, 2,81 ммоль, 1 экв.) в  $\text{EtOH}$  (23 мл) при 0°C добавляли  $\text{Fe}$  (786 мг, 14,07 ммоль, 5 экв.) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (151 мг, 2,81 ммоль, 1 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (8,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем фильтровали и упаривали фильтрат. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}$ =1:0-1:1) с образованием диэтил-2-(4-аминобензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (280 мг) в виде желтой пены.

Стадия 3.

К раствору диэтил-2-(4-аминобензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (280 мг, 362,14 мкмоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) при 0°C и добавляли 1-хлор-3-изоцианатопропан (86,59 мг, 724,28 мкмоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч перед упариванием. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}$ =1:0-1:1) с

образованием диэтил-2-(4-(3-(3-хлорпропил)уреидо)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (120 мг, выход 33%) в виде пены.

Стадия 4.

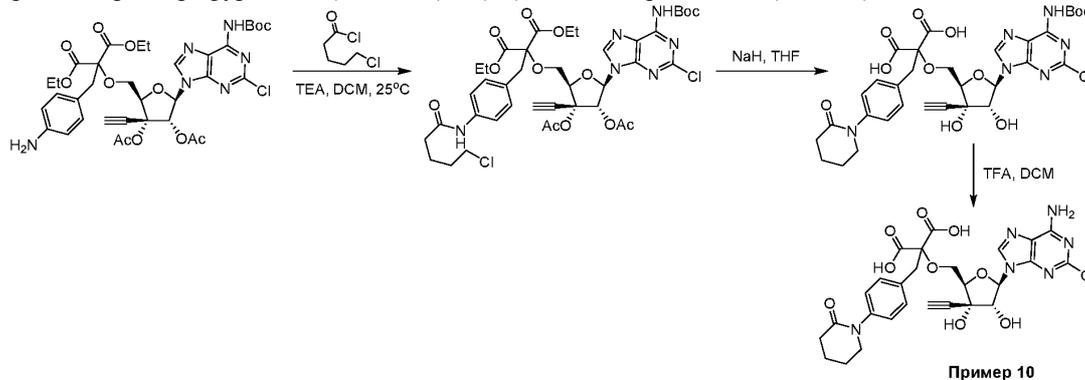
К раствору диэтил-2-(4-(3-(3-хлорпропил)уреидо)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (120 мг, 134,42 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,2 мл) при 0°C добавляли NaH (11 мг, 268,84 мкмоль, 60% в минеральном масле, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем гасили H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при 0°C. После этого реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 с применением 1 N водн. раствора HCl, а затем экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с образованием неочищенной 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (77 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5.

К раствору неочищенной 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (76 мг, 106,13 мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) при 0°C добавляли TFA (0,25 мл, 3,38 ммоль, 32 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч перед упариванием. Остаток повторно растворяли насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (8,6 мг, выход 12%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,28 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,52 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,52 Гц, 2H), 5,99 (д, J=7,44 Гц, 1H), 4,79 (д, J=7,41 Гц, 1H), 4,29 (т, J=2,76 Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 4H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,05 (с, 1H), 2,03-1,94 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 616,2.

Пример 10. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксопиримидин-1-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 10

Стадия 1.

К раствору неочищенного диэтил-2-(4-аминобензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (140 мг, 160 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) при 25°C добавляли TEA (107 мг, 1,06 ммоль, 147 мкл, 6,59 экв.), а затем 5-хлорпентаноилхлорид (24,9 мкл, 192 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч перед распределением ее между DCM (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=1:1) с образованием диэтил-2-(4-(5-хлорпентанамидо)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (130 мг, выход 69%) в виде желтой пены.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(4-(5-хлорпентанамидо)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (104 мг, 105 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) при 25°C добавляли NaH (25,2 мг, 630 мкмоль, 60% в минеральном масле, 6 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч, а затем гасили H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч, перед распределением ее между EtOAc (10 мл) и водой (20 мл). Водную фазу подкисляли до pH 5-6 с помощью 2 N водн. раствором HCl перед ее разделением между EtOAc (20 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с

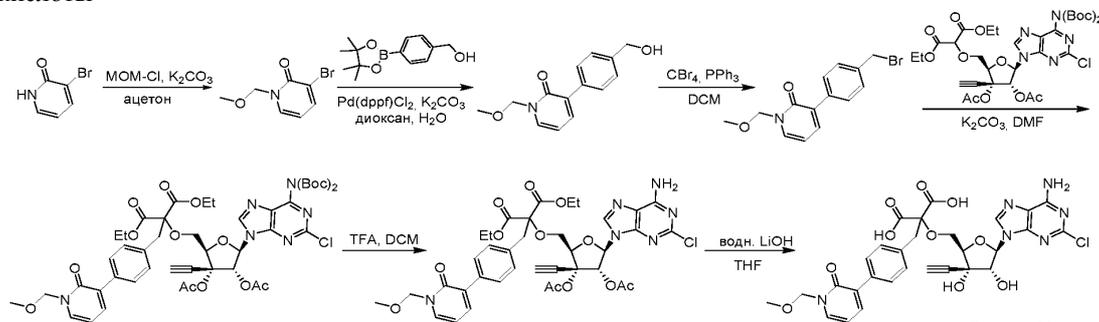
образованием неочищенной 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)бензил)малоновой кислоты (58 мг) в виде бесцветной камеди.

Стадия 3.

К смеси неочищенной 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)бензил)малоновой кислоты (58 мг, 81 мкмоль, 1 экв.) в DCM (500 мкл) добавляли TFA (400 мкл, 5,40 ммоль, 67 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем погашали с применением 2 N водн. раствора LiOH (500 мкл). Смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу доводили до pH 5-6 с помощью 2M водн. раствора HCl. Водную фазу распределяли между EtOAc (2×20 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 8,32 (с, 1H) 7,33 (д, J=8,53 Гц, 2H) 6,98 (д, J=8,28 Гц, 2H) 5,98 (д, J=7,53 Гц, 1H) 4,79 (м, 1H) 4,28 (т, J=2,76 Гц, 1H) 4,04 (уш. с, 2H) 3,39-3,54 (м, 4H) 3,05 (с, 1H) 2,43 (м, 2H) 1,88 (уш. т, J=2,89 Гц, 4H); ЖХ/МС [M+H] = 615,3.

Пример 11. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(метоксиметил)-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 11

Стадия 1.

К раствору 3-бромпиридин-2(1H)-она (2,25 г, 12,93 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (40 мл) при 25° добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,47 г, 32,33 ммоль, 2,5 экв.). Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч, а затем по каплям добавляли MOM-Cl (2,79 мл, 36,76 ммоль, 2,84 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч, затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (20-60% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-бром-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-она (1,22 г, выход 43%) в виде прозрачного масла.

Стадия 2.

К раствору 3-бром-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-она (1,38 г, 6,33 ммоль, 1 экв.) и (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (1,06 г, 6,96 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,62 г, 18,99 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (463 мг, 632,89 мкмоль, 0,1 экв.) и H<sub>2</sub>O (4 мл). Смесь дегазировали с применением N<sub>2</sub> в течение 10 мин, а затем нагревали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (50-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-она (1,30 г, выход 84%) в виде желтой камеди.

Стадия 3.

К раствору PPh<sub>3</sub> (8,34 г, 31,80 ммоль, 6 экв.) в DCM (50 мл) при -25°C добавляли CBr<sub>4</sub> (10,55 г, 31,80 ммоль, 6 экв.). Желтую суспензию перемешивали при -25°C в течение 1 ч с последующим добавлением по каплям раствора 3-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-она (1,30 г, 5,30 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл). Желтую суспензию перемешивали при -25°C в течение 0,5 ч, затем разбавляли МТВЕ (180 мл). Осадок отфильтровывали, и фильтрат упаривали, получая неочищенный продукт (2,8 г) в виде желтой камеди. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (30-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(4-(бромметил)фенил)-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-она (760 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (100 мг, 130,18 мкмоль, 1 экв.)

в DMF (1,5 мл) при 20°C и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,97 мг, 390,54 мкмоль, 3 экв.). Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч, а затем добавляли 3-(4-(бромметил)фенил)-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-он (44,13 мг, 143,20 мкмоль, 1,1 экв.). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×2 мл). Объединенный органический слой сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1), с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(метоксиметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (71 мг, выход 55%) в виде прозрачного сиропа.

Стадия 5.

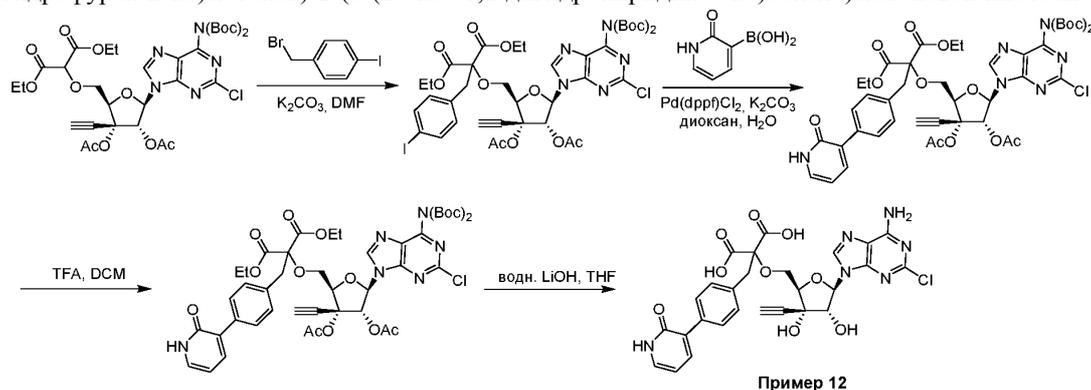
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(метоксиметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (68 мг, 68,31 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1,7 мл) при 0°C добавляли TFA (0,3 мл, 4,05 ммоль, 59 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали с применением этилацетата (3×8 мл). Объединенный органический слой упаривали с получением неочищенного продукта (98 мг) в виде желтой камеди. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(метоксиметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (21 мг, выход 38%) в виде бесцветного сиропа.

Стадия 6.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(метоксиметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (20 мг, 25,15 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (503 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 18°C в течение 22 ч, затем подкисляли до pH 2 с помощью 1 N водн. HCl и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и фракцию сушили посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 8,45 (уш. с, 1H), 7,81 (уш. с, 2H), 7,67 (дд, J=6,75, 1,75 Гц, 1H), 7,51 (уш. д, J=6,75 Гц, 1H), 7,36 (уш. д, J=6,88 Гц, 2H), 7,20 (уш. д, J=7,50 Гц, 2H), 6,33 (т, J=6,75 Гц, 1H), 6,20 (уш. с, 1H), 6,01 (уш. д, J=6,88 Гц, 1H), 5,82 (д, J=7,50 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,65-4,89 (м, 1H), 4,06-4,23 (м, 1H), 3,88-4,06 (м, 1H), 3,67-3,86 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 3H), 3,18-3,30 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 655,1.

Пример 12. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 12

Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (12,59 г, 16,39 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-иодбензола (48,67 г, 163,90 ммоль, 10 экв.) в DMF (120 мл) при 20°C добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,98 г, 245,85 ммоль, 15 экв.). Раствор перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали водой (400 мл), соевым раствором (400 мл), сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (15-40% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (2,94 г, выход 18%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (1,10 г, 1,12 ммоль, 1 экв.) и (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) бороновой кислоты (310,53 мг, 2,24 ммоль,

2 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (463,41 мг, 3,35 ммоль, 3 экв.),  $Pd(dppf)Cl_2$  (81,78 мг, 111,77 мкмоль, 0,1 экв.) и  $H_2O$  (4 мл). Смесь дегазировали с применением  $N_2$  в течение 10 мин, а затем перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Темную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $3 \times 10$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (40-100% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (220 мг выход 21%) в виде желтой камеди.

#### Стадия 3.

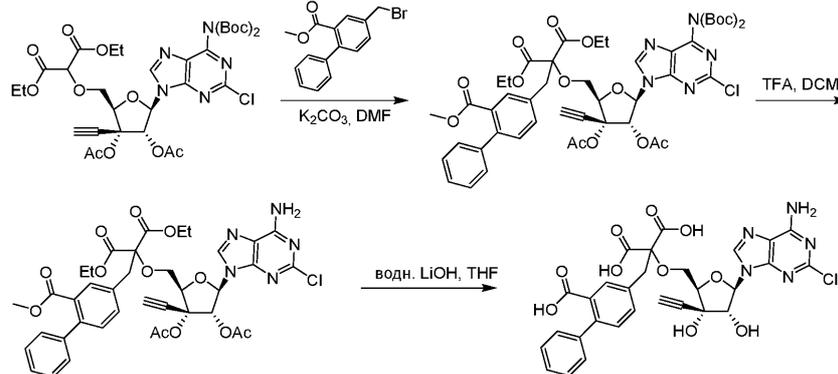
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (180 мг, 189,20 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2,4 мл) добавляли TFA (0,6 мл, 8,10 ммоль, 43 экв.). Желтый раствор перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 2,5 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором  $NaHCO_3$  (5 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $3 \times 4$  мл). Объединенный органический слой упаривали с получением неочищенного продукта (108 мг) в виде желтой камеди. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (23 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества.

#### Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (23 мг, 30,62 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,5 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (0,6 мл, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 4 ч, затем подкисляли до pH 6 с помощью 1 N водн. раствора HCl и упаривали с получением неочищенного продукта (32 мг) в виде желтой камеди. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150-40 мм-7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-CAN]; В%: 15%-35%, 10 мин). Продукт сушили посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ч./млн. 8,24 (с, 1H), 7,46 (дд,  $J=6,88, 1,63$  Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 5H), 6,39 (т,  $J=6,75$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=7,38$  Гц, 1H), 4,77-4,84 (м, 1H), 4,29 (т,  $J=2,88$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,75$  Гц, 2H), 3,38-3,51 (м, 2H), 3,04 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 611,0.

Пример 13. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-карбокси[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты



Пример 13

#### Стадия 1.

К смеси диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (99,87 мг, 130,01 мкмоль, 1 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (53,90 мг, 390,03 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при  $40^\circ C$  в течение 0,5 ч с последующим добавлением метил-4-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (79,35 мг, 260,02 мкмоль, 2 экв.), который получали согласно процедуре, описанной в публикации D. Stoermer et al. (J. of Med. Chem. 2012, 55, 5922-5932). Смесь перемешивали при  $40^\circ C$  в течение 15,5 ч, затем разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали с применением EtOAc ( $3 \times 5$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 5$  мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=1:1) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоната (70 мг, выход 53%) в виде бесцветного сиропа.

## Стадия 2.

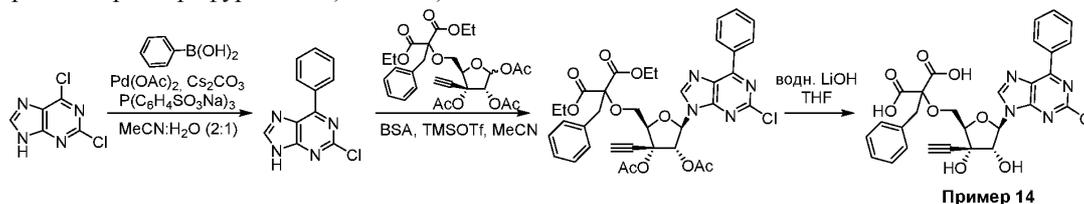
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоната (70 мг, 70,53 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,75 ммоль, 96 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 7-8 и экстрагировали с применением EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×8 мл) и соевым раствором (8 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=1:1) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоната (40 мг, выход 71%) в виде бесцветного сиропа.

## Стадия 3.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоната (30 мг, 37,87 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (568 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч, затем разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×2 мл). Органический слой удаляли. pH водной фазы доводили до 2 с помощью 2 N водн. HCl с образованием осадка. Осадок собирали с помощью фильтрации с получением желаемого продукта (28 мг) в качестве первой партии. Водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (4×2 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением второй партии (10 мг) в виде белого твердого вещества. Эти две партии объединяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, и фракцию лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,21 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,46 (уш. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,32 (м, 3H), 7,12 (дд, J=7,1, 2,3 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,84 (уш. с, 1H), 4,33 (уш. с, 1H), 4,02-4,16 (м, 2H), 3,43-3,60 (м, 2H), 3,03 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 638,2.

Пример 14. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-фенил-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Пример 14

## Стадия 1.

К раствору 2,6-дихлораденина (0,8 г, 4,23 ммоль, 1 экв.) в H<sub>2</sub>O (10 мл) и MeCN (5 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (464,49 мг, 3,81 ммоль, 0,9 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,45 г, 10,58 ммоль, 2,5 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (47,51 мг, 211,64 мкмоль, 0,05 экв.) и тринатрий; 3-бис-(3-сульфонато-фенил)фосфанилбензолсульфонат (601,50 мг, 1,06 ммоль, 0,25 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, а затем давали остыть и разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (5×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали со смесью петролейного эфира (9 мл) и EtOAc (3 мл) с получением 2-хлор-6-фенил-9Н-пурина (140 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества.

## Стадия 2.

К раствору 2-хлор-6-фенил-9Н-пурина (321,05 мг, 585,30 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-риацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (135 мг, 585,30 мкмоль, 1 экв.) и BSA (347 мкл, 1,40 ммоль, 2,4 экв.) при 15°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин, в результате чего она становилась прозрачной. Смесь охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли TMSOTf (126,91 мкл, 702,35 мкмоль, 1,2 экв.) Смесь перемешивали при 0°C течение 10 мин, а затем при 65°C в течение 3 ч, после чего ее охлаждали и гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (40 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт сначала очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc=1:0-1:1) а затем с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=1:1) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-фенил-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (135 мг) в виде желтой камеди.

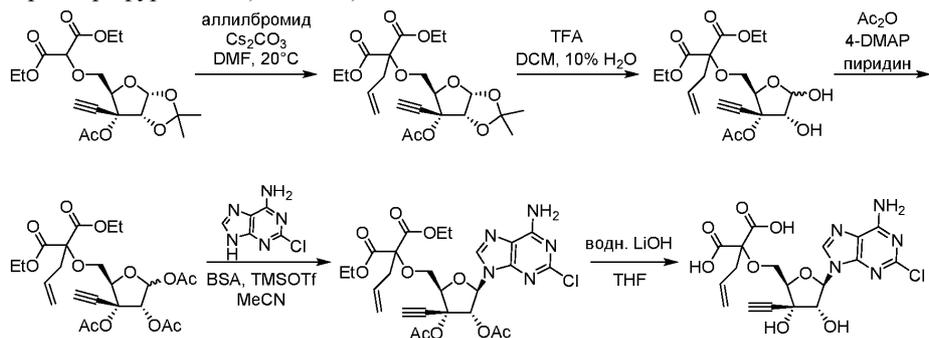
## Стадия 3.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-фенил-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (135 мг, 187,73 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли

LiOH·H<sub>2</sub>O (78,77 мг, 1,88 ммоль, 10 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при 20°C. Смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2 мл). Органический слой удаляли, а водную фазу подкисляли с помощью 2 N водного раствора HCl до pH 2-3. Водную фазу затем экстрагировали с применением EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (27,6 мг, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 9,23 (с, 1H), 8,75-8,81 (м, 2H), 7,61-7,68 (м, 3H), 7,07-7,22 (м, 5H), 6,03 (д, J=6,53 Гц, 1H), 4,62 (д, J=6,53 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=6,90, 2,64 Гц, 1H), 3,72 (уш. дд, J=9,91, 7,15 Гц, 2H), 3,55 (с, 1H), 3,03 (уш. д, J=1,51 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 579,1.

Пример 15. Синтез 2-аллил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты.



Пример 15

#### Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (600 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли аллилбромид (263 мг, 2,17 ммоль, 1,5 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (943 мг, 2,90 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (4×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-аллилмалонат (685 мг) в виде бесцветной камеди.

#### Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-аллилмалоната (685 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл, 67,53 ммоль, 45 экв.) и H<sub>2</sub>O (1 мл, 55,51 ммоль, 37 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и доводили pH до 7-8 с применением твердого NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь экстрагировали смесью DCM и MeOH (4×12 мл; 10:1/об.:об.). Объединенный экстракт промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (8 мл), соевым раствором (8 мл), сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-аллилмалоната (580 мг) в виде желтой камеди.

#### Стадия 3.

К смеси неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-аллилмалоната (580 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) добавляли Ac<sub>2</sub>O (1,31 мл, 14,00 ммоль, 10 экв.) и 4-DMAP (513 мг, 4,20 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×10 мл). Объединенный экстракт промывали 0,5 N насыщ. водн. раствором HCl (2×8 мл), NaHCO<sub>3</sub> (2×8 мл), соевым раствором (8 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc=5:1-2:1) с получением (420 мг, выход 60%) в виде бесцветной камеди.

#### Стадия 4.

К смеси диэтил-2-аллил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (360 мг, 722,20 мкмоль, 1 экв.) и 2-хлор-9H-пурин-6-амин (135 мг, 794,42 мкмоль, 1,1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли BSA (446,28 мкл, 1,81 ммоль, 2,5 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли TMSOTf (261,00 мкл, 1,44 ммоль, 2 экв.) в MeCN (1 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч, затем давали ей охладиться и гасили насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Затем смесь экстрагировали смесью экстрагировали с применением EtOAc (4×10 мл), промывали насыщенным соевым раствором (8 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт

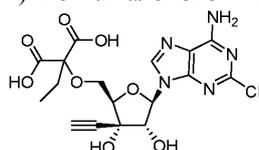
очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (20-40% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-аллил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (190 мг) в виде бесцветной камеди.

Стадия 5.

К раствору диэтил-2-аллил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (100 мг, 164,47 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (6,90 мг, 164,47 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем разбавляли водой (6 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×4 мл). Органический слой удаляли. pH водной фазы доводили до 2 с помощью 2 N водн. раствора HCl. Водную фазу затем экстрагировали с применением EtOAc (4×6 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (6 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая твердое вещество. Твердое вещество растворяли в смеси MeCN (1 мл) и воды (1 мл), а затем лиофилизировали непосредственно с получением указанного в заголовке соединения (65,2 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,83 (с, 1H) 6,05 (д, J=7,5 Гц, 1H) 5,84 (уш. дд, J=17,2, 10,2 Гц, 1H) 5,15 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1H) 4,99-5,05 (м, 2H) 4,27 (т, J=2,5 Гц, 1H) 4,00 (дд, J=10,2, 2,6 Гц, 1H) 3,79 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1H) 3,06 (с, 1H) 2,88 (д, J=7,3 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 467,9.

Пример 16. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этилмалоновой кислоты

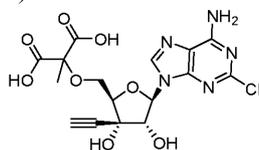


Пример 16

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид на EtBr, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 8,53-8,83 (м, 1H) 7,81 (уш. с, 2H) 5,91-6,40 (м, 2H) 5,83 (д, J=7,88 Гц, 1H) 4,91 (д, J=7,75 Гц, 1H) 4,14 (т, J=2,88 Гц, 1H) 3,75 (дд, J=10,26, 3,25 Гц, 1H) 3,56 (с, 1H) 3,47-3,51 (м, 1H) 1,93-2,04 (м, 2H) 0,76 (т, J=7,38 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 455,9.

Пример 17. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-метилмалоновой кислоты

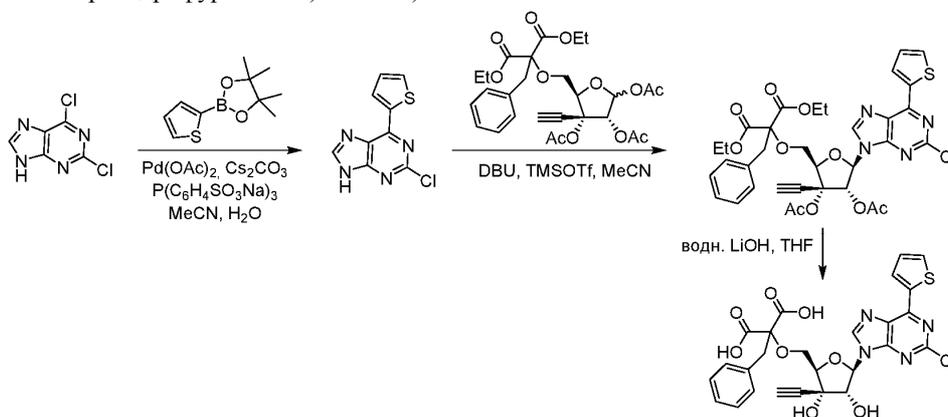


Пример 17

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид метилбромидом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 13,38 (уш. с, 2H) 8,69 (с, 1H) 7,82 (уш. с, 2H) 6,17 (уш. с, 1H) 5,98 (уш. д, J=7,25 Гц, 1H) 5,82 (д, J=7,63 Гц, 1H) 4,85 (уш. т, J=6,94 Гц, 1H) 4,15 (т, J=2,75 Гц, 1H) 3,83 (дд, J=10,13, 3,25 Гц, 1H) 3,53-3,65 (м, 2H) 1,52 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 441,8.

Пример 18. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(тиофен-2-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Пример 18

## Стадия 1.

К смеси 2-хлораденина (800 мг, 4,23 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (800,37 мг, 3,81 ммоль, 0,9 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (47,51 мг, 211,64 мкмоль, 0,05 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,45 г, 10,58 ммоль, 2,5 экв.) и тринатриевую соль трифенилфосфин-3,3'-3"-трисульфоновой кислоты (601,50 мг, 1,06 ммоль, 0,25 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч, после чего ей давали остыть и распределяли между EtOAc (3×20 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при сниженном давлении. Неочищенный продукт растирали (петролейный эфир: EtOAc=3:1) и оставляли на 14 ч. Осадок собирали фильтрованием с отсасыванием и сушили с получением 2-хлор-6-(тиофен-2-ил)-9Н-пурина (190 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества.

## Стадия 2.

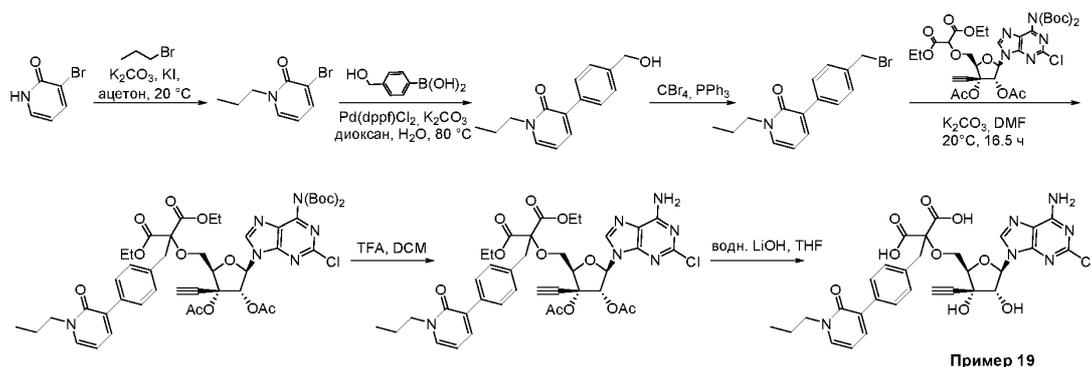
К раствору 2-хлор-6-(тиофен-2-ил)-9Н-пурина (140 мг, 591,51 мкмоль, 1 экв.) и диэтил 2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (324,47 мг, 591,51 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) при 0°C добавляли DBU (267 мкл, 1,77 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли по каплям TMSOTf (481 мкл, 2,66 ммоль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 65°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 ч. Реакционной смеси давали остыть и распределяли между EtOAc (3×20 мл) и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=2:1) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(тиофен-2-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (150 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 3.

К смеси диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(тиофен-2-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (150 мг, 206,85 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (2 М, 2 мл, 19,34 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, перед распределением ее между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу доводили до pH~2 с помощью 2М водн. раствора HCl. Водную фазу распределяли между EtOAc (40 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150×40 мм×7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 43% - 63%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (31,6 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 8,87 (с, 1H) 8,60 (дд, J=3,76, 1,25 Гц, 1H) 8,02 (дд, J=5,02, 1,00 Гц, 1H) 7,36 (дд, J=4,89, 3,89 Гц, 1H) 7,16-7,28 (м, 2H) 6,93-7,10 (м, 3H) 6,31 (уш. с, 1H) 6,11 (уш. д, J=6,02 Гц, 1H) 5,99 (д, J=7,53 Гц, 1H) 4,88-4,97 (м, 1H) 4,23 (дд, J=4,27, 2,76 Гц, 1H) 3,99 (уш. дд, J=10,42, 4,39 Гц, 1H) 3,84 (уш. д, J=8,53 Гц, 1H) 3,56 (с, 1H) 3,26 (с, 2H); ЖХ/МС [М+Н] = 585,0.

Пример 19. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



## Стадия 1.

К раствору 3-бромпиридин-2(1H)-она (3 г, 17,24 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,91 г, 86,21 ммоль, 5 экв.). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли 1-бромпропан (4,71 мл, 51,73 ммоль, 3 экв.) и KI (859 мг, 5,17 ммоль, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 1-бромпропана (1,0 г) и смесь дополнительно перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 20-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-бром-1-пропилпиридин-2(1H)-она (1,23 г, выход 33%) в виде прозрачного масла.

## Стадия 2.

К раствору 3-бром-1-пропилпиридин-2(1H)-она (1,79 г, 8,28с ммоль, 1 экв.) и (4-(гидроксиметил)фенил) бороновой кислоты (1,38 г, 9,11 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (18 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,43 г, 24,84 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (606 мг, 828,00 мкмоль, 0,1 экв.) и H<sub>2</sub>O (6 мл). Смесь дегазировали с применением N<sub>2</sub> в течение 10 мин, а затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 30-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-пропилпиридин-2(1H)-она (1,84 г, выход 91%) в виде прозрачного масла.

## Стадия 3.

К раствору PPh<sub>3</sub> (1,94 г, 7,40 ммоль, 6 экв.) в DCM (15 мл) добавляли СВг<sub>4</sub> (2,45 г, 7,40 ммоль, 6 экв.) при -25° С. Желтый раствор перемешивали при -25°C в течение 1 ч с последующим добавлением по каплям 3-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-пропилпиридин-2(1H)-она (300 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл). Желтую суспензию перемешивали при -25° С в течение 0,5 ч до получения желтой суспензии. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ (50 мл) для получения большего количества осадка. Осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (колонка с силикагелем, 10-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-(4-(бромометил)фенил)-1-пропилпиридин-2(1H)-она (243 мг, выход 64%) в виде прозрачного масла.

## Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (554 мг, 721,20 мкмоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299,03 мг, 2,16 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в 20°C течение 0,5 ч, а затем добавляли 3-(4-(бромметил)фенил)-1-пропилпиридин-2(1H)-он (242,91 мг, 793,32 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 20-30% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (209 мг) в виде бесцветной камеди.

## Стадия 5.

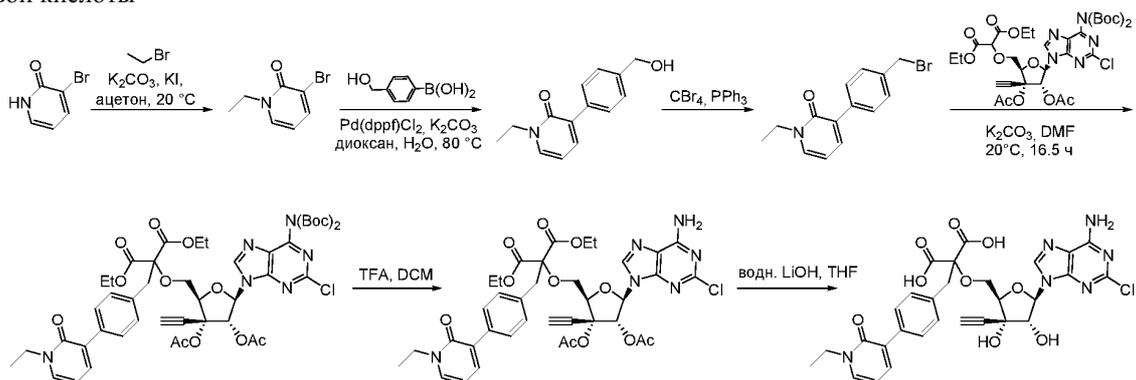
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (209 мг, 210,38 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли TFA (0,7 мл, 9,45 ммоль, 44,94 экв.). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем погашали насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (4×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 30-70% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (91 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 6.

К раствору диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (91 мг, 114,72 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли 1 N водн. раствор LiOH (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и полученный раствор промывали с применением EtOAc (2×10 мл). Органический экстракт удаляли. Водную фазу подкисляли до pH 2 с помощью 2 N водн. HCl, а затем экстрагировали с применением EtOAc (4×8 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в смеси MeOH (5 мл) и воды (20 мл), а сушили посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,08 (с, 1H), 7,53 (дд, J=6,80, 2,0 Гц, 1H), 7,28-7,39 (м, 5H), 6,34 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,07-4,15 (м, 1H), 4,01 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1H), 3,92 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,39-3,58 (м, 2H), 3,06 (с, 1H), 1,65-1,80 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 653,1.

Пример 20. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты

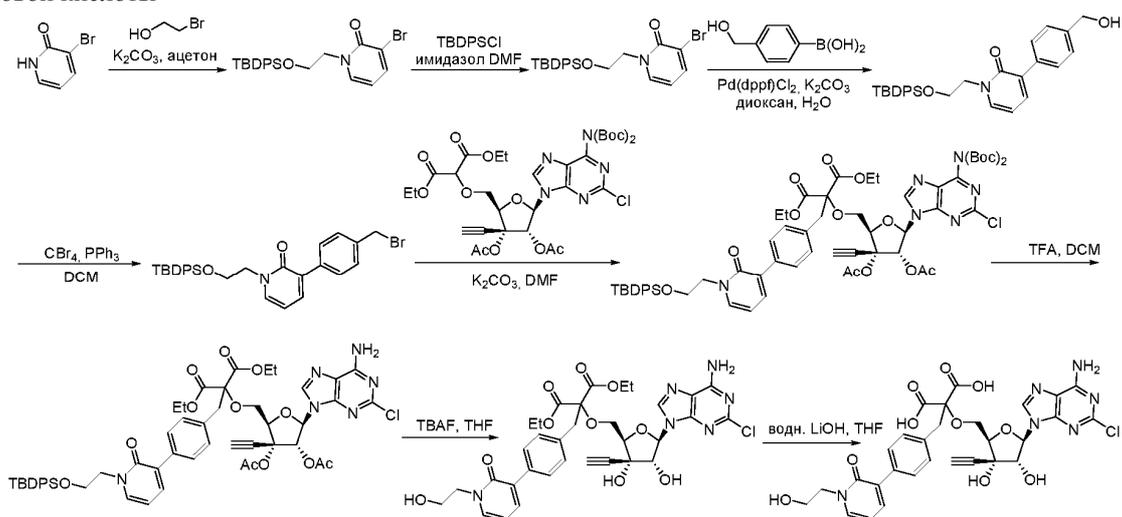


Пример 20

Действуя, как описано в примере 19 выше, но заменяя пропилбромид этилбромидом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,15 (с, 1H), 7,53 (д,  $J=6,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 5H), 6,32 (т,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,78 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,09-4,15 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 3H), 3,39-3,58 (м, 2H), 3,06 (с, 1H), 1,28-1,32 (м, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 639,1$ .

Пример 21. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 21

#### Стадия 1.

К смеси 3-бромпиридин-2(1H)-она (3 г, 17,24 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (100 мл) при 20°C добавляли KI (859 мг, 5,17 ммоль, 0,3 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,96 г, 43,10 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромэтанол (4,90 мл, 68,97 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc=5:1-0:1) с образованием 3-бром-1-(2-гидроксиэтил)пиридин-2(1H)-она (2,2 г, выход 59%) в виде желтой камеди.

#### Стадия 2.

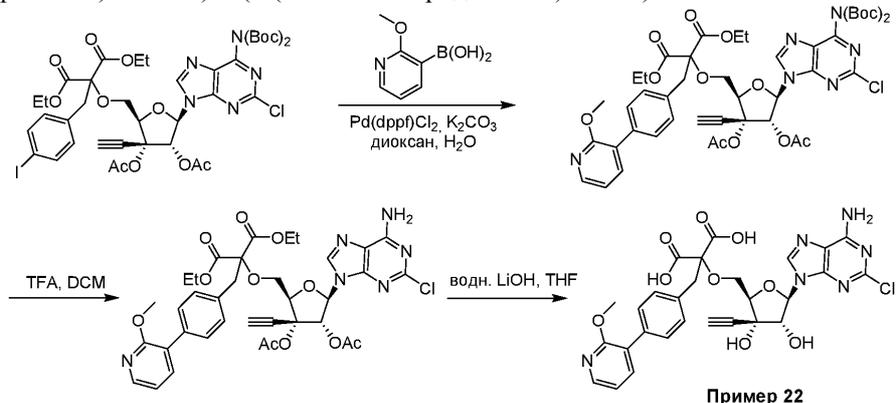
К смеси 3-бром-1-(2-гидроксиэтил)пиридин-2(1H)-она (2,2 г, 10,09 ммоль, 1 экв.) в DMF (15 мл) при 20°C добавляли имидазол (1,72 г, 25,22 ммоль, 2,5 экв.) и TBSPSCl (5,18 мл, 20,18 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×30 мл). Объединенный экстракт промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc=1:0-6:1) с образованием 3-бром-1-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиридин-2(1H)-она (3,75 г, выход 79%) в виде светло-желтого масла.

## Стадии 3-8.

Действуя, как описано в примере 19 выше, но заменяя 3-(4-(бромметил)фенил)-1-пропилпиридин-2(1H)-он на 3-бром-1-(2-((трет-бутилдифенил)окси)этил)пиридин-2(1H)-он получают указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,33 (с, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,39 (д,  $J=8,13$  Гц, 2H), 7,29 (уш. д,  $J=8,13$  Гц, 2H), 6,35 (т,  $J=6,88$  Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=7,13$  Гц, 1H), 4,71 (д,  $J=7,00$  Гц, 1H), 4,30 (уш. с, 1H), 3,93-4,16 (м, 4H), 3,83 (м, 2H), 3,36-3,50 (м, 2H), 3,05 (с, 1H); ЖХ/МС [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 655,1.

Пример 22. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



## Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (900 мг, 914,47 ммоль, 1 экв.) и (2-метокси-3-пиридил)бороновой кислоты (168 мг, 1,10 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (9 мл) при 25°C добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (379 мг, 2,74 ммоль, 3 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (67 мг, 91,45 мкмоль, 0,1 экв.) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Смесь дегазировали с применением  $\text{N}_2$  в течение некоторого времени, а затем нагревали до 80°C в течение 16 ч, после чего разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этил ацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили с применением  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 10-50% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)малоната (117 мг выход 13%) в виде желтой камеди.

## Стадия 2.

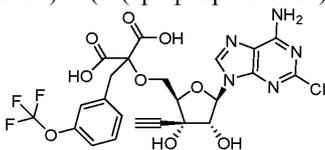
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)малоната (90 мг, 93,23 мкмоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,4 мл, 5,40 ммоль, 58 экв.). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (4 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×4 мл). Объединенный органический слой упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)малонат (42 мг) в виде желтой камеди.

## Стадия 3.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)малоната (42 мг, 54,89 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,5 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (0,8 мл, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч, затем подкисляли до pH 6 с помощью 1 N водн. HCl и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и фракцию сушили посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,10 (с, 1H), 8,01 (дд,  $J=4,94$ , 1,69 Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=7,25$ , 1,63 Гц, 1H), 7,24-7,35 (м, 4H), 6,93 (дд,  $J=7,32$ , 5,07 Гц, 1H), 5,97 (д,  $J=7,50$  Гц, 1H), 4,89-4,96 (м, 1H), 4,29 (уш. с, 1H), 4,05 (уш. д,  $J=5,00$  Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,51 (уш. д,  $J=14,76$  Гц, 1H), 3,42 (уш. д,  $J=14,51$  Гц, 1H), 3,01 (с, 1H); ЖХ/МС [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 625,1.

Пример 23. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметокси)бензил)малоновой кислоты

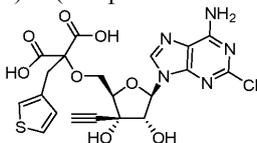


Пример 23

Действуя, как описано в примере 1 выше, но заменяя бензилбромид на 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 7,09-7,25 (м, 3H), 6,95-6,98 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,01-6,04 (д,  $J=7,32$  Гц, 1H), 5,00-5,03 (д,  $J=7,41$  Гц, 1H), 4,35-4,37 (т,  $J=3,33$  Гц, 1H), 4,05-4,15 (м, 2H), 3,38-3,53 (к,  $J=15$  Гц, 2H), 2,99 (с, 1H); ЖХ/МС [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 602,0.

Пример 24. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоновой кислоты

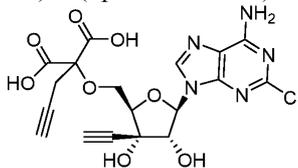


Пример 24

Действуя, как описано в примере 1 выше, но заменяя бензилбромид на 3-(бромметил)тиофен, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,39 (с, 1H), 7,09-7,17 (м, 2H), 6,98-7,00 (д,  $J=5,04,0$  Гц, 1H), 6,01-6,04 (д,  $J=7,47$  Гц, 1H), 5,00-5,02 (д,  $J=7,29$  Гц, 1H), 4,32-4,34 (т,  $J=2,76$  Гц, 1H), 4,01-4,11 (м, 2H), 3,41-3,54 (к,  $J=15$  Гц,  $J=9,03$  Гц, 2H), 2,98 (с, 1H); ЖХ/МС [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 524,0.

Пример 25. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(проп-2-ин-1-ил)малоновой кислоты

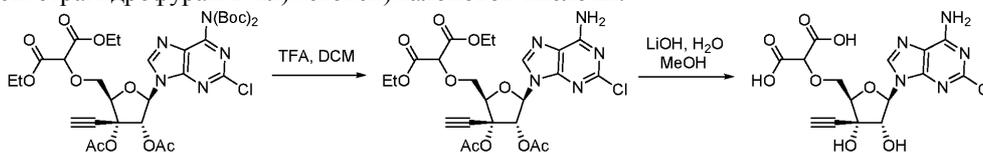


Пример 25

Действуя, как описано в примере 1 выше, но заменяя бензилбромид пропаргилбромидом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,96 (с, 1H), 6,07-6,09 (д,  $J=7,53$  Гц, 1H), 5,01-5,04 (д,  $J=7,53$  Гц, 1H), 4,29-4,30 (м, 1H), 3,92-4,05 (м, 2H), 3,01-3,15 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 2,28-2,30 (т,  $J=2,58$  Гц, 1H); ЖХ/МС [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 467.

Пример 26. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты.



Пример 26

## Стадия 1.

В раствор диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'--(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (200 мг, 0,26 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, оставляли для нагревания и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество TFA (0,4 мл) и перемешивали еще 1,5 ч перед ее упариванием. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM ( $5 \times 5$  мл) при пониженном давлении с образованием неочищенного диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

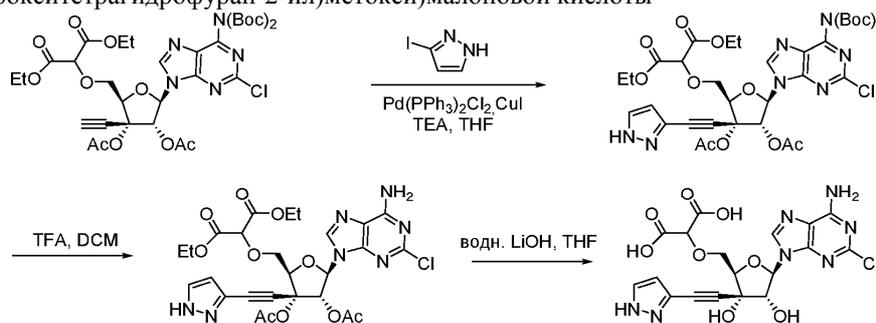
## Стадия 2.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (0,26 ммоль) из предыдущей стадии в смесь MeOH (8,5 мл) и воды (1,5 мл) добавляли порошкообразный моногидрат гидроксида лития (86 мг, 2,08 ммоль).

Смесь перемешивали в течение 16 ч, после чего удаляли летучие органические соединения при пониженном давлении. Остаток разбавляли дополнительной водой (11 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (12 мл). Органический слой удаляли. Водную фазу подкисляли до pH ~ 2,5 с помощью 1 N водн. раствора HCl и экстрагировали с применением EtOAc (3×12 мл). Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (45,5 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 8,94 (с, 1H), 6,08 (д, J=7,52 Гц, 1H), 5,05 (д, J=7,52 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,29 (т, J=2,40 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=10,7, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=10,64, 2,50 Гц, 1H), 3,12 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 428.

Пример 27. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Пример 27

Стадия 1.

К смеси 3-иод-1H-пиразола (407 мг, 2,1 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (82 мг, 0,12 ммоль), CuI (22 мг, 0,12 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (10 мл) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавляли диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинитетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1 г, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, после чего ей давали остыть до комнатной температуры и удаляли летучие органические соединения при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (60-100% EtOAc в гексане) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде твердого вещества.

Стадия 2.

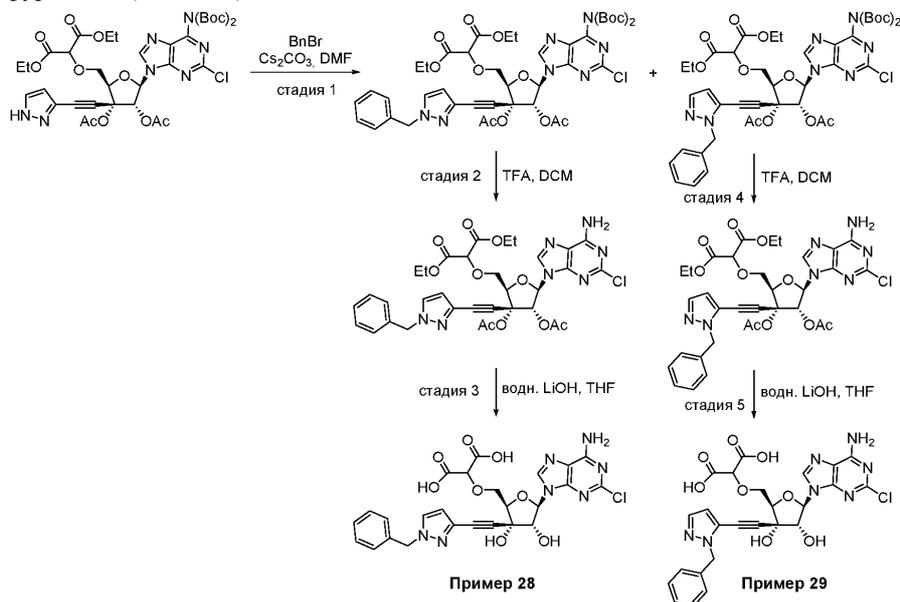
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (100 мг, 0,12 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч, затем упаривали с образованием неочищенного диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в смеси THF (5 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (50 мг, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, затем охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 6,5 с помощью 1 N водн. HCl. Реакционную смесь упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и сушили лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,96 (с, 1H), 7,56-7,76 (м, 1H), 6,50-6,57 (м, 1H), 6,12-6,14 (д, J=7,14 Гц, 1H), 5,13-5,15 (д, J=6,78 Гц, 1H), 4,63-4,70 (м, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,99-4,13 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 495.

Примеры 28 и 29. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((1-бензил-1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновоай кислоты и 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((1-бензил-1H-пиразол-5-ил)этинил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (100 мг, 0,12 ммоль) в безводном DMF (2 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли высушенный в печи Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин с последующим добавлением бензилбромид (29 мкл, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Органический слой отделяли, промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией с силикагелем (0-50% EtOAc в гексане) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-3-((1-бензил-1H-пиразол-3-ил)этинил)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната и диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-3-((1-бензил-1H-пиразол-5-ил)этинил)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната.

#### Стадии 2, 3.

Действуя, как описано в примере 27 выше, но заменяя диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-3-((1-бензил-1H-пиразол-3-ил)этинил)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат, получают указанное в заголовке соединение (пример 28) кислоты в виде белого твердого вещества.

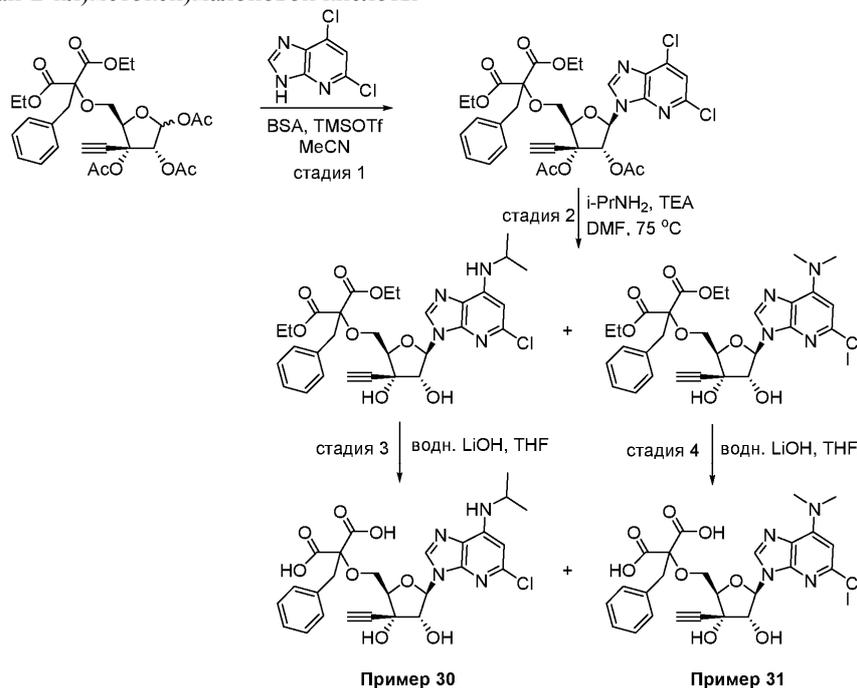
<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,95 (с, 1H), 7,685 (с, 1H), 7,22-7,38 (м, 5H), 6,50 (с, 1H), 6,10-6,13 (д, J=7,05 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,16-5,18 (д, J=7,35 Гц, 1H), 4,68-4,76 (м, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,96-4,16 (дд, J=9,84 Гц, J=17 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 585.

#### Стадии 4, 5.

Действуя, как описано в примере 27 выше, но заменяя диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-3-((1-бензил-1H-пиразол-5-ил)этинил)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат, получают указанное в заголовке соединение (пример 29) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,88 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,23-7,35 (м, 5H), 6,59 (с, 1H), 6,10-6,13 (д, J=6,09 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,15-5,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,35-4,41 (м, 2H), 3,71-4,01 (дд, J=10,71, J=33, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 585.

Примеры 30 и 31. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(изопропиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты и 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (500 мг, 0,91 ммоль) в MeCN (6 мл) при 25°C добавляли 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (223 мг, 1,18 ммоль) и затем N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (BSA) (535 мкл, 2,19 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 85°C в течение 15 мин, пока она не становилась прозрачной. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры с последующим добавлением по каплям TMSOTf (262 мг, 1,18 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 85°C в течение 3 ч, поскольку весь исходный материал был израсходован. Реакцию гасили холодным насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и разбавляли EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли, промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в гексане) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде пены.

#### Стадия 2.

В герметичную пробирку, содержащую диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (80 мг, 0,12 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли изопропиламин (0,5 мл, 5,9 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1 мл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 72 ч, после чего ей давали остыть и разбавляли EtOAc (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Органический слой отделяли, промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в гексане) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(изопропиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната и диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(диметиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде пены.

#### Стадия 3.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(изопропиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (10 мг, 0,016 ммоль) в смеси THF (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (10 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, затем охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 6,5 с помощью 1 N водн. HCl. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и сушили лиофилизацией с получением 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(изопропиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,25 (с, 1H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,06-6,08 (д,

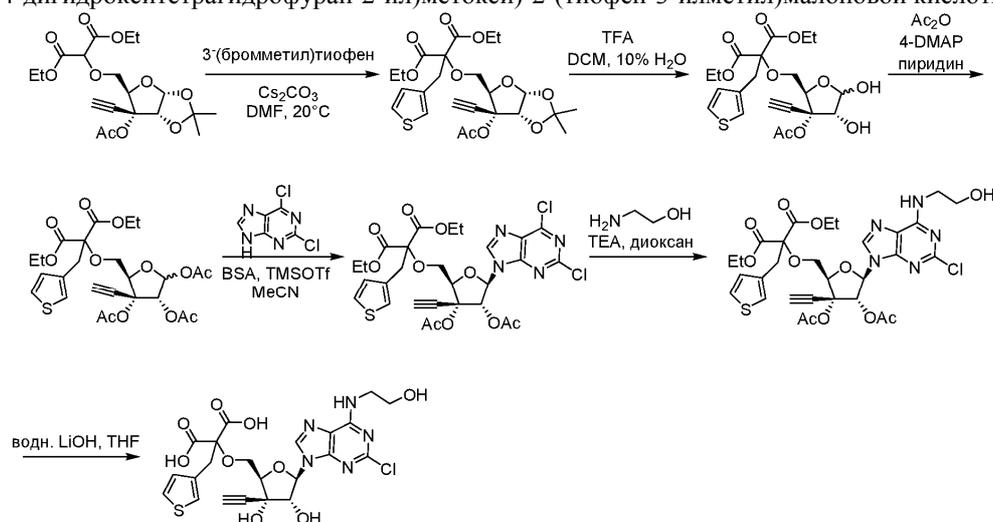
$J=7,17$  Гц, 1H), 4,95-4,98 (д,  $J=7,05$  Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05-4,11 (м, 2H), 3,89-3,93 (м, 1H), 3,31-3,39 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 1,30-1,33 (м, 6H); ЖХ/МС  $[M+H] = 560$ .

Стадия 4.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(диметиламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (21 мг, 0,035 ммоль) в смеси THF (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (30 мг, 0,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, затем охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 6,5 с помощью 1 N водн. HCl. Реакционную смесь упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и сушили лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц)  $\delta$  8,68 (с, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 6,15-6,17 (д,  $J=7,08$  Гц, 1H), 4,99-5,02 (д,  $J=7,17$  Гц, 1H), 4,35-4,37 (т,  $J=3,12$  Гц, 1H), 4,07-4,08 (м, 2H), 3,36-3,50 (м, 8H), 2,99 (с, 1H); ЖХ/МС  $[M+H] = 546$ .

Пример 32. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоновой кислоты



Пример 32

Стадии 1-3.

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид на 3-(бромметил)тиофен, получили диэтил-2-(тиофен-3-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат в виде твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (238 мг, 1,26 ммоль) в MeCN (6 мл) при 25°C добавляли N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (BSA) (571 мкл, 2,34 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 85°C в течение 15 мин, пока она не становилась прозрачной. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры с последующим добавлением по каплям диэтил-2-(тиофен-3-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (540 мг, 0,97 ммоль) и TMSOTf (228 мкл, 1,26 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 85°C в течение 2,5 ч, поскольку весь исходный материал был израсходован. Реакцию гасили холодным насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и разбавляли EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли, промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в гексане) с образованием диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоната в виде пены.

Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоната (100 мг, 0,146 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли TEA (20 мкл, 0,146 ммоль), а затем этаноламин (13 мкл, 0,219 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем разбавляли EtOAc (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Органический слой отделяли, промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали, получая неочищенный диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоната, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

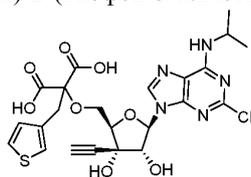
Стадия 6.

К раствору сырого диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-

9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоната в смеси THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли LiOH H<sub>2</sub>O (80 мг, 1,91 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, затем охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 6,5 с помощью 1 N водн. HCl. Реакционную смесь упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и сушили лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,32 (с, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 6,97-6,99 (м, 1H), 6,00-6,03 (д, J=7,41 Гц, 1H), 4,99-5,02 (д, J=7,38 Гц, 1H), 4,32-4,34 (т, J=3,03 Гц, 1H), 4,00-4,11 (м, 2H), 3,65-3,79 (м, 4H), 3,40-3,53 (к, J=15,42 Гц, J=5,79 Гц, 2H), 2,98 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 568,0.

Пример 33. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-3-илметил)малоновой кислоты

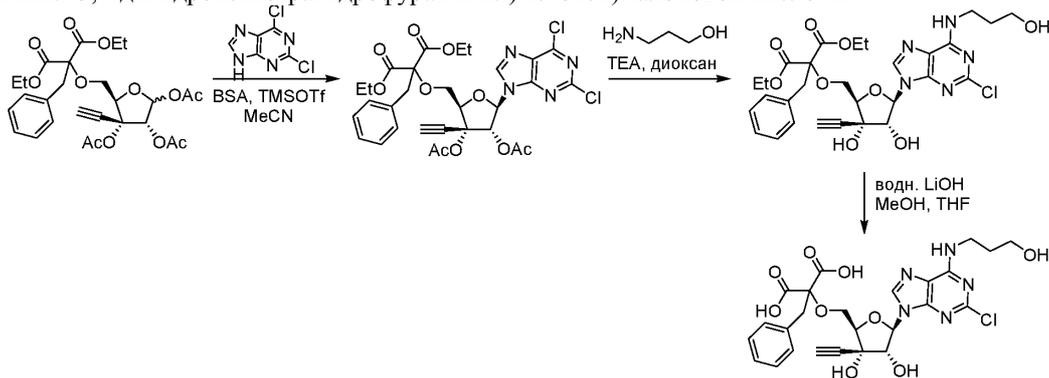


Пример 33

Действуя, как описано в примере 32 выше, но заменяя этаноламин на *i*-PrNH<sub>2</sub>, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,28 (с, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 6,97-6,99 (м, 1H), 5,99-6,02 (д, J=7,38 Гц, 1H), 5,00-5,02 (д, J=7,35 Гц, 1H), 4,31-4,43 (м, 2H), 4,00-4,12 (м, 2H), 3,40-3,53 (к, J=15,63 Гц, J=5,4 Гц, 2H), 2,98 (с, 1H), 1,27-1,32 (м, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 566,0.

Пример 34. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((3-гидроксипропил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Пример 34

#### Стадия 1.

К раствору 2,6-дихлор-9Н-пурина (690 мг, 3,65 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (15 мл) с помощью шприца добавляли N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (0,28 мл, 1,12 ммоль). Смесь нагревали до 95°C в атмосфере аргона в течение 5 мин, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. К этой смеси добавляли диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (2 г, 3,65 ммоль) и затем TMSOTf (0,09 мл, 0,494 ммоль). Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 2,5 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (60 мл) и EtOAc (60 мл). Органическую фазу последовательно промывали равными объемами насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (5-60% EtOAc в гексане) с получением диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,61 г) в виде твердого вещества почти белого цвета.

#### Стадия 2.

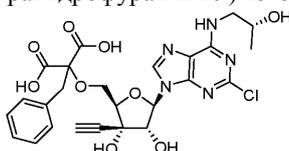
К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (102 мг, 0,15 ммоль) в сухом диоксане (1 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,15 ммоль) и 3-аминопропанол (16 мг, 0,212 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и DCM (15 мл) и собирали органическую фазу. Органический слой промывали солевым раствором (15 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-((3-гидроксипропил)амино)-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде прозрачного вязкого масла.

## Стадия 3.

К раствору неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-((3-гидроксипропил)амино)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (0,15 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,2 мл), MeOH (1 мл) и THF (0,28 мл) добавляли порошкообразный моногидрат LiOH (43 мг, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов, а затем обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Добавляли дополнительный моногидрат LiOH (7 мг) и продолжали обработку ультразвуком в течение 1 ч, затем летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH ~ 3 с помощью 1 N водн. HCl. Органическую фазу собирали, а водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (2×10 мл). Объединенные фазы EtOAc сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,19 (уш. с, 1H), 7,21-7,3 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 3H), 6,00 (д, J=7,36 Гц, 1H), 4,98 (д, J=7,36 Гц, 1H), 4,33 (т, J=3,18 Гц, 1H), 4,02-4,15 (м, 2H), 3,68 (т, J=6,18 Гц, 2H), 3,59-3,72 (м, 2H), 3,47 (д, J=14,95 Гц, 1H), 3,38 (д, J=14,95 Гц, 1H), 2,99 (с, 1H), 1,84-1,95 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 576,0.

Пример 35. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((R)-2-гидроксипропил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

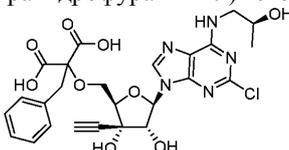


Пример 35

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин (R)-1-аминопропан-2-олом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,19 (уш. с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,02-7,10 (м, 3H), 6,01 (д, J=7,38 Гц, 1H), 4,98 (д, J=7,38 Гц, 1H), 4,33 (т, J=3,17 Гц, 1H), 3,99-4,13 (м, 3H), 3,58-3,69 (м, 1H), 3,43 (кт, J=14,64 Гц, 2H), 3,41-3,55 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 1,24 (д, J=6,30 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 576,0.

Пример 36. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((S)-2-гидроксипропил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

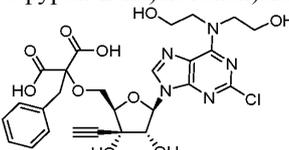


Пример 36

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин (S)-1-аминопропан-2-олом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,19 (уш. с, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,03-7,10 (м, 3H), 6,00 (д, J=7,35 Гц, 1H), 4,96 (д, J=7,35 Гц, 1H), 4,32 (т, J=3,30 Гц, 1H), 3,98-4,13 (м, 3H), 3,59-3,68 (м, 1H), 3,35-3,55 (м, 3H), 2,99 (с, 1H), 1,25 (д, J=6,30 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 576,0.

Пример 37. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бис-(2-гидроксиэтил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

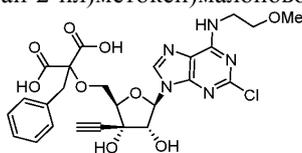


Пример 37

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин диэтаноломином с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,16 (с, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 6,99-7,09 (м, 3H), 6,02 (д, J=7,33 Гц, 1H), 4,97 (д, J=7,33 Гц, 1H), 4,00-4,37 (м, 2H), 4,29-4,34 (м, 2H), 4,03-4,13 (м, 3H), 3,84-3,91 (м, 4H), 3,46 (д, J=14,92 Гц, 1H), 3,37 (д, J=14,92 Гц, 1H), 2,98 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 606,0.

Пример 38. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-метоксиэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

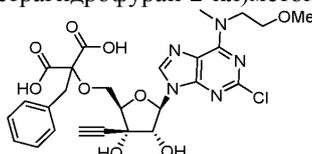


Пример 38

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин 2-метоксиэтиламином с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,17 (уш. с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,01-7,09 (м, 3H), 6,01 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 4,33 (т,  $J=3,20$  Гц, 1H), 4,03-4,13 (м, 2H), 3,69-3,79 (м, 2H), 3,62 (т,  $J=5,13$  Гц, 2H), 3,47 (д,  $J=14,89$  Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,38 (д,  $J=14,89$  Гц, 1H), 2,99 (с, 1H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 576,0.

Пример 39. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-метоксиэтил)-(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

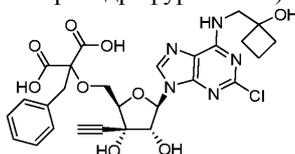


Пример 39

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин (2-метоксиэтил)метиламином с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,18 (уш. с, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 6,99-7,09 (м, 3H), 6,02 (д,  $J=7,21$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=7,21$  Гц, 1H), 4,32 (т,  $J=3,41$  Гц, 1H), 4,03-4,14 (м, 2H), 3,68 (т,  $J=5,42$  Гц, 2H), 3,34-3,49 (м, 7H), 3,36 (с, 3H), 2,99 (с, 1H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 590,0.

Пример 40. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((1-гидроксициклобутил)метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

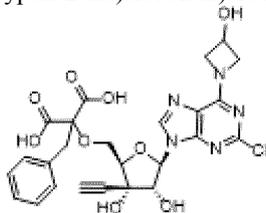


Пример 40

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин 1-(аминометил)циклобутанолом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,18 (уш. с, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,01-7,09 (м, 3H), 6,01 (д,  $J=7,36$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=7,36$  Гц, 1H), 4,32 (т,  $J=3,21$  Гц, 1H), 4,03-4,11 (м, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,36-3,50 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 2,03-2,21 (м, 4H), 1,59-1,85 (м, 2H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 602,0.

Пример 41. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

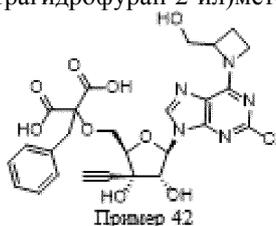


Пример 41

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин азетидин-3-олом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,29 (уш. с, 1H), 7,21-7,29 (м, 2H), 6,99-7,11 (м, 3H), 6,01 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 5,01 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 4,57-4,82 (м, 3H), 4,33 (т,  $J=3,39$  Гц, 1H), 4,14-4,27 (м, 2H), 4,07 (кд,  $J=4,04$ , 2,92 Гц, 2H), 3,30-3,50 (м, 2H), 2,98 (с, 1H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 574,0.

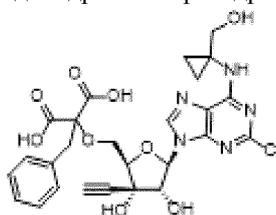
Пример 42. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин азетидин-2-илметанолом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,17-8,29 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,01-7,12 (м, 3H), 5,98-6,03 (м, 1H), 4,98 (д, J=7,30 Гц, 1H), 4,27-4,45 (м, 3H), 4,00-4,13 (м, 3H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,33-3,50 (м, 3H), 2,99 (с, 0,5H), 2,97 (с, 0,5H), 2,49-2,63 (м, 1H), 2,31-2,64 (м, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 588,0.

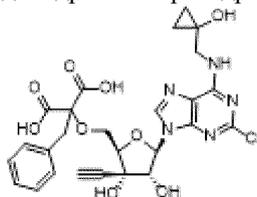
Пример 43. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин (1-аминоциклопропил)метанолом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,18 (с, 1H), 7,22-7,32 (м, 2H), 7,02-7,11 (м, 3H), 6,01 (д, J=7,36 Гц, 1H), 4,96 (д, J=7,36 Гц, 1H), 4,32 (т, J=3,24 Гц, 1H), 4,02-4,14 (м, 2H), 3,76 (уш. с, 2H), 3,46 (д, J=15,04 Гц, 1H), 3,38 (д, J=15,04 Гц, 1H), 2,99 (с, 1H), 0,88-1,03 (м, 4H); ЖХ/МС [M+H] = 588,0.

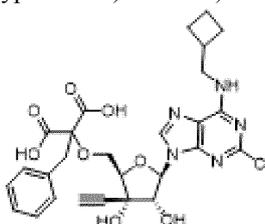
Пример 44. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((1-гидроксициклопропил)метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин 1-(аминометил)циклопропанолом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,18 (с, 1H), 7,08-7,25 (м, 5H), 5,98-6,02 (д, J=7 Гц, 1H), 4,93-4,97 (м, 2H), 4,30 (уш. с, 1H), 3,98-4,10 (м, 2H), 3,71 (уш. с, 2H), 3,39-3,51 (м, 2H), 3,00-3,13 (с, 1H), 0,71-0,80 (м, 4H); ЖХ/МС [M+H] = 588,2.

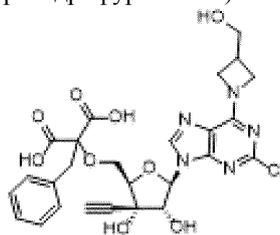
Пример 45. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклобутилметил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин циклобутилметиламином с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,19 (с, 1H), 7,24-7,27 (м, 2H), 7,05-7,07 (м, 3H), 5,98-6,01 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 4,93-4,95 (д,  $J=7$  Гц, 1 Гц), 4,31-4,33 (уш. с, 1H), 4,01-4,10 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,39-3,48 (м, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,66-2,71 (м, 1H), 2,12-2,15 (м, 2H) 1,84-1,97 (м, 4H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 586,2$ .

Пример 46. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

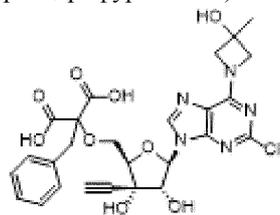


Пример 46

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин азетидин-3-илметанолом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,05-7,25 (м, 5H), 6,00-6,02 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,93-4,97 (м, 1H), 4,33 (уш. с, 1H), 3,96-4,11 (м, 2H), 3,78 (уш. с, 2H), 3,36-3,40 (м, 6H), 2,99 (уш. с, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 588,2$ .

Пример 47. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

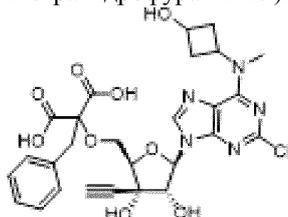


Пример 47

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин 3-метилазетидин-3-олом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,30 (с, 1H), 7,08-7,25 (м, 5H), 6,00-6,03 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,98-5,01 (м, 1H), 4,33 (уш. с, 4H), 4,01-4,09 (м, 2H), 3,73 (уш. с, 1H), 3,35-3,47 (м, 2H), 2,98 (с, 1H), 1,57 (с, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 588,2$ .

Пример 48. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((3-гидроксициклобутил)-(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

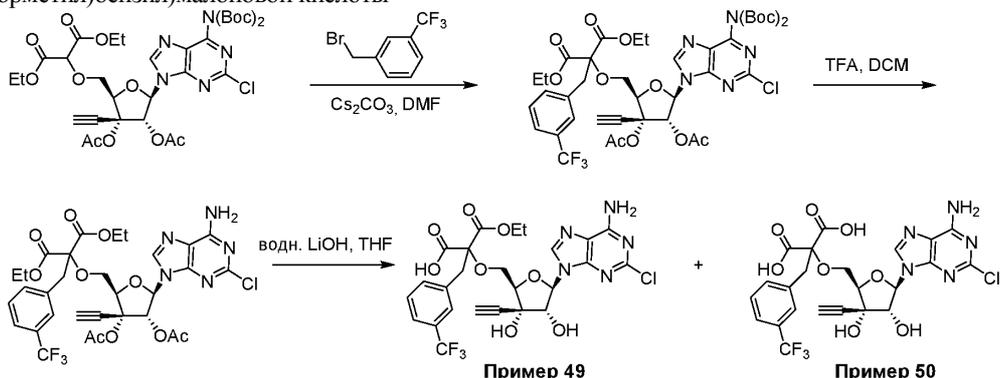


Пример 48

Действуя, как описано в примере 34 выше, но заменяя пропаноламин 3-(метил-амино)циклобутанолом с последующим гидролизом сложного эфира с применением LiOH, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,26 (с, 1H), 6,96-7,28 (м, 5H), 6,02-6,04 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 5,27 (уш. с, 1H), 4,98-5,02 (м, 1H), 4,33 (уш. с, 2H), 3,95-4,15 (м, 3H), 3,36-3,51 (м, 4H), 2,99 (с, 1H), 2,67-2,69 (м, 2H), 2,22-2,25 (м, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 602,2$ .

Примеры 49 и 50. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановой кислоты и 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-(трифторметил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 8 выше, но заменяя фуран (3-трифторметил)бензолом, получали указанные в заголовке соединения в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

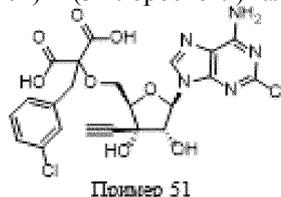
2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановая кислота:

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,33 (уш. с, 1H), 7,51-7,54 (д, J=8 Гц, 2H), 7,38-7,40 (д, J=6 Гц, 1H), 7,21-7,26 (т, J=7 Гц, 1H), 6,00-6,04 (м, 1H), 4,98-5,02 (дт, J=4,7, 52 Гц, 1H), 4,36 (уш. с, 1H), 4,02-4,22 (м, 4H), 3,45-3,58 (м, 2H), 3,02-3,12 (д, J=29 Гц, 1H), 1,18-1,24 (м, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 614,2.

2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) 2-(3-(трифторметил)бензил)малоновая кислота:

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,30 (с, 1H), 7,52-7,54 (д, J=9 Гц, 2H), 7,37-7,39 (д, J=7 Гц, 1H), 7,23-7,25 (т, J=7 Гц, 1H), 6,01-6,03 (д, J=7 Гц, 1H), 4,97-5,00 (д, J=7 Гц, 1H), 4,37 (уш. с, 1H), 4,12-4,14 (м, 2H), 3,44-3,57 (м, 2H), 3,01 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 586,2.

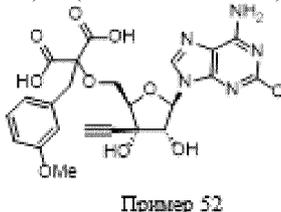
Пример 51. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-хлорбензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 8 выше, но заменяя фуран 3-хлорбензолом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,42 (с, 1H), 7,27 (уш. с, 1H), 7,14-7,15 (д, J=6 Гц, 1H), 7,02-7,06 (м, 2H), 6,02-6,05 (д, J=8 Гц, 1H), 5,03-5,06 (д, J=7 Гц, 1H), 4,35-4,39 (м, 2H), 3,39-3,49 (м, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,48-2,54 (т, J=8 Гц, 1H), 2,22-2,32 (м, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 552,1.

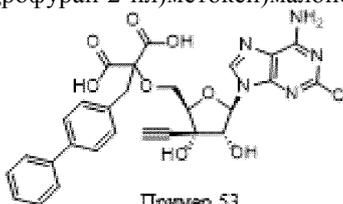
Пример 52. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(3-метоксибензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 8 выше, но заменяя фуран 3-метоксибензолом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,40 (с, 1H), 6,96-7,02 (т, J=8 Гц, 1H), 6,82 (уш. с, 2H), 6,59-6,62 (м, 1H), 6,02-6,04 (д, J=7 Гц, 1H), 5,01-5,04 (д, J=8 Гц, 1H), 4,35-4,39 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,45-3,50 (м, 1H), 2,97 (с, 1H), 2,48-2,54 (т, J=8 Гц, 1H), 2,22-2,32 (м, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 548,1.

Пример 53. Синтез 2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

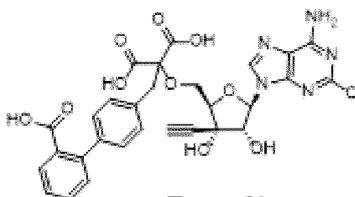


Пример 53

Действуя, как описано в примере 8 выше, но заменяя фуран 3-бифенилом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,23 (с, 1H), 7,28-7,43 (м, 9H), 5,99-6,02 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,96-4,98 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,08-4,15 (м, 2H), 3,41-3,57 (м, 2H), 3,04 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 594,2$ .

Пример 54. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((2-карбокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)малоновой кислоты

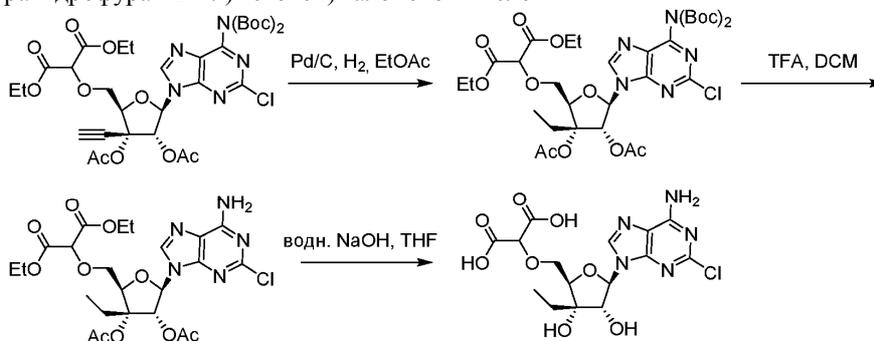


Пример 54

Действуя, как описано в примере 8 выше, но заменяя фуран 3-метил[1,1'-бифенил]-2-карбоксилатом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,27 (с, 1H), 7,71-7,73 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 7,29-7,48 (м, 4H), 7,14-7,16 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,08-7,10 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 5,99-6,01 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 4,88-4,91 (м, 1H), 4,30 (уш. с, 1H), 4,03-4,12 (м, 2H), 3,39-3,57 (м, 2H), 2,99 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 638,2$ .

Пример 55. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

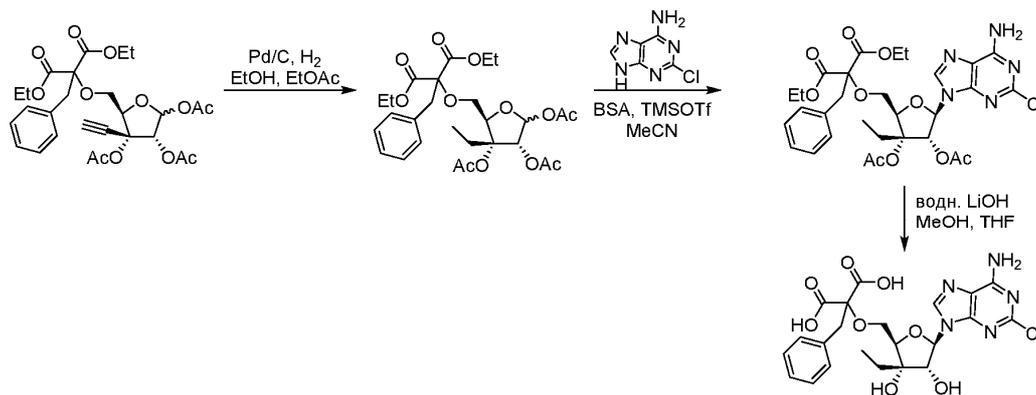


Пример 55

Диэтил 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-бис-Бос-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (100 мг, 0,13 ммоль) растворяли в EtOAc (2 мл). Раствор трижды продували газообразным аргоном с последующим осторожным добавлением палладия на угле (20 мг, 10 мас.%). Полученную суспензию трижды продували газообразным аргоном, а затем помещали в атмосферу  $\text{H}_2$  (1 атм в баллоне). Реакцию проводили в течение 70 ч при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали через диатомит, промывали с применением EtOAc (3×2 мл). Фильтрат упаривали до масла, которое затем растворяли в DCM (1 мл), после чего добавляли TFA (100 мкл). Полученный раствор выдерживали в течение ночи, затем упаривали. Бледно-желтый масляный остаток растворяли в THF (1 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . К этой реакционной смеси добавляли 4 М NaOH (100 мкл) и давали реакционной смеси нагреться до температуры окружающей среды в течение 14 ч перед ее упариванием. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,90 (с, 1H), 6,09-6,11 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,69-4,72 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,83 (уш. с, 3H), 1,88-1,95 (м, 3H), 1,06-1,11 (т,  $J=7$  Гц, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 432,2$ .

Пример 56. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этил-3,4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 56

Стадия 1.

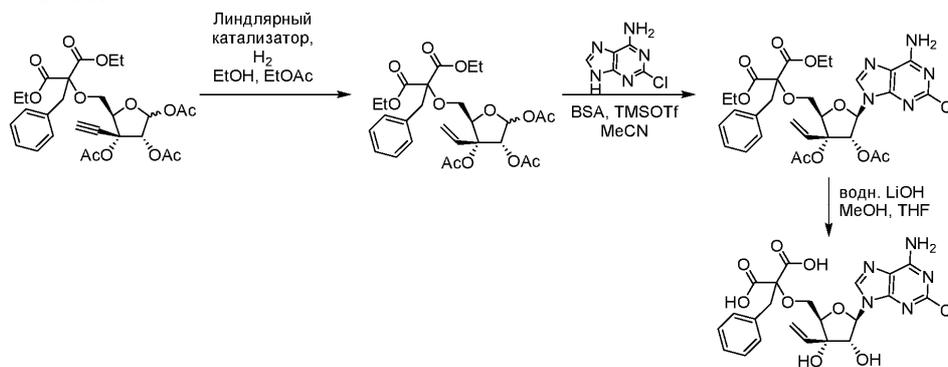
Смесь диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,0 ммоль, 549 мг) и палладия на угле (100 мг, 10 мас.%) в EtOH (5 мл) и EtOAc (5 мл) в атмосфере H<sub>2</sub> перемешивали в течение 24 ч, затем фильтровали через диатомит, промывали с применением EtOAc (3×5 мл). Фильтрат упаривали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем с получением диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната.

Стадии 2, 3.

Действуя, как описано в примере 7 выше, но заменяя диэтил-2-(пиридин-4-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат с последующим гидролизом сложного эфира, получают указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,46 (с, 1H), 7,18-7,20 (м, 2H), 7,04-7,09 (м, 3H), 6,01-6,04 (д, J=8 Гц, 1H), 4,63-4,66 (д, J=8 Гц, 1H), 4,21 (уш. с, 1H), 3,76-3,96 (м, 2H), 3,39-3,52 (м, 2H), 1,76-1,83 (м, 2H), 0,98-1,03 (т, J=7 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 522,2.

Пример 57. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-винилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 57

Стадия 1.

Смесь диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (525 мг, 0,96 ммоль) и катализатор Lindlar (105 мг, 5 мас.%) в EtOH (5 мл) и EtOAc (5 мл) в атмосфере H<sub>2</sub> перемешивали в течение 24 ч, затем смесь фильтровали через диатомит и промывали EtOAc (3×5 мл). Фильтрат упаривали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, получая диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-винилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат.

Стадии 2, 3.

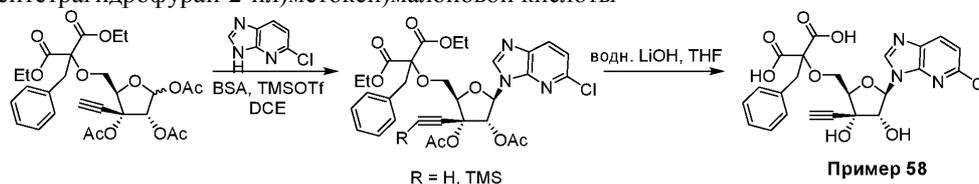
Действуя, как описано в примере 7 выше, но заменяя диэтил-2-(пиридин-4-илметил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-винилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат с последующим гидролизом сложного эфира, получают указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,44 (с, 1H), 7,21-7,22 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 3H), 6,14-6,23 (м, 1H), 6,08-

6,10 (д, J=8 Гц, 1H), 5,55-5,61 (м, 1H), 5,25-5,29 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,14 (уш. с, 1H), 3,91-3,94 (м, 1H), 3,62-3,65 (д, J=9 Гц, 1H), 3,50-3,55 (д, J=15 Гц, 1H), 3,39 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 520,1.

#### Пример 58

Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

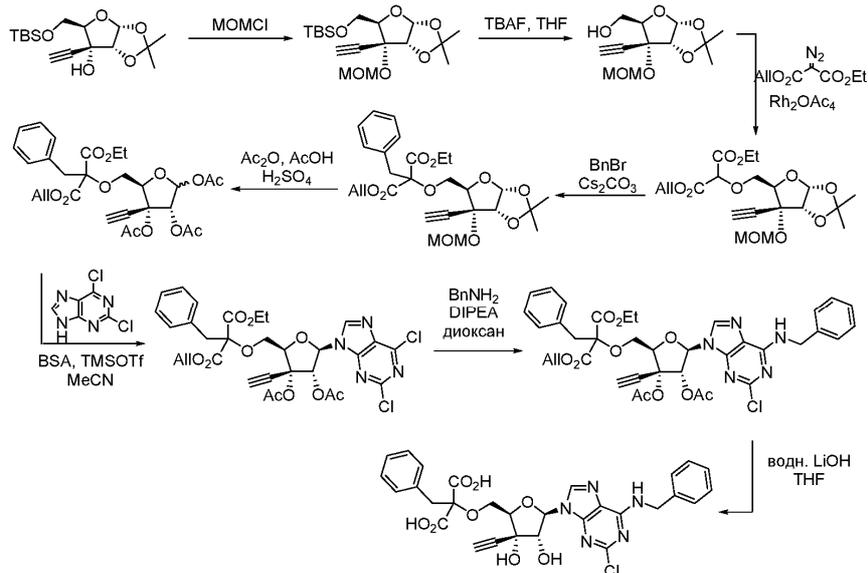
К раствору аномерной смеси диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (175 мг, 0,319 ммоль) в сухом дихлорэтане (3,5 мл) добавляли 5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (65 мг, 0,422 ммоль) с последующим добавлением N,O-бис-(триметилсилил)ацетамида (BSA) (0,28 мл, 1,12 ммоль) с помощью шприца. Смесь нагревали при 95°C в атмосфере аргона в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды, после чего добавляли TMSOTf (0,09 мл, 0,494 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 5 ч, после чего ей давали остыть, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (30 мл). Органическую фазу последовательно промывали равными объемами насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Водные фазы дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (55% EtOAc в гексанах) для получения менее полярного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-((триметил-силил)этинил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (44 мг) в виде вязкого масла и желаемого диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (22 мг) в виде вязкого масла.

#### Стадия 2.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (22 мг, 0,034 ммоль) в THF (0,6 мл) добавляли раствор 1 N водн. LiOH (0,24 мл). Дополнительный 1 N водн. раствор LiOH (0,58 мл) применяли в течение 2 дней с комбинацией периодической обработки ультразвуком и перемешивания. Реакционную смесь упаривали и разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH ~ 3 с помощью 1 N водн. раствора HCl. Слои разделяли и водн. слой дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 8,63 (уш. с, 1H), 8,01 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,21 (д, J=7,33 Гц, 1H), 5,04 (д, J=7,33 Гц, 1H), 4,34 (т, J=3,02 Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,48 (д, J=12,53 Гц, 1H), 3,37 (д, J=12,53 Гц, 1H), 2,99 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 502,0.

Пример 59. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Пример 59

## Стадия 1.

Суспензию гидроксида натрия (60%, минеральная дисперсия; 1,91 г, 47,7 ммоль) в безводном THF (150 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали вторым раствором (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ол (10 г, 30,4 ммоль) в THF (50 мл) более 15 мин. После перемешивания в течение 15 мин при 0°C смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1,5 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли MOMCl (6,81 мл, 80,7 ммоль, 2,6 экв.). По окончании добавления охлаждающую баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили медленным добавлением насыщенного водного хлорида аммония (50 мл), промывали водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Нечистый продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем (30% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)диметилсилана (9,95 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 2.

Раствор указанного выше спирта (9,8 г, 26,3 ммоль) в безводном THF (100 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали 1 N раствором фторида тетрабутиламмония в THF (37 мл, 36,8 ммоль, 1,4 экв.) в течение 15 мин. После завершения добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Когда реакция была завершена (3 ч), летучие компоненты упаривали с получением вязкого остаточного масла, которое растворяли в дихлорметане (5 мл), загружали непосредственно в колонку с силикагелем (~ 300 см<sup>3</sup>) и очищали с помощью хроматографии с силикагелем, элюируя гексаном до 50% этилацетата в гексане с получением ((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанола (6,18 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 3.

Раствор вышеуказанного спирта (175 мг, 0,678 ммоль) в безводном бензоле (8 мл) и 1-этил 3-(проп-1-ен-1-ил)2-диазомалонате (188 мг, 0,949 ммоль) обрабатывали ацетатом родия (II) (5,8 мг, 0,013 ммоль, 0,02 экв.) и нагревают до 60-65°C в течение 2 ч. По завершении раствор упаривали, растворяли дихлорметане (1,5 мл), загружали непосредственно в колонку с силикагелем (~ 100 см<sup>3</sup>) и очищали с помощью хроматографии с силикагелем, элюируя (0-50% этилацетата в гексане), с получением 1-этил-3-проп-1-ен-1-ил 2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (252 мг, 87%) (смесь изомеров) в виде бледно-желтого масла.

## Стадия 4.

В атмосфере азота раствор малоната с предыдущей стадии (250 мг, 0,583 ммоль) и бензилбромид (0,42 мл, 3,5 ммоль, 6 экв.) в безводном DMF (8 мл) обрабатывали карбонатом цезия (760 мг, 2,33 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию фильтровали через целитовую прокладку, промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаточное масло растворяли в дихлорметане (2 мл), загружали в колонку с силикагелем (~ 100 см<sup>3</sup>), элюируя 30% этилацетатом в гексане, с получением 1-этил 3-проп-1-ен-1-ил 2-бензил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-

диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (261 мг, 86%) (смесь изомеров) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 5.

В атмосфере азота, охлаждаемый водой (14-17°C) раствор ацетонида с последней стадии (500 мг, 0,964 ммоль) в уксусной кислоте (3,9 мл) обрабатывали уксусным ангидридом (0,965 мл, 10,3 ммоль, 10,7 экв.) и концентрированной серной кислоты (410 мкл, 0,326 ммоль, 0,34 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор промывали бикарбонатом натрия (водный, насыщенный; 100 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали в вакууме. Остаточное масло растворяли в дихлорметане (2 мл) и очищали в системе флэш-хроматографии Biotage, элюируя гексаном до 50% этилацетата в гексане. Диастереомерную смесь 1-этил-3-проп-1-ен-1-ил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (420 мг, 8%) (отделяемые аномеры с помощью хроматографии с силикагелем, колонка с силикагелем 40G) выделяли в виде прозрачного масла.

Стадия 6.

Суспензию 2,6-дихлораденина (143 мг, 0,76 ммоль, 1,01 экв.) и N,O-бис-(триметилсилил)ацетамида (0,24 мл, 0,97 ммоль, 1,29 экв.) в безводном ацетонитриле (5 мл) обрабатывали вторым раствором 1-этил-3-((E)-проп-1-ен-1-ил)2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонатом (143 мг, 0,75 ммоль) в безводном ацетонитриле (15 мл) с последующим добавлением по каплям триметилсилилтрифторметансульфоната (0,18 мл, 1,0 ммоль, 1,33 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. (Реакция начинается с бледно-желтого цвета и через 4 ч превращается в прозрачный янтарный). По завершении добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь перемешивали в течение 10 мин. Неочищенный продукт затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали с помощью системы флэш-хроматографии Biotage, элюируя гексанами до 50% этилацетата в гексанах, с получением 1-этил-3-проп-1-ен-1-ил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (в виде смеси изомеров) в виде белого твердого вещества (400 мг, выход 77%).

Стадия 7.

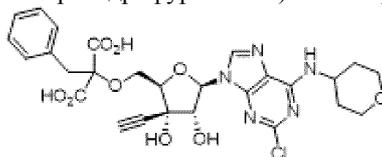
Раствор 1-этил-3-проп-1-ен-1-ил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (80 мг, 0,116 ммоль) в безводном диоксане (2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали с применением DIPEA (30 мкл, 0,174 ммоль, 1,5 экв.) и бензиламина (13 мкл, 0,116 ммоль, 1 экв.). После завершения добавления раствор нагревали до комнатной температуры, продолжая перемешивать в течение ночи (18 ч). Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью системы флэш-хроматографии Biotage, элюируя 50% этилацетатом в гексанах, с получением 1-этил-3-проп-1-ен-1-ил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (в виде смеси изомеров ~1:1) в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 85%).

Стадия 8.

Раствор 1-этил-3-проп-1-ен-1-ил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната с последней стадии (70 мг, 0,092 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали раствором LiOH (31 мг, 1,35 ммоль, 15 экв.; в 1 мл воды) и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор подкисляли с применением 2 N HCl до pH 3 и полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали, промывали холодной водой и сушили. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD=5:1) δ 7,98 (с, 1H), 7,25-6,84 (м, 10H), 5,85 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,17 (т, J=3,2 Гц, 1H), 3,88 (кд, J=10,3, 3,3 Гц, 2H), 3,36-3,16 (м, 2H), 2,49 (с, 1H). ВЭЖХ: 9,97 мин, 97,0%. ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>, 608,15; найдено 608,1.

Пример 60. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

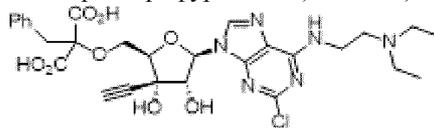


Пример 60

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли тетрагидро-2H-пиран-4-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,01 (дд,  $J=12,1, 7,2$  Гц, 3H), 5,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,25 (т,  $J=3,1$  Гц, 2H), 4,00-3,89 (м, 4H), 3,51 (тд,  $J=11,6, 2,2$  Гц, 2H), 3,42-3,330 (м, 2H), 2,52 (с, 1H), 1,94 (д,  $J=13,0$  Гц, 2H), 1,57 (тд,  $J=11,2, 3,5$  Гц, 2H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 602,16; найдено 602,5.

Пример 61. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-(диэтиламино)этил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

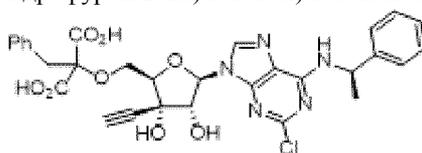


Пример 61

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли N1,N1-диэтилэтан-1,2-диамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,01 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,23-7,03 (м, 5H), 6,16 (с, 1H), 5,96 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,59 (т,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,13 (дд,  $J=6,7, 2,7$  Гц, 1H), 3,83-3,55 (м, 4H), 3,53 (с, 1H), 3,30-3,15 (м, 6H), 3,06-2,97 (м, 2H), 1,26-1,12 (м, 6H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_8$ , 617,20; найдено 617,5.

Пример 62. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((R)-1-фенилэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

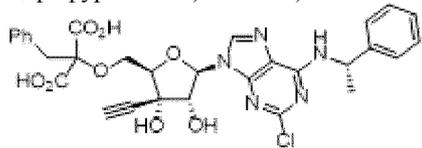


Пример 62

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (R)-1-фенилэтан-1-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,25 (с, 1H), 7,44-7,27 (м, 4H), 7,23-6,94 (м, 6H), 5,91 (дд,  $J=6,2, 1,7$  Гц, 1H), 5,46 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,58 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,25 (т,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,98-3,83 (м, 2H), 3,32 (дд,  $J=6,3, 1,7$  Гц, 2H), 2,48 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 1,59 (дд,  $J=6,9, 1,7$  Гц, 3H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 622,16; найдено 622,1.

Пример 63. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((S)-1-фенилэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

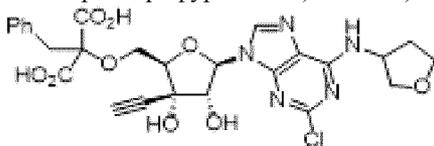


Пример 63

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-1-фенилэтан-1-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,11 (с, 1H), 7,40-7,28 (м, 4H), 7,23-6,93 (м, 6H), 5,90 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,52 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,35-4,22 (м, 1H), 3,99 (т,  $J=2,4$  Гц, 2H), 3,42-3,25 (м, 2H), 2,50 (с, 1H), 1,58 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 622,16; найдено 622,2.

Пример 64. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

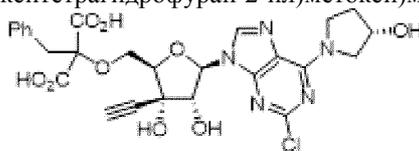


Пример 64

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли тетрагидрофуран-3-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,10 (с, 1H), 7,19-6,92 (м, 5H), 5,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,58 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,25 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 3,94 (тр,  $J=7,0, 4,0, 3,3$  Гц, 3H), 3,70 (дт,  $J=9,4, 3,6$  Гц, 2H), 3,43-3,24 (м, 2H), 2,52 (с, 1H), 2,29 (дк,  $J=13,2, 7,6$  Гц, 1H), 1,93 (с, 1H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 588,14; найдено 588,3.

Пример 65. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

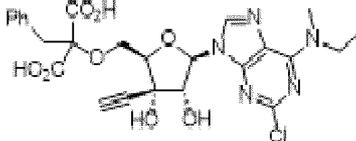


Пример 65

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-пирролидин-3-ол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,10 (с, 1H), 7,22-6,92 (м, 5H), 5,92 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 2H), 4,29 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 4,25-3,85 (м, 4H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,35-3,24 (м, 2H), 2,51 (с, 1H), 2,08-1,98 (м, 2H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 588,14; найдено 588,2.

Пример 66. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(этил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

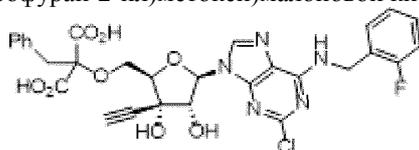


Пример 66

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли N-метилэтанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,24-7,02 (м, 5H), 5,92 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,46 (дд,  $J=4,8, 1,3$  Гц, 1H), 4,32 (дд,  $J=4,9, 3,2$  Гц, 1H), 4,05 (дд,  $J=8,5, 4,0$  Гц, 2H), 3,44-3,30 (м, 2H), 3,10-2,85 (м, 7H), 2,53 (с, 1H), 1,22 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 560,15; найдено 560,5.

Пример 67. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



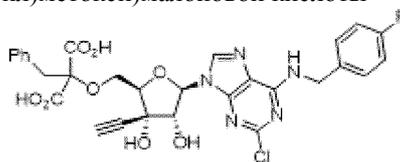
Пример 67

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (2-фторфенил)метанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,29 (с, 1H), 7,47-7,36 (м, 1H), 7,26-6,94 (м, 8H), 5,94 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,82-4,76 (м, 2H), 4,60 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,35-4,23 (м, 1H), 3,98-3,84 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 2H), 2,46 (с, 1H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_8$ , 626,14; найдено 626,7.

Пример 68

Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((4-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

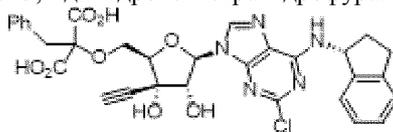


Пример 68

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (4-фторфенил)метанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,49 (с, 1H), 7,37 (дд,  $J=8,4, 5,3$  Гц, 2H), 7,24-6,89 (м, 7H), 5,97 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,63 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,7-4,28 (м, 1H), 4,06-3,87 (м, 2H), 3,46-3,26 (м, 2H), 2,54 (с, 1H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_8$ , 626,14; найдено 626,4.

Пример 69. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

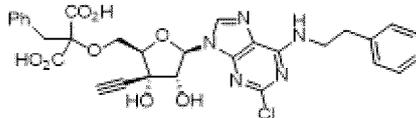


Пример 69

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,30 (с, 1H), 7,29-6,97 (м, 9H), 5,95 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 5,81 (т,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,59 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,25 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 3,94-3,73 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 2H), 3,07 (ддд,  $J=14,0, 8,7, 4,8$  Гц, 1H), 2,89 (дт,  $J=15,8, 7,7$  Гц, 1H), 2,69-2,58 (м, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,00 (дд,  $J=13,6, 7,1$  Гц, 1H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 634,16; найдено 634,8.

Пример 70. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-фенэтиламин-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

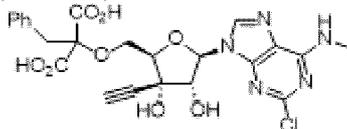


Пример 70

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли 2-фенилэтан-1-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,26-6,91 (м, 10H), 5,91 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,27 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 3,96 (т,  $J=4,0$  Гц, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,45-3,29 (м, 2H), 2,93 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,52 (с, 1H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 622,16; найдено 622,5.

Пример 71. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

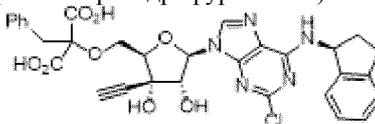


Пример 71

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли метиламин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,18 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,04 (дд,  $J=5,1, 1,9$  Гц, 3H), 5,99 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,99 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,30 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,11-4,01 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,98 (с, 1H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 532,12; найдено 532,1.

Пример 72. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

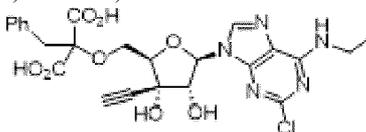


Пример 72

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,41-7,13 (м, 6H), 7,04 (т,  $J=3,5$  Гц, 3H), 6,01 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 5,88-5,76 (м, 1H), 4,99 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,32 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,06 (дд,  $J=5,5, 3,3$  Гц, 2H), 3,53-3,34 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,67 (дд,  $J=12,5, 4,2$  Гц, 1H), 2,02 (дд,  $J=12,8, 7,7$  Гц, 1H). ИЭР-МС (m/z):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ , 634,16; найдено 634,5.

Пример 73. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(этиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



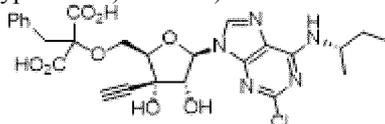
Пример 73

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за

исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли этиламин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (с, 1H), 7,40-7,19 (м, 2H), 7,04 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 3H), 5,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,97 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (т, J=3,3 Гц, 1H), 4,14-3,98 (м, 2H), 3,57 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,49-3,33 (м, 2H), 2,98 (с, 1H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>, 546,13; найдено 546,1.

Пример 74. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((S)-сек-бутиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

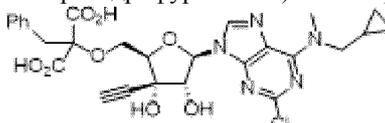


Пример 74

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-бутан-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (с, 1H), 7,32-7,15 (м, 2H), 7,14-6,98 (м, 3H), 5,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,97 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,31 (т, J=3,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,14-3,97 (м, 2H), 3,53-3,33 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 1,63 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,27 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>, 574,16; найдено 574,1.

Пример 75. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)-(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

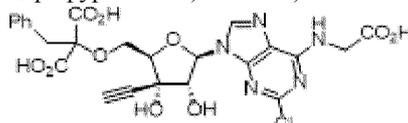


Пример 75

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли 1-циклопропил-N-метилметанамин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,36-7,18 (м, 2H), 7,03 (дд, J=5,2, 2,0 Гц, 3H), 6,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=4,1, 2,8 Гц, 1H), 4,07 (кд, J=10,2, 3,5 Гц, 2H), 3,52-3,31 (м, 7H), 2,98 (с, 1H), 1,20-1,12 (м, 1H), 0,54 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 2H), 0,45-0,30 (м, 2H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>, 586,16; найдено 586,9.

Пример 76. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((карбоксиметил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

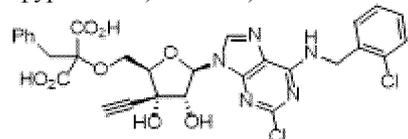


Пример 76

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли 2-амино-N,N-диметилацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (с, 1H), 7,38-7,14 (м, 2H), 7,12-6,98 (м, 3H), 6,11 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,30 (к, J=4,7, 4,0 Гц, 2H), 4,09-4,02 (м, 2H), 3,54-3,33 (м, 2H), 2,97 (с, 1H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>10</sub>, 574,11; найдено 574,1.

Пример 77. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

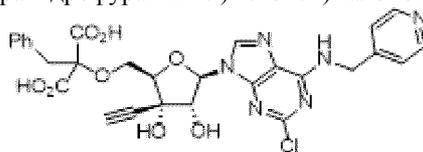


Пример 77

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (2-хлорфенил)метанамин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,28 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 7,00 (м, 3H), 5,99 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,82 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,98 (с, 1H). LC-MS: m/z=597 (M-CO<sub>2</sub>H); m/z=292 (фрагмент M-рибозы).

Пример 78. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((пиридин-4-илметил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



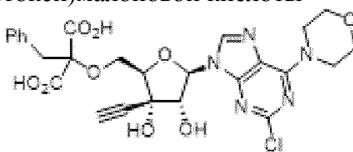
Пример 78

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли пиридин-4-илметанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,08 (уш. с, 1H), 8,73 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,06 (м, 3H), 5,82 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,93 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,87 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,27 (м, 2H). ВЭЖХ: Комнатная температура=5,74 мин, 97,7%. LC-MS:  $m/z=610$  (M+);  $m/z=261$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 79

Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

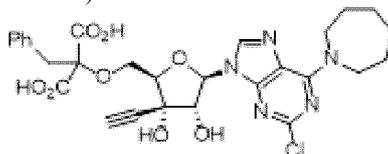


Пример 79

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли морфолин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,01 (м, 3H), 6,00 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,99 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,22 (м, 4H), 4,04 (м, 2H), 3,78 (м, 4H), 3,47 (м, 2H), 2,99 (с, 1H). ВЭЖХ: 8,16 мин, 98,2%. LC-MS:  $m/z=588$  (M+), 544 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=240$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 80. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(азепан-1-ил)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты

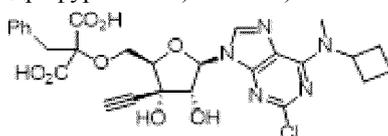


Пример 80

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли азепан.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,00 (м, 3H), 5,99 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,29 (м, 3H), 4,07 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 2,97 (с, 1H), 1,85 (м, 4H), 1,59 (м, 4H). ВЭЖХ: 9,67 мин, 98,1%. LC-MS:  $m/z=600$  (M+),  $m/z=556$  (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=252$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 81. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклобутил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

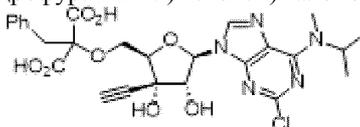


Пример 81

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли N-метил цикл обутанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 7,21 (дд,  $J=7,0, 2,6$  Гц, 2H), 6,99 (м, 3H), 5,99 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,74 (уш. с, 1H), 4,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,28 (дд,  $J=4,1, 2,8$  Гц, 1H), 4,06 (дд,  $J=10,2, 4,2$  Гц, 1H), 4,01 (дд,  $J=10,2, 2,9$  Гц, 1H), 3,45-3,31 (м, 5H), 2,96 (с, 1H), 2,35 (к,  $J=10,0$  Гц, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,87-1,63 (м, 2H); HPLC: 9,45 мин, 98,9%. LC-MS:  $m/z=587$  (M+H), 543 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=238$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 82. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

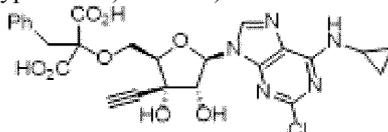


Пример 82

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли N-метилпропан-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,21 (дд,  $J=7,3, 2,2$  Гц, 2H), 7,03-6,94 (м, 3H), 5,98 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,97 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,28 (дд,  $J=4,0, 2,8$  Гц, 1H), 4,04 (кд,  $J=10,2, 3,5$  Гц, 2H), 3,45-3,31 (м, 6H), 2,96 (с, 1H), 1,25 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); HPLC: 9,08 мин, 99,9%. LC-MS:  $m/z=575$  (M+H), 531 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=226$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 83. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

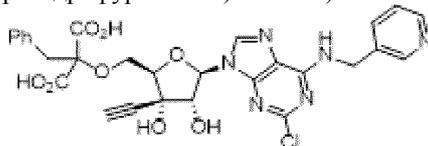


Пример 83

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли циклопропанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,23 (дд,  $J=6,7, 2,8$  Гц, 2H), 7,01 (м, 3H), 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,95 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,28 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,10-3,97 (м, 2H), 3,49-3,30 (м, 2H), 2,99 (м, 1H), 2,96 (с, 1H), 0,92-0,78 (м, 2H), 0,66-0,54 (м, 2H); HPLC: 7,83 мин, 99,1%. LC-MS:  $m/z=559$  (M+H).

Пример 84. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((пиридин-3-илметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

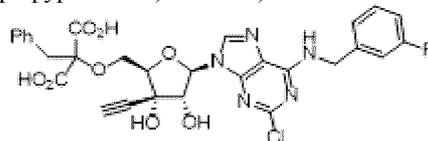


Пример 84

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли пиридин-3-илметанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,87 (с, 1H), 8,70 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,97 (дд,  $J=8,1, 5,7$  Гц, 1H), 7,21 (дд,  $J=6,5, 3,0$  Гц, 2H), 7,07-6,90 (м, 3H), 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,96 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,92 (м, 2H), 4,29 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 4,04 (кд,  $J=10,2, 3,4$  Гц, 2H), 3,38 (м, 2H), 2,97 (с, 1H); HPLC: 5,82 мин, 99,9%. LC-MS:  $m/z=261$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 85. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((3-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

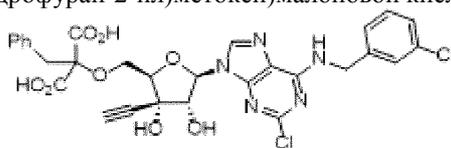


Пример 85

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (3-фторфенил)метанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,19 (с, 1H), 7,32 (тд,  $J=8,0, 5,9$  Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 3H), 7,12 (дд,  $J=9,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,06-6,78 (м, 4H), 5,98 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,94 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,74 (м, 2H), 4,29 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,03 (кд,  $J=10,3, 3,5$  Гц, 2H), 3,47-3,26 (м, 2H), 2,97 (с, 1H); HPLC: 9,04 мин, 99,5%. LC-MS:  $m/z=627$  (M+H), 583 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=278$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 86. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((3-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

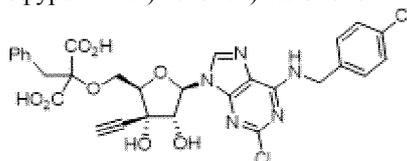


Пример 86

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (3-хлорфенил)метанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,18 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34-7,05 (м, 5H), 6,98 (м, 3H), 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,95 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,72 (м, 2H), 4,29 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,09-3,87 (м, 2H), 3,46-3,31 (м, 2H), 2,97 (с, 1H); HPLC: 9,45 мин, 98,3%. LC-MS:  $m/z=643$  (M+H), 598 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=294$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 87. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((4-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

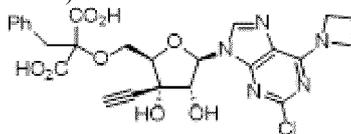


Пример 87

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (4-хлорфенил)метанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,31 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,21 (дд,  $J=6,8, 2,8$  Гц, 2H), 7,02-6,96 (м, 3H), 5,97 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,94 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,71 (м, 2H), 4,29 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,03 (кд,  $J=10,2, 3,4$  Гц, 2H), 3,46-3,30 (м, 2H), 2,96 (с, 1H); HPLC: 9,50 мин, 98,7%. LC-MS:  $m/z=643$  (M+H), 598 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=294$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 88. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(азетидин-1-ил)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты

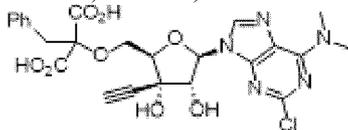


Пример 88

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли азетидин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,25 (с, 1H), 7,24-7,08 (м, 2H), 7,10-6,85 (м, 3H), 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,43 (м, 4H), 4,29 (дд,  $J=4,1, 2,8$  Гц, 1H), 4,07 (дд,  $J=10,2, 4,2$  Гц, 1H), 4,00 (дд,  $J=10,2, 2,9$  Гц, 1H), 3,42 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 3,34 (д,  $J=12,3$  Гц, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,51 (к,  $J=7,7$  Гц, 2H); HPLC: 7,58 мин, 99,5%. LC-MS:  $m/z=558$  (M+H), 554 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=210$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 89. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

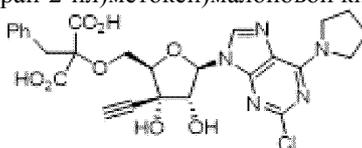


Пример 89

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли диметиламин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,22 (дд,  $J=7,5, 2,0$  Гц, 2H), 7,05-6,89 (м, 3H), 5,98 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,96 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,28 (дд,  $J=4,0, 2,9$  Гц, 1H), 4,04 (кд,  $J=10,2, 3,5$  Гц, 2H), 3,55-3,31 (м, 8H), 2,95 (с, 1H); HPLC: 8,16 мин, 99,9%. LC-MS:  $m/z=546$  (M+H), 502 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=198$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 90. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(пирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

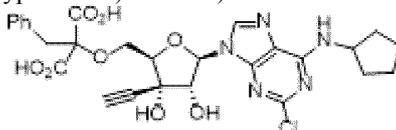


Пример 90

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли пирролидин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 7,21 (дд,  $J=7,3, 2,3$  Гц, 2H), 7,03-6,76 (м, 3H), 5,98 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,29 (дд,  $J=4,2, 2,8$  Гц, 1H), 4,15-3,86 (м, 4H), 3,66 (м, 2H), 3,41 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 3,34 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,02 (м, 4H); HPLC: 8,42 мин, 95,6%. LC-MS:  $m/z=573$  (M+H), 529 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=224$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 91. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

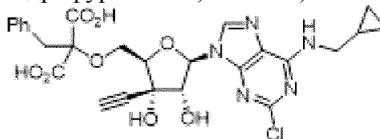


Пример 91

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли циклопентиламин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,23 (дд,  $J=6,7, 2,9$  Гц, 2H), 7,01 (м, 3H), 5,96 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,94 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,28 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,43 (д,  $J=14,9$  Гц, 1H), 3,34 (д,  $J=14,9$  Гц, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,19-1,98 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H); HPLC: 9,06 мин, 98,9%. LC-MS:  $m/z=587$  (M+H), 543 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=238$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 92. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

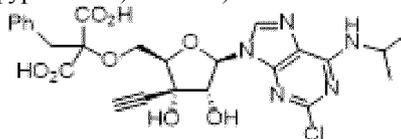


Пример 92

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли циклопропилметанамин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,18 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,12-6,68 (м, 3H), 5,92 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,58 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,28 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 3,98 (кд,  $J=10,3, 3,2$  Гц, 2H), 3,50-3,04 (м, 4H), 2,55 (с, 1H), 1,08 (м, 1H), 0,52 (м, 2H), 0,26 (м, 2H); HPLC: 8,52 мин, 97,7%. LC-MS:  $m/z=572$  (M+H), 528 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=224$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 93. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

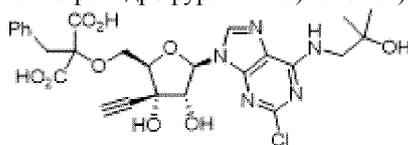


Пример 93

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли пропан-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,09-6,78 (м, 3H), 5,91 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,59 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,42 (д,  $J=14,8$  Гц, 1H), 3,35-3,22 (м, 3H), 2,56 (с, 1H), 1,24 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H); HPLC: 8,39 мин, 98,9%. LC-MS:  $m/z=560$  (M+H), 516 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=212$  (фрагмент М-рибозы).

Пример 94. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

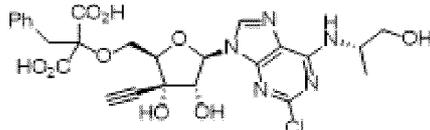


Пример 94

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли 1-амино-2-метилпропан-2-ол.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H) 7,24-7,22 (м, 2H) 7,03-7,01 (м, 3H) 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H) 4,95 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H) 4,28 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H) 4,05-4,03 (м, 2H) 3,72-3,69 (м, 2H) 3,48-3,31 (м, 2H) 2,97 (с, 1H) 1,24 (с, 6H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 589,98; найдено 588,4.

Пример 95. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

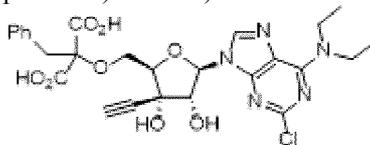


Пример 95

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-2-аминопропан-1-ол.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,18 (с, 1H) 7,24-7,22 (м, 2H) 7,03-7,01 (м, 3H) 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H) 4,93 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H) 4,42-4,35 (м, 1H) 4,32-4,26 (м, 1H) 4,04 (д,  $J=3,2$  Гц, 2H) 3,62-3,60 (м, 2H) 3,48-3,32 (м, 2H) 2,96 (с, 1H) 1,29 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 575,96; найдено 574,2.

Пример 96. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(диэтиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

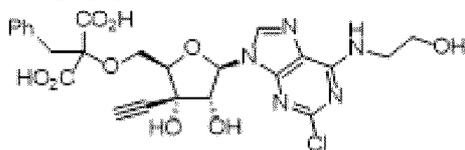


Пример 96

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли диэтиламин.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,15 (с, 1H) 7,23-7,20 (м, 2H) 7,00-6,98 (м, 3H) 5,98 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H) 4,97 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H) 4,29 (м, 1H) 4,15-3,83 (м, 6H) 3,43-3,33 (м, 2H) 2,96 (с, 1H) 1,24 (т,  $J=7,0$  Гц, 6H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 573,98; найдено 572,3.

Пример 97. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

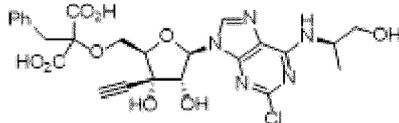


Пример 97

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли 2-аминоэтан-1-ол.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20 (с, 1H) 7,24-7,22 (м, 2H) 7,04-7,02 (м, 3H) 5,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H) 4,91 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H) 4,29 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H) 4,06-3,98 (м, 2H) 3,76-3,73 (м, 2H) 3,66-3,63 (м, 2H) 3,43-3,33 (м, 2H) 2,96 (с, 1H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9$ , 561,93; найдено 560,2.

Пример 98. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

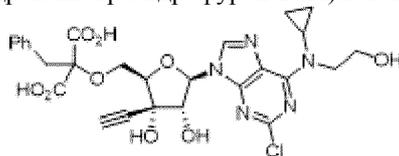


Пример 98

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (R)-2-аминопропан-1-ол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (с, 1H) 7,24-7,22 (м, 2H) 7,03-7,01 (м, 3H) 5,96 (д, J=7,4 Гц, 1H) 4,95 (д, J=7,4 Гц, 1H) 4,42-4,32 (м, 1H) 4,28 (т, J=3,3 Гц, 1H) 4,08-4,00 (м, 2H) 3,66-3,58 (м, 2H) 3,45-3,33 (м, 2H) 2,97 (с, 1H) 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>+</sup>рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>, 575,96; найдено 574,2.

Пример 99. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропил(2-гидроксиэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

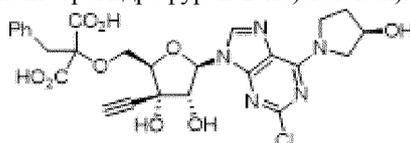


Пример 99

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли 2-(циклопропиламино)этан-1-ол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (с, 1H) 7,24-7,22 (м, 2H) 7,04-7,01 (м, 3H) 6,02 (д, J=7,4 Гц, 1H) 4,96 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,30-4,28 (м, 1H) 4,10-4,04 (м, 4H) 3,78 (т, J=5,9 Гц, 2H) 3,44-3,32 (м, 2H) 3,23-3,19 (м, 1H) 2,96 (с, 1H) 1,01-0,97 (м, 2H) 0,78-0,74 (м, 2H).

Пример 100. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

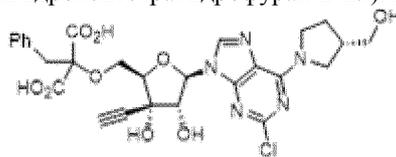


Пример 100

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (R)-пирролидин-3-ол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,06-6,96 (м, 3H), 6,01 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,56 (д, J=26,1 Гц, 1H), 4,33-4,31 (м, 1H), 4,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 3H), 3,78 (м, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 2,97 (с, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H).

Пример 101. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

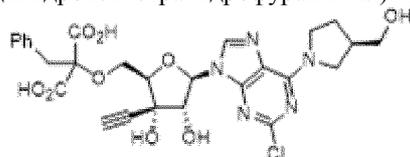


Пример 101

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-пирролидин-3-илметанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,01 (м, 3H), 6,16 (уш. с, 1H), 5,96 (уш. с, 1H), 5,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,82 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,18-4,08 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,20 (с, 4H), 3,13 (с, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,65 (м, 1H); HPLC: 7,22 мин, 97,7%.

Пример 102. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



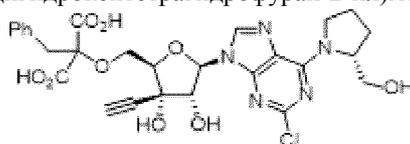
Пример 102

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (R)-пирролидин-3-илметанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,21-7,11 (м, 2H), 7,01 (м, 3H), 6,16 (уш. с, 1H), 5,96 (уш. с, 1H), 5,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,25-4,07 (м, 3H), 3,95 (м,

2H), 3,87-3,64 (м, 3H), 3,51 (м, 2H), 3,20 (с, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,66 (м, 1H); HPLC: Rt=7,20 мин, 97,0%.

Пример 103. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

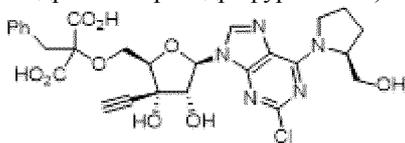


Пример 103

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (R)-пирролидин-2-илметанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (с, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,08-6,87 (м, 3H), 5,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,12-3,93 (м, 4H), 3,72 (м, 2H), 3,42 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,33 (д, J=15,0 Гц, 2H), 2,96 (с, 1H), 2,05 (м, 4H); HPLC: 7,73 мин, 98,2%; ИЭР-МС: m/z=254 (фрагмент М-рибозы).

Пример 104. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

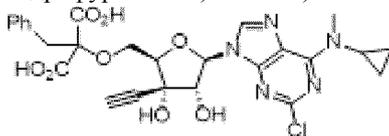


Пример 104

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли (S)-пирролидин-2-илметанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,07-6,88 (м, 3H), 5,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,98 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,29 (дд, J=4,0, 2,9 Гц, 1H), 4,07 (м, 2H), 4,05 (кд, J=10,2, 3,5 Гц, 2H), 3,77 (дд, J=11,0, 4,2 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=11,1, 6,5 Гц, 1H), 3,42 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,33 (д, J=15,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,07 (м, 4H); HPLC: 7,77 мин, 99,3%; ИЭР-МС: m/z=642 (M+ACN).

Пример 105. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропил(метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

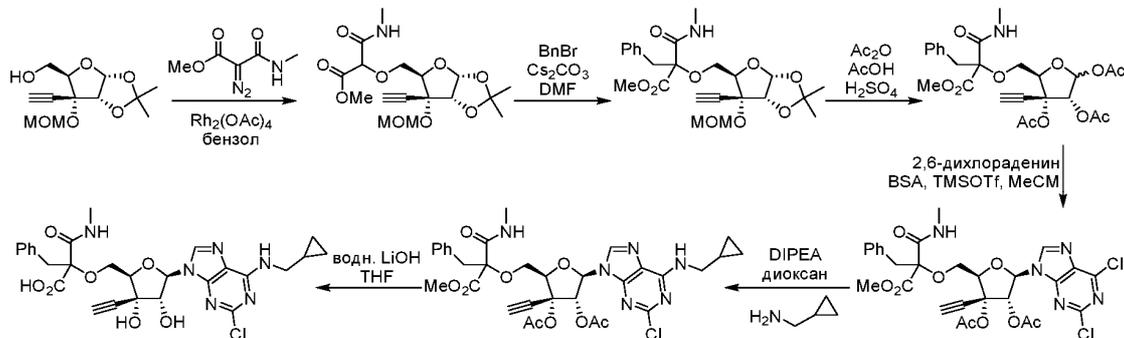


Пример 105

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7 вместо бензиламина применяли N-метилциклопропанамин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (с, 1H), 7,26-7,12 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 6,03 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,19-3,97 (м, 2H), 3,57-3,29 (м, 5H), 3,21 (м, 1H), 2,96 (с, 1H), 1,05-0,85 (м, 2H), 0,83-0,62 (м, 2H); HPLC: Rt=8,41 мин, 98,6%; ИЭР-МС: m/z=224 (фрагмент М-рибозы).

Пример 106. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(метиламино)-3-оксoproпановой кислоты



Пример 106

Стадия 1.

Перемешанный раствор [(3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметил-тетрагидро-2H-фуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метанола (480 мг, 1,87 ммоль) и метилового 2-диазо-2-

(метилкарбамоил)ацетата (440 мг, 2,8 ммоль), приготовленный согласно данным литературы: European Journal of Organic Chemistry, 2014 (24), 5302-5311), в безводном бензоле (20 мл) в атмосфере азота обрабатывали тетраацетатом родия (16 мг, 0,04 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Полученное масло растворяли в дихлорметане, загружали в колонку с силикагелем, элюируя 10-100% этилацетатом в гексане, с получением метил-2-{{(3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметил-тетрагидро-2H-фуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил}метокси}-2-(метилкарбамоил)ацетата (455 мг, выход 63%) в виде диастереоизомерной пары.

Стадия 2.

Раствор метил-2-{{(3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметил-тетрагидро-2H-фуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил}метокси}-2-(метилкарбамоил)ацетата (450 мг, 116 ммоль) и бензилбромид (0,97 мл, 8,13 ммоль) в безводном DMF (4 мл) обрабатывали карбонатом цезия (757 мг, 2,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой (10 мл), разбавляли диэтиловым эфиром (70 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над NaSO<sub>4</sub> и упаривали, получая желтое масло. Остаток очищали колонкой с силикагелем и элюировали 10-70% этилацетатом в гексане с получением диастереомерной смеси метил-2-бензил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3-(метиламино)-3-оксопропаноата (500 мг, выход 90%) в виде прозрачного масла.

Стадия 3.

В атмосфере азота охлаждаемый льдом перемешиваемый раствор метил-2-бензил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-(метоксиметокси)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3-(метиламино)-3-оксопропаноата (500 мг, 1,05 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) обрабатывали уксусным ангидридом (1 мл, 11,15 ммоль) и концентрированной серной кислотой (0,02, 0,35 ммоль). Реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (по 80 мл каждого). Органический раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаточное масло растворяли в дихлорметане и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением (3R,4R,5R)-5-(((2-бензил-1-метокси-3-(метиламино)-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата в виде смеси аномеров/диастереомеров.

Стадия 4.

Суспензию 2-6-дихлораденина (48 мг, 0,25 ммоль) и N,O-бис-(триметилсилил)ацетамида (0,08 мл, 0,32 ммоль) в безводном ацетонитриле (7 мл) обрабатывали вторым раствором (3R,4R,5R)-5-(((2-бензил-1-метокси-3-(метиламино)-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (130 мг, 0,25 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) с последующим добавлением по каплям триметилсилилтрифторметансульфоната (0,06 мл, 0,33 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (80 мл). После перемешивания в течение 5 мин раствор экстрагировали этилацетатом (3×80 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(((2-бензил-1-метокси-3-(метиламино)-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (135 мг, выход 83%) в виде пенистого твердого вещества (диастереомерная пара).

Стадия 5.

В атмосфере азота раствор (2R,3R,4R,5R)-2-(((2-бензил-1-метокси-3-(метиламино)-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (70 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали диизопропилэтиламино (0,03 мл, 0,16 ммоль) и циклопропиламино (0,01 мл, 0,13 ммоль) и нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(((2-бензил-1-метокси-3-(метиламино)-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (70 мг, выход 95%) в виде почти белого твердого вещества (диастереомерная пара).

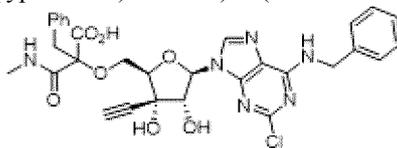
Стадия 6.

Раствор (2R,3R,4R,5R)-2-(((2-бензил-1-метокси-3-(метиламино)-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (70 мг, 0,10 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали LiOH (24 мг, 1,02 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH реакции доводили до 4-5, применяя холодную 2 N HCl. После осаждения суспензию перемешивали еще 10 мин. Твердое вещество собирали, промывали холодной водой и сушили с получением 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-

(метиламино)-3-оксопропановой кислоты (45 мг, выход 75%) в виде почти белого твердого вещества (диастереомерная пара).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,01 (с, 0,45H), 7,48 (с, 0,55H), 7,22-7,03 (м, 5H), 5,86 (дд,  $J=4,7, 3,0$  Гц, 1H), 4,43 (дд,  $J=8,5, 4,6$  Гц, 1H), 4,31-4,06 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,45-3,21 (м, 4H), 2,62 (д,  $J=40,9$  Гц, 1H), 2,46 (д,  $J=8,1$  Гц, 3H), 1,05 (дк,  $J=8,0, 3,7$  Гц, 1H), 0,51 (ддд,  $J=8,1, 4,0, 1,6$  Гц, 2H), 0,31-0,18 (м, 2H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_7$ , 585,18; найдено 585,9.

Пример 107. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(метиламино)-3-оксопропановой кислоты

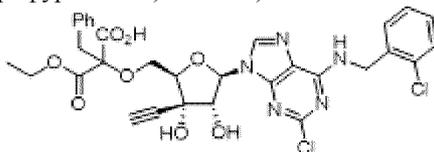


Пример 107

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 106, за исключением того, что на стадии 5 вместо циклопропиламина применяли бензиламин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$ )  $\delta$  8,03 (с, 0,46H), 7,52 (д,  $J=2,7$  Гц, 0,54H), 7,42-7,04 (м, 10H), 5,89 (т,  $J=4,3$  Гц, 1H), 4,73 (м, 2H), 4,44 (дд,  $J=6,0, 4,5$  Гц, 1H), 4,33-4,15 (м, 2H), 3,79 (дд,  $J=10,6, 4,5$  Гц, 1H), 3,45-3,27 (м, 2H), 2,62 (д,  $J=36,6$  Гц, 1H), 2,48 (д,  $J=13,2$  Гц, 3H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_7$ , 621,18; найдено 621,4.

Пример 108. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((2-хлорбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановой кислоты

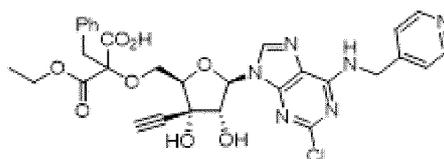


Пример 108

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 8 применяют только 5 эквивалентов гидроксида лития.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 6,99 (м, 3H), 5,97 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,96 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,82 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,97 (с, 1H), 1,29 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H). ВЭЖХ: 9,43 мин, 96,2%. LC-MS:  $m/z=642, 597$  (M-CO<sub>2</sub>H);  $m/z=292$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 109. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((пиридин-4-илметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этокси-3-оксопропановой кислоты

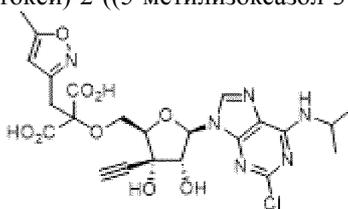


Пример 109

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 8 применяют только 5 эквивалентов гидроксида лития. Соединение выделяли в виде смеси диастереомеров ~ 2:1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) основного изомера:  $\delta$  8,73 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 8,15 (с, 0,61H), 7,98 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,06 (м, 3H), 6,00 (м, 1H), 5,00 (м, 2H), 4,10 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 3,12 (с, 0,80H), 1,17 (м, 3H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) минорного изомера:  $\delta$  8,73 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 8,31 (с, 0,32H), 7,98 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,06 (м, 3H), 6,00 (м, 1H), 5,00 (м, 2H), 4,10 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 3,01 (с, 0,41H), 1,17 (м, 3H). ВЭЖХ: 6,25 мин, 94,8%. LC-MS:  $m/z=638$  (M+), 594 (M-CO<sub>2</sub>H),  $m/z=259$  (фрагмент M-рибозы).

Пример 110. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)малоновой кислоты

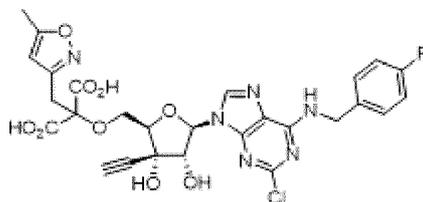


Пример 110

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что 3-(бромметил)-5-метилизоксазол применяли вместо бензилбромида на стадии 4, а пропан-2-амин применяли вместо бензиламина на стадии 7.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H) 5,99 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H) 5,95 (с, 1H) 5,07 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H) 4,41-4,38 (м, 1H) 4,31-4,29 (м, 1H) 4,07-4,05 (м, 1H) 3,99-3,88 (м, 1H) 3,50-3,38 (м, 2H) 2,95 (с, 1H) 2,05 (с, 3H) 1,27 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H). ИЭР-МС ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_9$ , 564,93; найдено 566,1.

Пример 111. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((4-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)малоновой кислоты

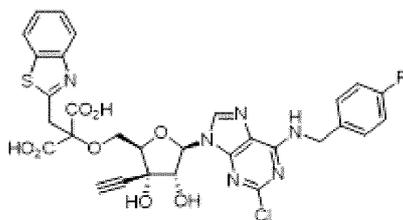


Пример 111

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что 3-(бромметил)-5-метилизоксазол применяли вместо бензилбромида на стадии 4, а (4-фторфенил)метанамин применяли вместо бензиламина на стадии 7.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,62-8,58 (уш. с, 1H) 7,41-7,38 (м, 2H) 7,07-7,01 (м, 2H) 6,01 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H) 5,96 (с, 1H) 5,09 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H) 4,82-4,71 (м, 2H) 4,31-4,29 (м, 1H) 4,06 (дд,  $J=10,0, 3,8$  Гц, 1H) 3,97 (дд,  $J=10,1, 3,1$  Гц, 1H) 3,44-3,32 (м, 2H) 3,18 (с, 3H) 2,96 (с, 1H).

Пример 112. Синтез 2-(бензо[d]тиазол-2-илметил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((4-фторбензил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

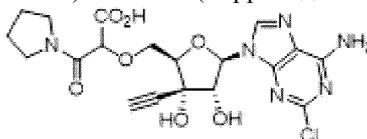


Пример 112

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что 2-(бромметил)бензо[d]тиазол применяли вместо бензилбромида на стадии 4, а (4-фторфенил)метанамин применяли вместо бензиламина на стадии 7.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,57-8,54 (уш. с, 1H) 7,74-7,70 (м, 2H) 7,45-7,41 (м, 2H) 7,23-7,20 (м, 1H) 7,12-7,16 (м, 1H) 7,09-7,04 (м, 2H) 5,94 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H) 5,15 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H) 4,77-4,72 (м, 2H) 4,35-4,32 (м, 1H) 4,20 (дд,  $J=10,1, 2,7$  Гц, 1H) 4,11 (дд,  $J=10,1, 3,1$  Гц, 1H) 3,99-3,86 (м, 2H) 2,77 (с, 1H).

Пример 113. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты



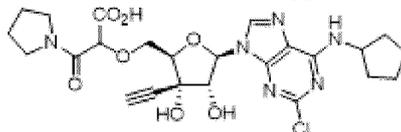
Пример 113

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 59, за исключением того, что этил 2-диазо-3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропаноат применяли вместо 1-этил-3-(проп-1-ен-1-ил)-2-

диазомалоната на стадии 3, а аммиак применяли вместо бензиламина на стадии 7. Продукт выделяли в виде 55/45 смеси диастереомеров.

Основной диастереомер <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,80 (с, 1H) 5,99 (д, J=7,4 МГц, 1H) 5,05 (д, J=7,4 МГц, 1H) 4,88 (с, 1H) 4,28-4,26 (м, 1H) 4,13 (дд, J=10,7, 2,5 Гц, 1H) 4,00 (дд, J=10,7, 3,9 Гц, 1H) 3,66-3,39 (м, 4H) 3,17 (с, 1H) 1,89-1,79 (м, 4H). Минорный диастереомер <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,89 (с, 1H) 6,03 (д, J=7,4 Гц, 1H) 5,05 (д, J=7,4 Гц, 1H) 4,86 (с, 1H) 4,28-4,26 (м, 1H) 3,90-3,86 (м, 2H) 3,66-3,39 (м, 4H) 3,16 (с, 1H) 1,89-1,79 (м, 4H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>-</sup> рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>, 480,86; найдено 479,1.

Пример 114. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты

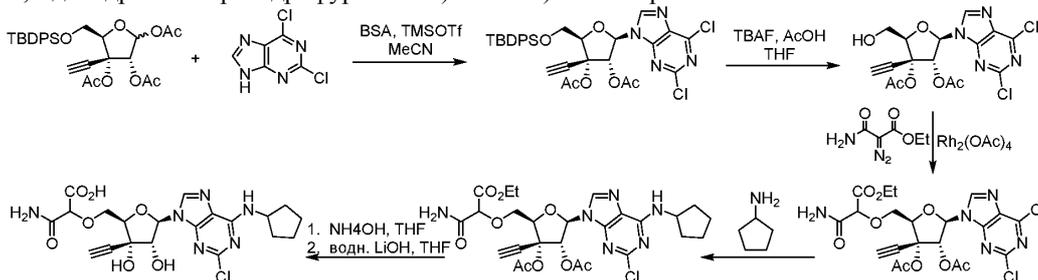


Пример 114

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 59, за исключением того, что этил 2-диазо-3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропаноат применяли вместо 1-этил-3-(проп-1-ен-1-ил)-2-дiazомалоната на стадии 3, а циклопентанамин применяли вместо бензиламина на стадии 7. Продукт выделяли в виде 55/45 смеси диастереомеров.

Основной диастереомер <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (с, 1H) 5,96 (д, J=7,4 Гц, 1H) 5,04 (д, J=7,4 Гц, 1H) 4,87 (с, 1H) 4,52-4,48 (м, 1H) 4,28-4,25 (м, 1H) 4,14 (д, J=10,5 Гц, 1H) 4,01 (дд, J=10,6, 5,2 Гц, 1H) 3,60-3,36 (м, 4H) 3,17 (с, 1H) 2,10-2,04 (м, 2H) 1,84-1,77 (м, 6H) 1,69-1,58 (м, 4H) Минорный диастереомер <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (с, 1H) 6,00 (д, J=7,4 Гц, 1H) 5,01 (д, J=7,4 Гц, 1H) 4,85 (с, 1H) 4,52-4,48 (м, 1H) 4,28-4,25 (м, 1H) 3,92-3,86 (м, 2H) 3,60-3,36 (м, 4H) 3,16 (с, 1H) 2,10-2,04 (м, 2H) 1,84-1,77 (м, 6H) 1,69-1,58 (м, 4H). ИЭР-МС (m/z): [M]<sup>-</sup> рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 548,98; найдено 547,3.

Пример 115. Синтез 3-амино-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-оксопропановой кислоты



Пример 115

#### Стадия 1.

В атмосфере азота брали суспензию 2,6-дихлораденина (2,91 г, 15,4 ммоль, 1,01 экв.) и N,O-бис-(триметилсилил)ацетамида (4,87 мл, 19,6 ммоль, 1,29 экв.) в безводном ацетонитриле (90 мл). Затем добавляли раствор (2R,3R,4R,5R)-2,4-бис-(ацетилокси)-5-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил}-4-этинилхосолан-3-илацетата (8,2 г, 15,22 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) с последующим добавлением по каплям триметилсилилтрифторметансульфоната (3,67 мл, 20,3 ммоль, 1,33 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. (Реакция начинается с бледно-желтого цвета и через 4 ч превращается в прозрачный янтарный). Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл) и смесь перемешивали в течение десяти минут. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), и объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане/этилацетате (~ 3 мл, 1:1), загружали на колонку с силикагелем (~ 300 см<sup>3</sup>) и элюировали 0-30% этилацетатом в гексане с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (8,2 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 2.

Раствор (2R,3R,4R,5R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,6 г, 2,4 ммоль) в безводном THF (25 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусной кислотой (0,192 мл, 3,36 ммоль, 1,4 экв.) 1 N раствором фторида тетрабутиламмония в THF (3,36 мл, 3,36 ммоль, 1,4 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 50% этилацетата в гексане с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (0,88 г, 86%) в виде белой пены.

## Стадия 3.

В атмосфере азота раствор ((2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (172 мг, 0,40 ммоль) и этил-3-(аминокси)-2-диазо-3-оксипропаноата (160 мг, 1,02 ммоль, 2,5 экв.) в безводном толуоле (3 мл) обрабатывали димером ацетата родия (II) (5 мг, 0,011 ммоль, 2,8 мол.%) и нагревали до 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25-75% этилацетат в дихлорметане) с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(((1-амино-3-этокси-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (101 мг, 45% в смеси диастереомеров ~ 85:15) в виде бесцветного стекла.

## Стадия 4.

В атмосфере азота раствор (2R,3R,4R,5R)-2-(((1-амино-3-этокси-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (157 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (2,5 мл) обрабатывали диизопропилэтиламино (0,100 мл, 0,61 ммоль, 2,2 экв.) и циклопентиламином (0,065 мл, 0,066 ммоль, 2,33 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R)-2-(((1-амино-3-этокси-1,3-диоксопропан-2-ил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата.

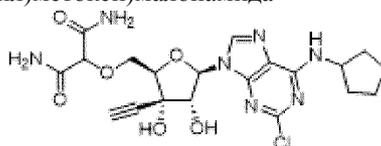
## Стадия 5.

Полученный остаток с предыдущей стадии перемешивали в гидроксиде аммония и этаноле (1:1/об:об, 10 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали, растворяли в THF (2,5 мл) и обрабатывали гидроксидом лития (23 мг, 0,96 ммоль, 3,4 экв.), растворенным в воде (2,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре, время от времени осторожно нагревая в течение ~ 3 ч, затем нейтрализовали 1 N HCl до pH ~ 6 и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в воде, очищали с помощью

ВЭЖХ с обращенной фазой и сушили лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 37% за 3 стадии) в виде объемного белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) основного изомера: δ 8,30 (с, 1H), 5,81 (м, 1H), 4,88 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,80 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,24 (м, 2H), 4,20 (уш. с, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,01 (с, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,49 (м, 6H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) минорного изомера: δ 8,39 (с, 1H), 5,81 (м, 1H), 4,88 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,80 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,24 (м, 2H), 4,20 (уш. с, 1H), 3,83 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,49 (м, 6H). ВЭЖХ: Rt=7,08 мин, 93,0%. ИЭР-МС для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> рассчитано 494,13, найдено 493,2 (M<sup>-</sup>); ИЭР-МС для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>5</sub> рассчитано 236,07, найдено 236,0 (фрагмент M-рибозы).

Пример 116. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоноамида

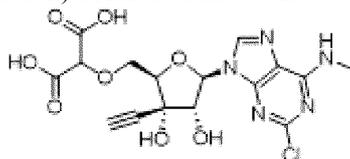


Пример 116

Указанное в заголовке соединение получали как второй продукт из стадии 5 синтеза по примеру 115. Соединение выделяли в виде объемного белого твердого вещества (8,5 мг, 6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (с, 0,5H), 8,31 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,38 (м, 1,5H), 7,21 (м, 1,5H), 7,05 (м, 0,5H), 6,87 (м, 0,5H), 6,20 (м, 1H), 6,02 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,68 (с, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,49 (м, 6H). ВЭЖХ: Rt=6,64 мин, 97,1%. ИЭР-МС для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> рассчитано 493,15, найдено 492,3 (M<sup>-</sup>); ИЭР-МС для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>5</sub> рассчитано 236,1, найдено 236,1 (фрагмент M-рибозы).

Пример 117. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



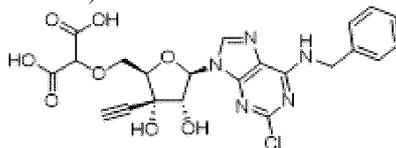
Пример 117

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 7, а стадию 4 исключали.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (с, 1H), 6,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,11 (с, 1H), 3,07 (с, 3H). ВЭЖХ: Rt=5,92 мин, 97,9%. ИЭР-МС для

$C_{16}H_{16}ClN_5O_8$  рассчитано 441,07, найдено 442,5 (M+); ИЭР-МС для  $C_6H_5ClN_5$  рассчитано 182,02, найдено 184,2 (фрагмент М-рибозы).

Пример 118. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты.

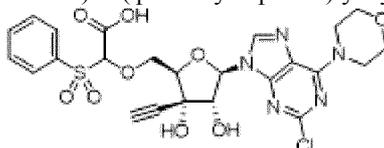


Пример 118

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что стадию 4 исключали.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,87 (с, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,02 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,76 (м, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,10 (с, 1H). ВЭЖХ:  $R_t=7,83$  мин, 98,2%. ИЭР-МС для  $C_{22}H_{20}ClN_5O_8$  рассчитано 517,10, найдено 516,7 (M-); ИЭР-МС для  $C_{12}H_9ClN_5$  рассчитано 258,05, найдено 258 (фрагмент М-рибозы).

Пример 119. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-морфолино-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фенилсульфонил)уксусной кислоты

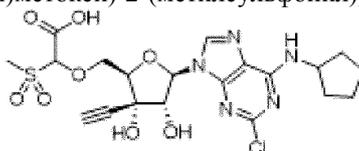


Пример 119

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 59, за исключением того, что этил-2-диазо-2-(фенилсульфонил)ацетат применяли вместо 1-этил 3-(проп-1-ен-1-ил)-2-диазомалоната на стадии 3. морфолин применяли вместо бензиламина на стадии 7, и стадию 4 исключали.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) основного изомера:  $\delta$  8,40 (с, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 5,50 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,80 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,16 (м, 4H), 3,98 (м, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,63 (с, 1H).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) минорного изомера:  $\delta$  8,41 (с, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 5,50 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,66 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,16 (м, 4H), 3,98 (м, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,61 (с, 1H). ВЭЖХ:  $R_t=7,83$  (минорный), 8,18 мин (основной), 99,6% (40:60). ИЭР-МС для  $C_{26}H_{26}ClN_5O_9$  рассчитано. 587,14, найдено 588 (M+); ИЭР-МС для  $C_{24}H_{24}ClN_5O_9S$  рассчитано. 593,10, найдено 592 (M-); ИЭР-МС для  $C_{23}H_{23}ClN_5O_7S$  рассчитано. 548,10, найдено 548 (M-CO<sub>2</sub>H); ИЭР-МС для  $C_9H_9ClN_5O$  рассчитано. 238,05, найдено 240 (фрагмент М-рибозы).

Пример 120. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(метилсульфонил)уксусной кислоты

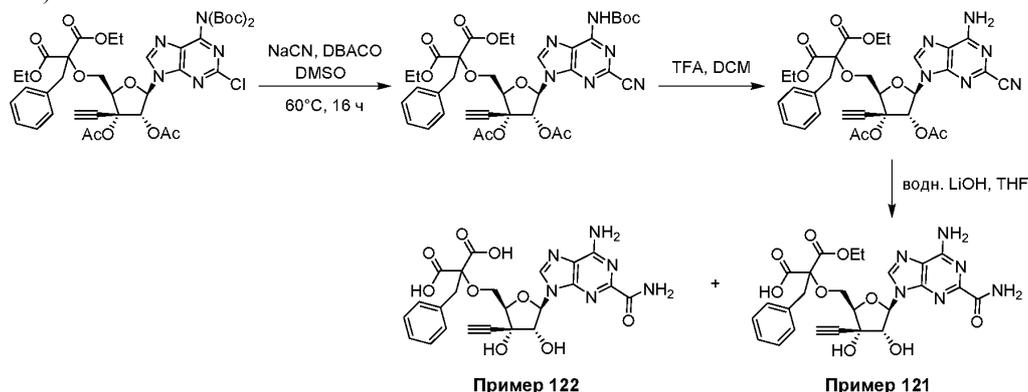


Пример 120

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 59, за исключением того, что этил-2-диазо-2-(метилсульфонил)ацетат применяли вместо 1-этил 3-(проп-1-ен-1-ил)-2-диазомалоната на стадии 3. циклопентанамин применяли вместо бензиламина на стадии 7, и стадию 4 исключали.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) основного изомера:  $\delta$  8,47 (с, 1H), 5,85 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,86 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,42 (м, 2H), 4,33 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,57 (м, 4H).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) минорного изомера:  $\delta$  8,39 (с, 1H), 5,83 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 4,68 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,42 (м, 2H), 4,33 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,57 (м, 4H). ВЭЖХ:  $R_t=8,02$  мин, 98,4%. ИЭР-МС для  $C_{20}H_{24}ClN_5O_8S$  рассчитано 529,10, найдено 530 (M+); ИЭР-МС для  $C_{10}H_{11}ClN_5$  рассчитано 236,07, найдено 238 (фрагмент М-рибозы).

Примеры 121 и 122. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-карбамоил-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензил-3-этокси-3-оксопропановой кислоты и 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-карбамоил-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Стадия 1.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,00 г, 1,17 ммоль, 1 экв.) в DMSO (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (128 мкл, 1,17 ммоль, 1 экв.) и NaCN (114,20 мг, 2,33 ммоль, 2 экв.). Раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 30-70% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циано-9H-пурин-9-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (312 мг, выход 40%) в виде желтой камеди.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циано-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (50 мг, 75,23 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1,7 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед обработкой насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали с применением этилацетата (3×3 мл). Объединенный органический слой упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-циано-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалонат (45 мг) в виде желтой камеди.

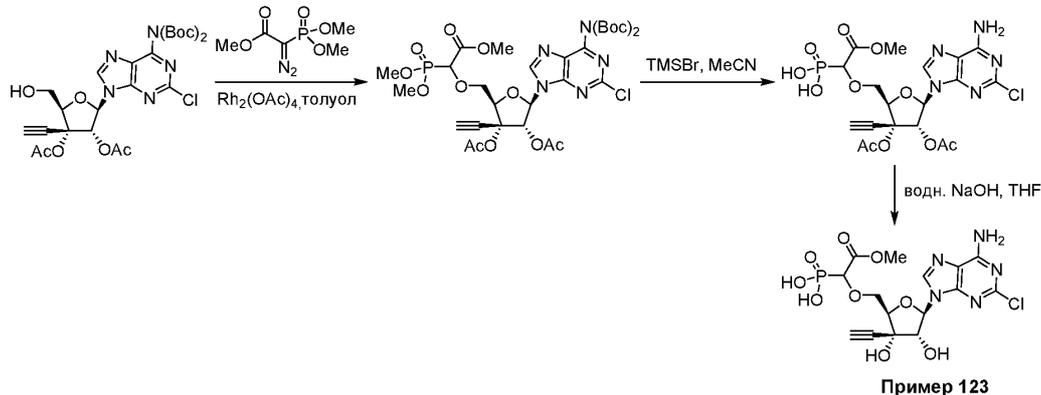
Стадия 3.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-циано-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоната (65 мг, 115,14 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл), добавляли 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]-пиримидин (TBD) (1 М водн., 461 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч перед упариванием. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, и фракции сушили лиофилизацией, получая 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-карбамоил-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензил-3-этокси-3-оксопропановую кислоту (пример 121) (4,1 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества и 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-карбамоил-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновую кислоту (пример 122) (2,2 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества.

Пример 121. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,19~8,39 (м, 1H) 7,26 (уш. д, J=5,88 Гц, 2H) 7,03-7,12 (м, 3H) 6,20 (дд, J=9,69, 7,19 Гц, 1H) 4,91-4,97 (м, 1H) 4,29 (уш. с, 1H) 3,98-4,24 (м, 4H) 3,41-3,53 (м, 1H) 3,31-3,40 (м, 1H) 2,97-3,08 (м, 1H) 1,18 (к, J=7,25 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 555,1.

Пример 122. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,504 (с, 1H) 7,16-7,28 (м, 2H) 7,07 (уш. с, 3H) 6,20 (д, J=5,88 Гц, 1H) 4,92-4,99 (м, 1H) 4,37 (уш. с, 1H) 3,97 (уш. д, J=3,63 Гц, 2H) 3,32-3,48 (м, 2H) 3,01 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 527,0.

Пример 123. Синтез (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-метокси-2-оксоэтил)фосфоновой кислоты



Стадия 1.

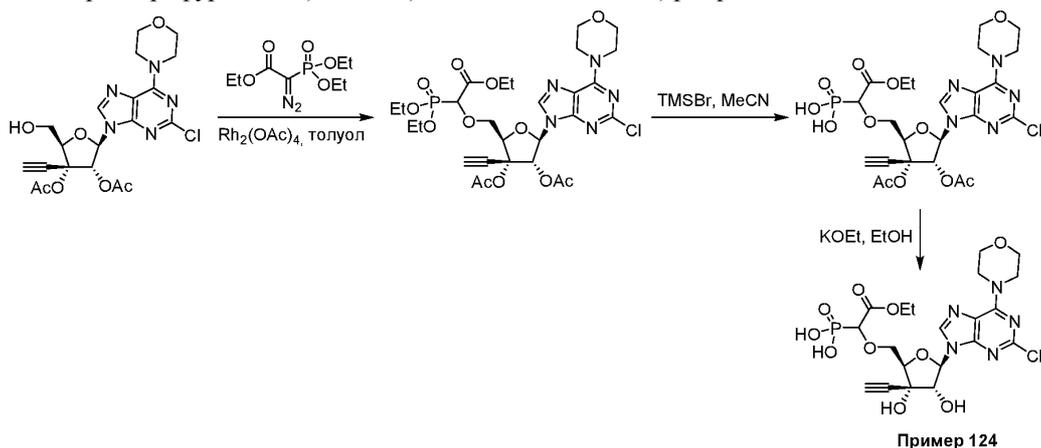
Смесь (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (565 мг, 0,926 ммоль, 1,0 экв.) и метил 2-диазо-2-(диметоксифосфорил)ацетата (247 мг, 1,20 ммоль, 1,3 экв.) дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом, и полученное масло повторно растворяли в толуоле (5,7 мл). Реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере аргона и оснащали конденсатором с обратным холодильником с рубашкой. Добавляли ацетат родия (II) (0,185 ммоль, 82 мг, 0,2 экв.), и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 9 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь упаривали, и полученное масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)ацетамидо)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((1-(диметоксифосфорил)-2-метокси-2-оксоэтокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата.

Стадии 2, 3.

Удаление защитных групп продукта на предыдущей стадии выполняли в соответствии с процедурой, описанной для стадии 4 в примере 121. Водн. раствор NaOH применяли вместо KOEt, который приводит к образованию карбоновой кислоты. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде белого твердого вещества с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,08 (с, 1H), 6,06 (уш. с, 1H), 5,06-5,08 (д, J=5 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,90-4,10 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,98 (уш. с, 2H), 3,13 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 478,2.

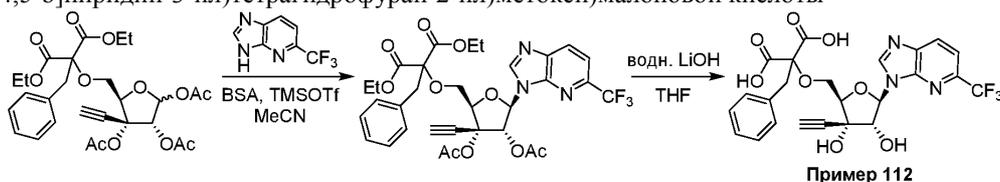
Пример 124. Синтез (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этокси-2-оксоэтил)фосфоновой кислоты



(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-этокси-2-оксоэтил)фосфоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному в примере 59, за исключением того, что на стадии 3 вместо 2-диазомалоната применяли этил 2-диазо-2-(диэтоксифосфорил)ацетат, а на стадии 7 вместо бензиламина применяли морфолин, при этом стадию 4 исключали. Соединение выделяли в виде смеси диастереомеров 1:1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) основного изомера: δ 8,59 (с, 1H), 5,90 (м, 1H) 5,00 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,05 (м, 4H), 3,99 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,75 (м, 4H), 3,01 (с, 1H) 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) минорного изомера: δ 8,48 (с, 1H), 5,88 (м, 1H), 4,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,05 (м, 4H), 3,99 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,75 (м, 4H), 3,01 (с, 1H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H). ВЭЖХ: минорный изомер=6,63 мин; основной изомер=6,65 мин, 98,6%. LC-MS: m/z=562 (M+); m/z=240 (фрагмент М-рибозы).

Пример 125. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-3-этинил-3,4-дигидрокси-5-(5-(трифторметил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты

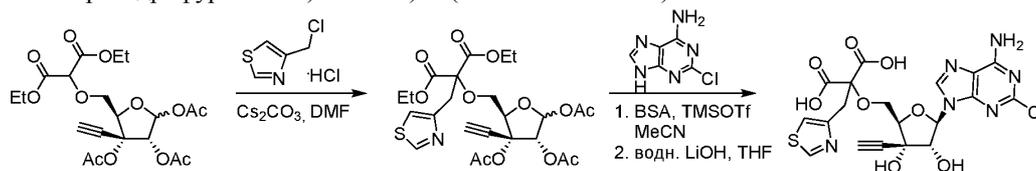


Пример 112

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя 6-амино-2-хлоруреденин на 5-(трифторметил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,82 (уш. с, 1H), 8,23 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 3H), 6,32 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 5,10 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,37-4,36 (м, 1H), 4,08 (д,  $J=3$  Гц, 2H), 3,42 (дд,  $J=15, 28$  Гц, 2H), 2,98 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 535,2$ .

Пример 126. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-илметил)малоновой кислоты

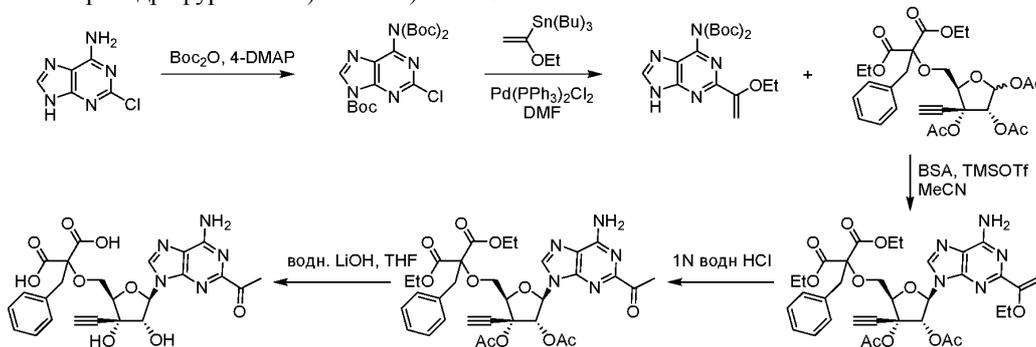


Пример 126

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид на 4-(хлорметил)тиазол, получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,76 (уш. с, 1H), 8,57 (уш. с, 1H), 7,36 (уш. с, 1H), 6,00 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,35 (уш. с, 1H), 4,08-4,04 (м, 2H), 3,66-3,64 (м, 2H), 2,98 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 524,9$ .

Пример 127. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-ацетил-6-амино-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 127

Стадия 1.

К суспензии 6-амино-2-хлораденина (3,0 г, 17,69 ммоль, 1 экв.) в DCM (60 мл) добавляли 4-DMAP (2,16 г, 17,69 ммоль, 1 экв.), TEA (21,48 г, 212,30 ммоль, 29,55 мл, 12 экв.) и  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (30,89 г, 141,53 ммоль, 8 экв.). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 18 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили с применением  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% EtOAc в петролейном эфире) с образованием трет-бутил 6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-карбоксилата (904 мг, выход 11%) в виде желтой камеди.

Стадия 2.

К раствору трет-бутил-6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-карбоксилата (900 мг, 1,92 ммоль, 1 экв.) в DMF (12 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (134,43 мг, 191,52 мкмоль, 0,1 экв.) и трибутил(1-этоксивинил) станнан (832 мкл, 2,46 ммоль, 1,29 экв.) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Суспензию перемешивали при 95°C в течение 3 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором KF (8 мл) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 8$  мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (15 мл), сушили с применением  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии (силикагель, 30-70% EtOAc в петролейном эфире) с образованием трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)амино-(2-(1-этоксивинил)-9Н-пурин-6-ил)карбоксимата (256 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 3.

К раствору продукта, полученного в последней стадии (60 мг, 109,38 мкмоль, 1 экв.), и диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (53,22 мг, 131,26 мкмоль, 1,2 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли BSA (65 мкл, 262,52 мкмоль, 2,4 экв.). Раствор перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 25°C, после чего по добавляли TMSOTf (24 мкл, 131,26 мкмоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 1 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×5 мл). Объединенный органический слой упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(1-этоксивинил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (42 мг, выход 55%) в виде бесцветной камеди.

## Стадия 4.

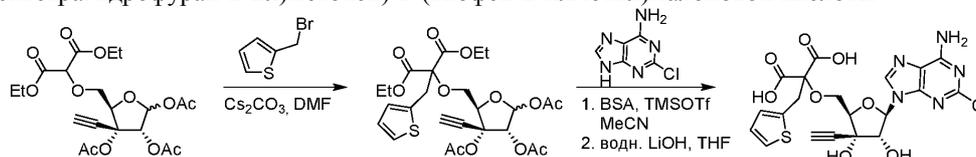
К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(1-этоксивинил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (40 мг, 57,66 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,5 мл) добавляли 1 М водн. HCl. (0,5 мл, 8,67 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 21 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-ацетил-6-амино-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (40 мг) в виде светло-желтой камеди.

## Стадия 5.

К раствору неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-ацетил-6-амино-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (30 мг, 45,07 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли 1 М водн. LiOH (901 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч, затем подкисляли с применением 1 N водн. раствора HCl до pH 6 и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и фракцию сушили посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,43 (уш. с, 1H), 7,14-6,98 (м, 5H), 6,06 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,89 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,30-3,21 (м, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,61 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 526,0.

Пример 128. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиофен-2-илметил)малоновой кислоты

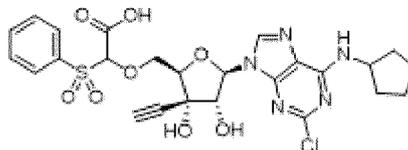


Пример 128

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид на 2-(бромметил)тиофен, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,37 (уш. с, 1H), 7,10 (д, J=5 Гц, 1H), 6,93-6,72 (м, 2H), 6,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,23 (уш. с, 1H), 4,06 (уш. с, 2H), 3,62-3,58 (м, 2H), 2,94 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 523,9.

Пример 129. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(фенилсульфонил)уксусной кислоты

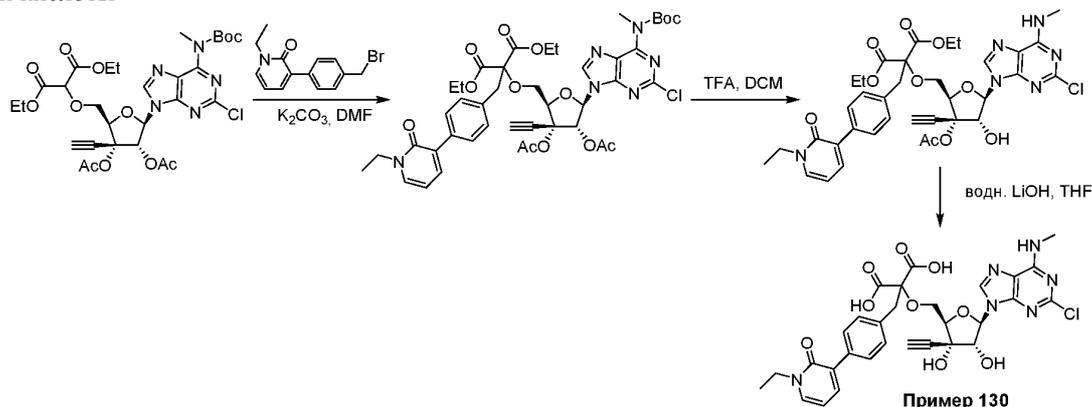


Пример 129

Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 59, за исключением того, что этил-2-диазо-2-(фенилсульфонил)ацетат применяли вместо 1-этил 3-(проп-1-ен-1-ил)-2-диазомалоната на стадии 3. циклопентанамин применяли вместо бензиламина на стадии 7, и стадию 4 исключали.

ЖХ/МС [M+H]=592,0.

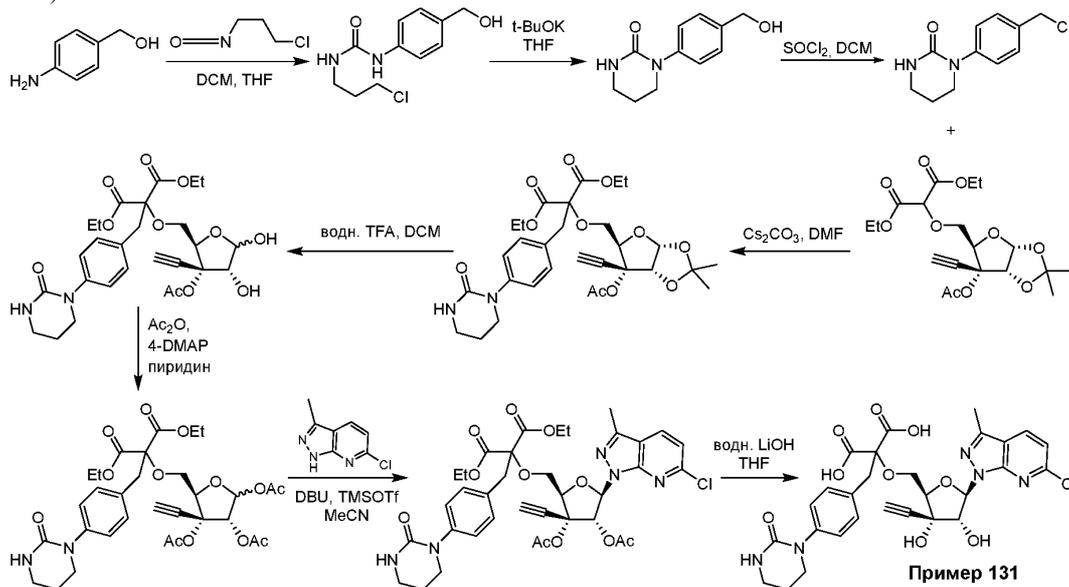
Пример 130. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 20 выше, но с заменяя диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат, получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,04 (с, 1H), 7,58 (дд, J=6,7, 1,9 Гц, 1H), 7,27-7,38 (м, 5H), 6,35 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J=2,6 Гц, 1H), 3,96-4,13 (м, 4H), 3,38-3,57 (м, 2H), 3,05 (с, 1H) 2,99 (м, 3H), 1,32 (т, J=7,3 Гц, 3H); ЖХ/МС[M+H] = 653,1.

Пример 131. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Стадия 1.

К раствору (4-аминофенил)метанола (27,65 г, 224,44 ммоль, 1 экв.) в смеси безводного DCM (100 мл) и безводного THF (50 мл), выдержанных при 25°C, по каплям добавляли 1-хлор-3-изоцианатопропан (26,83 г, 224,44 ммоль, 1 экв.). Реакционная смесь становилась слегка экзотермической и приобретала желтый цвет, поскольку в течение 15 мин образовывался осадок. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем добавляли гексаны (50 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин, после чего твердый продукт собирали фильтрованием, промывая смесь DCM и гексанов (5:1=об.:об.). После сушки получали 1-(3-хлорпропил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевину (38,45 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2.

К раствору 1-(3-хлорпропил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевины (30,00 г, 123,6 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл) при 25°C по каплям добавляли раствор 1 М t-BuOK в THF (247,2 мл, 247,2 ммоль, 2,0 экв.) при интенсивном перемешивании механической мешалкой. Полученную гетерогенную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч, затем охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 5-6 с применением 2 N водн. HCl. Затем летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное твердое

вещество помещали в MeOH (75 мл) и упаривали. Полученную твердую смесь промывали раствором 7% MeOH в DCM (220 мл) при слабом нагревании и твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество снова промывали 7% MeOH в DCM (150 мл) и фильтровали. Объединенные фильтраты промывной жидкости упаривали с получением желаемого неочищенного 1-(4-(гидроксиметил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она в виде желтоватого твердого вещества (27,68 г).

Стадия 3.

К суспензии неочищенного 1-(4-(гидроксиметил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (15,00 г, 72,74 ммоль, 1 экв.) в DCM (250 мл) добавляли раствор тионилхлорида (10,61 мл, 145,48 ммоль, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч, затем разбавляли EtOAc (250 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили, получая неочищенный 1-(4-(хлорметил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он (15,00 г).

Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (7,04 г, 16,99 ммоль, 1 экв.) в DMF (70 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,07 г, 33,98 ммоль, 2 экв.) и неочищенный 1-(4-(хлорметил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он (5,09 г, 25,49 ммоль, 1,5 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (10-40% ацетон в DCM) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (9,62 г, выход 94%) в виде твердого вещества.

Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (17,31 г, 28,72 ммоль, 1 экв.) в DCM (90 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (18 мл) и TFA (90 мл, 1,22 моль, 42 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (2×50 мл) при пониженном давлении с образованием неочищенного продукта диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (17,23 г, неочищенный) в DCM (170 мл) добавляли 4-DMAP (374 мг, 3,06 ммоль, 0,1 экв.), Ac<sub>2</sub>O (17,21 мл, 183,77 ммоль, 6 экв.) и пиридин (19,78 мл, 245,02 ммоль, 8 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc (200 мл), промывали 1 N водн. HCl (150 мл) и 10% водн. Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (150 мл), насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (19,24 г) в виде пены, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7.

К суспензии неочищенного диэтил-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (450 мг, 0,70 ммоль, 1 экв.) и 6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (128 мг, 0,77 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (4 мл) добавляли DBU (315 мкл, 2,09 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин с последующим добавлением по каплям раствора TMSOTf (566 мкл, 3,13 ммоль, 4,5 экв.) в MeCN (2 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего ему давали остыть до 25°C и доводили pH до 9 насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали с применением этилацетата (2×40 мл). Объединенный органический слой сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (0-10% MeOH в DCM) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (255 мг, выход 49%) в виде желтой камеди.

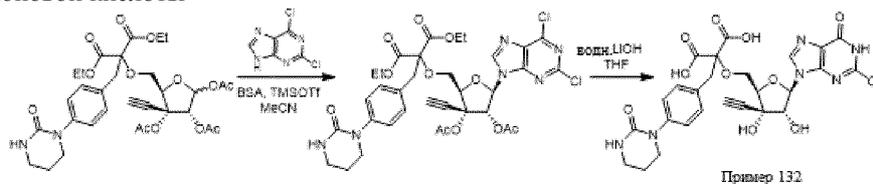
Стадия 8.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (296 мг, 392 мкмоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли водн. раствор LiOH (2 M, 1,96 мл, 10 экв.). Раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. К водному слою добавляли 1 N HCl, чтобы довести pH до 5-6. Смесь упаривали с получением неочищенного

продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 25%-45%, 10 мин). Продукт выделяли лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (32 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 8,27 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,28 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,53 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,53 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 6,13 (д, J=7,53 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,98 (д, J=7,53 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=8,41, 2,64 Гц, 1H), 3,93-3,99 (м, 1H), 3,84-3,91 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,42-3,52 (т, J=5,60 Гц, 2H), 3,17-3,23 (м, 2H), 3,05-3,16 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,90 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 614,3.

Пример 132. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Стадия 1.

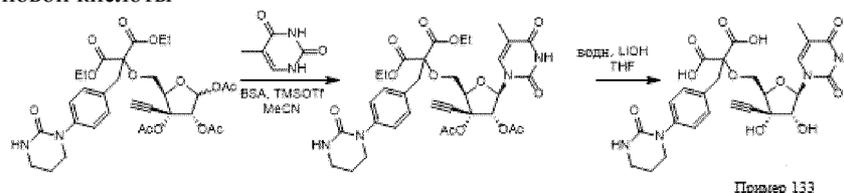
К раствору 2,6-дихлор-9H-пурина (379,97 мг, 2,01 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли BSA (956 мкл, 3,87 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, а затем снова охлаждали до 25°C. К этой смеси добавляли диэтил-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (1 г) в MeCN (5 мл) и TMSOTf (419 мкл, 2,32 ммоль) при 25°C и дополнительно перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Реакционной смеси давали остыть до 25°C, затем гасили насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-10% MeOH в DCM) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ди-ацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (365 мг) в виде пены.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ди-ацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (180 мг) в THF (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (97,39 мг, 2,32 ммоль, 10 экв.) в H<sub>2</sub>O (1 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч перед удалением летучих органических соединений при пониженном давлении. Водную фазу подкисляли до pH 5-6 с помощью 1 N водн. HCl и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 13% -33%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (15 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,62 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,31 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,31 Гц, 2H), 6,32 (д, J=6,48 Гц, 1H), 4,61 (д, J=6,48 Гц, 1H), 4,28-4,34 (м, 1H), 3,92-4,04 (м, 2H), 3,55-3,66 (м, 2H), 3,33-3,40 (м, 4H), 3,02 (с, 1H), 1,99-2,06 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 617,2.

Пример 133. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-3-этинил-3,4-дигидрокси-5-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Стадия 1.

К смеси 5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 мг, 792,94 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли BSA (490 мкл, 1,98 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 0°C, а затем добавляли раствор диэтил-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (385 мг) в MeCN (2 мл) и добавляли по каплям TMSOTf (430 мкл, 2,38 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 5 ч, затем ей давали остыть до 25°C и гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над

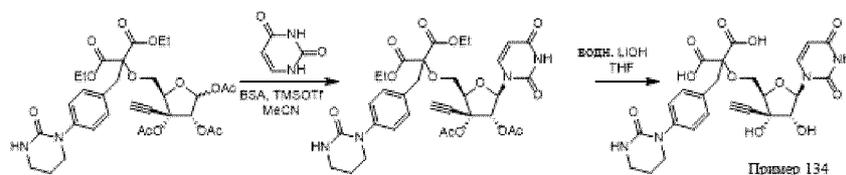
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-5% MeOH в DCM) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-3-этинил-5-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (208 мг, выход 37%) в виде твердого вещества.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-3-этинил-5-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (200 мг, 280,62 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (58,88 мг, 1,40 ммоль, 5 экв.) в H<sub>2</sub>O (1 мл) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч перед удалением летучих органических соединений при пониженном давлении. Водную фазу подкисляли до pH 5-6 с помощью 1 N водн. HCl и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 13%-33%, 10 мин) и затем сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-3-этинил-3,4-дигидрокси-5-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (49 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 7,83 (д, J=0,75 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,28 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,28 Гц, 2H), 6,06 (д, J=7,78 Гц, 1H), 4,44 (д, J=7,78 Гц, 1H), 4,16 (т, J=2,26 Гц, 1H), 3,92-4,05 (м, 2H), 3,47-3,65 (м, 3H), 3,33-3,41 (м, 3H), 2,98 (с, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,62 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 573,1.

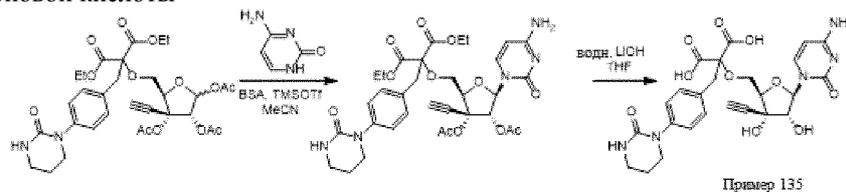
Пример 134. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 133 выше, но заменяя тимин на урацил, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,01 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,17 (т, J=2,4 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=18,8, 2,5 Гц, 2H), 3,55-3,66 (м, 2H), 3,44-3,52 (м, 1H), 3,33-3,38 (м, 3H), 3,01 (с, 1H), 1,99-2,10 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 559,1.

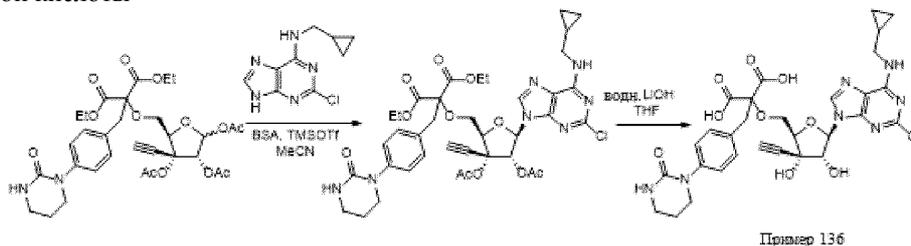
Пример 135. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 133 выше, но заменяя тимин на цитозин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 7,92-8,05 (м, 1H), 7,76-7,92 (уш. с, 1H), 7,45-7,62 (с, 1H), 7,03-7,19 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,91-5,99 (м, 1H), 5,87 (д, J=6,80 Гц, 1H), 5,80 (д, J=6,00 Гц, 1H), 5,57 (д, J=7,20 Гц, 1H), 4,13 (т, J=6,80 Гц, 1H), 4,02-4,08 (м, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,50-3,57 (м, 2H), 3,22 (с, 1H), 3,19-3,22 (м, 3H), 1,82-1,99 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 558,3.

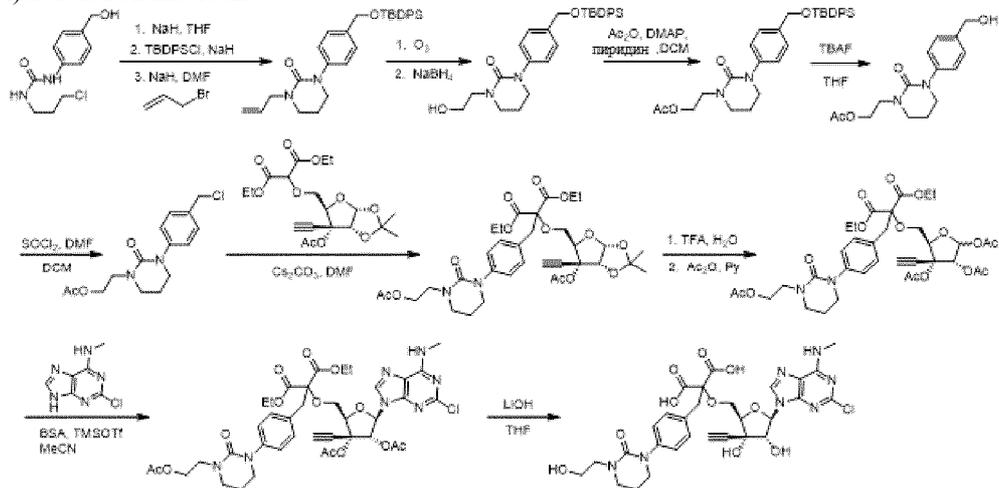
Пример 136. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 133 выше, но заменяя тимин на 2-хлор-N-(циклопропилметил)-9Н-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,22 (с, 1H), 7,28 (уш. д, J=8,03 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,28 Гц, 2H), 5,97 (д, J=7,28 Гц, 1H), 4,72-4,77 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 3,34-3,52 (м, 8H), 3,05 (с, 1H), 1,92-2,02 (м, 2H), 1,11-1,20 (м, 1H), 0,51-0,59 (м, 2H), 0,34 (к, J=4,85 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 670,1.

Пример 137. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 137

#### Стадия 1.

К раствору соединения 1-(3-хлорпропил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевины (5 г, 20,60 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) при 0°C добавляли NaH (9,89 г, 247,22 ммоль, 60% в минеральном масле, 12 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, затем добавляли TBDPSCl (6,80 г, 24,72 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали еще 1,5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли аллилбромид (9,97 г, 82,41 ммоль, 4 экв.) и перемешивали еще в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), и полученную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Нечистый остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем и элюировали с применением EtOAc в петролейном эфире (0-30%) с получением 1-аллил-3-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (6 г, выход 60%) в виде масла.

#### Стадия 2.

К раствору соединения 1-аллил-3-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (6 г, 12,38 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH (60 мл) и DCM (30 мл) при -78°C, вводили озон (15 фунтов на квадратный дюйм) до тех пор, пока синий цвет раствора не сохранялся в течение 20 мин. Избыток озона удаляли барботированием газообразного азота в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли NaBH<sub>4</sub> (937 мг, 24,76 ммоль, 2 экв.), смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 15 ч при 25°C. Смесь выливали в 1 N водн. HCl (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали с получением неочищенного 1-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (6,6 г) в виде масла, которое применяли на следующей стадии.

#### Стадия 3.

К смеси неочищенного 1-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (12,38 ммоль, 1 экв.) в DCM (40 мл) и пиридине (3,00 мл, 37,14 ммоль, 3 экв.) при 25°C добавляли Ac<sub>2</sub>O (2,32 мл, 24,76 ммоль, 2 экв.) и 4-DMAP (151 мг, 1,24 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем гасили H<sub>2</sub>O (60 мл). Смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного 2-(3-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этилацетата, который непосредственно применяли на следующей стадии.

#### Стадия 4.

К раствору неочищенного 2-(3-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этилацетата (6,57 г, 12,38 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляли 1 M раствор TBAF в THF (18,57 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч перед добавлением H<sub>2</sub>O (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (4×100 мл). Объ-

диненный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Водную фазу дополнительно экстрагировали с применением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали для получения большего количества продукта. Обе партии неочищенного продукта объединяли и подвергали дальнейшей очистке с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (40-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(3-(4-(гидроксиметил)фенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этилацетата (3,14 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5.

К раствору неочищенной 2-(3-(4-(гидроксиметил)фенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этилацетата (1,28 г, 4,38 ммоль, 1 экв.) и DMF (3,37 мкл, 43,79 мкмоль, 0,01 экв.) в DCM (25 мл) при 0°C добавляли  $\text{SOCl}_2$  (5 мл, 68,92 ммоль, 15,74 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, затем упаривали с получением неочищенного 2-(3-(4-(хлорметил)фенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этилацетата (1,51 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6.

К раствору неочищенного 2-(3-(4-(хлорметил)фенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этилацетата (1,51 г, 4,38 ммоль, 1 экв.) и диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-2,2-диметил-6-(проп-1-ин-1-ил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (1,91 г, 4,60 ммоль, 1,05 экв.) в DMF (8 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,28 г, 13,14 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2×15 мл), водой (2×15 мл), соевым раствором (15 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25-70% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (2,20 г, выход 68%) в виде желтой камеди.

Стадия 7.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (2,20 г, 3,19 ммоль, 1 экв.) в DCM (7,5 мл) добавляли TFA (7,5 мл, 101,30 ммоль, 32 экв.) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (20 мл). Затем pH смеси доводили до 7-8 твердым  $\text{NaHCO}_3$ . После этого смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×20 мл). Затем органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малонат (2,1 г) в виде желтой камеди.

К раствору указанного выше неочищенного продукта (2,1 г, 3,19 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) добавляли  $\text{As}_2\text{O}$  (1,79 мл, 19,14 ммоль, 6 экв.), пиридин (2,06 мл, 25,52 ммоль, 8 экв.) и 4-DMAP (38,97 мг, 319,00 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc (100 мл), последовательно промывали 1 N водн.  $\text{HCl}$  (2×30 мл). Органический экстракт промывали водой (20 мл), насыщенным водн. Раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали с получением неочищенного диэтил-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (2,3 г) в виде желтой пены.

Стадия 8.

К раствору 2-хлор-N-метил-9H-пурин-6-амин (151,59 мг, 825,68 мкмоль, 1,1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли BSA (408,19 мкл, 1,65 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C и добавляли диэтил-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (550 мг, неочищенный) в MeCN (3 мл) и TMSOTf (406,91 мкл, 2,25 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч, затем давали ей охладиться до 25°C и гасили насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт сначала очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (30-70% EtOAc в петролейном эфире), а затем дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ (7% MeOH в DCM) с получением диэтил-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (180 мг, выход 22%) в виде пены.

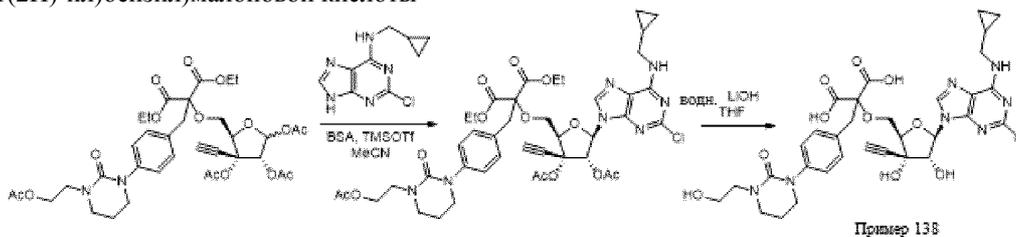
Стадия 9.

К раствору неочищенного диэтил-2-(4-(3-(2-ацетоксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (180 мг, 210,21 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли насыщенный водн. раствор LiOH (1,5 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, после чего удаляли летучие

органические вещества при пониженном давлении. pH указанной смеси доводили до 2-3 с помощью 6N водн. HCl и затем упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus ODS-AQ 150-30 5μ; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; V%: 15%-35%, 15 мин) с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (71,8 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,14 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,76 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,26 (уш. с, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,66 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,36-3,55 (м, 8H), 3,05 (м, 4H), 1,96-2,04 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 674,1.

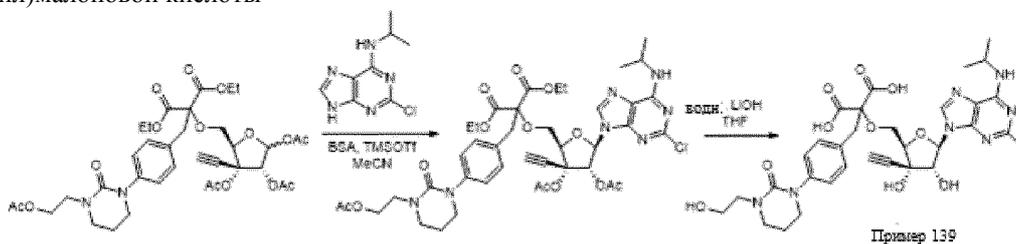
Пример 138. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 137 выше, но заменяя 2-хлор-N-метил-9H-пурин-6-амин на 2-хлор-N-(циклопропилметил)-9H-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,09 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,26 (т, J=2,8 Гц, 1H), 4,04 (д, J=2,3 Гц, 2H), 3,62-3,69 (м, 2H), 3,45-3,54 (м, 4H), 3,34-3,42 (м, 6H), 3,06 (с, 1H), 1,97-2,05 (м, 2H), 1,09-1,21 (м, 1H), 0,52-0,61 (м, 2H), 0,34 (к, J=4,8 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 714,1

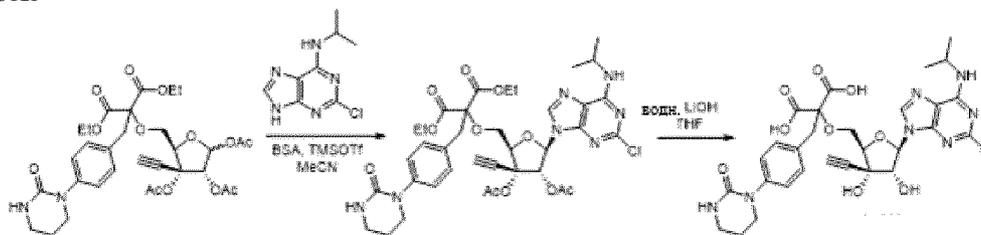
Пример 139. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 137 выше, но заменяя 2-хлор-N-метил-9H-пурин-6-амин на 2-хлор-N-изопропил-9H-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,08 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,39 (уш. с, 1H), 4,26 (т, J=2,5 Гц, 1H), 4,04 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,66 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,37-3,52 (м, 9H), 1,97-2,04 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,3 Гц, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 702,1.

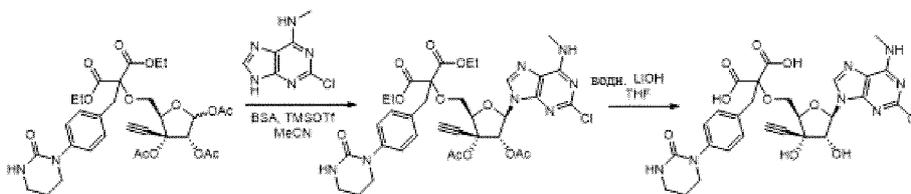
Пример 140. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 133 выше, но заменяя тимин на 2-хлор-N-изопропил-9H-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,16 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,08 (уш. д, J=8,31 Гц, 2H), 5,99 (д, J=7,46 Гц, 1H), 4,81 (д, J=7,46 Гц, 1H), 4,41 (уш. с, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 3,97-4,12 (м, 2H), 3,40-3,57 (м, 4H), 3,33-3,37 (м, 2H), 3,03 (с, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,31 (м, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 658,3.

Пример 141. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензил)малоновой кислоты

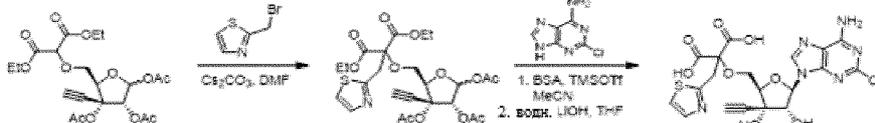


Пример 141

Действуя, как описано в примере 133 выше, но заменяя тимин на 2-хлор-N-метил-9Н-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,20 (с, 1H), 7,27 (д,  $J=8,13$  Гц, 2H), 7,00 (д,  $J=8,00$  Гц, 2H), 5,97 (д,  $J=7,38$  Гц, 1H), 4,80 (д,  $J=7,38$  Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,37-3,50 (м, 4H), 3,31 (д,  $J=1,13$  Гц, 3H), 3,06 (с, 2H), 3,04 (с, 1H), 1,90-2,00 (м, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 630,2$ .

Пример 142. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-2-илметил)малоновой кислоты

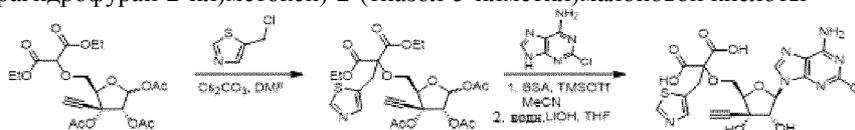


Пример 142

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид на 2-(бромметил)тиазол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,56 (с, 1H), 7,56 (д,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,68-4,73 (м, 1H), 4,38 (дд,  $J=6,3, 3,4$  Гц, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,00 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 524,9$ .

Пример 143. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-5-илметил)малоновой кислоты

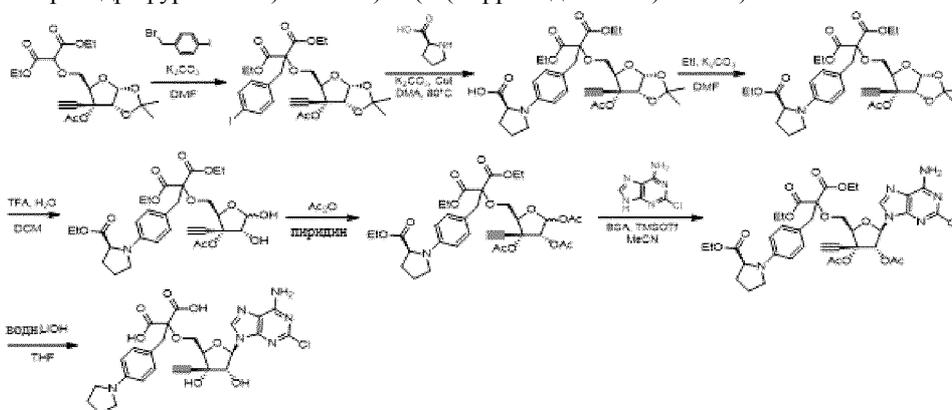


Пример 143

Действуя, как описано в примере 15 выше, но заменяя аллилбромид на 5-(хлорметил)тиазол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,75 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,03 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,97 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,36 (дд,  $J=4,3, 3,0$  Гц, 1H), 4,12-4,18 (м, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 3,63-3,79 (м, 2H), 3,00 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 524,9$ .

Пример 144. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 144

Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано-[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (10,0 г, 24,13 ммоль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (23,59 г, 72,39 ммоль, 3 экв.) и 1-(бромметил)-4-йодбензол (10,75 г, 36,20 ммоль, 1,5 экв.). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагиро-

вали с применением EtOAc (4×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×200 мл), соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (5-20% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-йодбензил)малоната (11,83 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-йодбензил)малоната (2,00 г, 3,17 ммоль, 1 экв.) в DMA (22 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,32 г, 9,52 ммоль, 3 экв.), CuI (120,84 мг, 634,50 мкмоль, 0,2 экв.) и пролин (438,30 мг, 3,81 ммоль, 1,2 экв.). Зеленую суспензию перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч, после чего ей давали остыть и выливали в воду (40 мл) и 2 N водн. раствор LiOH (1 мл). Смесь экстрагировали с применением этилацетата (2×30 мл). Полученный водн. слой подкисляли до pH 5 с помощью 1 N водн. раствора HCl, а затем экстрагировали с применением этилацетата (2×40 мл). Объединенный органический слой промывали водой (80 мл), соевым раствором (80 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенную (S)-1-(4-(2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3-этокси-2-(этоксикарбонил)-3-оксопропил)фенил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (390 мг) в виде желтой камеди.

#### Стадия 3.

К раствору (S)-1-(4-(2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3-этокси-2-(этоксикарбонил)-3-оксопропил)фенил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (420 мг, 680,01 мкмоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282 мг, 2,04 ммоль, 3 экв.) и EtI (81,58 мкл, 1,02 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)малонат (330 мг) в виде желтой пены.

#### Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)малоната (330 мг, неочищенный) в DCM (4 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,8 мл) и TFA (4 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 4,5 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали с применением этилацетата (2×8 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((2S,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)малонат (285 мг) в виде желтой пены.

#### Стадия 5.

К смеси неочищенного диэтил-2-(((2S,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)малоната (285 мг) в пиридине (4 мл) добавляли 4-DMAP (172 мг, 1,41 ммоль, 3 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (352,60 мкл, 3,76 ммоль, 8 экв.). Раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (20-50% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (220 мг, выход 51% для четырех стадий) в виде желтой камеди.

#### Стадия 6.

К суспензии диэтил-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (50 мг, 72,50 мкмоль, 1 экв.) и 6-хлорпурина (15 мг, 86,99 мкмоль, 1,2 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли BSA (44,80 мкл, 181,24 мкмоль, 2,5 экв.). Суспензию перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли TMSOTf (32,75 мкл, 181,24 мкмоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч, затем выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> (3 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением этилацетата (3×3 мл). Объединенный органический слой упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=2:1) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)малоната (33 мг, выход 57%) в виде желтой камеди.

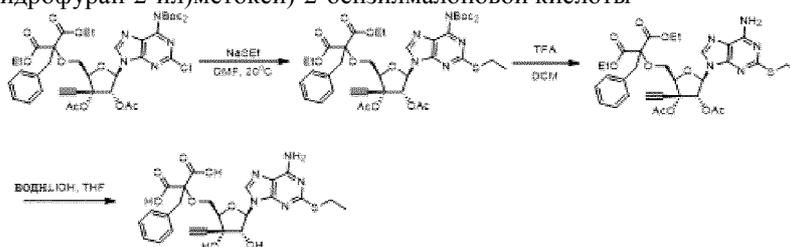
#### Стадия 7.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-

тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((S)-2-(этоксикарбонил)пирролидин-1-ил)бензил)малоната (28 мг, 35,03 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (701 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4,5 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Водн. слой подкисляли до pH 6 с применением 1 N водн. раствора HCl и затем упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150-40 мм-7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; V%: 15% - 35%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)малоновой кислоты (2,6 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,21 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,53 Гц, 2H), 6,26 (д, J=8,53 Гц, 2H), 5,98 (д, J=7,53 Гц, 1H), 4,92-5,02 (м, 1H), 4,29-4,33 (м, 1H), 4,09 (дд, J=10,16, 2,38 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=10,04, 3,01 Гц, 1H), 3,38 (д, J=14,56 Гц, 1H), 3,23 (д, J=14,56 Гц, 1H), 3,02-3,09 (м, 4H), 3,00 (с, 1H), 1,89-1,97 (м, 4H); ЖХ/МС [M+H] = 587,1.

Пример 145. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-(этилтио)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 145

#### Стадия 1.

К смеси диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (300 мг, 349,53 мкмоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли NaSEt (88,20 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч перед распределением ее между водой (15 мл) и EtOAc (15 мл). Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(этилтио)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (310 мг) в виде масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Стадия 2.

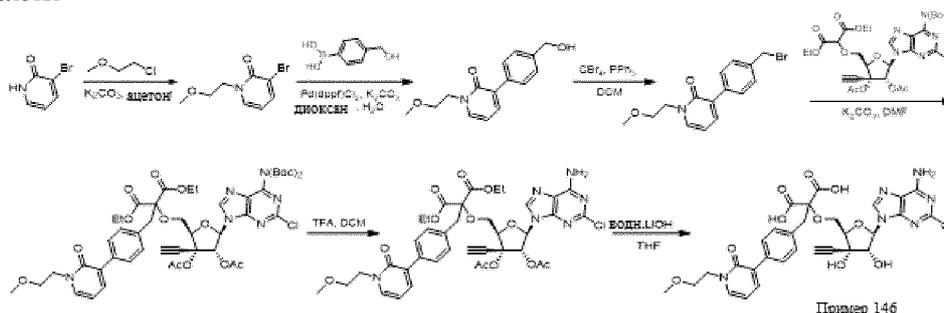
К смеси неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(этилтио)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (310 мг) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1,5 мл, 20,26 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем нейтрализовали до pH 7 ~ 8 насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×20 мл). Объединенный экстракт промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(этилтио)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната в виде пены.

#### Стадия 3.

К смеси неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(этилтио)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (280 мг, неочищенный) в THF (3 мл) добавляли насыщенный водн. LiOH (3 мл). Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч, после чего оставляли ее для остывания до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×8 мл). Водную фазу доводили до pH 2-3 с помощью 2M водн. HCl, затем экстрагировали с применением EtOAc (4×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150-40 мм-7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; V%: 23% - 43%, 11 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-(этилтио)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты (4,4 мг) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 12,59-14,32 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,00-7,21 (м, 5H), 6,15 (с, 1H), 6,00 (д, J=6,78 Гц, 1H), 5,82 (д, J=7,53 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,14 (дд, J=6,40, 2,64 Гц, 1H), 3,99 (д, J=13,05 Гц, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,17-3,18 (м, 2H), 2,99-3,13 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,28 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 544,0.

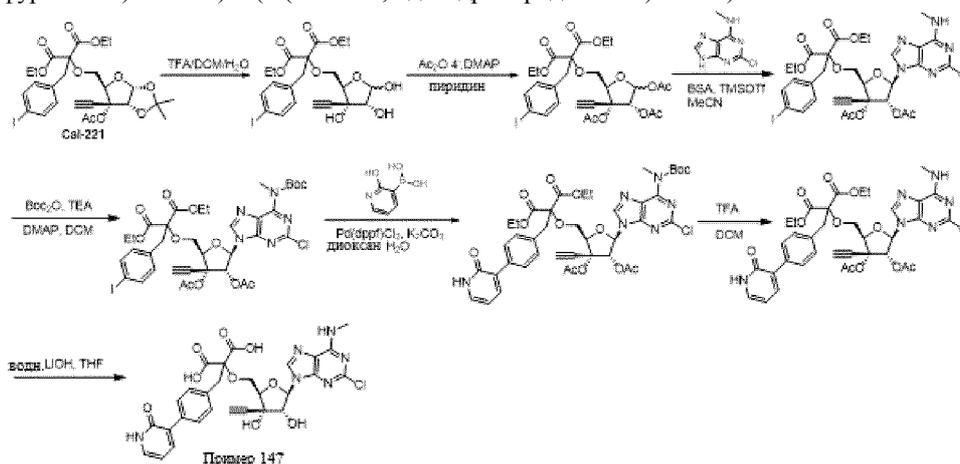
Пример 146. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 11 выше, но заменяя хлор(метокси)-метан на 1-хлор-2-метоксигетан, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSCO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн. 8,41 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,60 (дд,  $J=6,78, 2,01$  Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J=7,03, 2,01$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,28$  Гц, 2H), 7,21 (д,  $J=8,28$  Гц, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 6,26-6,31 (м, 1H), 5,82 (д,  $J=7,78$  Гц, 1H), 4,86 (д,  $J=7,78$  Гц, 1H), 4,17 (д,  $J=1,76$  Гц, 1H), 4,10 (т,  $J=5,14$  Гц, 2H), 4,02 (дд,  $J=10,29, 4,77$  Гц, 1H), 3,78-3,85 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 3H), 3,29 (д,  $J=2,01$  Гц, 2H), 3,24 (с, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 669,0$ .

Пример 147. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-иодбензил) малоната (2,0 г, 3,17 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) и TFA (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, прежде чем погасить насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл). Смесь экстрагировали с применением этилацетата ( $2 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малонат (1,74 г) в виде желтой пены.

Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (1,74 г, 3,17 ммоль, 1 экв.) в пиридине (20 мл) добавляли 4-DMAP (1,16 г, 9,52 ммоль, 3 экв.) и  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2,38 мл, 25,39 ммоль, 8 экв.). Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $2 \times 60$  мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(4-иодбензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,85 г, выход 86% за две стадии) в виде желтой пены.

Стадия 3.

К раствору диэтил-2-(4-иодбензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,00 г, 1,48 ммоль, 1 экв.) в MeCN (12 мл) добавляли 2-хлор-N-метил-9Н-пурин-6-амин (327 мг, 1,78 ммоль, 1,2 экв.) и BSA (916 мкл, 3,71 ммоль, 2,5 экв.). Суспензию перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , после чего добавляли TMSOTf (804 мкл, 4,45 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч, затем разбавляли насыщенным водн.

Раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $2 \times 10$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (595 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (592 мг, 741,88 мкмоль, 1 экв.) в DCM (8 мл) и добавляли 4-DMAP (18 мг, 148,38 мкмоль, 0,2 экв.), TEA (413 мкл, 2,97 ммоль, 4 экв.) и  $(\text{Coc})_2\text{O}$  (324 мг, 1,48 ммоль, 2 экв.). Раствор перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, затем разбавляли насыщенным водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (15-50% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (560 мг, выход 84%) в виде пены.

Стадия 5.

К смеси диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-иодбензил)малоната (660 мг, 734,89 мкмоль, 1 экв.) и (2-гидроксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (204,18 мг, 1,47 ммоль, 2 экв.) в диоксане (6 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (53,77 мг, 73,49 мкмоль, 0,1 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (304,70 мг, 2,20 ммоль, 3 экв.). Желтую смесь дегазировали газообразным  $\text{N}_2$  в течение 10 мин, затем смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с применением этилацетата ( $3 \times 5$  мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (50-100% этилацетата в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (146 мг) в виде пены.

Стадия 6.

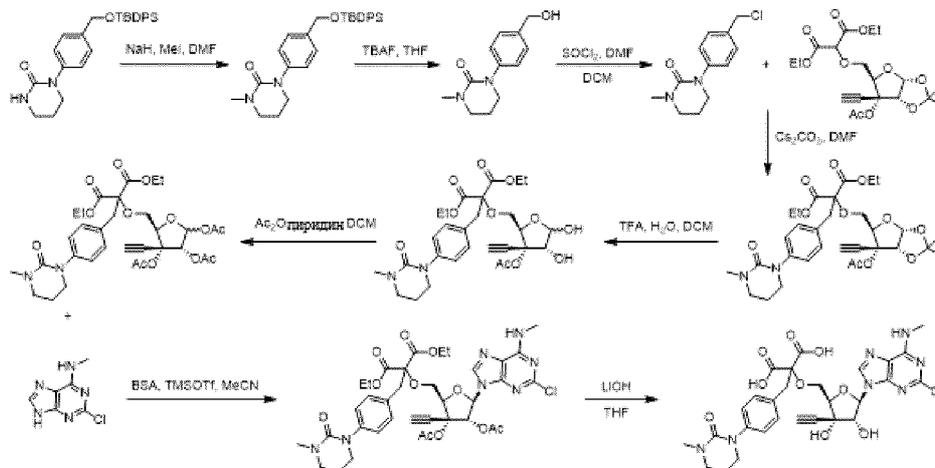
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (145 мг, 167,58 мкмоль, 1 экв.) в DCM (6 мл) добавляли TFA (1,5 мл, 20,26 ммоль, 121 экв.). Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем нейтрализовали насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали с применением этилацетата ( $3 \times 12$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (110 мг) в виде твердого вещества.

Стадия 7.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (105 мг, 137,23 мкмоль, 1 экв.) в THF (4,5 мл) добавляли водн. раствор  $\text{LiOH}$  (1 М, 1,5 мл, 11 экв.). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 4 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Водн. слой подкисляли до pH 6 с применением 1 N водн. раствора  $\text{HCl}$  и затем упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150-40 мм-7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; V%: 20% - 40%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты (6,6 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн. 8,44 (с, 1H), 8,23 (д,  $J=3,75$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=6,63$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=7,00$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=5,63$  Гц, 1H), 7,13-7,22 (м, 2H), 6,15-6,29 (м, 2H), 6,00 (д,  $J=6,75$  Гц, 1H), 5,82 (д,  $J=7,38$  Гц, 1H), 4,71-4,89 (м, 1H), 4,16 (дд,  $J=4,94, 2,56$  Гц, 1H), 3,86-4,05 (м, 1H), 3,53-3,83 (м, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,48-3,30 (м, 5H перекрывается пиком воды), 2,90 (д,  $J=4,38$  Гц, 3H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 624,9.

Пример 148. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



Пример 148

## Стадия 1.

К раствору 1-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (7,33 г, 16,48 ммоль, 1 экв.) в DMF при 0°C добавляли NaH (725 мг, 60% в минеральном масле, 18,13 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли CH<sub>3</sub>I (4,10 мл, 65,92 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 до 25°C в течение 16 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она (3,68 г, выход 48%) в виде бесцветной камеди.

## Стадия 2.

К раствору 1-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она (3,68 г, 8,02 ммоль, 1 экв.) в THF (35 мл) добавляли TBAF в THF (1,5 М, 10,70 мл, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-5% MeOH in DCM) с получением 1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она (1,06 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества.

## Стадия 3.

К раствору 1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она (1,06 г, 4,81 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) и DMF (0,1 мл) добавляли SOCl<sub>2</sub> (698 мкл, 9,62 ммоль, 2 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и добавляли дополнительное количество SOCl<sub>2</sub> (419 мкл, 5,77 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и затем упаривали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (3×10 мл) при пониженном давлении с образованием неочищенного 1-(4-(хлорметил)фенил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

## Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (1,78 г, 4,30 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,21 г, 12,91 ммоль, 3 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем добавляли неочищенный 1-(4-(хлорметил)фенил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (1,13 г). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (0-10% MeOH в DCM) с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (2,63 г, выход 78%) в виде коричневой пены.

## Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (2,62

г, 4,25 ммоль, 1 экв.) в DCM (25 мл) при 0°C добавляли TFA (25 мл, 337,65 ммоль, 79 экв.) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл, 138,77 ммоль, 33 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (3×20 мл) при пониженном давлении с образованием неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (2,57 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6.

К раствору неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (2,57 г) в DCM (25 мл) при 20-25°C добавляли Ac<sub>2</sub>O (2,39 мл, 25,50 ммоль, 6 экв.), 4-DMAP (51,92 мг, 425,00 мкмоль, 0,1 экв.) и пиридин (2,74 мл, 34,00 ммоль, 8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc (50 мл), промывали 1 N водн. HCl (40 мл), 10% водн. Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40 мл), насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с образованием неочищенного диэтил-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (2,62 г, 53% выход за две стадии), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7.

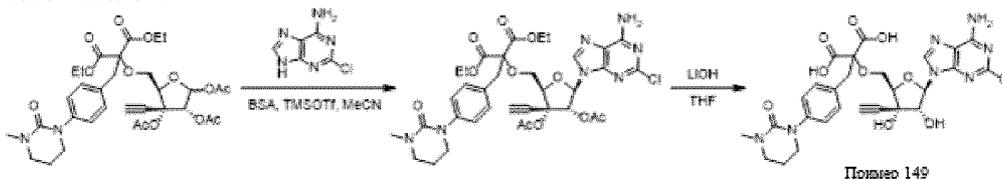
К раствору 2-хлор-N-метил-9H-пурин-6-амин (181 мг, 983,86 мкмоль, 1,3 экв.) в MeCN (2,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли BSA (468 мкл, 1,89 ммоль, 2,5 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, а затем охлаждали до 25°C. К этой смеси добавляли неочищенный диэтил-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (500 мг, 756,81 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2,5 мл) и TMSOTf (205 мкл, 1,14 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при 65°C в течение 5 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь затем экстрагировали с применением EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (0-10% MeOH в DCM) с получением диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлоро-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (530 мг, выход 60%) в виде пены.

Стадия 8.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлоро-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (540 мг, 688,59 мкмоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (288,96 мг, 6,89 ммоль, 10 экв.) в H<sub>2</sub>O (3 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч перед удалением летучих органических соединений при пониженном давлении. Водную фазу подкисляли до pH 2-3 с применением 1 N водн. HCl и затем упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 23%-43%, 10 мин) и высушивали лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (77,6 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 13,00-13,93 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,01 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,31 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,19 Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,81 (д, J=7,58 Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,15 (дд, J=4,34, 3,00 Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 4H перекрывается пиком водного растворителя), 2,91 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,95 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 644,1.

Пример 149. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты

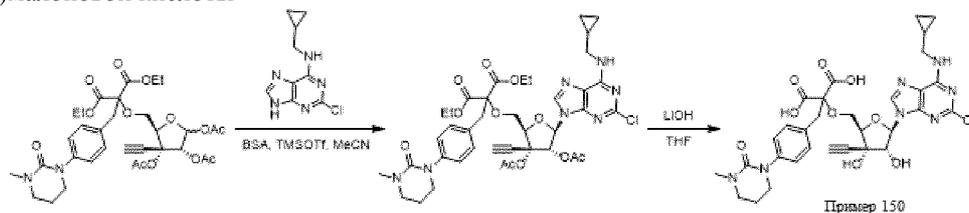


Пример 149

Действуя, как описано в примере 148 выше, но заменяя 2-хлор-N-метил-9H-пурин-6-амин на 2-хлор-9H-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,21 (с, 1H), 7,26 (м, J=8,28 Гц, 2H), 6,96 (м, J=8,28 Гц, 2H), 5,97 (д, J=7,53 Гц, 1H), 4,70-4,83 (м, 1H), 4,27 (т, J=2,76 Гц, 1H), 3,99-4,07 (м, 2H), 3,32-3,52 (м, 6H), 3,05 (с, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,00 (квин, J=5,83 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 630,2.

Пример 150. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензил)малоновой кислоты

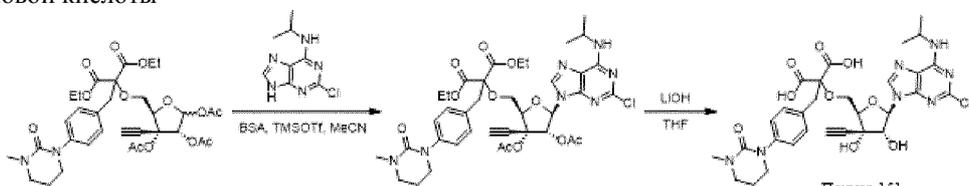


Пример 150

Действуя, как описано в примере 148 выше, но заменяя 2-хлор-N-метил-9Н-пурин-6-амин на 2-хлор-N-(циклопропилметил)-9Н-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,12 (с, 1H), 7,27 (д,  $J=8,28$  Гц, 2H), 7,00 (д,  $J=7,68$  Гц, 2H), 5,96 (д,  $J=7,53$  Гц, 1H), 4,70 (д,  $J=7,53$  Гц, 1H), 4,26 (т,  $J=2,89$  Гц, 1H), 4,03 (уш. с, 2H), 3,33-3,54 (м, 8H), 3,05 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,97-2,04 (м, 2H), 1,11-1,20 (м, 1H), 0,53-0,59 (м, 2H), 0,34 (м, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 684,3$ .

Пример 151. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензил)малоновой кислоты

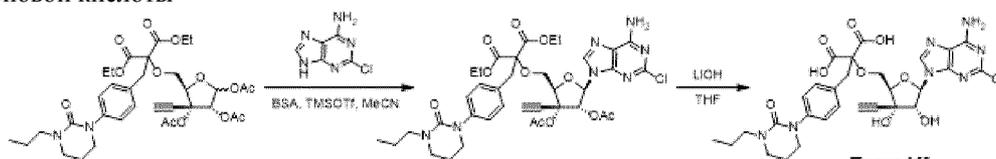


Пример 151

Действуя, как описано в примере 148 выше, но заменяя 2-хлор-N-метил-9Н-пурин-6-амин на 2-хлор-N-изопропил-9Н-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,08 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,28$  Гц, 2H), 7,00 (д,  $J=8,53$  Гц, 2H), 5,95 (д,  $J=7,53$  Гц, 1H), 4,66-4,80 (м, 1H), 4,32-4,48 (м, 1H), 4,25 (т,  $J=2,89$  Гц, 1H), 4,00-4,08 (м, 2H), 3,34-3,53 (м, 6H), 3,05 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,94-2,06 (м, 2H), 1,24-1,35 (м, 6H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 672,1$ .

Пример 152. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-3-пропилтетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензил)малоновой кислоты

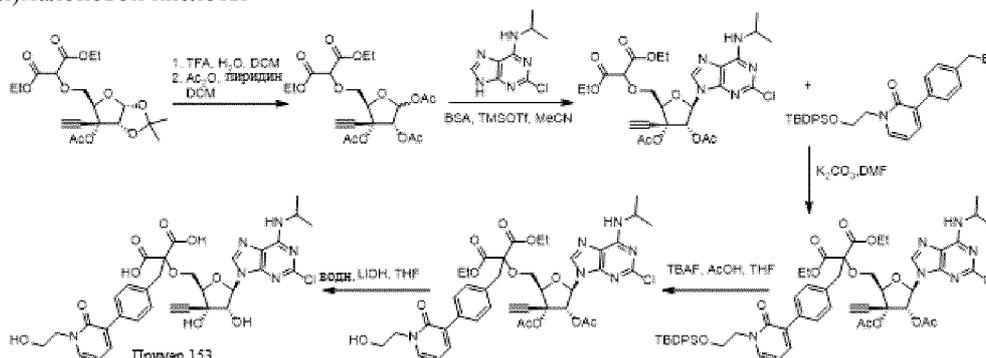


Пример 152

Действуя, как описано в примере 148 выше, но заменяя MeI и 2-хлор-N-метил-9Н-пурин-6-амин на 1-бромпропан и 2-хлор-9Н-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,15 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,99 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,97 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,75 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,99-4,11 (м, 2H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,35-3,44 (м, 4H), 3,16-3,27 (м, 2H), 3,05 (с, 1H), 1,97-2,03 (м, 2H), 1,50-1,58 (м, 2H), 0,88 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 658,1$ .

Пример 153. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (4,13 г, 9,97 ммоль, 1 экв.) в DCM (40 мл) при 20°C добавляли TFA (40 мл, 540,24 ммоль, 54 экв.) и H<sub>2</sub>O (4 мл, 222,03 ммоль, 22 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем погашали насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (5×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил 2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (4,14 г) в виде светло-желтого сиропа, который непосредственно применяли в следующей стадии.

К раствору указанного выше неочищенного продукта (4,14 г, 12,46 ммоль, 1 экв.) в пиридине (40 мл) добавляли Ac<sub>2</sub>O (9,33 мл, 99,67 ммоль, 8 экв.) и 4-DMAP (3,81 г, 31,15 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем гасили водой (150 мл), и полученный раствор экстрагировали с применением EtOAc (4 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали 0,5 N водн. HCl (120 мл), водой (2×100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (30-50% EtOAc в петролейном эфире), получая диэтил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (2,60 г) в виде сиропа.

#### Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (1,2 г, 2,62 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-N-изопропил-9H-пурин-6-амин (665 мг, 3,14 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (15 мл) добавляли BSA (1,62 мл, 6,54 ммоль, 2,5 экв.). Суспензию перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли TMSOTf (1,45 г, 6,54 ммоль, 1,18 экв.). Затем смесь перемешивали при 65°C в течение 2,5 ч, после чего погашали насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), и полученный раствор экстрагировали с применением EtOAc (4×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (30-50% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (814 мг, выход 51%).

#### Стадия 3.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (120 мг, 197 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81,56 мг, 590,15 мкмоль, 3 экв.) и 3-(4-(бромметил)фенил)-1-(2-((трет-бутилдифенил)окси)этил)пиридин-2(1H)-он (161 мг, 295 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (4×5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (30-60% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-(4-(1-(2-((трет-бутилдифенил)окси)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (154 мг) в виде бесцветного масла.

#### Стадия 4.

К раствору диэтил-2-(4-(1-(2-((трет-бутилдифенил)окси)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (150 мг, 139 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли TBAF (1 M, 209 мкл, 1,5 экв.) и AcOH (5,98 мкл, 104,59 мкмоль, 0,75 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в

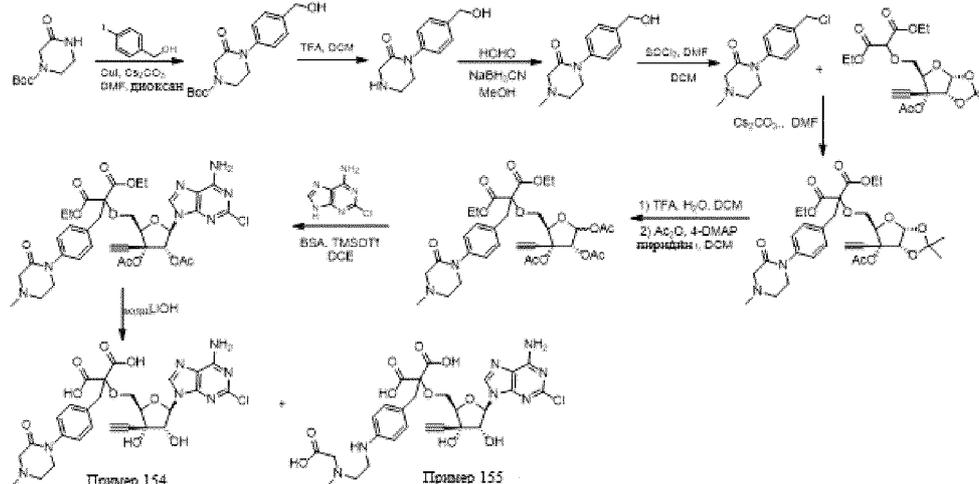
течение 16 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и полученный раствор экстрагировали с применением EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc=1:4) с получением диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (51 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоната (50 мг, 60 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,5 мл) добавляли насыщенный водн. LiOH (2,51 мг, 60 мкмоль, 0,5 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Полученный водн. слой подкисляли до pH 2 с применением 2 N водн. раствора HCl и затем упаривали. Остаток дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150-40 мм-7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 28%-48%, 10 мин) с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты (10,8 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,08 (с, 1H), 7,55 (д, J=6,7, 1,9 Гц, 1H), 7,21-7,42 (м, 5H), 6,34 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,24-4,39 (м, 2H), 4,00-4,14 (м, 4H), 3,76-3,87 (м, 2H), 3,40-3,54 (м, 2H), 3,06 (с, 1H), 1,24 (д, J=6,4, 2,9 Гц, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 697,0.

Примеры 154 и 155. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоновой кислоты и 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((2-((карбоксиметил)(метил)амино)этил)амино)бензил)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К смеси трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (8,7 г, 43,45 ммоль, 1,2 экв.) и (4-иодфенил)метанола (8,5 г, 36,32 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) и диоксане (90 мл) добавляли CuI (1,03 г, 5,43 ммоль, 0,15 экв.), 2-(гидроксиметил)-2-метилпропан-1,3-диол (653 мг, 5,43 ммоль, 0,15 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,39 г, 108,62 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 ч, затем ее охлаждали. Неорганическое твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с применением этилацетата (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (6,1 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 2.

К раствору трет-бутил-4-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (2 г, 6,53 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5,00 мл, 67,53 ммоль, 10,34 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем ее упаривали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали смесью DCM и MeOH (50:1=об:об, 2×20 мл). Объединенный органический слой упаривали, получая неочищенный 1-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-2-он (2,45 г) в виде бесцветного масла.

#### Стадия 3.

К раствору неочищенного 1-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-2-она (2,45 г, 11,88 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли HCHO (720 мкл, 26,12 ммоль, 2,2 экв.), AcOH (5 мл, 87,42 ммоль, 7,4 экв.).

Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 ч перед добавлением NaBH<sub>3</sub>CN (2,05 г, 32,65 ммоль, 2,75 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (10-40% MeOH в EtOAc) с образованием 1-(4-(гидроксиметил)фенил)-4-метилпиперазин-2-она (1,23 г) в виде бесцветного масла.

#### Стадия 4.

К раствору 1-(4-(гидроксиметил)фенил)-4-метилпиперазин-2-она (1,23 г, 5,58 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DMF (0,2 мл) и SOCl<sub>2</sub> (810 мкл, 11,17 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин с получением белой суспензии, затем ее упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(4-(хлорметил)фенил)-4-метилпиперазин-2-она (1,27 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

#### Стадия 5.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофуоро-[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)малоната (1,4 г, 3,38 ммоль, 1 экв.) в DMF (15 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,30 г, 10,14 ммоль, 3 экв.) и неочищенный 1-(4-(хлорметил)фенил)-4-метилпиперазин-2-он (1,21 г, 5,07 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем фильтровали и упаривали фильтрат. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (0-50% MeOH в EtOAc), с образованием диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоната (1,02 г).

#### Стадия 6.

К раствору диэтил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоната (1,02 г, 1,65 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) и воде (1 мл, 55,51 ммоль, 34 экв.) добавляли TFA (4,99 мл, 67,36 ммоль, 41 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч, затем ее упаривали с получением неочищенного диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоната (1,13 г) в виде масла.

К раствору диэтил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-[[4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил]метил]пропандиоата (1,13 г, 2,11 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли 4-DMAP (25,78 мг, 211,00 мкмоль, 0,1 экв.), пиридин (1,07 мл, 13,2 ммоль, 6,3 экв.) и Ac<sub>2</sub>O (927 мкл, 9,9 ммоль, 4,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и 1 N водн. HCl (10 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая неочищенный диэтил-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (674 мг) в виде сиропа.

#### Стадия 7.

К раствору 2-хлор-9H-пурин-6-амин (76 мг, 450,46 мкмоль, 1,2 экв.) в дихлорэтано (3 мл) добавляли BSA (204 мкл, 825,84 мкмоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C и добавляли диэтил-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (248 мг, 375,38 мкмоль, 1 экв.) в дихлорэтано (1 мл) и добавляли TMSOTf (102 мкл, 563,07 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-30% MeOH в EtOAc), с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоната (62 мг) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 8.

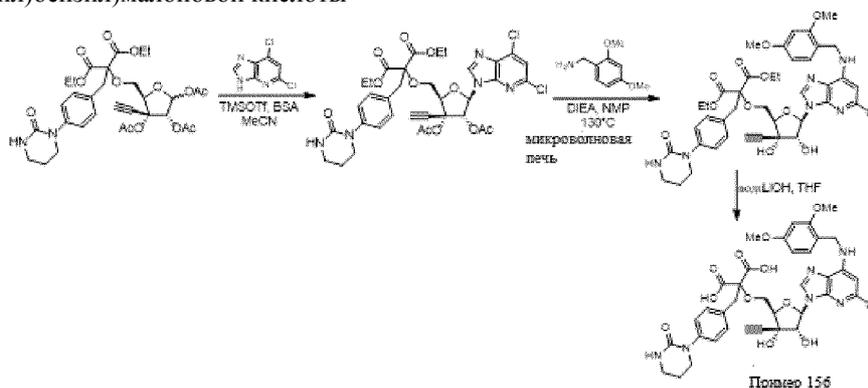
К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоната (171 мг, 222,02 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли водн. LiOH (5,32 мг, 222,02 мкмоль, 2 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч, затем подкисляли до pH 2-3 с применением 2 N водн. HCl. Смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с образованием 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоновой кислоты (3,3 мг) в виде почти белого твердого вещества и 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-((2-(карбоксиметил)(метил)амино)этил)амино)бензил)малоновой кислоты (3,7 мг) в виде белого твердого вещества.

2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензил)малоновая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,35 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,70-4,79 (м, 1H),

4,33 (дд, J=9,0, 3,3 Гц, 1H), 3,96-4,14 (м, 2H), 3,54-3,66 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,35 (с, 1H), 3,21 (с, 2H), 2,83 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,32-2,48 (м, 3H), 1,89 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 630,2.

2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(((карбоксиметил)(метил)амино)этил)амино)бензил)малоновая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,56 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,70 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,34 (уш. д, J=4,3 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=9,7, 6,9 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=9,9, 2,4 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,22-3,27 (м, 2H), 3,20 (с, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,83 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 649,3.

Пример 156. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-((2,4-диметоксибензил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

К смеси 5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (317 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) d MeCN (6 мл) добавляли BSA (1,04 мл, 4,22 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C. К смеси добавляли диэтил-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат (1,20 г, 1,85 ммоль, 1,1 экв.) и TMSOTf (913,99 мкл, 5,06 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 6 ч, затем ее гасили NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малонат (752 мг) в виде пены.

#### Стадия 2.

Раствор диэтил 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (752 мг, 970,82 мкмоль, 1 экв.) и 2,4-диметоксибензиламина (292 мкл, 1,94 ммоль, 2 экв.) и DIEA (507 мкл, 2,91 ммоль, 3 экв.) помещали в пробирку для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения в NMP (4 мл). Запаянную пробирку облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-((2,4-диметоксибензил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (249 мг, выход 26%) в виде пены.

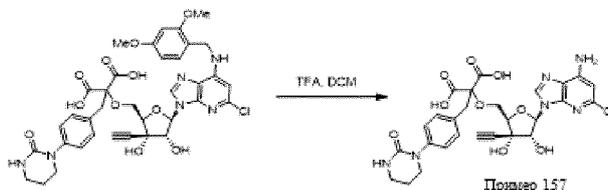
#### Стадия 3.

К смеси диэтил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-((2,4-диметоксибензил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (239 мг, 291,01 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH (69,69 мг, 2,91 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч, затем подкисляли до pH 6-7 с помощью 2 N водн. HCl и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 150·30 мм·5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.1%TFA)-ACN]; V%: 25% - 65%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-((2,4-диметоксибензил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (9,5 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,23 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,44 Гц, 2H), 6,58 (д, J=2,32 Гц, 1H), 6,46-6,51 (м, 2H), 6,04 (д, J=7,34 Гц, 1H), 4,73 (д, J=7,34 Гц, 1H),

4,43 (с, 2H), 4,27 (т, J=3,06 Гц, 1H), 4,01 (д, J=2,93 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,31-3,37 (м, 2H), 3,22 (т, J=5,87 Гц, 2H), 3,03 (с, 1H), 1,78-1,85 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 765,1.

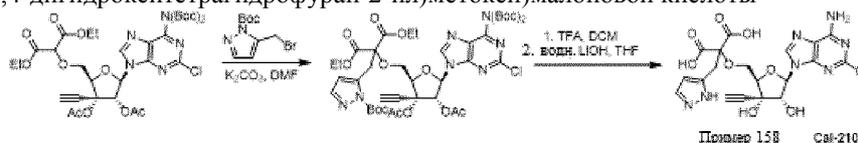
Пример 157. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(7-амино-5-хлор-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты



К смеси 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-((2,4-диметоксибензил)амино)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (160 мг, 209,11 мкмоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,51 ммоль, 64,59 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 20% - 40%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(7-амино-5-хлор-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоновой кислоты (5,4 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,34 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,31 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,44 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,07 (д, J=7,21 Гц, 1H), 4,78 (д, J=7,21 Гц, 1H), 4,30 (т, J=3,18 Гц, 1H), 3,93-4,08 (м, 2H), 3,45-3,54 (м, 2H), 3,35-3,49 (м, 4H), 3,04 (с, 1H), 1,94-2,00 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 615,1.

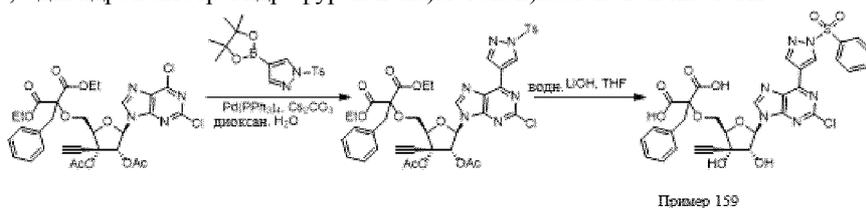
Пример 158. Синтез 2-((1H-пиразол-5-ил) метил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 1 выше, но заменяя бензилбромид на трет-бутил 5-(бромметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,46 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,02 (д, J=7,13 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,98-4,11 (м, 2H), 3,43-3,54 (м, 2H), 2,95 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 508,1.

Пример 159. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(1-тозил-1H-пиразол-4-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Стадия 1.

К смеси диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофурана-2-ил)метокси)малоната (1,3 г, 1,92 ммоль, 1 экв.) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пиразола (669 мг, 1,92 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (222 мг, 192 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 г, 5,76 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч, затем фильтровали и упаривали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(1-тозил-1H-пиразол-4-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (170 мг) в виде пены.

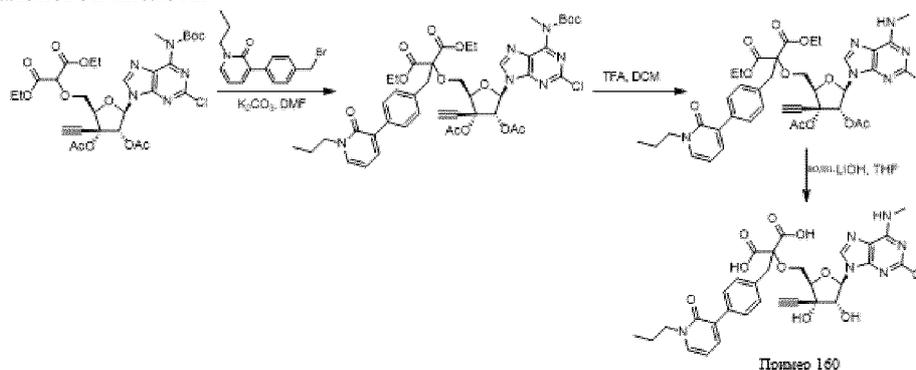
Стадия 2.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(1-тозил-1H-пиразол-4-ил)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (50 мг, 58 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (1 мкл, 18 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч, а затем разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу доводили до pH 2-3 с применением 2М водн. раствора HCl, экстрагировали с применением EtOAc (2×40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150-40 мм-7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-

АСN]; В%: 40% - 60%, 10 мин) с получением 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(1-тозил-1H-пирозол-4-ил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты (2,0 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,98 (с, 1H), 8,69 (с, 2H) 7,47 (д,  $J=8,25$  Гц, 2H), 7,30 (д,  $J=6,88$  Гц, 2H), 7,07-7,19 (м, 4H), 6,92 (д,  $J=8,00$  Гц, 2H), 6,24 (д,  $J=7,63$  Гц, 1H), 5,85 (д,  $J=7,63$  Гц, 1H), 4,35 (т,  $J=2,56$  Гц, 1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,90 (д,  $J=10,63$  Гц, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 2,92 (с, 1H), 2,05 (с, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 723,2$ .

Пример 160. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты

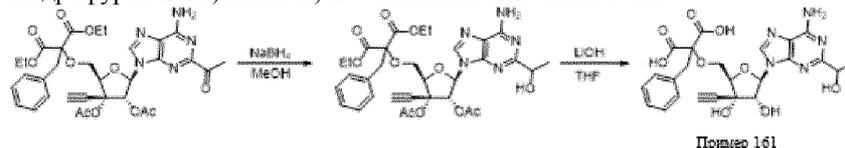


Пример 160

Действуя, как описано в примере 19 выше, но с заменяя диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат на диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малонат, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн. 8,44 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7,68 (дд,  $J=6,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,29-7,51 (м, 3H), 7,18 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 6,28 (т,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 6,01 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,83 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,17 (дд,  $J=5,1, 2,6$  Гц, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,89 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,79 (с, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,90 (д,  $J=4,5$  Гц, 3H), 1,67 (схт,  $J=7,3$  Гц, 2H), 0,88 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 667,1$ .

Пример 161. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-(1-гидроксиэтил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты



Пример 161

#### Стадия 1.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-ацетил-6-амино-9H-пурин-9-ил)-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (48 мг, 72,11 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) при 0°C добавляли  $\text{NaBH}_4$  (4,09 мг, 108,17 мкмоль, 1,5 экв.). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество  $\text{NaBH}_4$  (4,1 мг) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем разбавляли водой (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×6 мл). Объединенный органический слой сушили с применением  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с образованием диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(1-гидроксиэтил)-9H-пурин-9-ил)-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (20 мг) в виде сиропа.

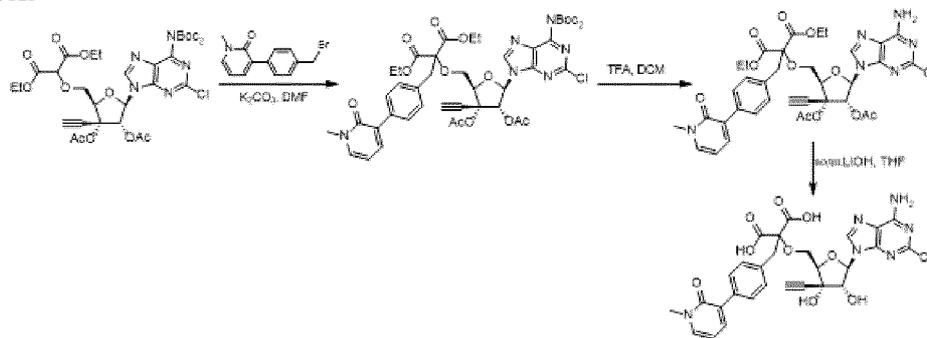
#### Стадия 2.

К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-(1-гидроксиэтил)-9H-пурин-9-ил)-3-этилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (16 мг, 23,96 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли 1 М водн. раствора LiOH (0,5 мл, 21 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч, затем подкисляли до pH 5 с применением 1 N водн. раствора HCl. Смесь экстрагировали с применением этилацетата (5×3 мл). Объединенный органический слой упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150·40 мм·7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-АСN]; В%: 13% - 33%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-(1-гидроксиэтил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-бензилмалоновой кислоты (4,0 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,49 (д,  $J=8,88$  Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,07-7,14 (м, 3H), 6,09 (дд,  $J=9,82, 6,94$  Гц, 1H), 4,76-4,84 (м, 2H), 4,29-4,36 (м, 1H), 3,89-4,03 (м, 2H), 3,32-3,45 (м, 1H), 3,24-3,28

(м, 1H), 3,02 (д, J=10,13 Гц, 1H), 1,52 (д, J=6,50 Гц, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 528,1.

Пример 162. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты

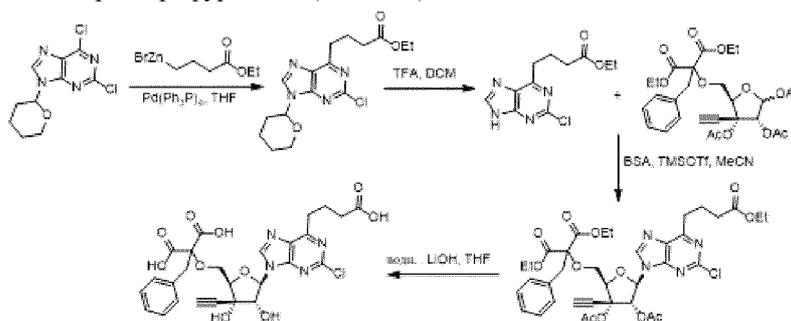


Пример 162

Действуя, как описано в примере 19 выше, но заменяя 3-(4-(бромметил)-фенил)-1-пропилпиридин-2(1H)-он на 3-(4-(бромметил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,12 (с, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 5H), 6,33 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,94 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,05 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 625,0.

Пример 163. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(3-карбоксипропил)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



Пример 163

aq. - водн.

Стадия 1.

К раствору 2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурина (4,00 г, 14,65 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,69 г, 1,46 ммоль, 0,1 экв.) в THF (30 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0°C по каплям добавляли раствор 0,5 М (4-этоксипропилокси)цинк(II) бромида (73,23 мл, 36,61 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре от 0 до 25°C в течение 16 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили с применением 0,5 N водн. раствора HCl. Реакционную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический экстракт промывали H<sub>2</sub>O (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (10-75% EtOAc в петролейном эфире), получая этил-4-(2-хлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бутаноат (2,83 г).

Стадия 2.

К раствору тил-4-(2-хлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бутаноата (1,50 г, 4,25 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 7 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в H<sub>2</sub>O (50 мл) и нейтрализовали до pH 7 насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×75 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая этил-4-(2-хлор-9H-пурин-6-ил)бутаноат (1,05 г).

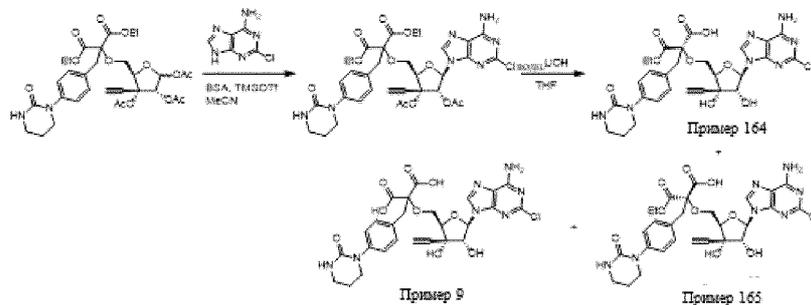
Стадии 3-4.

Действуя, как описано в примере 5 выше, но заменяя урацил на 4-(2-хлор-9H-пурин-6-ил)бутаноат, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,74 (с, 1H), 7,27-7,24 (м, 2H), 7,09-7,08 (м, 3H), 6,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,31-4,14 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 2H), 3,18-3,16 (м, 3H), 2,41 (т, J=7,2 Гц, 2H),

2,17-2,15 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 589,1.

Примеры 164 и 165. Синтез (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановой кислоты и (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановой кислоты



#### Стадия 1.

К суспензии 2-хлор-9H-пурин-6-амина (1,04 г, 6,15 ммоль, 1,7 экв.) в MeCN (10 мл) при 25°C добавляли N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (BSA) (3,1 мл, 0,0127 моль, 3,5 экв.). Полученную суспензию нагревали при 85°C в течение 30 мин, пока она не стала прозрачной. Реакционной смеси давали остыть до 25°C, затем по каплям добавляли раствор диэтил-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4,5-триацетокси-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси) малоната (2,34 г, 0,0036 моль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) и TMSOTf (1,12 мл, 0,00615 моль, 1,7 экв.). Затем реакционную смесь нагревали при 70-80°C в течение ночи по мере израсходования всего исходного материала. Реакционной смеси давали остыть до 25°C, затем разбавляли MeCN (100 мл) и гасили насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (150 мл). Нерастворимое вещество удаляли фильтрацией. Органический слой фильтрата отделяли, промывали H<sub>2</sub>O (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с образованием диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (1,1 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества.

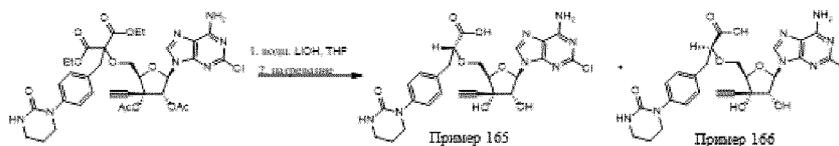
#### Стадия 2.

К раствору диэтил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензил)малоната (400 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) при 0°C добавляли моногидрат LiOH (89 мг, 2,12 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи перед удалением летучих органических соединений при пониженном давлении. Смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 6 с применением 1 N водн. Раствора HCl и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением пары диастереомеров в виде белого твердого вещества: (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановая кислота и (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановая кислота, которым произвольно назначена стерео-конфигурация. Кроме того, пример 9 также был выделен в виде белого твердого вещества.

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,84 (д, J=7,5, 1H), 4,28-4,06 (м, 3H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,52-3,35 (м, 6H), 3,08 (с, 1H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,1, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 644,05.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-этоксипропановая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (с, 1H), 7,26-7,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,03-7,01 (д, J=7,23 Гц, 2H), 5,96-5,99 (д, J=7,14 Гц, 1H), 4,75-4,77 (д, J=7,5, 1H), 4,02-4,24 (м, 5H), 3,32-3,66 (м, 6H), 3,15 (с, 1H), 1,95-2,19 (м, 2H), 1,22-1,27 (м, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 644,05.

Примеры 166 и 167. Синтез (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)пропановой кислоты и (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)пропановой кислоты

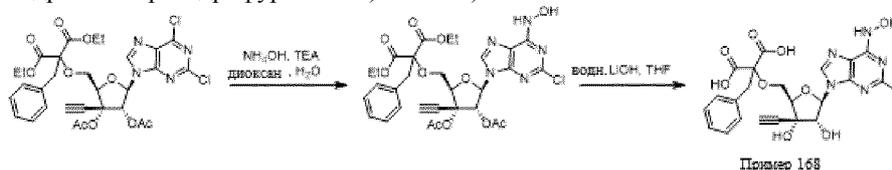


Неочищенный продукт по примеру 9 после обработки сушили в вакуумной печи при 60°C в течение 2 дней, после чего очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением пары диастереомеров: (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)пропановая кислота и (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)пропановая кислота, которым произвольно назначена стерео-конфигурация. Оба соединения были выделены в виде белых твердых веществ.

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 7,22 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,04 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 5,92 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,36-4,32 (м, 1H), 4,30 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,17 (т,  $J=2,3$  Гц, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 2H), 3,33-3,31 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,12 (с, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 572,0.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (с, 1H), 7,26 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 5,97 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,97 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,31 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,20 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 3,91 (д,  $J=3,4$  Гц, 1H), 3,65 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,39-3,33 (м, 2H), 3,23-3,17 (м, 2H), 3,08 (с, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 572,0.

Пример 168. Синтез 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(гидроксиамино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты



#### Стадия 1.

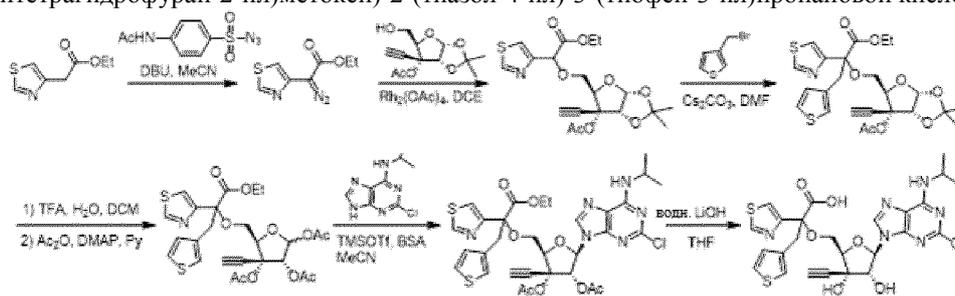
К раствору диэтил-2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(гидроксиамино)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (98 мг, 0,144 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли водный раствор гидроксиламина (0,1 мл, 1,6 ммоль, 16 М) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (35 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч, а затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  (15 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Органический слой отделяли, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(гидроксиамино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (88 мг) в виде неорганического твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Стадия 2.

К раствору неочищенного диэтил-2-бензил-2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2-хлор-6-(гидроксиамино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоната (88 мг, 0,14 ммоль) в смеси THF (0,2 мл), MeOH (0,62 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,15 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (31 мг, 0,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5,5 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Водн. слой охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 6,5 с применением 1 N водн. раствора HCl и затем упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-бензил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(5-хлор-7-(гидроксиамино)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)малоновой кислоты (17 мг) в виде красноватого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,25 (с, 1H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,06-6,08 (д,  $J=7,17$  Гц, 1H), 4,95-4,98 (д,  $J=7,05$  Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05-4,11 (м, 2H), 3,89-3,93 (м, 1H), 3,31-3,39 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 1,30-1,33 (м, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 533,1.

Пример 169. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропановой кислоты



Пример 169

#### Стадия 1.

К раствору этил 2-(тиазол-4-ил) ацетата (2 г, 11,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли DBU (2,62 мл, 17,6 ммоль) и 4-ацетамидибензолсульфонилазид (3,4 г, 14,1 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем упаривали при пониженном давлении досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (0-40%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением этил-2-диазо-2-(тиазол-4-ил)ацетата (2,0 г).

#### Стадия 2.

К смеси (3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-илацетата (7 г, 27,32 ммоль, 1 экв.) в DCE (15 мл) добавляли по каплям  $\text{Rh}(\text{OAc})_2$  (603,69 мг, 2,73 ммоль, 0,1 экв.) и этил-2-диазо-2-(тиазол-4-ил)ацетат (6,46 г, 32,78 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 14 часов, затем нерастворимый продукт фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)ацетата (10,81 г, выход 93%) в виде масла.

#### Стадия 3.

К смеси этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)ацетата (2,69 г, 6,33 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,18 г, 18,98 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 0,5 ч, после чего добавляли 3-(бромметил)тиофен (2,8 г, 15,81 ммоль, 2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 14 ч, затем нерастворимый продукт отфильтровали, а фильтрат разбавили  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $3 \times 15$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропаноата (2,27 г, выход 69%) в виде масла.

#### Стадия 4.

К смеси этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропаноата (2,27 г, 4,35 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли TFA (5 мл, 67,53 ммоль, 15,5 экв.). Смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 14 ч, затем доводили pH до 7-8 насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и упаривали при пониженном давлении. Остаток разводили  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $4 \times 15$  мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного этил-2-(((2S,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-тиазол-4-ил-3-(3-тиенил)пропаноата (1,82 г) в виде сиропа.

К раствору этил-2-(((2R,3S,4R)-3-ацетокси-3-этинил-4,5-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-тиазол-4-ил-3-(3-тиенил)пропаноата (1,82 г, 3,78 ммоль, 1 экв.) в пиридине (8 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 4-DMAP (1,39 г, 11,34 ммоль, 3 экв.) и  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2,83 мл, 30,24 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 15 ч, затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Объединенный органический слой промывали 10% -ным раствором  $\text{CuSO}_4$  ( $2 \times 15$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного (3R,4R,5R)-5-(((1-этокси-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (2,42 г) в виде сиропа.

#### Стадия 5.

К смеси 2-хлор-N-изопропил-9H-пурин-6-амин (606,20 мг, 2,86 ммоль, 1 экв.) в DCE (20 мл) добавляли BSA (1,77 мл, 7,16 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение

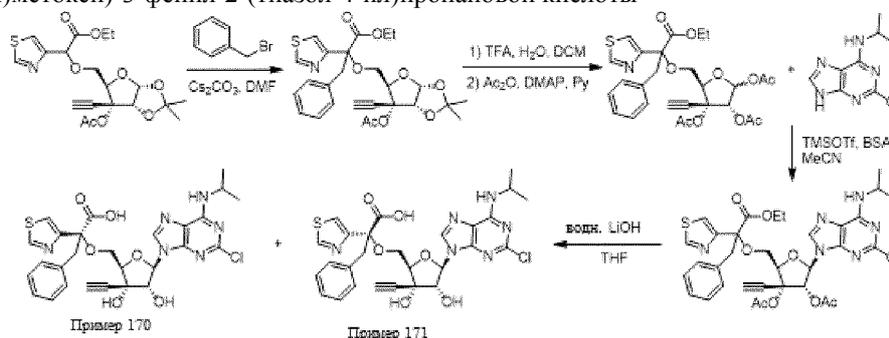
0,5 ч, после чего ей давали остыть до 0°C и затем добавляли неочищенный (3R,4R,5R)-5-(((1-этокси-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетат (1,62 г, 2,86 ммоль, 1 экв.) и TMSOTf (1,55 мл, 8,59 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Реакционную смесь разводили H<sub>2</sub>O (10 мл), и экстрагировали с применением DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3×15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с образованием (2R,3R,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (402 мг, неочищенный) в виде сиропа.

Стадия 6.

К смеси (2R,3R,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (384 мг, неочищенный) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли LiOH (128 мг, 5,35 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (40 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (10 мл). Водную фазу подкисляли до pH 2-3 с применением 2 N водной HCl до pH ~ 2-3, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 40% - 60%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением диастереомерной смеси (приблизительно 1:1) 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)-3-(тиофен-3-ил)пропановой кислоты (17,5 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,92-9,01 (м, 1H), 8,04-8,28 (м, 1H), 7,60-7,71 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 6,98-7,06 (м, 1H), 6,77-6,94 (м, 1H), 5,90-6,02 (м, 1H), 4,91-5,06 (м, 2H), 4,40 (уш. с, 1H), 4,19-4,32 (м, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,65-3,87 (м, 3H), 2,89-3,02 (м, 1H), 1,25-1,35 (м, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 605,2.

Примеры 170 и 171. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты

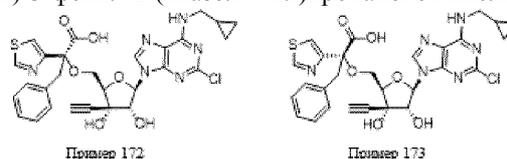


Действуя, как описано в примере 169 выше, но заменяя 3-(бромметил)тиофен на бензилбромид получали пару диастереомерных продуктов, стереоконфигурация которых была задана произвольно. Оба продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и выделяли в виде белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,07-7,23 (м, 5H), 5,91-5,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,87-4,90 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,21-4,45 (м, 2H), 3,59-3,94 (м, 4H), 3,02 (с, 1H), 1,29-1,31 (д, J=6,48 Гц, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 599,0.

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,97-8,98 (д, J=1,83 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,573-7,579 (д, J=1,86 Гц, 1H), 6,94-7,09 (м, 5H), 5,97-5,99 (д, J=7,17 Гц, 1H), 4,98-5,00 (д, J=7,23 Гц, 1H), 4,40-4,42 (м, 1H), 4,27-4,29 (т, J=3,84 Гц, 1H), 3,93-3,97 (м, 2H), 3,59-3,81 (к, J=14,31, 37,47 Гц, 2H), 2,95 (с, 1H), 1,29-1,33 (д, J=6,39 Гц, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 599,0.

Примеры 172 и 173. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропилметил)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты

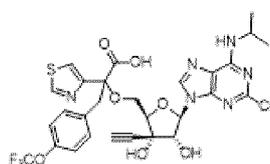


Действуя, как описано в примерах 170 и 171 выше, но заменяя 2-хлор-N-изопропил-9H-пурин-6-амин на 2-хлор-N-(циклопропилметил)-9H-пурин-6-амин получают пару диастереомерных продуктов, стереоконфигурация которых была задана произвольно. Оба продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и выделяли в виде белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,99-8,99 (д,  $J=1,95$  Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,69-7,70 (д,  $J=1,86$  Гц, 1H), 7,03-7,23 (м, 5H), 5,92-5,94 (д,  $J=6,96$  Гц, 1H), 4,87-4,89 (д,  $J=7,11$  Гц, 1H), 4,19-4,22 (м, 1H), 3,59-3,94 (м, 4H), 3,42-3,43 (м, 2H), 3,02 (с, 1H), 1,12-1,22 (м, 1H), 0,54-0,61 (м, 2H), 0,32-0,37 (м, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 611,0$ .

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-6-((циклопропилметил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,96-8,97 (д,  $J=1,89$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,55-7,56 (д,  $J=2,07$  Гц, 1H), 6,94-7,11 (м, 5H), 5,97-5,99 (д,  $J=7,17$  Гц, 1H), 4,98-5,00 (д,  $J=7,29$  Гц, 1H), 4,27-4,29 (т,  $J=3,66$  Гц, 1H), 3,94-3,95 (м, 2H), 3,59-3,80 (к,  $J=14,64, 32,46$  Гц, 2H), 3,39-3,50 (м, 2H), 2,96 (с, 1H), 1,13-1,23 (м, 1H), 0,55-0,62 (м, 2H), 0,32-0,38 (м, 2H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 611,0$ .

Пример 174. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропановой кислоты

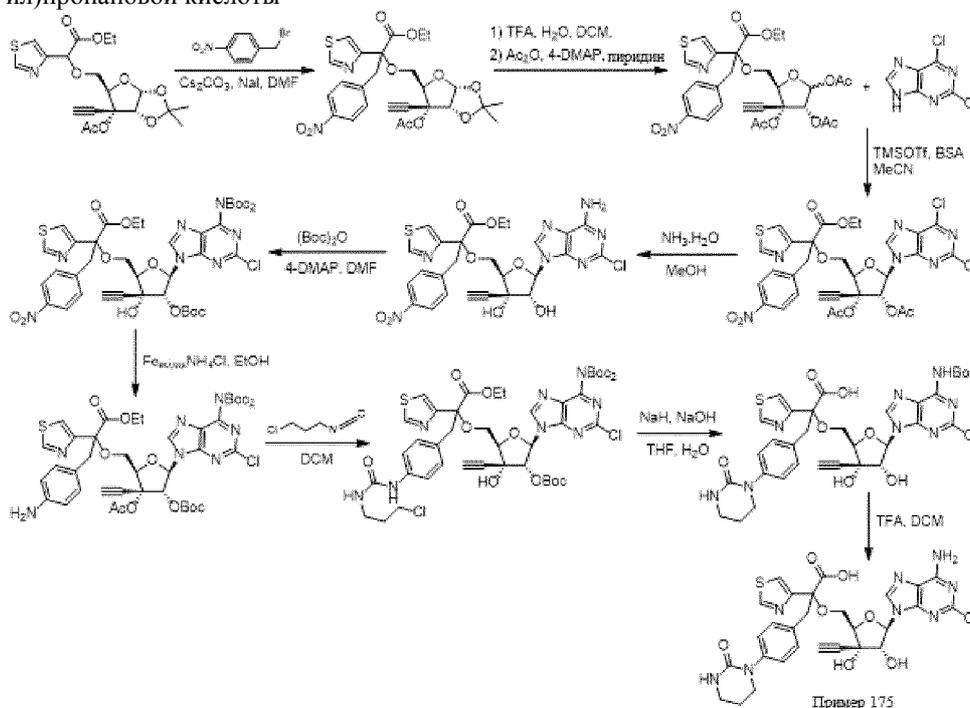


Пример 174

Действуя, как описано в примере 169 выше, но заменяя 3-(бромметил)тиофен на 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол, получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ч./млн. 8,95-9,02 (м, 1H), 8,05-8,27 (м, 1H), 7,59-7,74 (м, 1H), 7,15-7,32 (м, 2H), 6,78-6,98 (м, 2H), 5,89-6,00 (м, 1H), 4,92-5,10 (м, 1H), 4,32-4,46 (м, 1H), 4,22-4,32 (м, 1H), 3,76-3,98 (м, 2H), 3,57-3,71 (м, 2H), 2,98-3,04 (м, 1H), 1,26-1,32 (м, 6H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 682,8$ .

Пример 175. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты



Пример 175

#### Стадия 1.

Смесь 1-(бромметил)-4-нитробензола (7,62 г, 35,26 ммоль, 3 экв.) и NaI (352,31 мг, 2,35 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (50 мл) перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Затем эту смесь добавляли к раствору этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)ацетата (5 г, 11,75 ммоль, 1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (19,15 г, 58,76 ммоль, 5 экв.) в DMF

(50 мл) при 15°C и перемешивали 30 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч, после чего гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали с применением EtOAc (4×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-40% EtOAc в петролейном эфире) с образованием этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (4,89 г) в виде сиропа.

Стадия 2.

К раствору этил-2-(((3aR,5R,6R,6aR)-6-ацетокси-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (4,89 г, неочищенный) в DCM (25 мл) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл) добавляли TFA (25 мл, 337,65 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 23 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и полученную смесь экстрагировали с применением DCM (6×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрируют с получением неочищенного этил-2-(((2R,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (4,56 г) в виде коричневого масла.

К раствору неочищенного этил-2-(((2S,3S,4R)-3-этинил-3,4,5-тригидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (4,56 г) в DCM (50 мл) добавляли 4-DMAP (232,86 мг, 1,91 ммоль), пиридин (6,15 мл, 76,24 ммоль) и Ac<sub>2</sub>O (8,93 мл, 95,30 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 19 ч, затем гасили водой (100 мл) и полученную смесь экстрагировали с применением DCM (4×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (10-55% EtOAc в петролейном эфире) с образованием (3R,4R,5R)-5-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (1,02 г) в виде желтого масла.

Стадия 3.

К раствору 2,6-дихлор-9H-пурина (382,64 мг, 2,02 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли BSA (1,04 мл, 4,22 ммоль). Суспензию перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, пока она не становилась прозрачной. Полученный раствор охлаждали до 0°C, а затем добавляли раствор (3R,4R,5R)-5-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (1,02 г) в MeCN (5 мл) и TMSOTf (4,22 ммоль, 762,15 мкл). Затем смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), и полученную смесь экстрагировали с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,71 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,0 г) в MeOH (20 мл) в герметичной пробирке добавляли NH<sub>4</sub>.OH (28,04 ммоль, 4,00 мл, концентрация 27%). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч, после чего ей давали остыть и разбавляли водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного этил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (752 мг) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5.

К раствору неочищенного этил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (752 мг), 4-DMAP (58,33 мг, 477,44 мкмоль) и Et<sub>3</sub>N (7,16 ммоль, 996,81 мкл) в DMF (8 мл) при 0°C добавляли Вос<sub>2</sub>O (1,04 г, 4,77 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем разбавляли водой (40 мл) и полученную смесь экстрагировали с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного этил-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (911 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 6.

К раствору неочищенного этил-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-нитрофенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (711 мг) в EtOH (7 мл) добавляли насыщенный водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl (764,21 мкмоль, 7 мл) и железо (426,77 мг, 7,64 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, затем фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат упаривали. Затем неочищенный остаток

растворяли в воде (20 мл) и полученную смесь экстрагировали с применением EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного этил-3-(4-аминофенил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (552 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 7.

К раствору неочищенного этил-3-(4-аминофенил)-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (552 мг) в DCM (5 мл) добавляли 1-хлор-3-изоцианатопропан (109,94 мг, 919,60 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (20-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением этил-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(3-(3-хлорпропил)уреидо)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (283 мг) в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 8.

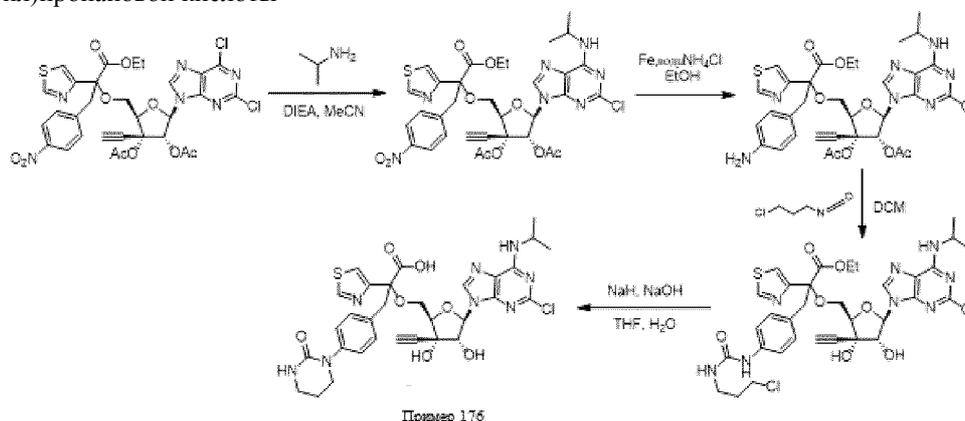
К раствору этил-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-3-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(3-(3-хлорпропил)уреидо)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (283 мг, 277,47 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли NaH (55,49 мг, 1,39 ммоль, 60% в минеральном масле, 5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 5 ч, а затем гасили H<sub>2</sub>O (1,5 мл). К этой смеси добавляли NaOH (166,48 мг, 4,16 ммоль, 15 экв.), и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 48 ч, затем удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Водн. слой подкисляли с применением 2 N водн. HCl (1 мл) и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты (238 мг) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 9.

К смеси неочищенной 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты (238 мг) в DCM (2 мл) добавляли TFA (9,45 ммоль, 0,7 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ([вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 20%-40%, 10 мин) с получением диастереомерной смеси (приблизительно 1:1) 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты (22,9 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 9,01 (м, 1H), 7,98-8,32 (м, 1H), 7,59-7,83 (м, 1H), 6,91-7,34 (м, 4H), 5,88-6,07 (м, 1H), 4,72-4,96 (м, 1H), 4,13-4,32 (м, 1H), 3,60-4,00 (м, 4H), 3,43-3,56 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 2H), 2,96-3,14 (м, 1H), 1,89-2,08 (м, 2H); ЖХ/МС [M+H] = 655,3.

Пример 176. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты



Стадия 1.

К раствору неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)оксиметил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,17 г) в MeCN (10 мл) добавляли пропан-2-амин (1,0 мл, 11,64 ммоль) и DIEA (0,9 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали

ли с применением EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,16 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2.

К раствору неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-3-(4-нитрофенил)-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,16 г) в EtOH (5 мл) добавляли порошок Fe (856,75 мг, 15,34 ммоль) и насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl (1,53 ммоль, 5 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, затем ее фильтровали через целитовую прокладку, и фильтрат упаривали, получая неочищенный (2R,3R,4R,5R)-2-(((3-(4-аминофенил)-1-этокси-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат (1,05 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3.

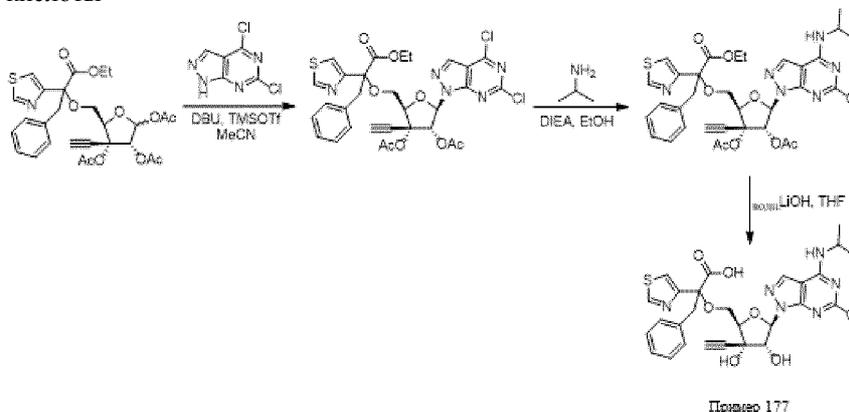
К раствору неочищенного (2R,3R,4R,5R)-2-(((3-(4-аминофенил)-1-этокси-1-оксо-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,05 г) в DCM (10 мл) добавляли 1-хлор-3-изоцианатопропан (172,85 мг, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, затем гасили водой (20 мл) и полученную смесь экстрагировали с применением DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением неочищенного этил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(3-(3-хлорпропил)-уреидо)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (1,33 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору неочищенного этил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(3-(3-хлорпропил)-уреидо)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропаноата (1,23 г) в THF (12 мл) добавляли NaNH (290,84 мг, 7,27 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при 15°C в течение 5 ч, затем гасили H<sub>2</sub>O (6 мл) с последующим добавлением NaOH (290,85 мг, 7,27 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, а затем при 40°C в течение 8 ч. К смеси добавляли дополнительное количество NaOH (600 мг) и смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч, после чего гасили смесь водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с применением EtOAc (15 мл). Водн. слой подкисляли с применением 2 N водн. HCl (15 мл) с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрацией и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм-5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 30% -50%, 10 мин) с получением диастереомерной смеси (приблизительно 1:1) 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты (245 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88-8,18 (м, 1H), 7,53-7,79 (м, 1H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,03-7,13 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,83-6,03 (м, 1H), 4,63-4,74 (м, 1H), 4,33-4,43 (м, 1H), 4,09-4,29 (м, 1H), 3,72-4,01 (м, 3H), 3,59-3,70 (м, 1H), 3,41-3,53 (м, 2H), 3,33-3,38 (м, 2H), 2,91-3,14 (м, 1H), 1,83-2,05 (м, 2H), 1,25-1,35 (м, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 697,4.

Пример 177. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты



Стадия 1.

К раствору 4,6-дихлор-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидина (620 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.) и (3R,4R,5R)-5-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (230,35 мг, 1,22 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (6,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0°C добавляли DBU (501 мкл, 3,32 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавляли по каплям

TMSOTf (900,93 мкл, 4,99 ммоль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 65°C в течение 16 ч, прежде чем погасить насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×6 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (10-40% EtOA в петролейном эфире) с образованием (2R,3R,4R,5R)-5-(4,6-дихлор-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (220 мг) в виде пены.

Стадия 2.

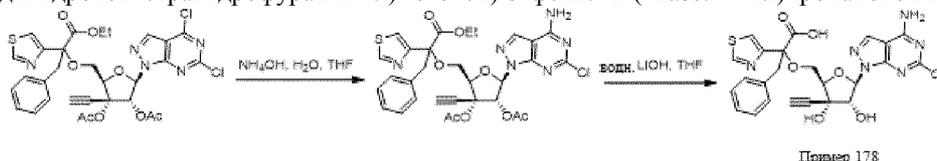
К (2R,3R,4R,5R)-5-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетату (260 мг, 377,61 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли пропан-2-амин (64,89 мкл, 755,23 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (131,55 мкл, 755,23 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 4 ч, затем разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (8 мл), соевым раствором (8 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc: петролейный эфир=2:1) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (70 мг) в виде пены.

Стадия 3.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (70 мг, 98,43 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (4,13 мг). Смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч перед упариванием до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм·5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 43% - 63%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением диастереомерной смеси (приблизительно 1:1) 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-хлор-4-(изопропиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты (15,7 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,76-9,10 (м, 1H), 7,93-8,08 (м, 1H), 7,40-7,65 (м, 1H), 6,89-7,08 (м, 4H), 6,80-6,88 (м, 1H), 6,11-6,20 (м, 1H), 5,14-5,28 (м, 1H), 4,38-4,50 (м, 1H), 4,29-4,37 (м, 1H), 3,93-4,11 (м, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,47-3,63 (м, 2H), 2,97-3,09 (м, 1H), 1,25-1,31 (м, 6H); ЖХ/МС [M+H] = 598,7.

Пример 178. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-6-хлор-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты



Пример 178

Стадия 1.

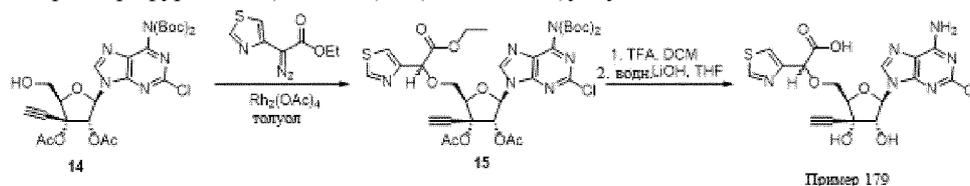
К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (100 мг, 145,24 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли NH<sub>4</sub>OH (199,76 мкл, 1,45 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч, после чего упаривали досуха с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(4-амино-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (120 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.

К раствору неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(4-амино-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (145,24 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (60,94 мг, 1,45 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч перед упариванием до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 150-30 мм·5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225%FA)-ACN]; В%: 28% - 48%, 10 мин) и сушили лиофилизацией с получением диастереомерной смеси (приблизительно 1:1) 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты (32,8 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ч./млн. 8,87-9,01 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 7,47-7,67 (м, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 6,93-7,00 (м, 2H), 6,84-6,90 (м, 1H), 6,12-6,20 (м, 1H), 5,14-5,27 (м, 1H), 4,26-4,33 (м, 1H), 3,76-4,03 (м, 2H), 3,48-3,70 (м, 2H), 2,96-3,05 (м, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 557,0.

Пример 179. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)уксусной кислоты



Стадия 1.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-((6-N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (2 г, 3,28 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли этил 2-диазо-2-(тиазол-4-ил)ацетат (841 мг, 4,26 ммоль) и  $Rh_2(OAc)_4$  (145 мг, 0,328 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, после чего оставляли ее для остывания до комнатной температуры. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (0-40% EtOAc в гексане) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(тиазол-4-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,78 г) в виде сиропа.

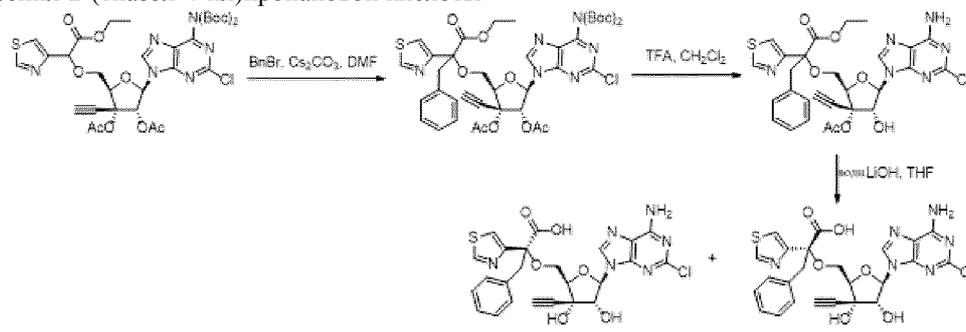
Стадия 2.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(тиазол-4-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (310 мг) в DCM (3 мл) при 25°C добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(тиазол-4-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата.

К раствору неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(тиазол-4-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) при 0°C добавляли моногидрат LiOH (100 мг). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH ~6 с применением 1 N водн. раствора HCl и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением диастереомерной смеси (приблизительно 1:1) 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,84-9,00 (м, 2H), 7,67-7,68 (м, 1H), 6,02-6,06 (м, 1H), 5,28-5,32 (д, J=12,27 Гц, 1,5H), 5,14-5,16 (д, J=7,56 Гц, 0,5H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,69-4,09 (м, 2H), 3,16 (с, 0,5H), 2,95 (с, 0,5H); ЖХ/МС [M+H] = 467,0.

Примеры 180 и 181. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты



Пример 180

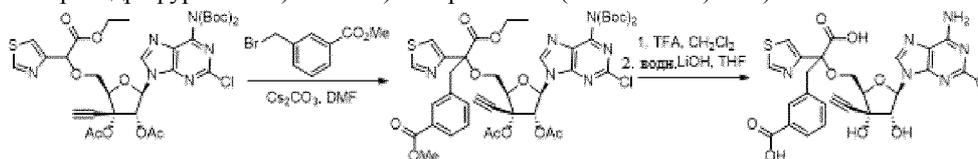
Пример 181

Действуя, как описано в примере 169 выше, но заменяя 3-(бромметил)тио-фен и 2-хлор-N-изопропил-9-пурин-6-амин на бензилбромид и 2-хлороаденин получали пару диастереомерных продуктов, стереоконфигурация которых была задана произвольно. Оба продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и выделяли в виде белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,95-8,96 (д, J=2,01 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54-7,55 (д, J=2,01 Гц, 1H), 6,97-7,12 (м, 5H), 5,97-5,99 (д, J=6,99 Гц, 1H), 4,97-4,99 (д, J=7,08 Гц, 1H), 4,27-4,29 (т, J=4,23, 3,18 Гц, 1H), 3,88-3,99 (м, 2H), 3,62-3,79 (к, J=14,82, 39,24 Гц, 2H), 2,97 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 557,0.

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,95-8,96 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70-7,71 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H), 7,05-7,25 (м, 5H), 5,92-5,94 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 4,85-4,87 (д,  $J=7,29$  Гц, 1H), 4,20-4,22 (к,  $J=2,64$  Гц, 1H), 3,58-3,90 (м, 4H), 3,02 (с, 1H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 557,0.

Пример 182. Синтез 3-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-карбокситетрагидрофуран-2-ил)этилбензойной кислоты

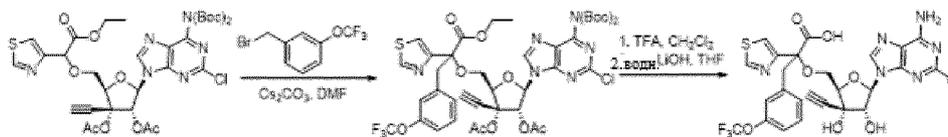


Пример 182

Действуя, как описано в примере 179 выше, но заменяя VnBr на метил-3-(бромметил)бензоат, получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,99-9,01 (м, 1H), 8,33 (с, 0,5H), 8,14 (с, 0,5H), 7,66-7,88 (м, 3H), 7,45-7,48 (д,  $J=7,29$  Гц, 0,5H), 7,36-7,39 (д,  $J=7,86$  Гц, 0,5H), 7,17-7,22 (т,  $J=7,56$  Гц, 0,5H), 7,00-7,05 (д,  $J=7,47$  Гц, 0,5H), 5,99-6,01 (д,  $J=7,29$  Гц, 0,5H), 5,93-5,95 (д,  $J=6,87$  Гц, 0,5H), 5,00-5,03 (д,  $J=7,38$  Гц, 0,5H), 4,90-4,95 (д,  $J=6,80$  Гц, 0,5H), 4,23-4,31 (м, 1H), 3,80-4,01 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,01 (с, 0,5H), 2,92 (с, 0,5H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 601,0.

Пример 183. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)пропановой кислоты

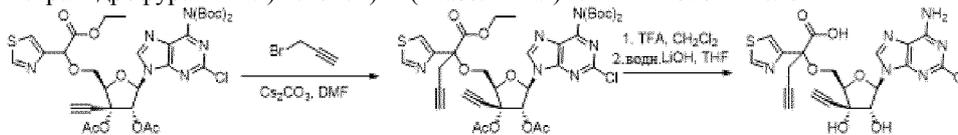


Пример 183

Действуя, как описано в примере 179 выше, но заменяя VnBr на 1-(бромметил)-3-(трифторметокси)бензол, получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,97-9,00 (м, 1H), 8,41 (с, 0,5H), 8,26 (с, 0,5H), 7,68-7,69 (д,  $J=1,92$  Гц, 0,5H), 7,62-7,63 (д,  $J=1,83$  Гц, 0,5H), 6,88-7,21 (м, 4H), 6,00-6,02 (д,  $J=7,14$  Гц, 0,5H), 5,94-5,96 (д,  $J=6,78$  Гц, 0,5H), 5,04-5,07 (д,  $J=7,44$  Гц, 0,5H), 4,91-4,94 (д,  $J=6,87$  Гц, 0,5H), 4,28-4,33 (м, 1H), 3,62-3,96 (м, 4H), 2,98 (с, 0,5H), 2,96 (с, 0,5H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 641,0.

Пример 184. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пент-4-иновой кислоты

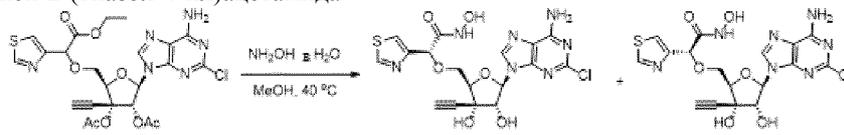


Пример 184

Действуя, как описано в примере 179 выше, но заменяя VnBr на пропаргил бромид, получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,79-8,83 (д,  $J=13,95$  Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,04-6,06 (д,  $J=7,05$  Гц, 1H), 4,97-5,05 (дд,  $J=7,29$ , 17,91 Гц, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 3,69-3,94 (м, 2H), 3,34-3,38 (м, 2H), 3,04 (с, 0,5H), 2,93 (с, 0,5H), 2,22-2,30 (дт,  $J=1,74$ , 19,62 Гц, 1H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 505,0.

Примеры 185 и 186. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-N-гидрокси-2-(тиазол-4-ил)ацетамида и (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-N-гидрокси-2-(тиазол-4-ил)ацетамида



Пример 185

Пример 186

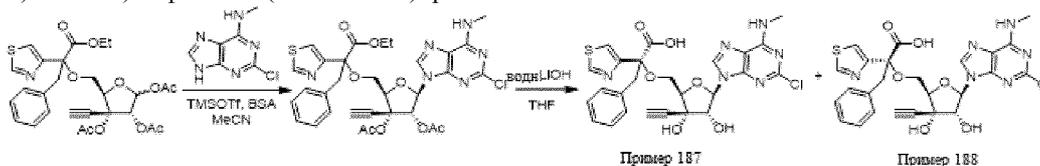
К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(тиазол-4-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (2 г, 3,45 ммоль) в MeOH (20 мл) добав-

ляли 50%  $\text{NH}_2\text{OH}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) Смесь перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, после чего упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением пары диастереомерных продуктов, указанных в заголовке, стереоконфигурация которых была задана произвольно. Оба продукта выделяли в виде белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-N-гидрокси-2-(тиазол-4-ил)ацетамид:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  9,02-9,03 (д,  $J=1,77$  Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,68-7,69 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 5,98-6,01 (д,  $J=6,96$  Гц, 1H), 4,92-4,95 (д,  $J=6,93$  Гц, 1H), 4,29-4,32 (к,  $J=2,82$ , 2,28 Гц, 1H), 3,91-4,10 (м, 2H), 3,18 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 482,0$ .

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-N-гидрокси-2-(тиазол-4-ил)ацетамид:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,97 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,97-6,00 (д,  $J=6,96$  Гц, 1H), 4,88-4,90 (д,  $J=6,93$  Гц, 1H), 4,33-4,35 (м, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 3,12 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 482,0$ .

Примеры 187 и 188. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты

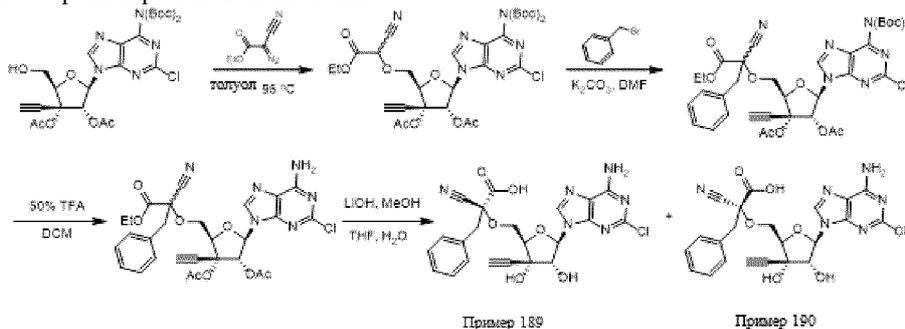


Действуя, как описано в примерах 170 и 171 выше, но заменяя 2-хлор-N-изопропил-9Н-пурин-6-амин на 2-хлор-N-метил-9Н-пурин-6-амин, получали указанное в заголовке соединение в виде пары диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде твердых веществ белого цвета.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,99 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,08-7,22 (м, 5H), 5,93-5,95 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,96-4,98 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,59-4,22 (м, 5H), 3,01-3,06 (м, 4H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 571,0$ .

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-Хлор-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,97-8,98 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,58-7,59 (д,  $J=1,77$  Гц, 1H), 6,94-7,09 (м, 5H), 5,98-6,00 (д,  $J=7,17$  Гц, 1H), 4,98-5,01 (д,  $J=7,26$  Гц, 1H), 4,27-4,29 (т,  $J=3,48$  Гц, 1H), 3,93 (м, 2H), 3,58-3,80 (к,  $J=14,46$ , 38,7 Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,94 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 571,0$ .

Примеры 189 и 190. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-циано-3-фенилпропановой кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-циано-3-фенилпропановой кислоты



#### Стадия 1.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (510 мг, 0,836 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли N-этил-2-циано-2-диазоацетат (134 мг, 0,961 ммоль). Смесь упаривали *in vacuo*. Смесь помещали в сухой толуол (2 мл) с последующим добавлением  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (8 мг, 17 мкмоль) в атмосфере аргона. Материал перемешивали и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 30 мин перед добавлением дополнительного N-этил-2-циано-2-диазоацетата (254 мг, 1,82 ммоль) в течение 60 мин при  $80^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь дополнительно нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 80 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Полученный неочищенный продукт с помощью комби-флэш хроматографии с силикагелем (5-65%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением диастереомерной смеси (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((1-циано-2-этокси-2-оксоэтокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (230 мг, выход 38%) в виде почти белой пены.

## Стадия 2.

В высушенную в печи колбу загружали ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-((1-циано-2-этокси-2-оксоэтокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат (230 мг, 0,319 ммоль) и соединяли с сухим DMF (4 мл). К этой смеси добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (208 мг, 0,639 ммоль) с последующим добавлением бензилбромид (109 мг, 0,639 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем разбавляли холодным насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (40 мл). Водные фазы экстрагировали с применением EtOAc (2×40 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный продукт с помощью колоночной комби-флэш хроматографии с силикагелем (10-70% EtOAc в гексане) с получением диастереомерной смеси (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((2-циано-1-этокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата в виде пары диастереомеров (215 мг, 83% выхода) в виде почти белого твердого вещества.

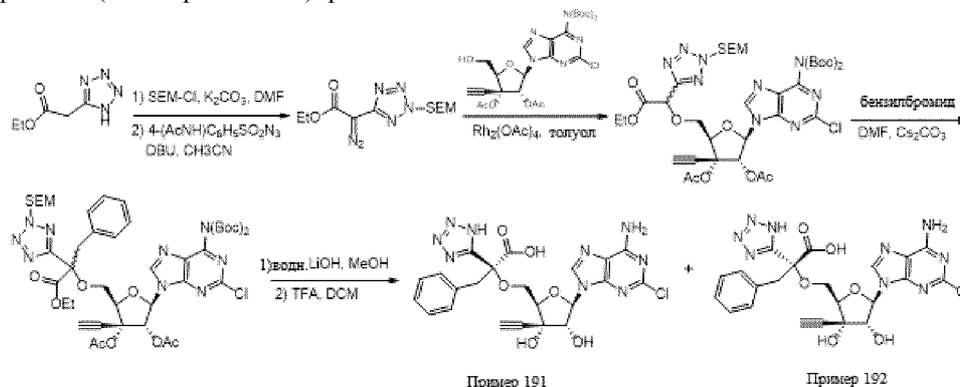
## Стадия 3.

Раствор (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(((2-циано-1-этокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (215 мг, 0,265 ммоль) в растворе TFA (1 мл) в DCM (1 мл) перемешивали в течение 2 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали азетропной перегонке с DCM (8×8 мл) при пониженном давлении. Остаток помещали в смесь MeOH в H<sub>2</sub>O (2,2 мл, 5:1=об.:об.) с последующим добавлением LiOH·H<sub>2</sub>O (77 мг, 1,86 ммоль, 7 экв.) и THF (0,5 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин перед упариванием ее до сухого состояния. Полученный осадок растворяли в H<sub>2</sub>O (15 мл). Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (2×10 мл). Водную фазу подкисляли до pH 2,5 с применением 1 N водн. раствора HCl. Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения в виде пары диастереомеров: (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-циано-3-фенилпропановая кислота (33,7 мг, выход 26%) и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-циано-3-фенилпропановая кислота (30 мг, выход 23%), стереоконфигурация которых была задана произвольно. Оба соединения были выделены в виде почти белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-циано-3-фенилпропановая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,32 (уш. с, 1H), 7,20-7,36 (м, 5H), 6,02 (д, J=7,00 Гц, 1H), 4,68 (д, J=7,02 Гц, 1H), 4,33-4,37 (м, 1H), 4,18 (дд, J=9,91, 3,96 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=9,94, 2,19 Гц, 1H), 3,41 (уш. с, 2H), 3,03 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 499,1.

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-циано-3-фенилпропановая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,04 (уш. с, 1H), 7,21-7,39 (м, 5H), 5,99 (д, J=6,90 Гц, 1H), 4,79 (д, J=6,93 Гц, 1H), 4,31-4,36 (м, 1H), 4,19 (дд, J=10,07, 4,34 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=10,10, 3,30 Гц, 1H), 3,38-3,44 (м, 2H), 3,09 (с, 1H); ЖХ/МС [M+H] = 499,1.

Примеры 191 и 192. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1H-тетразол-5-ил)пропановой кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1H-тетразол-5-ил)пропановой кислоты



## Стадия 1.

К раствору этил-1H-тетразол-5-ацетата (3 г, 19,21 ммоль) в DMF (40 мл) в атмосфере аргона при 25°C добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (4,1 мл, 23,05 ммоль) и порошкообразный калия карбонат (5,31 г, 38,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли соевым раствором (70 мл) и EtOAc (70 мл). Водную фазу экстрагировали с применением EtOAc (2×70 мл).

Органический слой промывали соевым раствором (70 мл) и водой (70 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (15-48%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением этил 2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (2,379 г) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2.

К раствору этил 2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (2,379 г, 8,31 ммоль) в сухом ацетонитриле (25 мл) добавляли DBU (1,87 мл, 12,47 ммоль) в атмосфере аргона. К этой смеси добавляли 4-ацетамидобензолсульфонилазид (2,395 г, 9,96 ммоль) 3 равными порциями в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, после чего удаляли летучие органические вещества при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (20%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением этил-2-диазо-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (2,316 г) в виде масла.

Стадия 3.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (2 г, 3,28 ммоль) в толуоле (8 мл) при  $20^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (29 мг, 0,066 ммоль, 0,066 экв.) и этил-2-диазо-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетат (1,08 г, 3,44 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при  $75^\circ\text{C}$  в течение 1 ч перед добавлением дополнительного этил 2-диазо-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (720 мг) в течение 80 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной комби-флэш хроматографии с силикагелем (5-80%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением диастереомерной смеси (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,608 г) в виде камеди.

Стадия 4.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-2-оксо-1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,555 г, 1,739 ммоль) в сухом толуоле (10 мл). Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном DMF (10 мл) и затем добавляли бензилбромид (1,189 г, 6,96 ммоль) и высушенный  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,133 г, 3,478 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 5,5 ч, прежде чем разбавить насыщенным водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (60 мл). Водную фазу экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 60$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (60 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (5-65%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением диастереомерной смеси (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,041 г) в виде камеди.

Стадия 5.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((1-этокси-1-оксо-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,041 г, 1,057 ммоль) в смеси  $\text{MeOH}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  (12 мл, 6:1=об.:об.) добавляли порошкообразный  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (349 мг, 8,5 ммоль). Смесь перемешивали при  $23^\circ\text{C}$  в течение 16 ч перед упариванием до сухого состояния. Остаток разводили  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл), затем экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Водную фазу подкисляли до pH 2,5 с применением 1 N водн. раствора  $\text{HCl}$  и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 40$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (40 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с образованием диастереомерной смеси 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)пропановой кислоты (784 мг) в виде масла.

Стадия 6.

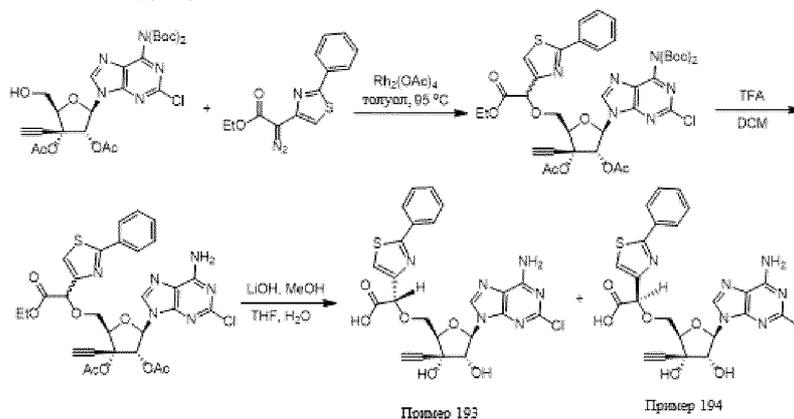
К раствору 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)пропановой кислоты (138 мг, 0,179 ммоль) в DCM (0,9 мл) в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TFA (0,9 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 ч, а затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, после чего летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали азетропной перегонке с DCM ( $3 \times 15$  мл) при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением двух указанных в заголовке соединений в виде пары диастереомеров: (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1Н-тетразол-5-ил)пропановой кислоты из первой фракции и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1Н-тетразол-5-ил)пропановой ки-

слоты из последующей фракции. Оба соединения выделяли в виде почти белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1Н-тетразол-5-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц);  $\delta$  8,37 (с, 1H), 7,11-7,23 (м, 5H), 5,96 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 4,81 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,01 (дд,  $J=10,19, 2,29$  Гц, 1H), 3,78 (д,  $J=13,90$  Гц, 1H), 3,67 (д,  $J=13,90$  Гц, 1H), 3,72-3,79 (м, 1H), 3,06 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 542,2$ .

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-фенил-2-(1Н-тетразол-5-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц);  $\delta$  8,37 (с, 1H), 6,92-7,11 (м, 5H), 6,01 (д,  $J=7,11$  Гц, 1H), 5,06 (д,  $J=7,11$  Гц, 1H), 4,35-4,39 (м, 1H), 4,11 (дд,  $J=10,06, 2,52$  Гц, 1H), 4,01 (дд,  $J=10,06, 5,49$  Гц, 1H), 3,80 (д,  $J=14,75$  Гц, 1H), 3,67 (д,  $J=14,75$  Гц, 1H), 2,96 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 542,2$ .

Примеры 193 и 194. Синтез (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-фенилтиазол-4-ил)уксусной кислоты и (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-фенилтиазол-4-ил)уксусной кислоты

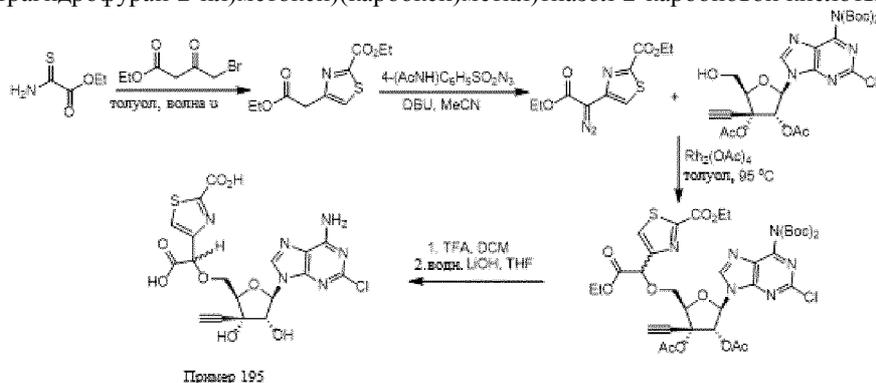


Действуя, как описано в примере 179, но заменяя этил 2-диазо-2-(тиазол-4-ил)ацетат на этил-(2-фенилтиазол-4-ил)диазоацетат, который получали по методике, описанной Lefebvre, Quentin, et al. (Chemical Communications 2014, 50, 6617-6619), получали указанные в заголовке соединения в виде пары диастереомеров (приблизительно 1:1). Стереоконфигурация была задана произвольно. Оба соединения были выделены в виде почти белых твердых веществ.

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-фенилтиазол-4-ил)уксусная кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц);  $\delta$  9,03 (уш. с, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,39-7,45 (м, 3H), 6,06 (д,  $J=7,45$  Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,92 (д,  $J=7,45$  Гц, 1H), 4,29-4,33 (м, 1H), 4,12 (дд,  $J=10,45, 2,51$  Гц, 1H), 4,01 (дд,  $J=10,46, 2,56$  Гц, 1H), 2,92 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 543,1$ .

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-Амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(2-фенилтиазол-4-ил)уксусная кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц);  $\delta$  9,15 (с, 1H), 7,90-7,96 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,38-7,44 (м, 3H), 6,09 (д,  $J=7,48$  Гц, 1H), 5,23 (д,  $J=7,48$  Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,26-4,29 (м, 1H), 3,93 (дд,  $J=10,67, 2,18$  Гц, 1H), 3,76 (дд,  $J=10,64, 2,48$  Гц, 1H), 3,17 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 543,2$ .

Пример 195. Синтез 4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(карбоксиметил)тиазол-2-карбоновой кислоты



Стадия 1.

В сосуд для микроволновой печи загружали этилтиооксамат (1,91 г, 14,36 ммоль) и этил-4-бромацетат (3 г, 14,36 ммоль) в сухом толуоле (27 мл). Смесь облучали в микроволновом реакторе

при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до окружающей среды и растворитель декантировали, а затем упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью комби-флэш-хроматографии с силикагелем (2-56% EtOAc в гексанах) с получением этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)тиазол-2-карбоксилата (890 мг, выход 26%) в виде густого масла.

Стадия 2.

К раствору этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)тиазол-2-карбоксилата (890 мг, 3,66 ммоль) в сухом ацетонитриле (12 мл) в атмосфере аргона добавляли DBU (0,82 мл, 5,49 ммоль) и 4-ацетамидобензолсульфонилазид (1,055 г, 4,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего ее упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (20% EtOAc в гексане) с получением этил-4-(1-диазо-2-этокси-2-оксоэтил)тиазол-2-карбоксилата (894 мг, выход 90%) в виде желтоватого твердого вещества.

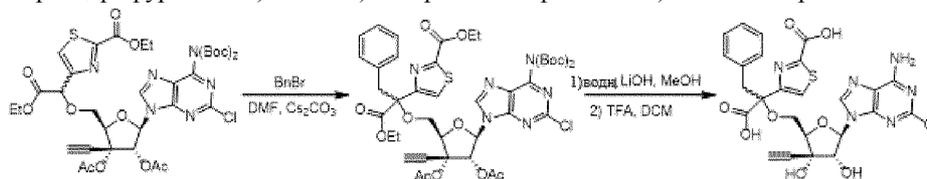
Стадия 3.

Действуя, как описано в примере 179, но заменяя этил-2-диазо-2-(тиазол-4-ил)ацетат на этил 4-(1-диазо-2-этокси-2-оксоэтил)тиазол-2-карбоксилат, получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде почти белого твердого вещества.

Изомер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,93 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,06 (д,  $J=7,42$  Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,13 (д,  $J=7,42$  Гц, 1H), 4,24-4,31 (м, 1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 1H), 2,95 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 511,1$ .

Изомер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,87 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,04 (д,  $J=7,42$  Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,91 (д,  $J=7,45$  Гц, 1H), 4,24-4,31 (м, 1H), 3,92-4,01 (м, 2H), 3,19 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 511,1$ .

Пример 196. Синтез 4-(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-1-карбокси-2-фенилэтил)тиазол-2-карбоновой кислоты



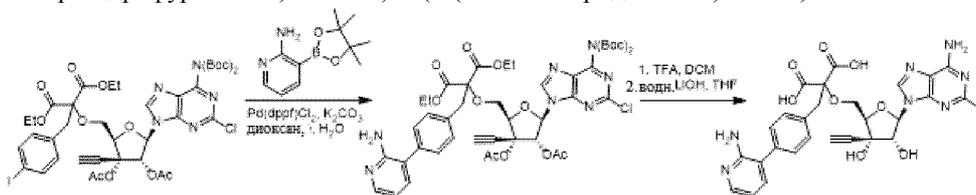
Пример 196

Действуя, как описано в примере 179 выше, но заменяя (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксилометил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат на (2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-((2-этокси-1-(2-(этоксикарбонил)тиазол-4-ил)-2-оксоэтокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (примерно 1:1) и выделяли в виде почти белого твердого вещества.

Изомер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,17 (уш. с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,92-7,25 (м, 5H), 5,95 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 4,89 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 4,29-4,34 (м, 1H), 3,59-4,05 (м, 4H), 3,01 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 601,1$ .

Изомер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  8,05 (уш. с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,92-7,25 (м, 5H), 6,00 (д,  $J=7,41$  Гц, 1H), 5,04 (д,  $J=7,42$  Гц, 1H), 4,21-4,26 (м, 1H), 3,59-4,05 (м, 4H), 3,06 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 601,1$ .

Пример 197. Синтез 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(4-(2-аминопиридин-3-ил)бензил)малоновой кислоты

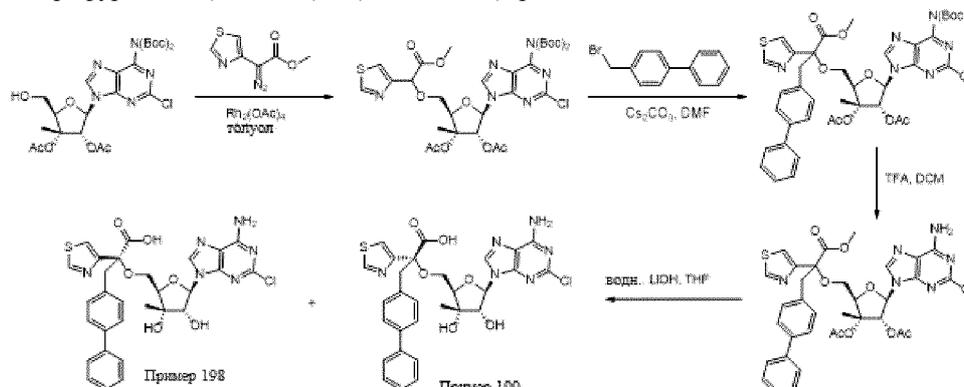


Пример 197

Действуя, как описано в примере 22 выше, но заменяя (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бороновую кислоту на 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 7,85-7,87 (дд,  $J=1,5, 6,42$  Гц, 1H), 7,65-7,68 (дд,  $J=1,53, 7,38$  Гц, 1H), 7,37-7,40 (д,  $J=8,13$  Гц, 2H), 7,09-7,12 (д,  $J=8,07$  Гц, 2H), 6,88-6,93 (т,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,99-6,01 (д,  $J=6,72$  Гц, 1H), 4,77-4,79 (д,  $J=7,0$ , 1H), 4,37-4,40 (м, 1H), 3,98-4,12 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,09 (с, 1H); ЖХ/МС  $[\text{M}+\text{H}] = 610,1$ .

Примеры 198 и 199. Синтез (S)-3-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты и (R)-3-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пропановой кислоты

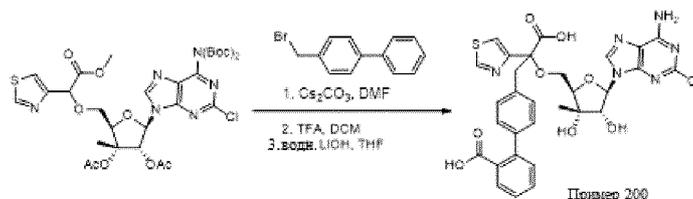


Действуя, как описано в примере 1 выше, но с заменяя (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсил)окс)иметил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат и диэтил-2-диазомалонат на (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат и метил 2-диазо-2-(тиазол-4-ил)ацетат, получали пару диастереомерных, указанных в заголовке, продуктов (приблизительно 1:1), стереоконфигурация которых была назначена произвольно. Оба продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и выделяли в виде белых твердых веществ.

(S)-3-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  9,04 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,21-7,45 (м, 9H), 6,00-6,03 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 4,67-4,70 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,62-3,66 (д,  $J=14$  Гц, 1H), 3,44-3,47 (д,  $J=11$  Гц, 1H), 1,37 (с, 3H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 623,2.

(R)-3-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-(тиазол-4-ил)пропановая кислота:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  9,04 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,27-7,69 (м, 10H), 5,93-5,95 (д,  $J=7$  Гц, 1H), 4,52-4,55 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,79-3,85 (м, 3H), 1,36 (с, 3H); ЖХ/МС [ $M+H$ ] = 623,2.

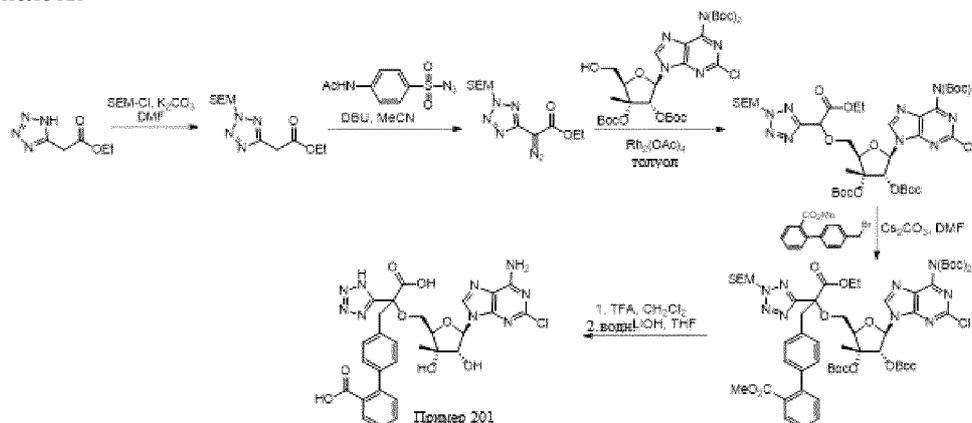
Пример 200. Синтез 4'-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-этинил-3-дигидрохситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-карбокситетрагидрофуран-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты



Действуя, как описано в примере 179 выше, но заменяя (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат и ВпВг на (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино))-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-((2-метокси-2-оксо-1-(тиазол-4-ил)этокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат и 4-(бромметил)-1,1'-бифенил, получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (приблизительно 1:1) и выделяли в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ/МС [ $M+H$ ]=667,2.

Пример 201. Синтез 4'-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3,4-этинил-3-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-2-карбокси-2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты



Стадия 1.

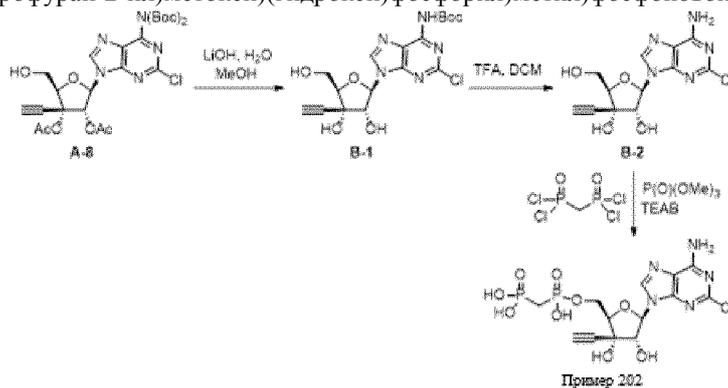
К раствору этил 2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетата (500 мг, 3,24 ммоль) и триметилсилил)этоксиметилхлорида (0,69 мл, 3,89 ммоль) в безводном DMF (7 мл) в атмосфере аргона при 25°C добавляли порошкообразный калия карбонат (896 мг, 6,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и водой (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (8-58% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетата (200 мг) в виде масла.

Стадии 2-6.

Действуя, как описано в примере 1 выше, но заменяя метил-2-(тиазол-4-ил)ацетат на этил-2-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-тетразол-5-ил)ацетат, получали пару диастереомерных, указанных в заголовке, продуктов (приблизительно 1:1), стереоконфигурация которых была задана произвольно. Оба продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и выделяли в виде почти белых твердых веществ.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): Изомер 1: δ 8,50 (с, 1H), 7,73-7,79 (м, 2H), 7,31-7,56 (м, 3H), 7,01-7,24 (м, 4H), 6,04 (д, J=7,87 Гц, 1H), 4,64 (д, J=7,88 Гц, 1H), 4,10-4,14 (м, 1H), 3,46-4,00 (м, 4H), 1,35 (с, 3H); Изомер 2: δ 8,31 (с, 1H), 7,73-7,79 (м, 2H), 7,31-7,56 (м, 3H), 7,01-7,24 (м, 4H), 5,99 (д, J=7,75 Гц, 1H), 4,48 (д, J=7,72 Гц, 1H), 4,19-4,23 (м, 1H), 3,46-4,00 (м, 4H), 1,42 (с, 3H); ЖХ/МС [M+H] = 652,2.

Пример 202. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия 1.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (329 мг, 0,539 ммоль) в i-PrOH (1,6 мл), MeOH (1,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,8 мл) добавляли порошкообразный LiOH (111 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (12 мл). pH водного слоя доводили до ~ 3 с применением 1 N водн. раствора HCl и экстрагировали с применением EtOAc (3×12 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением трет-бутил (2-хлор-9-((2R,3R,4S,5R)-4-этинил-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата, который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2.

Раствор трет-бутил (2-хлор-9-((2R,3R,4S,5R)-4-этинил-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тет-

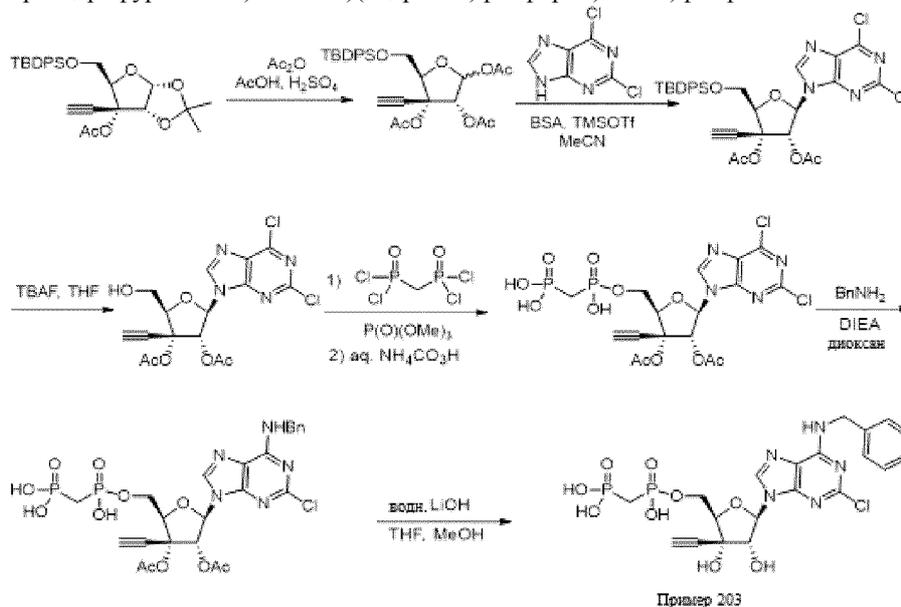
рагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)карбамата (0,539 ммоль) соединяли со смесью DCM (1 мл) и TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем ее упаривали. Остаток соединяли с DCM (10 мл) и снова упаривали (повторяли 5 циклов). Остаток дополнительно сушили в вакуумной печи в течение 18 ч с получением неочищенного (2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 3.

В высушенную в печи колбу загружали неочищенный (2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол и сухой триметилфосфат (2,5 мл) в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям раствора метиленбис(фосфонового дихлорида) (673 мг, 2,7 ммоль) в сухом триметилфосфате (1,1 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, после чего по каплям добавляли раствор карбоната триэтиламмония (1 М, 1,9 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, а затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт дополнительно дважды очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением желаемой (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты (34 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 8,75 (уш. с, 1H), 6,07 (уш., 1H), 4,86 (уш. с, 1H), 4,31-4,61 (м, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,54 (уш., 1H); ЖХ/МС [M+H] = 484,0.

Пример 203. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



Стадия 1.

В атмосфере азота раствор (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (14,48 г, 32 ммоль) (получен с помощью способов, описанных в Hulpria, F. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 1970-1972) в уксусной кислоте (130 мл) охлаждали до 14-17°C и обрабатывали уксусным ангидридом (32,01 мл, 341 ммоль, 10,7 экв.) и концентрированной серной кислотой (576 мкл, 10,8 ммоль, 0,34 экв.). После перемешивания в течение 2,5 ч смесь разбавляли этилацетатом (по 200 мл каждого) и промывали водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл), и объединенный органический раствор промывали бикарбонатом натрия (водный, насыщенный, 200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаточное масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-3% этилацетат в дихлорметане) с образованием (3R,4R,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этинилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата в виде смеси аномеров и выделяли в виде белого твердого вещества с хорошим выходом (9,5 г, 55%).

Стадия 2.

В атмосфере азота 2,6-дихлораденин (2,91 г, 15,4 ммоль, 1,01 экв.) и N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (4,87 мл, 19,6 ммоль, 1,29 экв.) в безводном ацетонитриле (90 мл) перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли раствор (2R,3R,4R,5R)-2,4-бис-(ацетилокси)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил}-4-этинилдиоксолан-3-илацетата (8,2 г, 15,22 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) с последующим добавлением по каплям триметилсилилтрифторметансульфоната

(3,67 мл, 20,3 ммоль, 1,33 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл) и смесь перемешивали в течение десяти минут. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), и объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-30% этилацетат в дихлорметане) с образованием (2R,3R,4R,5R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата в виде белого твердого вещества (8,2 г, 81%).

Стадия 3.

Раствор (2R,3R,4R,5R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (1,6 г, 2,4 ммоль) в безводном THF (25 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусной кислотой (0,192 мл, 3,36 ммоль) и фторидом тетрабутиламмония в THF (1 N, 3,36 мл, 3,36 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-50% этилацетата в гексане) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (0,88 г, 86%) в виде белой пены.

Стадия 4.

Раствор (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (100 мг, 0,233 ммоль) в триметилфосфате (4 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали вторым раствором метиленбис-(фосфонодихлорида) (116 мг, 0,467 ммоль, 2 экв.) в триметилфосфате (4 мл). После завершения добавления перемешивание продолжали в течение 2 ч, затем охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали в течение еще 18 ч. Медленно добавляли бикарбонат аммония (0,7 M водный ТЕАВ, pH 8,5) при энергичном перемешивании до тех пор, пока не переставал выделяться газ. После гашения добавляли NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный, водный; 5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали дихлорметаном, подкисляли 2 N HCl до pH ~ 1 и экстрагировали этилацетатом (10×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×10 мл) с получением (((((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

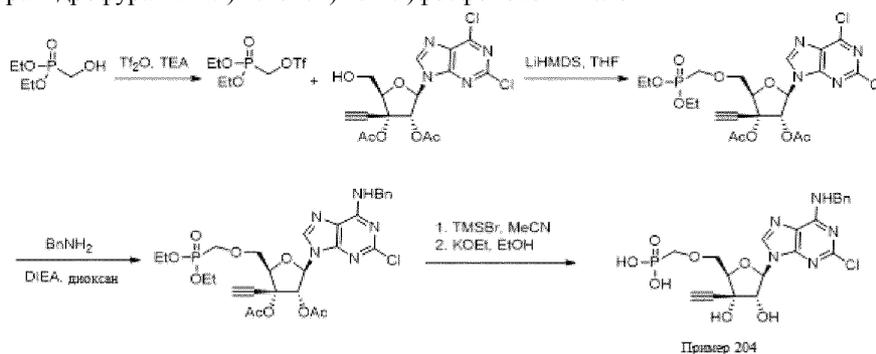
Стадия 5.

Раствор (((((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты со стадии 4 (~ 90 мг) растворяли в безводном диоксане (8 мл), охлаждали до 0°C, затем обрабатывали диизопропилэтиламино (0,085 мл, 0,513 ммоль, 2,2 экв.) и бензиламином (0,036 мл, 0,33 ммоль, 1,4 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и упаривали с получением (((((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты. Неочищенный продукт непосредственно применяли в последующем гидролизе без дополнительной очистки.

Неочищенный продукт со стадии 5 растворяли в 1:1 MeOH/THF (2 мл) и обрабатывали LiOH (84 мг, 3,5 ммоль, 15 экв.) в воде (1 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем ее подкисляли до pH ~ 1 с применением 2 N HCl и упаривали. Полученную реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом в воде 1:1 с 0,1% TFA (4 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты в виде белого твердого вещества (9,2 мг, 7%) после лиофилизации.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,63 (с, 1H), 7,41 (м, 5H), 6,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,37 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,25 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,38 (т, J=20,0 Гц, 2H). ВЭЖХ: Rt=17,2 мин, 97,9%. ИЭР-МС для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub> рассчитано 587,07, найдено 586,8 (M<sup>-</sup>); ИЭР-МС для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>5</sub> рассчитано 258,05, найдено 258,4 (фрагмент M-рибозы).

Пример 204. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)метил)фосфоновой кислоты



#### Стадия 1.

В высушенную пламенем круглодонную колбу загружали диэтилгидроксиметилфосфонат (780 мг, 4,64 ммоль) и триэтиламин (0,838 мл, 6,031 ммоль, 1,3 экв.) в безводном дихлорметане (20 мл), охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали по каплям трифторметан-сульфовым ангидридом (0,847 мл, 5,10 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, пока реакционная смесь нагревалась до  $0^{\circ}\text{C}$ . Через 30 мин реакционную смесь выливали в эфир (предварительно охлажденный до  $0^{\circ}\text{C}$ ) и фильтровали кристаллический осадок. Затем фильтрат промывали последовательно водой ( $1 \times 100$  мл), 1 М HCl ( $1 \times 100$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $1 \times 125$  мл). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали с получением неочищенного (диэтоксифосфорил)метилтрифторметансульфоната, полученного в виде желтого масла, растворяли в безводном THF и этот раствор непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Стадия 2.

Раствор (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (350 мг, 0,815 ммоль) и (диэтоксифосфорил)метилтрифторметансульфоната (294 мг, 0,978 ммоль, 1,2 экв.) в THF (20 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали по каплям LiHMDS (1М в THF; 0,980 мл, 0,978 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 1,5 ч реакцию гасили твердым  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата в гексане) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((диэтоксифосфорил)метокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (140 мг, 30%) в виде бледно-желтого масла.

#### Стадия 3.

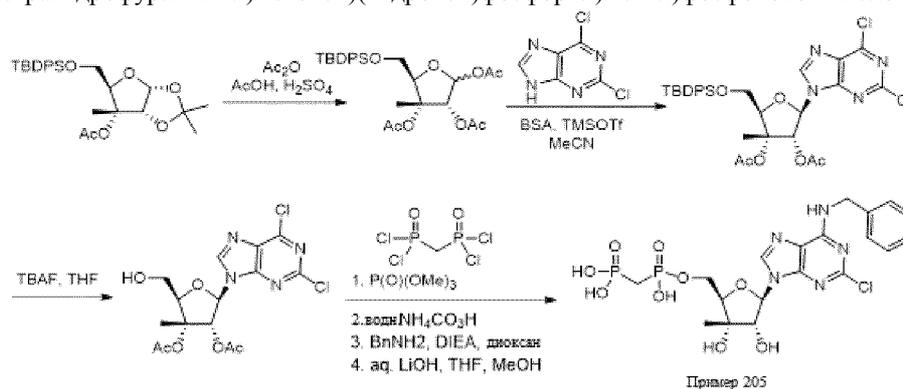
Раствор (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((диэтоксифосфорил)метокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (85 мг, 0,147 ммоль) и диизопропилэтиламин (40 мкл, 0,235 ммоль, 1,6 экв.) в безводном диоксане (8 мл) охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , обрабатывали бензиламином (19 мкл, 0,176 ммоль, 1,2 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((диэтоксифосфорил)метокси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диилдиацетата (93 мг, 96%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Стадия 4.

Неочищенный продукт с предыдущей стадии растворяли в безводном ацетонитриле (10 мл) и по каплям обрабатывали бромтриметилсиланом (0,24 мл, 1,8 ммоль, 12 экв.). После завершения добавления раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч и гасили водой (5 мл). После перемешивания в течение дополнительных 2-3 мин раствор экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 100$  мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали с получением (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)метил)фосфоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества. Это неочищенное твердое вещество растворяли в абсолютном EtOH при  $0^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали KOEt (51 мг, 0,61 ммоль, 4 экв.) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем ее подкисляли AcOH (0,52 мл, 0,91 ммоль, 6 экв.) и перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и сушили лиофилизацией с получением (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9Н-пурин-9-ил)-3-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)метил)фосфоновой кислоты (6 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{d}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,41 (с, 1H), 7,19 (м, 5H), 5,84 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,82 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,79 (д,  $J=3,8$  Гц, 2H), 3,57 (м, 2H), 2,98 (с, 1H). ВЭЖХ:  $R_t=7,19$  мин, 97,5%. ИЭР-МС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{P}$  рассчитано 509,09, найдено 509 (M+); ИЭР-МС для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_6$  рассчитано 258,05, найдено 259 (фрагмент М-рибозы).

Пример 205. Синтез (((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(бензиламино)-2-хлор-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-3-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)метил)фосфоновой кислоты



#### Стадия 1.

В атмосфере азота охлажденный льдом раствор (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6(5H)-она (6 г, 14,1 ммоль) в безводном THF (100 мл) обрабатывали по каплям 3M метилмагний хлоридом в THF (5,9 мл, 1,4 экв.). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Смесь снова охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (80 мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (1×50 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-30% этилацетат в гексане) с образованием (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6-триметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола в виде светлого вязкого масла (4,2 г, 67%).

#### Стадия 2.

В атмосфере азота раствор (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6(5H)-она (2,25 г, 5,08 ммоль) в дихлорметане (35 мл) и воде (3,5 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали трифторуксусной кислотой (15 мл). Через 2,5 ч добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> до тех пор, пока pH раствора не достигал ~ 8, и смесь экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенное масло подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×5 мл), разбавляли дихлорметаном (45 мл), обрабатывали пиридином (12 мл), уксусным ангидридом (4,77 мл, 50,83 ммоль) и каталитическим 4-DMAP (142 мг, 1,17 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (по 200 мл каждого) и последовательно промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (3×100 мл), 0,5 N HCl (2×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×120 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаточное масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (0-30% этилацетат в гексане) с образованием (3R,4R,5R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилтетрагидрофуран-2,3,4-триилтриацетата (2,1 г, 78%) в виде бесцветного твердого вещества.

#### Стадии 3-6.

Действуя, как описано в примере 203 выше, но заменяя (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-этинил-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ол на (3aR,5R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилдигидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6(5H)-он, получали указанное в заголовке соединение (8 мг, 3%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>2</sub>O:DMCO-d<sub>6</sub>, 6:1) 8,46 (уш. с, 1H), 7,23 (м, 5H), 5,84 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,95 (м, 3H), 3,54 (м, 1H), 2,18 (уш. с, 2H), 1,31 (с, 3H). ИЭР-МС для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub> рассчитано 563,1, найдено 562,1 (M-).

#### Пример 206. Анализ количественного определения 1: ингибирование фермента CD73 in vitro.

Для измерения активности растворимого фермента CD73 рекомбинантный CD73 получали от компании R&D Systems, Cat. No. 5795-EN-010. Серийные разведения анализируемых соединений инкубировали с рекомбинантным CD73 и АМФ в реакционном буфере (25 mM Трис-НСl pH 7,5, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM NaCl, 0,25 mM DTT, 0,005% Тритон X-100). Конечный реакционный объем составлял 25 мкл, а конечные концентрации рекомбинантных CD73 и АМФ составляли 0,5 нМ и 50 мкМ соответственно. Реакциям давали возможность продолжаться в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 100 мкл малахитового зеленого (Cell Signaling Technology, Cat. No. 12776). Через 5 мин при комнатной температуре на спектрофотометре для микропланшетов определяли оптическую плотность при 630 нм. Концентрацию неорганического фосфата определяли с помощью стандартной кривой фосфата.

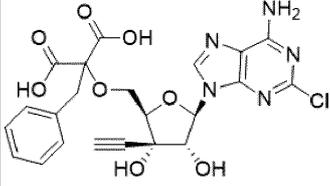
#### Анализ количественного определения 2: ингибирование фермента CD73 in vitro.

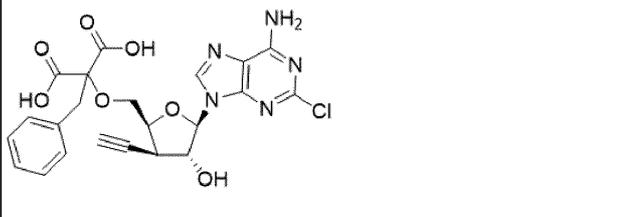
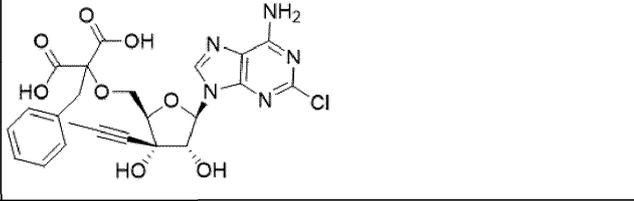
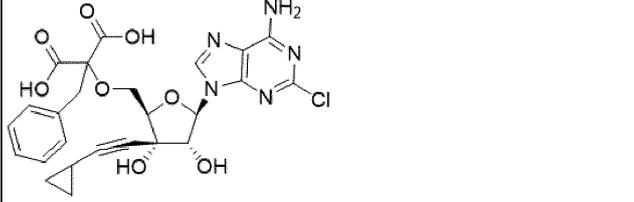
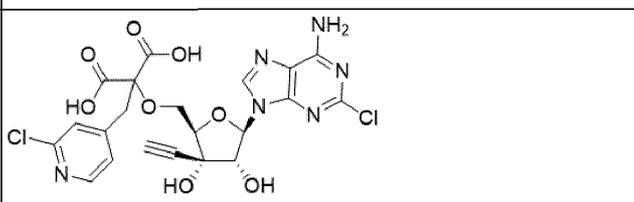
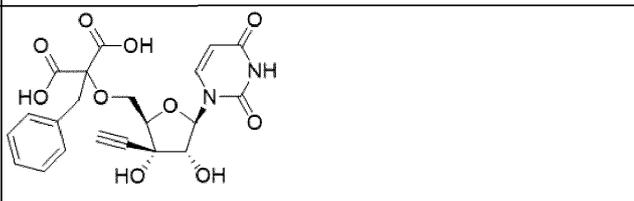
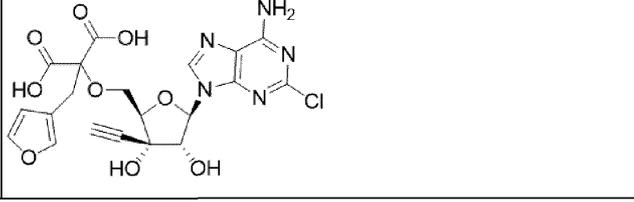
Для измерения активности растворимого фермента CD73 рекомбинантный CD73 получали от компании R&D Systems, Cat. No. 5795-EN-010. Серийные разведения анализируемых соединений инкубиро-

вали с рекомбинантным CD73 и АМФ в реакционном буфере (25 мМ Трис-НСl рН 7,5, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ NaCl, 0,25 мМ DTT, 0,005% Тритон X-100). Конечный реакционный объем составлял 25 мкл, а конечные концентрации рекомбинантных CD73 и АМФ составляли 0,05 нМ и 50 мкМ соответственно. Реакциям давали возможность продолжаться в течение 1 ч при 37°C перед добавлением 100 мкл малахитового зеленого (Cell Signaling Technology, Cat. No. 12776). Через 5 мин при комнатной температуре на спектрофотометре для микропланшетов определяли оптическую плотность при 630 нм. Концентрацию неорганического фосфата определяли с помощью стандартной кривой фосфата.

Данные IC<sub>50</sub> для обоих анализов приведены в табл. 2. НО означает "не определено".

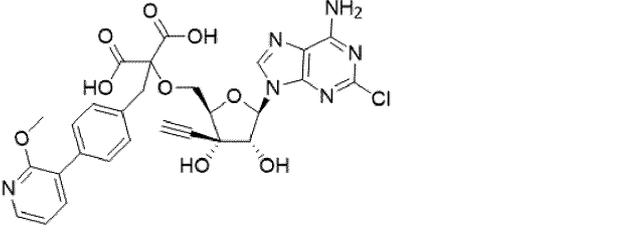
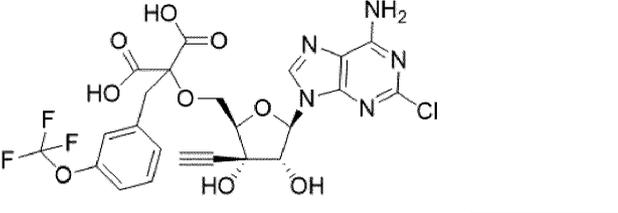
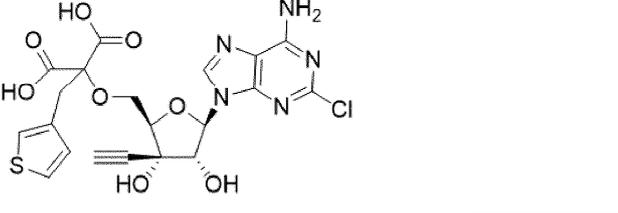
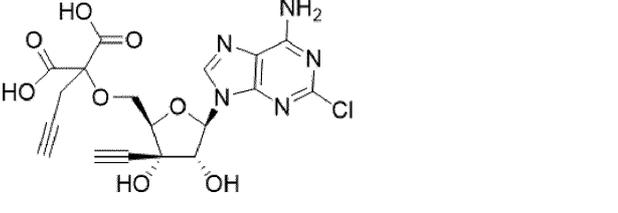
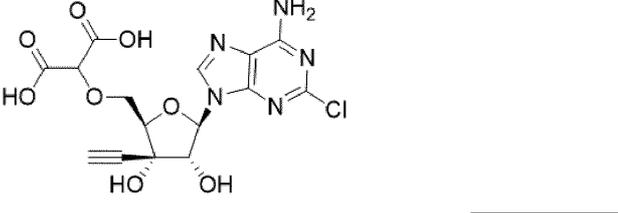
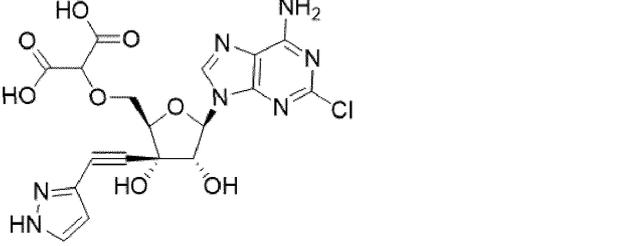
Таблица 2

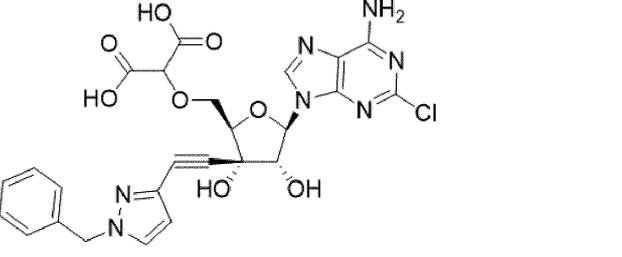
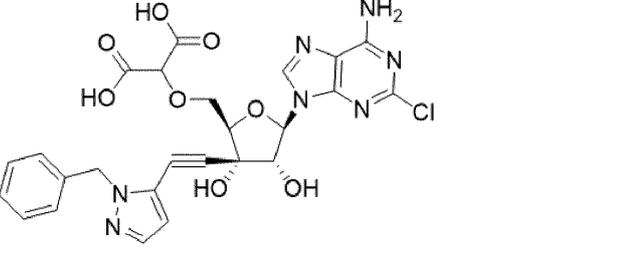
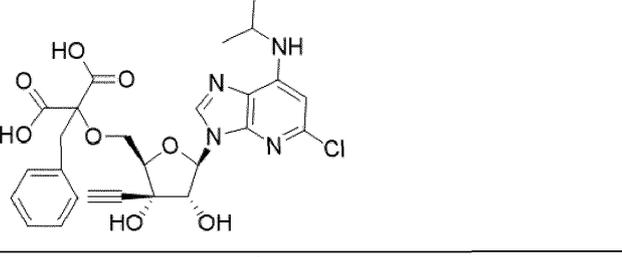
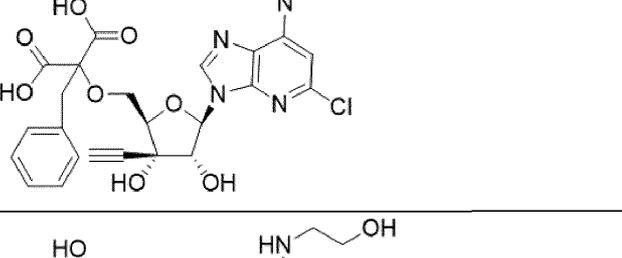
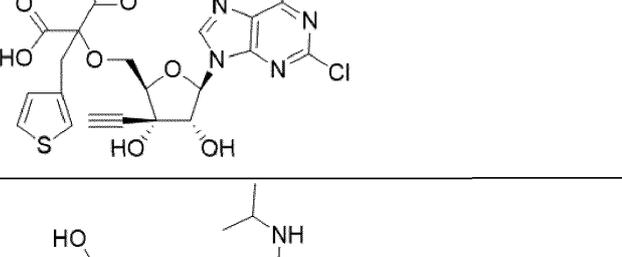
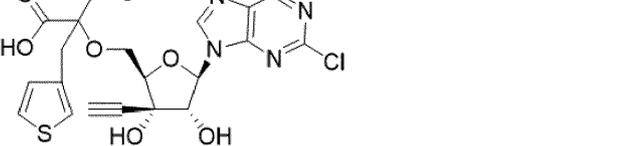
Пример №	Соединение	Анализ 1	Анализ 2
		CD73 IC50 (нМ)	CD73 IC50 (нМ)
1		НО	1,7

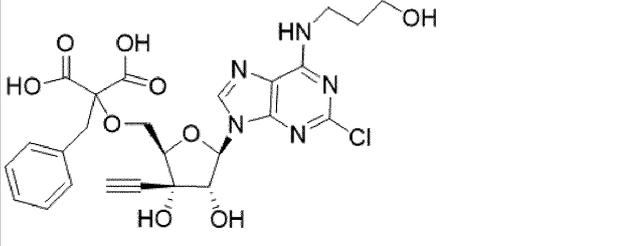
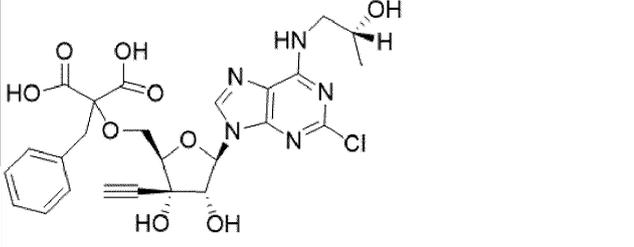
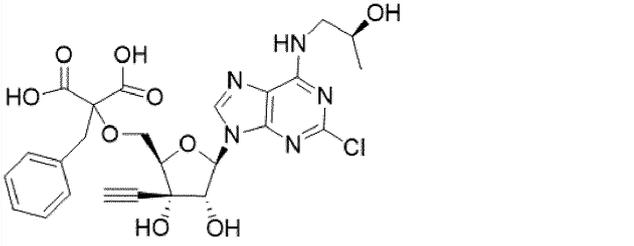
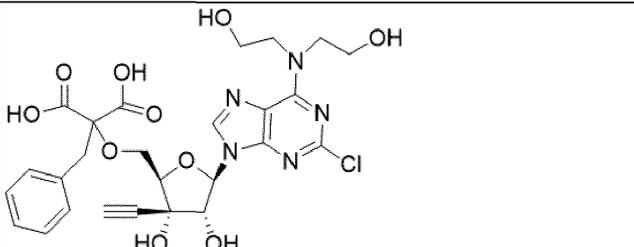
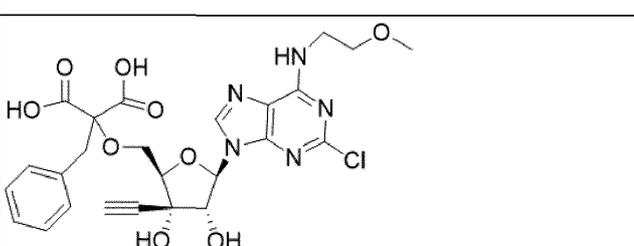
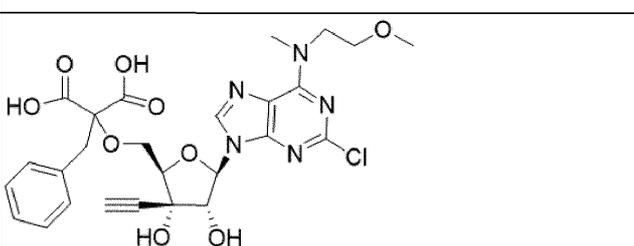
2		HO	147
3		HO	1
4		HO	0,5
5		HO	4
6		52	HO
7		HO	8
8		HO	2

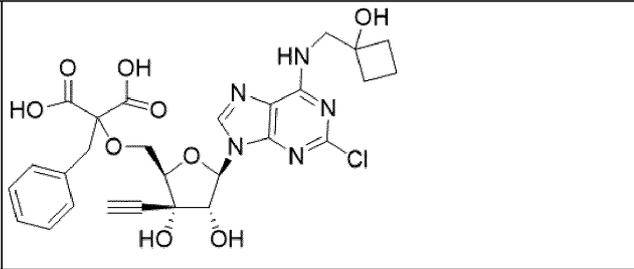
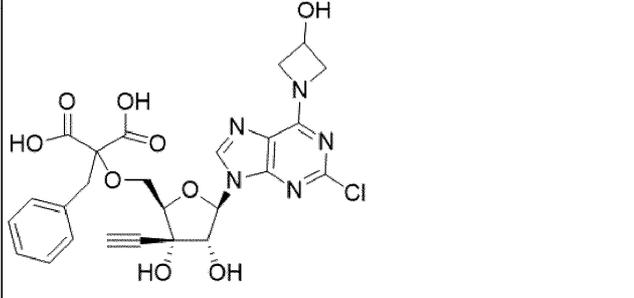
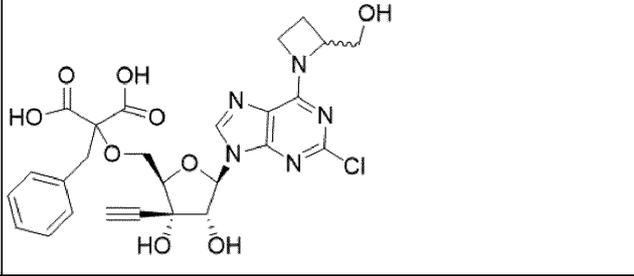
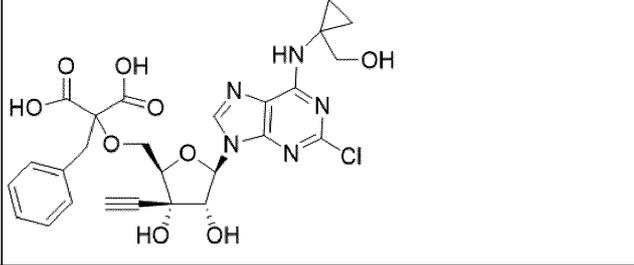
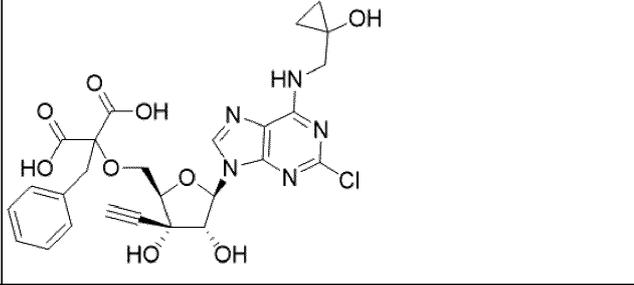
9		HO	0,17
10		HO	0,26
11		HO	0,06
12		HO	0,1
13		HO	0,3
14		HO	0,6

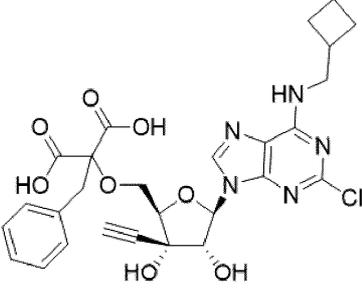
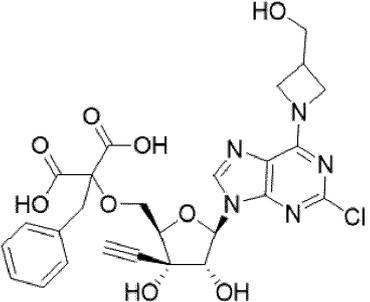
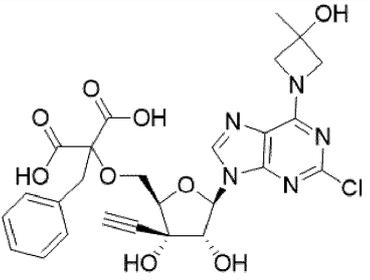
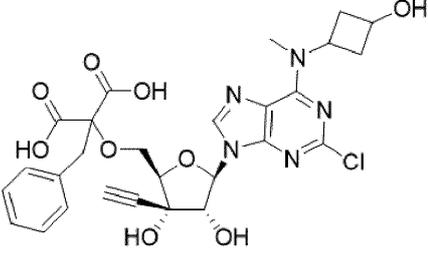
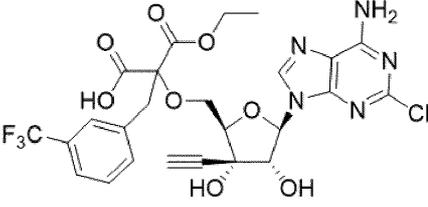
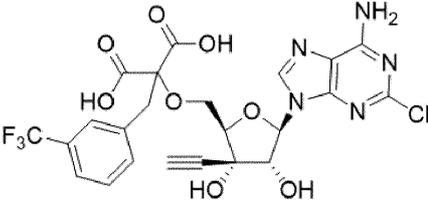
15		HO	20
16		HO	24
17		HO	347
18		HO	0,3
19		HO	0,2
20		HO	0,2
21		HO	0,3

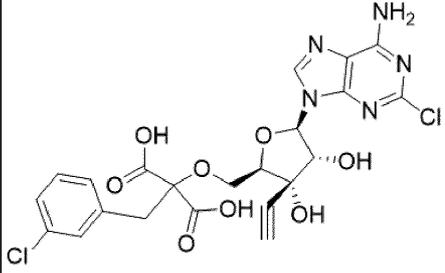
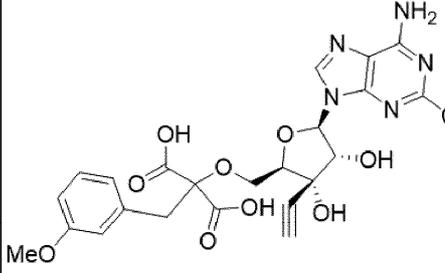
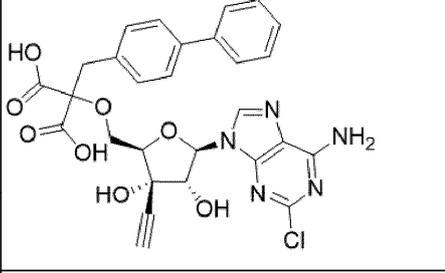
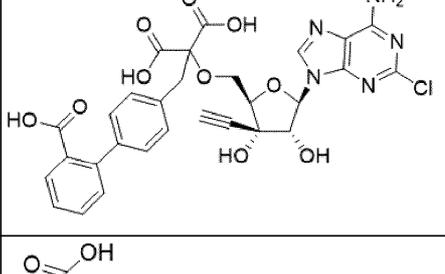
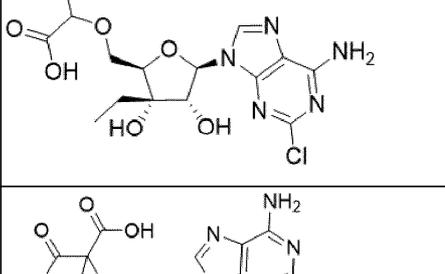
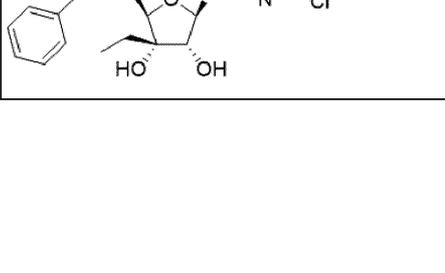
22		HO	0,3
23		5	HO
24		1,8	HO
25		7	HO
26		58	HO
27		18	HO

28		3	HO
29		2	HO
30		HO	5
31		HO	2
32		HO	3
33		HO	2

34		HO	2
35		HO	4
36		HO	4
37		HO	6
38		HO	3
39		HO	3

40		HO	3
41		HO	0,6
42		HO	1
43		HO	2
44		HO	62

45		HO	1
46		HO	1
47		HO	2
48		HO	0,5
49		273	HO
50		3	HO

51		3	HO
52		4	HO
53		HO	0,3
54		HO	0,2
55		35	HO
56		HO	>200

57		HO	103
58		HO	1,6
59		1	HO
60		3	HO
61		1,5	HO
62		HO	2
63		HO	1
64		HO	3

65		HO	1
66		HO	0,3
67		HO	0,8
68		HO	0,8
69		HO	3
70		HO	1
71		HO	6

72		HO	3
73		HO	1
74		HO	2
75		HO	0,6
76		HO	6
77		HO	2
78		HO	2
79		HO	4

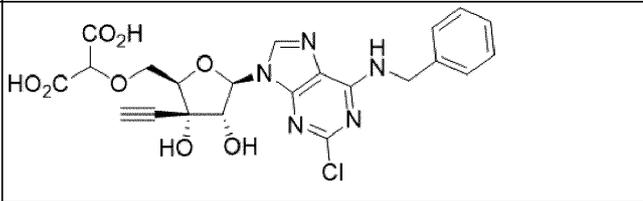
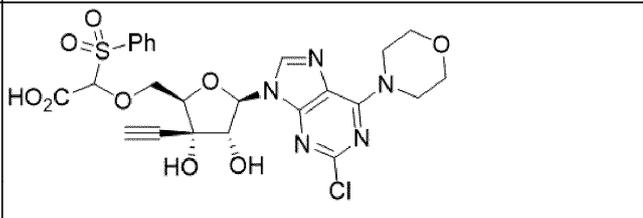
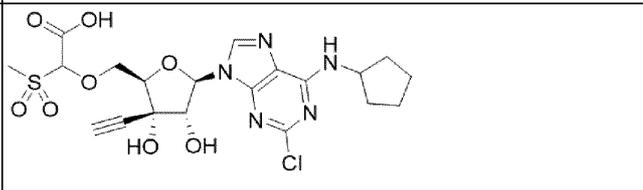
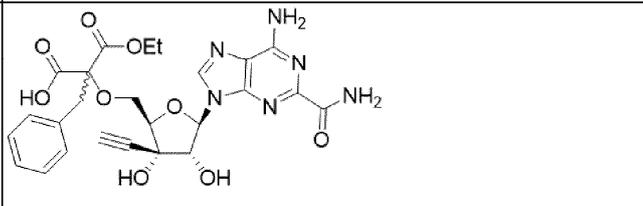
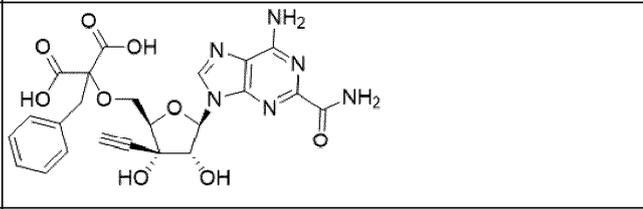
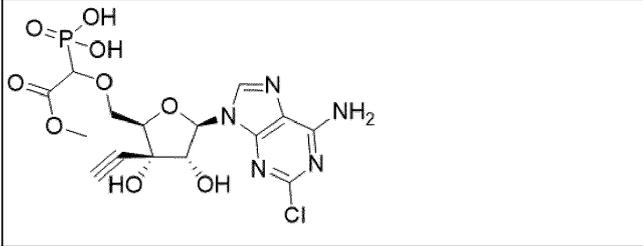
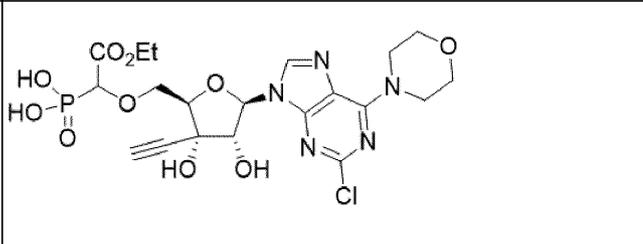
80		HO	2
81		HO	0,4
82		HO	2
83		HO	1
84		HO	3
85		HO	2
86		HO	1

87		HO	0,6
88		HO	1,2
89		HO	1,1
90		0,9	HO
91		0,3	HO
92		0,8	HO
93		1,7	HO
94		HO	5

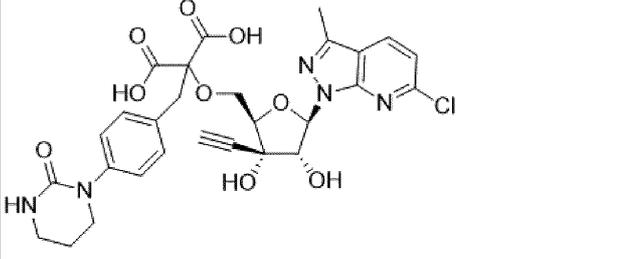
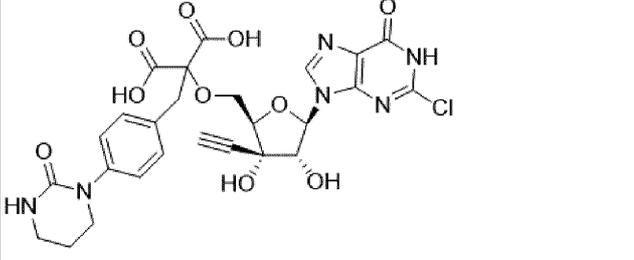
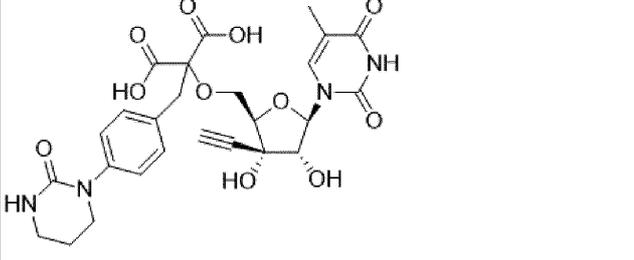
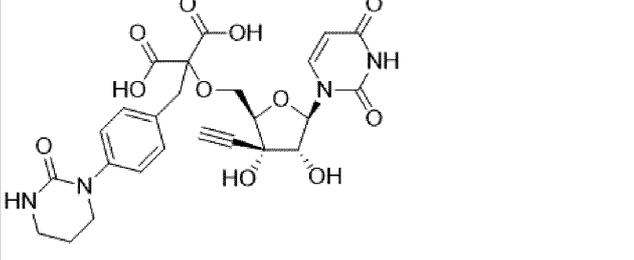
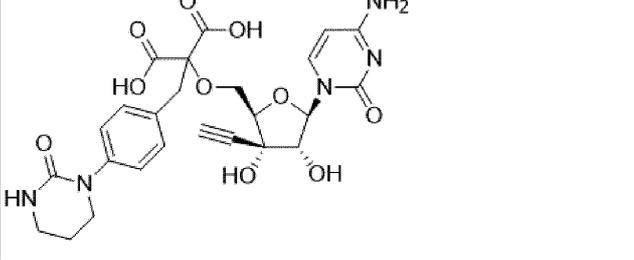
95		HO	7
96		HO	3
97		HO	2
98		HO	2
99		HO	6
100		HO	2
101		HO	1
102		HO	1

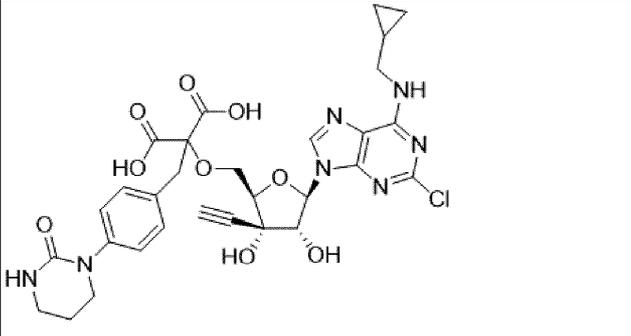
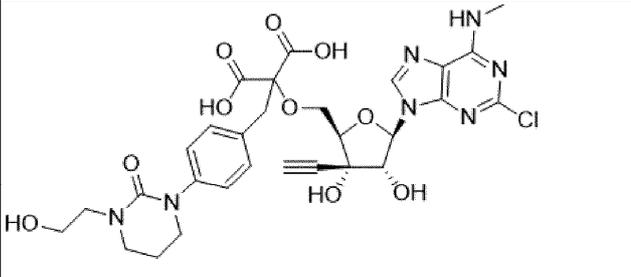
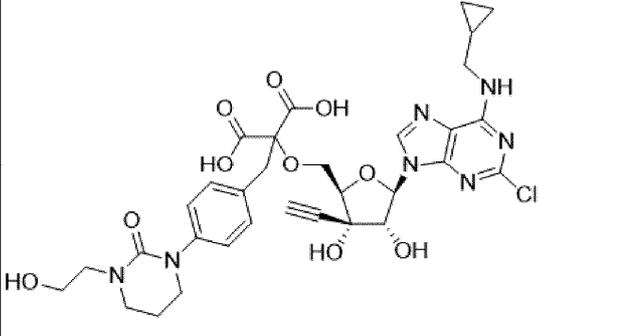
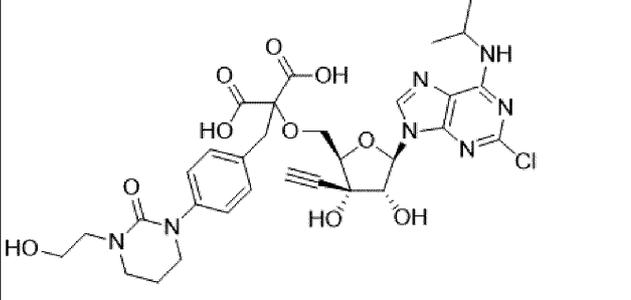
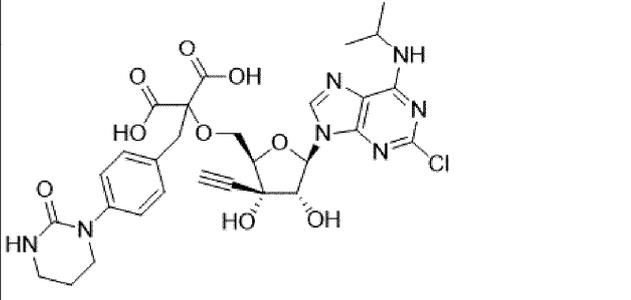
103		HO	3
104		HO	2
105		HO	2
106		HO	296
107		HO	506
108		HO	3
109		HO	284

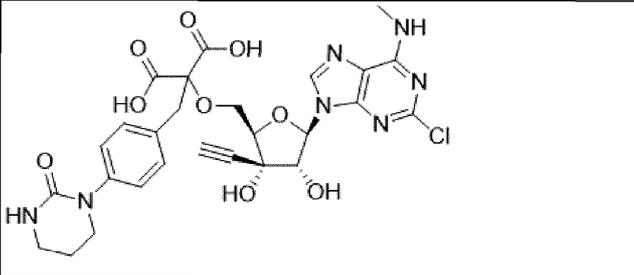
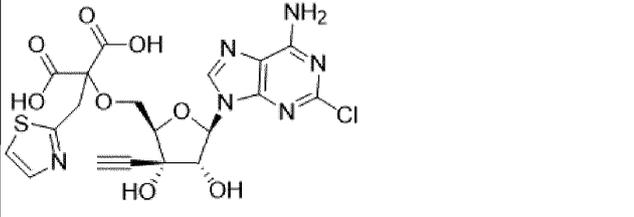
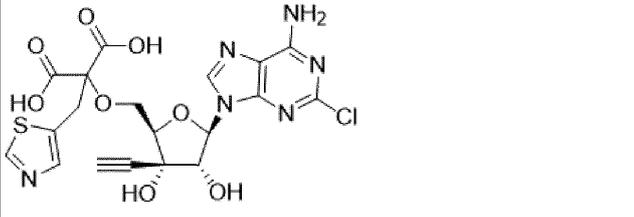
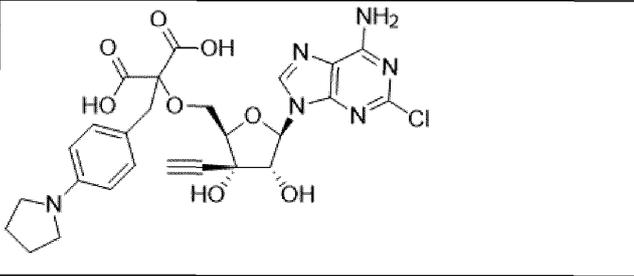
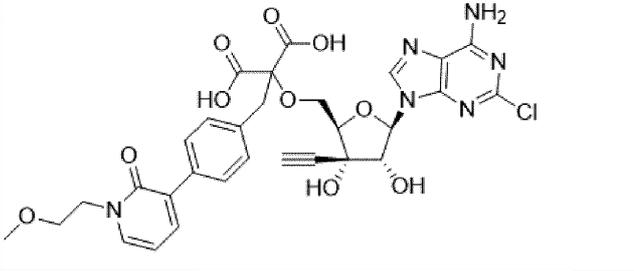
110		HO	3
111		HO	2 666
112		HO	1 357
113		331	HO
114		177	HO
115		135	HO
116		8 049	HO

117		HO	58
118		HO	48
119		HO	4 612
120		4 628	HO
121		HO	1 711
122		HO	40
123		71	HO
124		27	HO

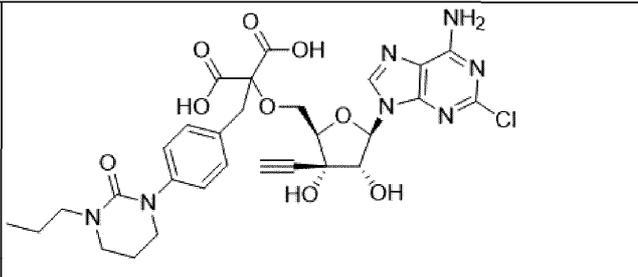
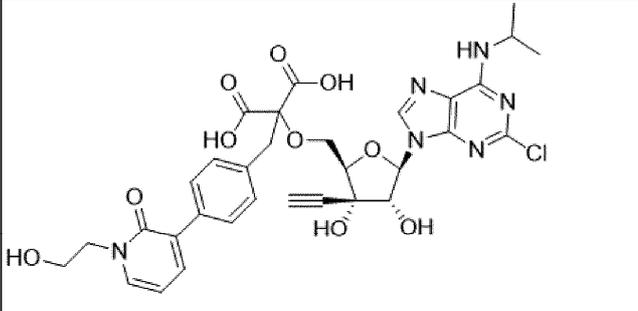
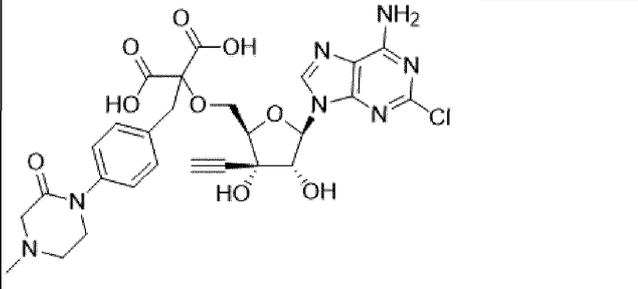
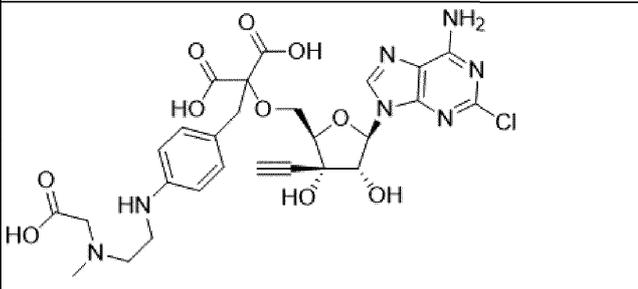
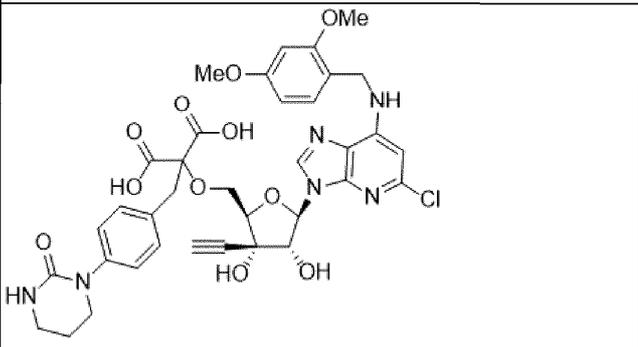
125		HO	235
126		HO	9
127		HO	170
128		HO	6
129		1 580	HO
130		HO	0,36

131		HO	>100
132		HO	HO
133		HO	7
134		HO	16
135		HO	91

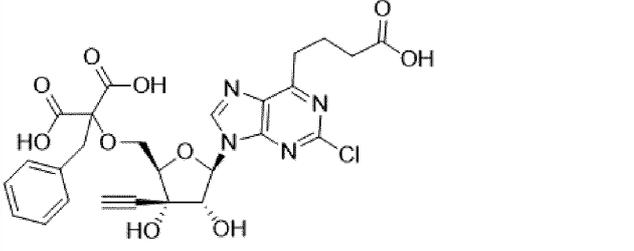
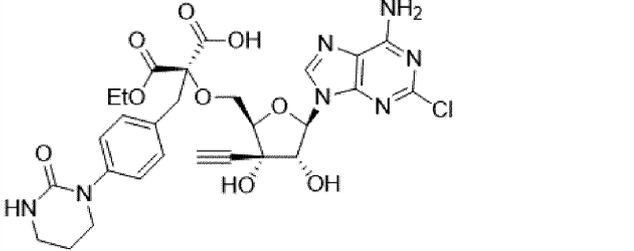
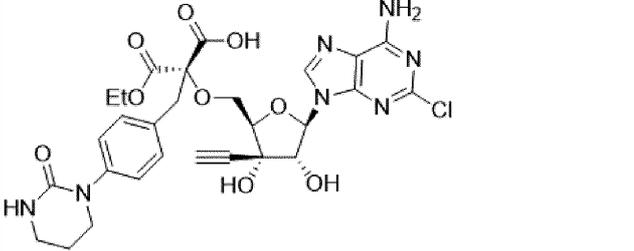
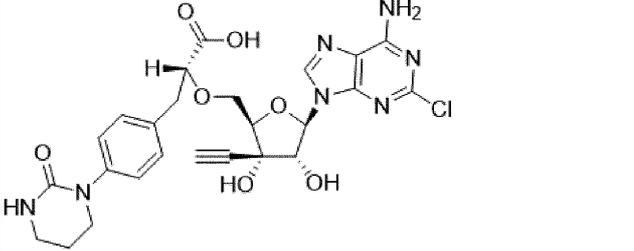
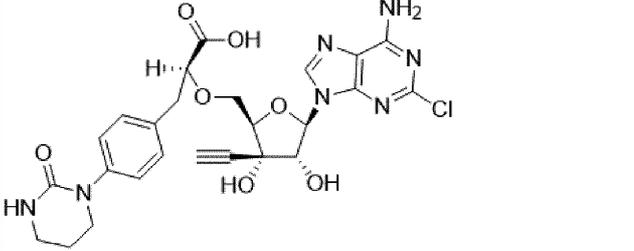
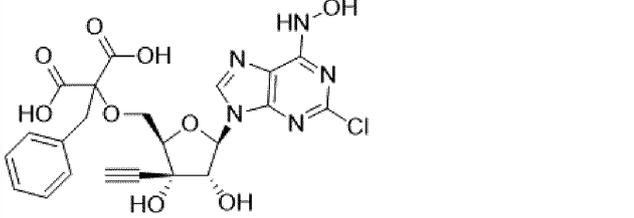
136		HO	0,24
137		HO	0,31
138		HO	0,15
139		HO	0,13
140		HO	0,29

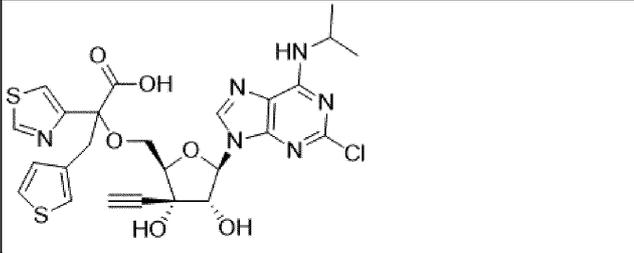
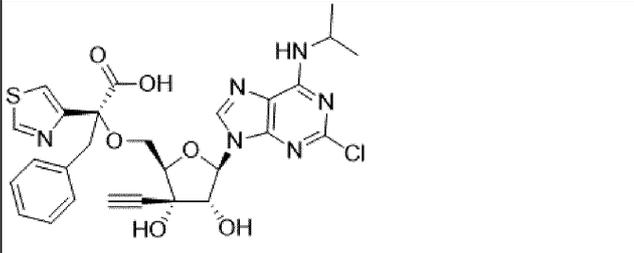
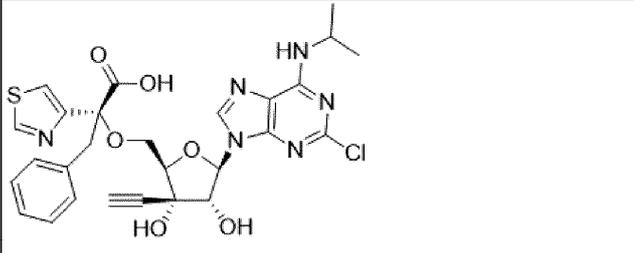
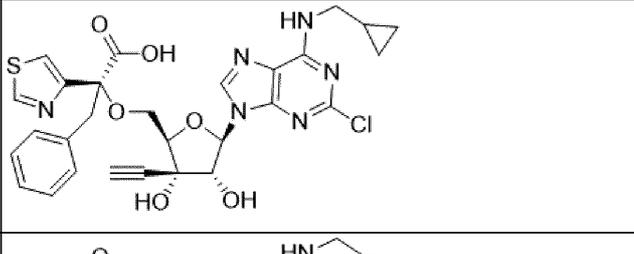
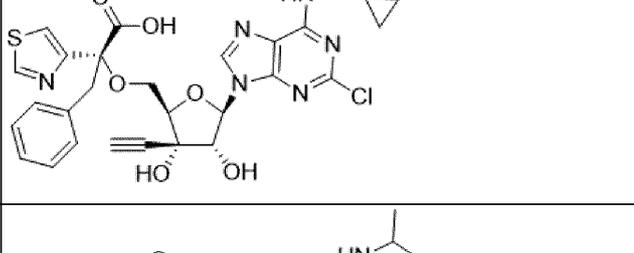
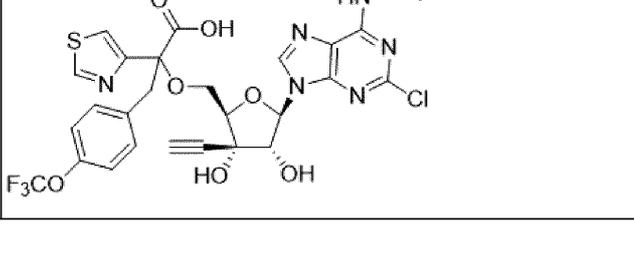
141		HO	0,23
142		HO	5
143		HO	13
144		HO	1
145		HO	108
146		HO	0,41

147		HO	0,58
148		HO	0,08
149		HO	0,11
150		HO	0,16
151		HO	0,25

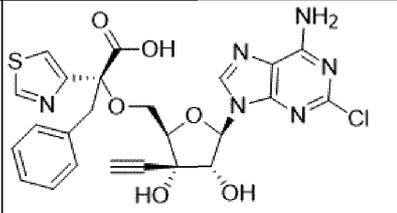
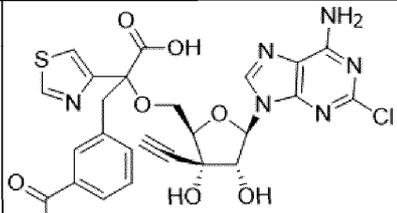
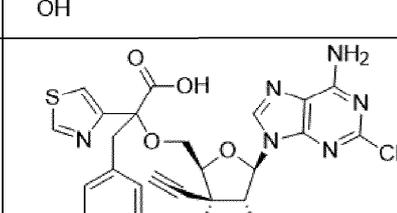
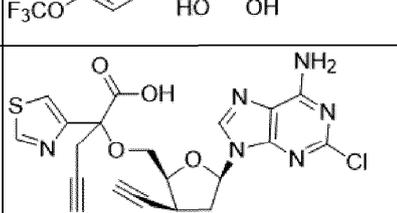
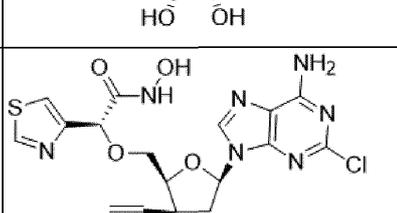
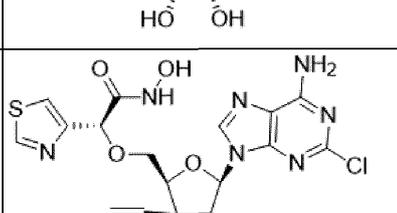
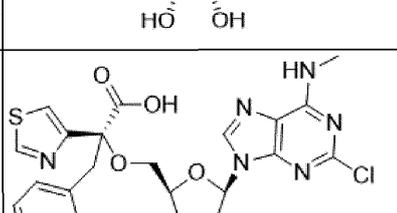
152		HO	0,05
153		HO	0,48
154		HO	2
155		HO	2
156		HO	0,14

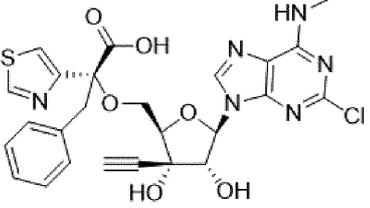
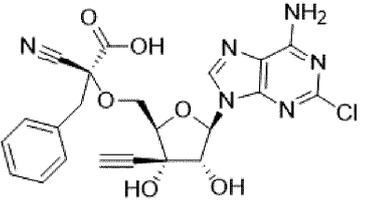
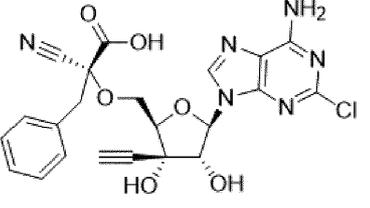
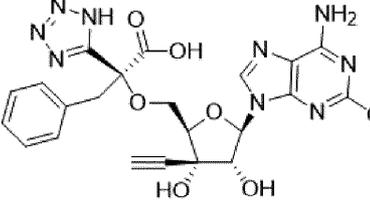
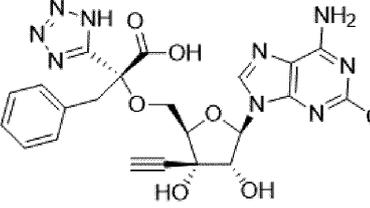
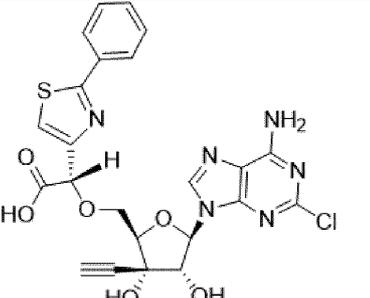
157		HO	0,37
158		HO	8
159		HO	476
160		HO	0,31
161		HO	561
162		HO	0,42

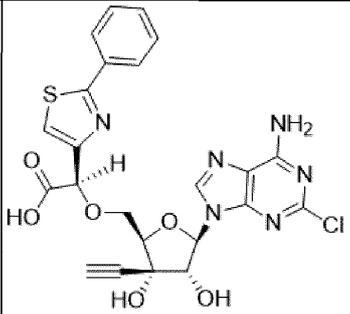
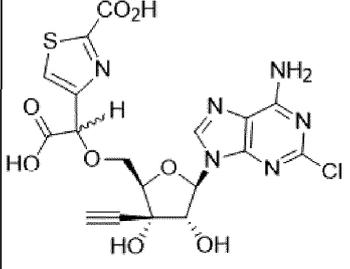
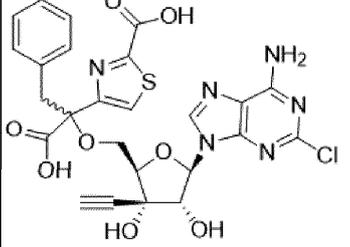
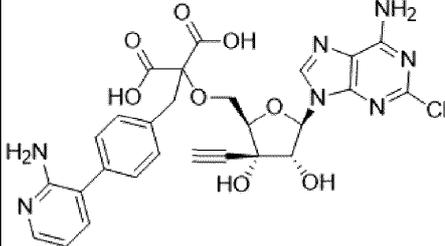
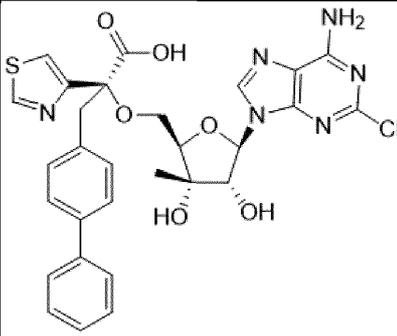
163		HO	>100
164		HO	261
165		HO	45
166		HO	145
167		HO	139
168		HO	14

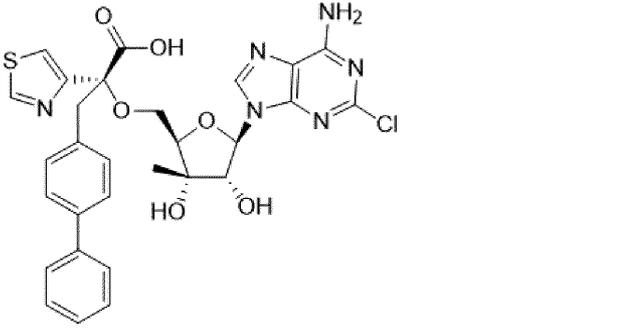
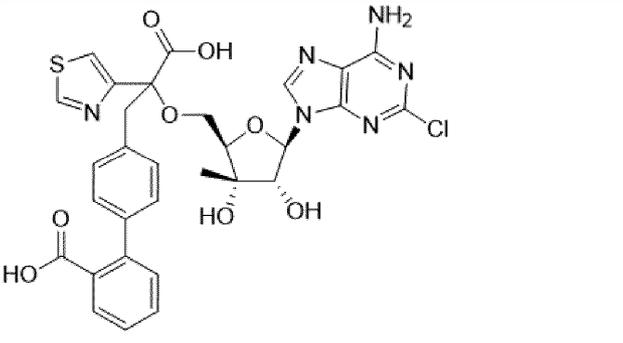
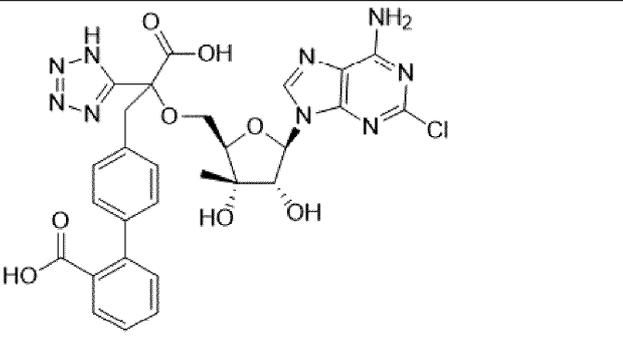
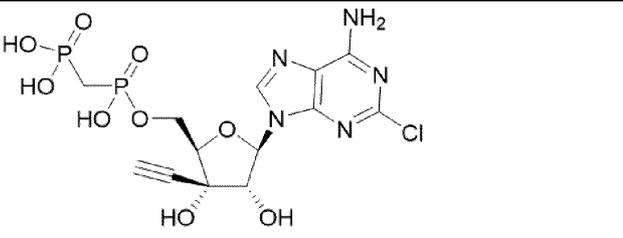
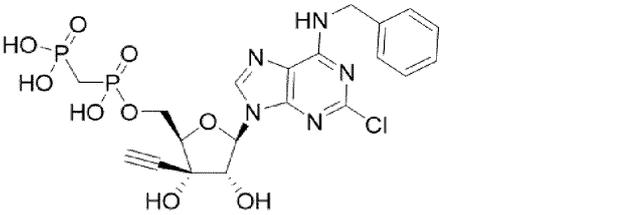
169		HO	162
170		HO	8
171		HO	96
172		HO	6
173		HO	112
174		HO	17

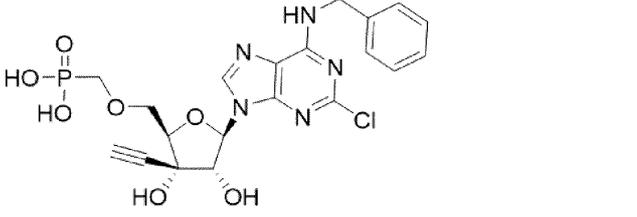
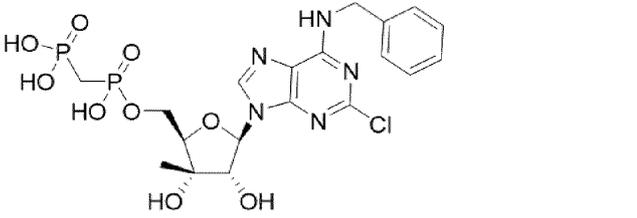
175		HO	1
176		HO	5
177		HO	HO
178		HO	HO
179		320	HO
180		9	HO

181		21	HO
182		24	HO
183		56	HO
184		102	HO
185		11748	HO
186		8833	HO
187		10	HO

188		134	HO
189		1851	HO
190		9316	HO
191		7	HO
192		25	HO
193		263	HO

194		336	HO
195		236	HO
196		82	HO
197		HO	0,73
198		2268	HO

199		5757	HO
200		6091	HO
201		204	HO
202		148	HO
203		4,2	HO

204		100	НО
205		12	НО

Пример 207. Активация направленного на опухоль иммунного ответа ингибиторами CD73.

Мышам C57BL/6 подкожно имплантировали клетки EG7. Соединение 9 (50 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации (N=10 на группу). Опухоли иссекали на 14 день и анализировали с помощью проточной цитометрии. Соединение 9 увеличивает % CD8+ клеток в CD45+клетках, как продемонстрировано на фиг. 1А (\* означает  $p < 0,05$ ). Мышам C57BL/6 подкожно имплантировали клетки EG7. Антитело анти-CD8 вводили внутривенно, в дни -1, 0, 5 и 10. Соединение 9 (50 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная со дня 1. Фиг. 1В демонстрирует, что деплетирование CD8+ Т-клеток снижает эффективность (\*\*\*\* означает  $p < 0,0001$  по сравнению с Соединением 9+анти-CD8). Соединение 9 отдельно продемонстрировано большее уменьшение объема опухоли, чем комбинация соединения 9 с антителом анти-CD8.

Пример 208. Обратное развитие АМФ-опосредованной супрессии CD8+Т-клеток с применением ингибиторов CD73.

CD8+ Т-клетки человека метили с помощью CellTrace CFSE и затем предварительно инкубировали с ингибитором аденозиндезаминазы и соединением 9 или носителем в течение 20 мин. Для оценки пролиферации Т-клеток и экспрессии CD25 добавляли 20 мкМ АМФ. Для оценки продукции цитокинов добавляли 10 мкМ АМФ. Т-клетки активировали посредством  $\alpha$ -CD3,  $\alpha$ -CD28 и hIL2. Через 4 дня пролиферацию и экспрессию CD25 оценивали с помощью проточной цитометрии, а уровни цитокинов в супернатанте измеряли с помощью ИФА. Значения  $EC_{50}$  определяли с применением уравнения кривой доза-ответ с четырьмя параметрами. Фиг. 2А демонстрирует  $EC_{50}=11,6$  нМ для пролиферации CD8+ Т-клеток. Фиг. 2В демонстрирует  $EC_{50}=9,6$  нМ для активации CD8+ Т-клеток. Фиг. 2С демонстрирует  $EC_{50}=4,5$  нМ для продукции IFN $\gamma$ . Фиг. 2D демонстрирует  $EC_{50}=5,6$  нМ для продукции Гранзима В.

Пример 209. Селективность ингибиторов CD73

Соединения по данному изобретению являются селективными в отношении CD73 и не проявляют пролиферативных эффектов. Применяя соединение 9, активность CD39 на клеточной поверхности оценивали посредством клеток K562, экспрессирующих CD39 и киназу-Glo человека. Активность рекомбинантных ENTPD2 и ENTPD3 человека оценивали с помощью анализа количественного определения малахитового зеленого. Каждый из ферментов CD39, ENTPD2 и ENTPD3 продемонстрировал значение  $IC_{50} > 10000$  М. Соединение 9 подвергали скринингу на скрининговой панели безопасности Eurofins (Eurofins Safety Screen Panel) и панели разнообразия профиля киназы Eurofins Express (Eurofins Express Diversity Kinase Profile Panel). На панели безопасности 1/87 мишеней ингибировались на  $> 50\%$  при применении дозы соединения 9, составляющей 10 мкМ. Фермент PDE3 ингибировался на 59% На панели киназы ни одна из 45 мишеней не ингибировалась более чем на 50%.

Кроме того, соединение 9 не проявляло антипролиферативного действия против трех клеточных линий. Жизнеспособность клеток EG7 и A375, обработанных 100 мкМ соединения 9, измеряли с помощью CellTiter-Glo через 3 дня. Проллиферацию CD8+ Т-клеток человека измеряли с помощью проточной цитометрии после 4 дней обработки 100 мкМ соединения 9 с применением набора для пролиферации клеток CellTrace CFSE (CellTrace CFSE Cell Proliferation Kit). Фиг. 3А демонстрирует сопоставимый % выживаемости клеток EG7, линия клеток Т-клеточной лимфомы мыши. Фиг. 3В демонстрирует сопоставимый % выживаемости клеток A375, линии клеток меланомы человека. Фиг. 3С демонстрирует сопоставимый % разделенных клеток CD8+ Т-клеток человека.

Пример 210. Ингибирование CD73.

Активность соединения 9 оценивали в отношении рекомбинантных CD73 и CD73-экспрессирующих клеток SK-MEL-28 с помощью анализа количественного определения малахитового зеленого. Ингибирование CD73 в плазме измеряли с помощью ЖХ/МС для оценки превращения  $^{15}N_5$ -AMP в  $^{15}N_5$ -ADO. Фиг. 4А демонстрирует наномолярное ингибирование клеток CD73 как от людей, так и от мышей. Фиг. 4В демонстрирует  $EC_{50}=0,17$  нМ для рекомбинантных клеток CD73 человека.

Фиг. 4С демонстрирует  $EC_{50}=0,38$  нМ для плазмменных клеток CD73 человека. Ингибирование CD73 в плазме измеряли с помощью ЖХ/МС для оценки превращения  $^{15}N_5$ -AMP в  $^{15}N_5$ -ADO. Фиг. 4D демонстрирует  $EC_{50}=0,21$  нМ для поверхностных клеток CD73 человека.

Пример 211. Фармакодинамика при пероральном введении дозы ингибитора CD73.

Разовую дозу Соединения 9 (50 мг/кг) вводили мышам перорально, и собирали плазму в указанные моменты времени. Уровни соединения 9 измеряли с помощью ЖХ/МС. Значение  $IC_{50}$  в плазме мышей составляло 1 нМ, как продемонстрировано на фиг. 5А. Плазму собирали у мышей через 2 ч после введения дозы и добавляли  $^{15}N_5$ -AMP и ингибитор TNAP. Уровни  $^{15}N_5$ -ADO измеряли с помощью ЖХ/МС. Фиг. 5В демонстрирует 92% ингибирование плазмменных CD73 клеток мыши.

Пример 212. Эффективность пероральной монотерапии ингибиторами CD73.

Соединения по данному изобретению проявляют сильные противоопухолевые эффекты, что подтверждается уменьшением объема опухоли в мышинной модели. В одной модели клетки EG7 имплантировали подкожно мышам C57BL/6. Соединение 9 или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации (N=10 на группу). Фиг. 6А демонстрирует дальнейшее уменьшение объема опухоли с увеличением доз Соединения 9. В другой модели клетки EG7 имплантировали подкожно мышам C57BL/6. Соединение 9 вводили перорально два раза в сутки (100 мг/кг), начиная с первого дня после имплантации (N=10 на группу). Носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации (N=20) до пятого дня после имплантации, после чего мышей рандомизировали по объему опухоли на две группы. Соединение 9 (100 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с шестого дня после имплантации, N=10 на группу. Фиг. 13А демонстрирует уменьшение объема опухоли при введении соединения 9 мышам с подтвержденными опухолями. Фиг. 13В-Д демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 13В представлен носитель. На фиг. 13С представлено дозирование соединения 9, начатое в день 1. На фиг. 13D представлено дозирование соединения 9, начатое в день 6. В другой модели клетки CT26 имплантировали подкожно мышам Balb/c. Соединение 9 в дозе 100 мг/кг или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации (N=10 на группу). Фиг. 6В демонстрирует уменьшение объема опухоли по сравнению с носителем. \*\*\*\* означает  $p < 0,0001$  по сравнению с носителем; NS указывает на незначимость (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Пример 213. Эффективность ингибитора CD73 в комбинации с иммуноонкологическими и химиотерапевтическими агентами.

Для каждого эксперимента мышам C57BL/6 подкожно имплантировали клетки EG7. Антитело анти-PD-L1 (5 мг/кг) вводили в/бр в дни 3, 5, 7, 9, 11, 13. Соединение 9 (100 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации. Фиг. 7А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии и комбинированной терапии. \*\* означает  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* означает  $p < 0,0001$  (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA). Фиг. 7В-7Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 7В представлен носитель, на фиг. 7С представлено антитело анти-PD-L1, на фиг. 7D представлено соединение 9, а на фиг. 7Е представлено соединение 9+анти-PD-L1.

Оксалиплатин вводили в/бр. в дозе 6 мг/кг в дни исследования 7 и 14. Соединение 9 (100 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации. Фиг. 8А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии и комбинированной терапии. \*\*\*\* означает  $p < 0,0001$  (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA). Фиг. 8В-8Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. Фиг. 8В представлен носитель, на фиг. 8С представлен оксалиплатин, Фиг. 8D представлено соединение 9, а на фиг. 8Е представлено соединение 9+оксалиплатин.

Доксорубицин вводили в/в. в дозе 2,5 мг/кг в дни исследования 7 и 14. Соединение 9 (50 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации. Фиг. 9А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии и комбинированной терапии. \* означает  $p < 0,05$ ; \*\*\* означает  $p < 0,001$  (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA). Фиг. 9В-9Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 9В представлен носитель, на фиг. 9С представлен доксорубицин, Фиг. 9D представлено соединение 9, а на фиг. 9Е представлено соединение 9+доксорубицин.

Доцетаксел вводили в/бр. в дозе 5 мг/кг в дни исследования 5, 12 и 19. Соединение 9 (100 мг/кг) или носитель вводили перорально два раза в сутки, начиная с первого дня после имплантации. Фиг. 12А демонстрирует уменьшение объема опухоли при монотерапии и комбинированной терапии. \* означает  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* означает  $p < 0,0001$  (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA). Фиг. 12В-10Е демонстрируют отдельные повторы этого измерения для каждого дозирования. На фиг. 12В представлен носитель, на фиг. 12С представлен доцетаксел, на фиг. 12D представлено соединение 9, а на фиг. 12Е представлено соединение 9+доцетаксел.

Пример 214. Эффективность ингибитора CD73 при множественных опухолях.

Сыворотка была закуплена у компании Discovery Life Sciences. Сыворотку пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (HNSCC), раком яичников, раком молочной железы с тройным негативным феноти-

пом и раком пищевода инкубировали с серийным разведением соединения 9 в присутствии ингибитора TNAP. Превращение  $^{15}\text{N}_5\text{-AMP}$  в  $^{15}\text{N}_5\text{-ADO}$  измеряли с помощью ЖХ/МС. Фиг. 10А демонстрирует суб-наномолярное ингибирование HNSCC в сыворотке. Фиг. 10В демонстрирует суб-наномолярное ингибирование рака яичников в сыворотке. Фиг. 10С демонстрирует суб-наномолярное ингибирование TNBC в сыворотке. Фиг. 10D демонстрирует суб-наномолярное ингибирование рака пищевода в сыворотке.

Пример 215. Экспрессия CD73 в множественных опухолях человека.

Фиг. 11 демонстрирует нормализованные уровни экспрессии мРНК CD73 в опухолевых и нормальных тканях. Уровни экспрессии CD73 (NT5E) получали из баз данных TCGA (опухолевые ткани) или GTEX (нормальные ткани) с помощью платформы UCSC Xena и анализировали с применением непарного t-критерия. Экспрессия CD73, измеренная с помощью  $\text{Log}_2$  (нормализованный подсчет +1), была выше по сравнению с носителем для светлоклеточных опухолей поджелудочной железы, пищевода, желудка, головы и шеи, толстой кишки, легкого и почек.

Включение посредством ссылки.

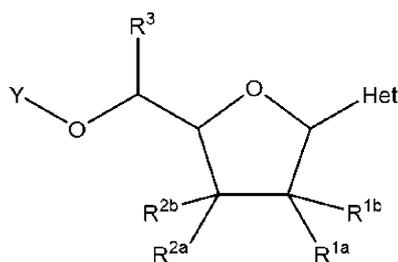
Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, тем самым включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, в которой каждая отдельная публикация или патент специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты.

Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления предмета изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники после рассмотрения этого описания и приведенной ниже формулы изобретения. Полный объем изобретения должен определяться посредством ссылки на формулу изобретения вместе с ее полным объемом эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

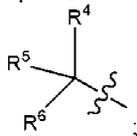
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)

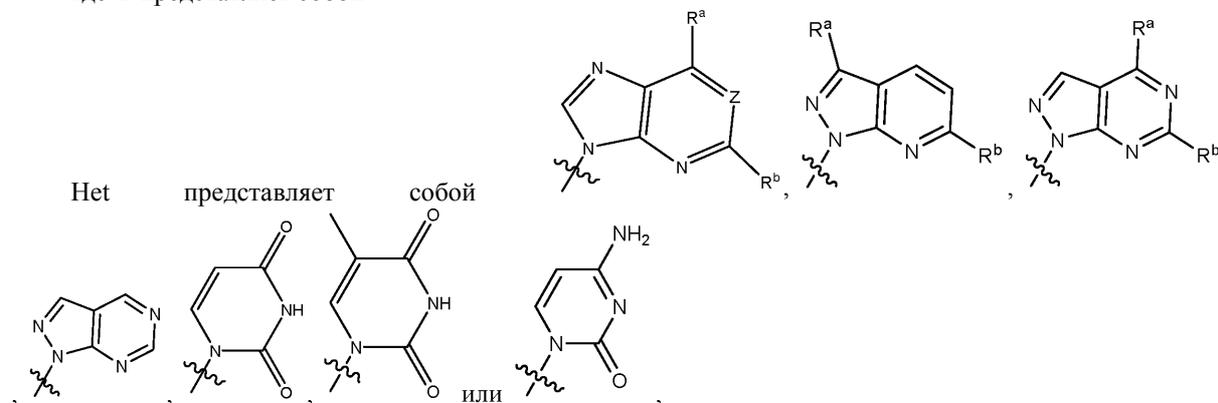


(I)

или его фармацевтически приемлемые соли,



где Y представляет собой



где Z представляет собой CH или N;

$\text{R}^a$  выбран из H, галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила, тиенила,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C}_{5-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$\text{R}^b$  выбран из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила, галоген $\text{C}_{1-6}$ алкила, гидроксиг $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкилтио, амидо, карбонила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^7$  выбран из H, гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкила, 5-10-членного гетероарил $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил или

$R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^{1a}$  представляет собой H или гидрокси;

$R^{1b}$  представляет собой H или гидрокси;

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

$R^{2b}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкинил;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  выбран из H, CN, 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$  и  $-S(O)_2R^{10}$ ;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1-6}$ алкила, 3-10-членного гетероциклила $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкила, 5-10-членного гетероарил $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^6$  выбран из  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  и  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ;

$R^9$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил или 3-10-членный гетероциклил, содержащий от одного до четырех атомов азота;

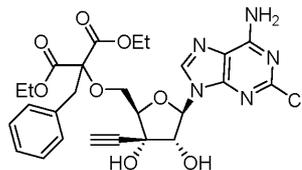
$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{5-10}$ арил и

каждый из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклил, содержащий от одного до четырех атомов азота;

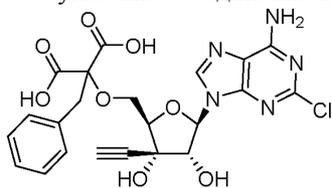
каждый  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбран из H, гидрокси или  $C_{1-6}$ алкила;

при условии, что

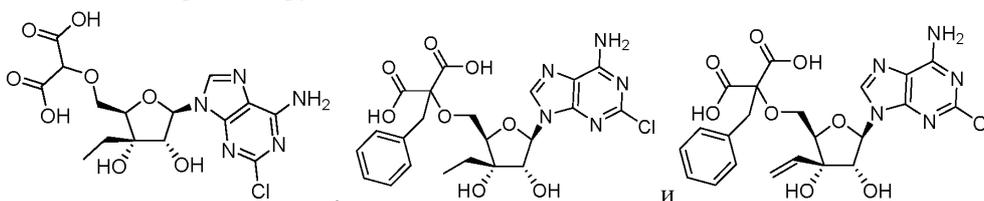


или

указанное соединение не представляет собой



или соединение выбрано из группы, состоящей из

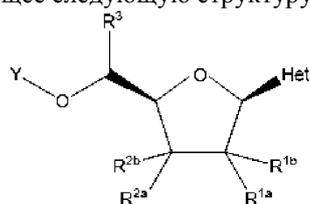


2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что а) или б):

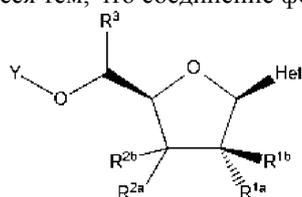
а) если каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$  и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце 3-10-членным гетероциклическим или 5-10-членным гетероарильным заместителем, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, то указанный гетероциклический или гетероарильный заместитель выбран из пирролидинила, пиперазинонила, пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила, каждый из которых незамещен или замещен  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ алкокси, гидрокси $C_{1-6}$ алкилом или  $C_{1-6}$ алкокси $C_{1-6}$ алкилом; и

б) если  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OH$  или тетразолил,  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$ , и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, тогда либо бензилфенильное кольцо, либо второе фенильное кольцо замещено  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил.

3. Соединение по п.1 или 2, имеющее следующую структуру:



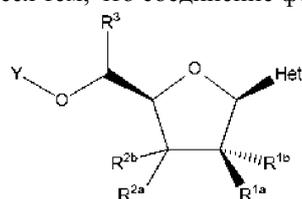
4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру (IA)



(IA)

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что R<sup>1a</sup> находится в β-конфигурации.

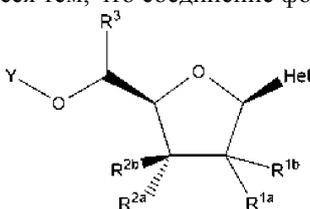
6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру (IB)



(IB)

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что R<sup>2a</sup> находится в α-конфигурации.

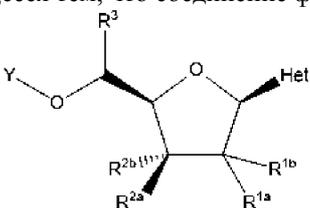
8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру (IC)



(IC)

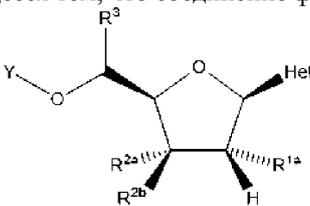
9. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R<sup>2a</sup> находится в β-конфигурации.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру (ID)



(ID)

11. Соединение по п.3, отличающееся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру (IE)



(IE)

12. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что

$R^5$  представляет собой  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкил или 5-10-членный гетероарил $C_{1-6}$ алкил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, с пара-заместителем в арильном или гетероарильном кольце, выбранным из 3-10-членного гетероциклила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы и  $C_{5-10}$ арила.

13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что каждый  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкил и 5-10-членный гетероарил $C_{1-6}$ алкил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, в  $R^5$  незамещен или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, карбонила, amino, амидо,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

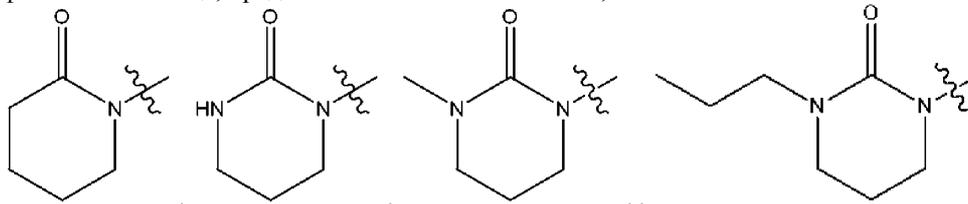
14. Соединение по п.13, отличающееся тем, что заместители в  $C_{1-6}$ алкиле,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкиле и 5-10-членном гетероарил $C_{1-6}$ алкиле, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, в  $R^5$  выбраны из галогена, галоген $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, amino, карбонила,  $C_{5-10}$ арила, 3-10-членного гетероциклила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

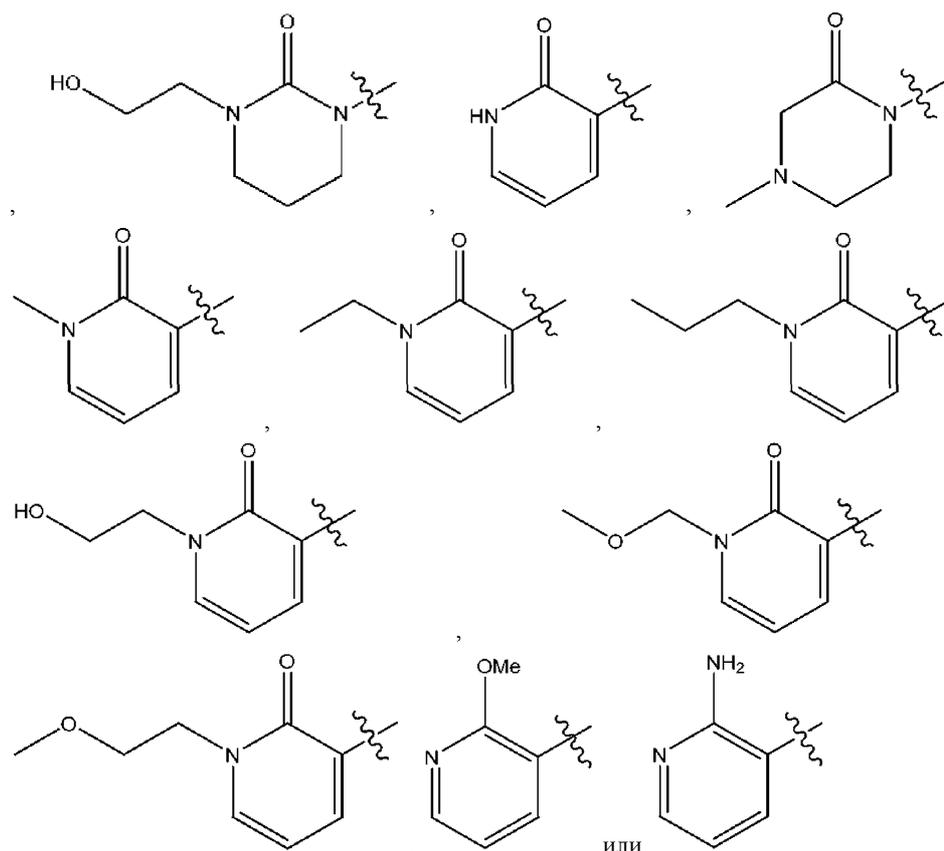
15. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце, предпочтительно в пара-положении, 3-10-членным гетероциклильным, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-10-членным гетероарильным заместителем, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем предпочтительно

заместитель фенильного кольца выбран из замещенного пиперидонила, пиперазинонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила, и, необязательно,

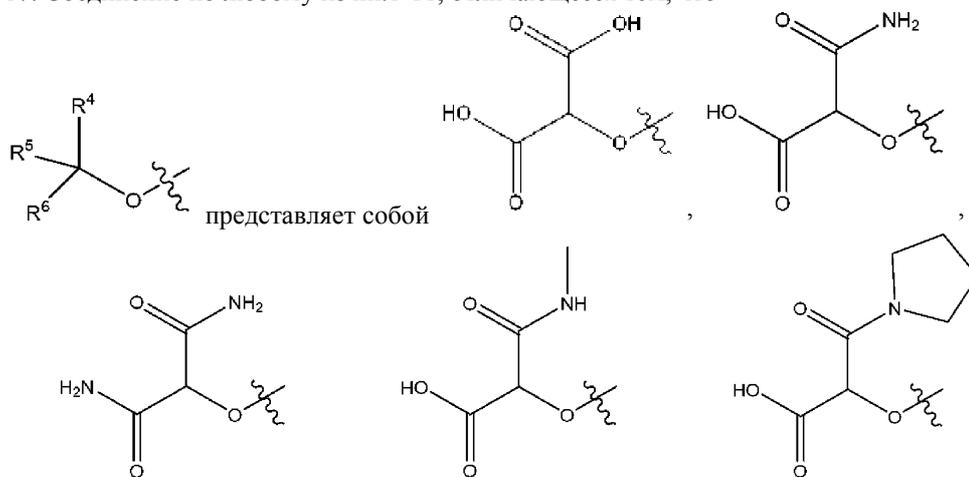
пиперидонил, тетрагидропиримидонил, пиридонил или пиридил замещены одним или более из  $C_{1-6}$ алкила, гидроксиг $C_{1-6}$ алкила или  $C_{1-6}$ алкоксиг $C_{1-6}$ алкила.

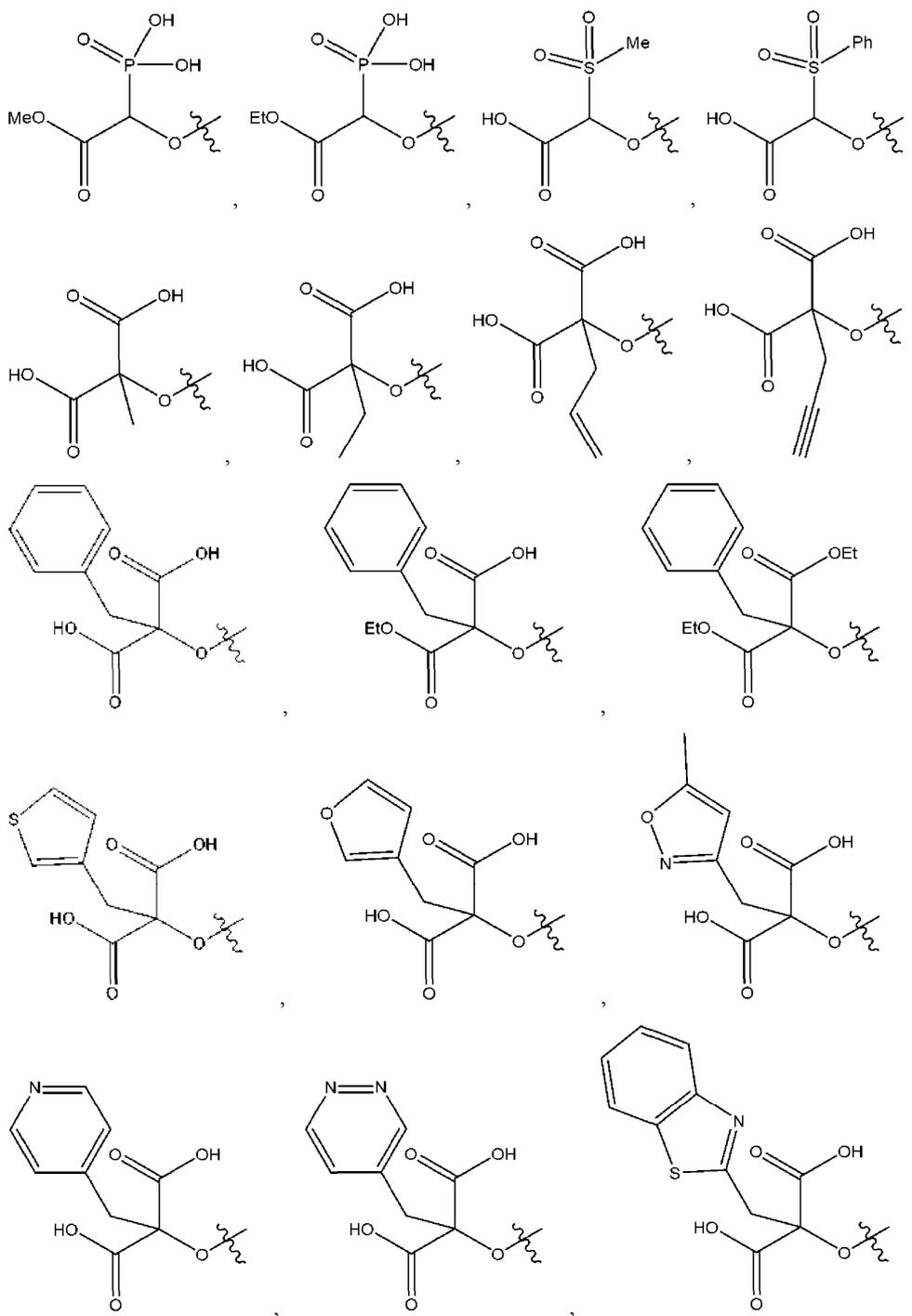
16. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце, предпочтительно в положении 4,

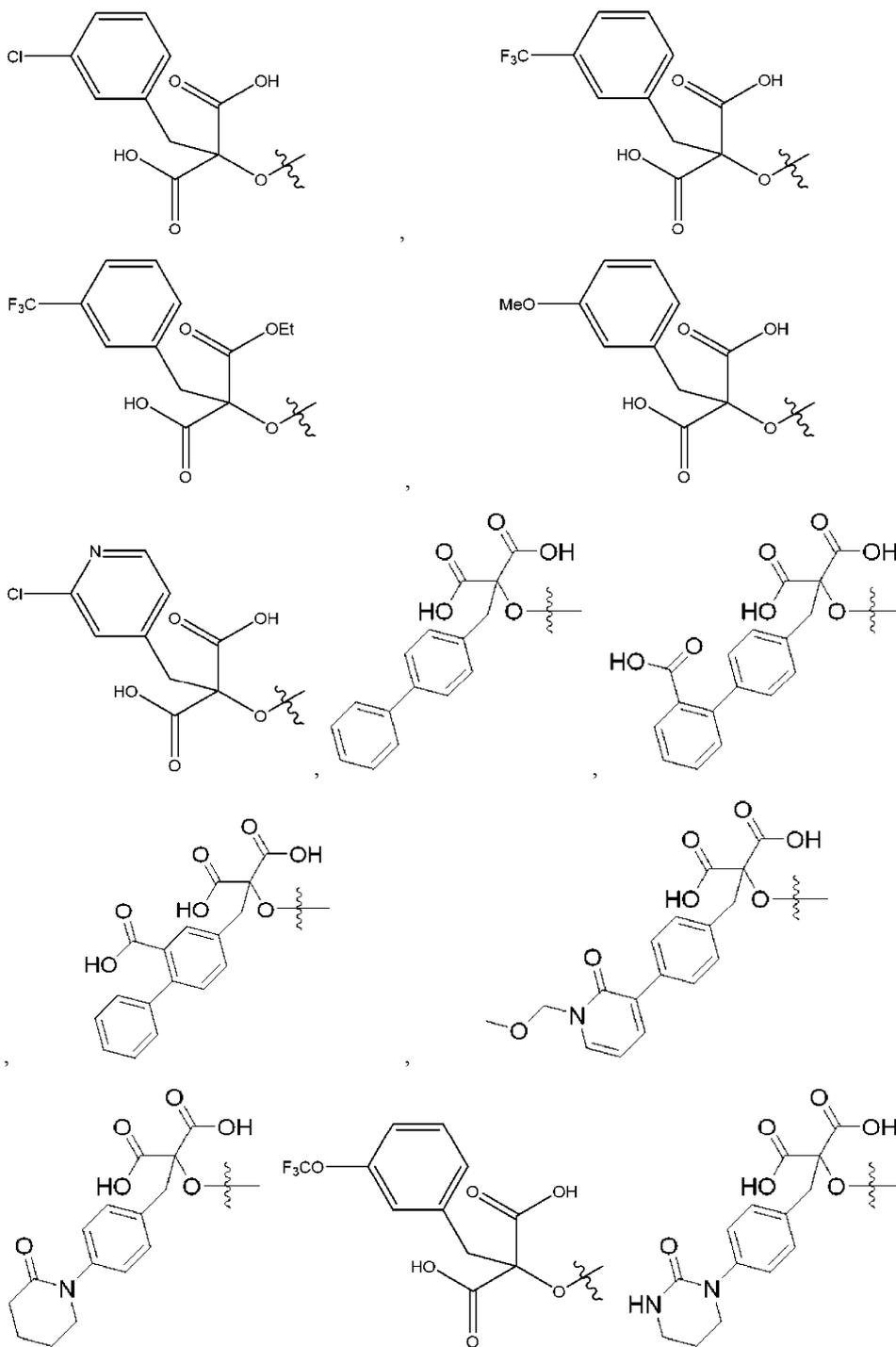


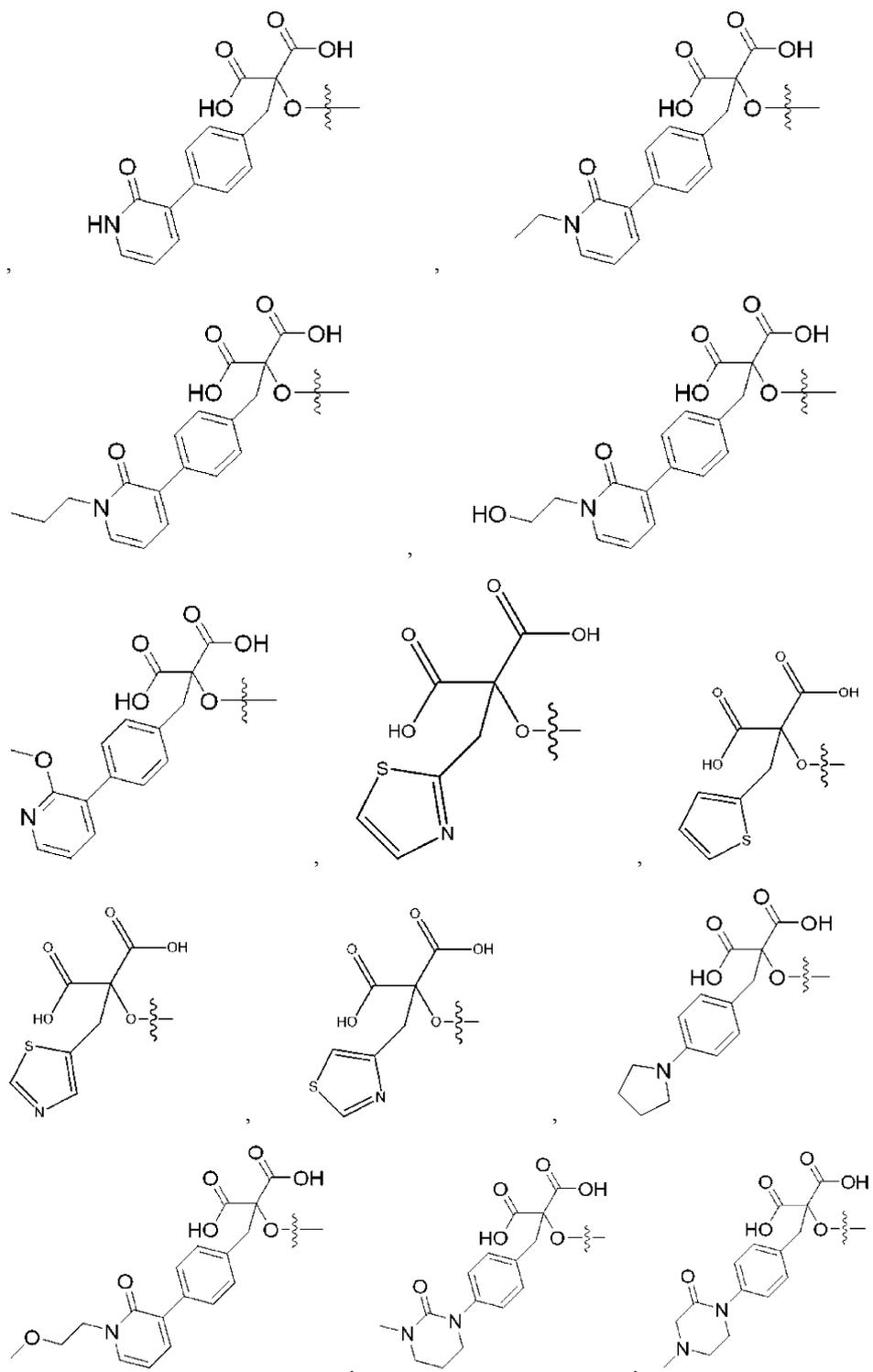


17. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что



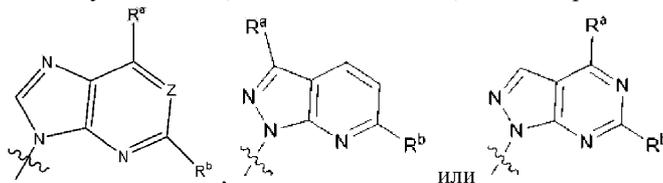




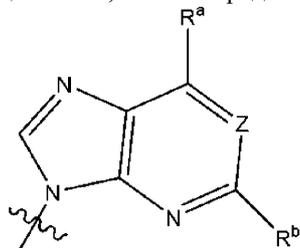




19. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что Het представляет собой

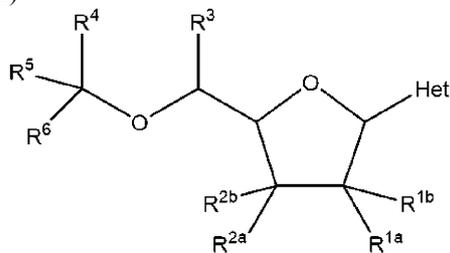


20. Соединение по п.19, отличающееся тем, что Het представляет собой



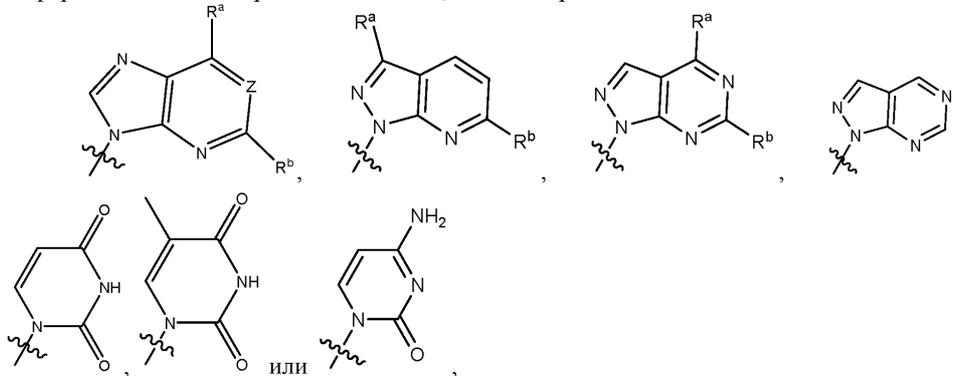
21. Соединение по п.19 или 20, отличающееся тем, что  $R^7$  выбран из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкила, 5-10-членного гетероарил $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

22. Соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемые соли, где Het представляет собой



где Z представляет собой CH или N;

$R^a$  выбран из H, галогена,  $C_{1-6}$ алкила, тиофенила,  $-NR^7R^8$ ,  $C_{5-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^b$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, гидроксиг $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкилтио, амидо, карбонила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^7$  выбран из H, гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкила, 5-10-членного гетероарил $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил или

$R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^{1a}$  представляет собой H или гидрокси;

$R^{1b}$  представляет собой H или гидрокси;

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

$R^{2b}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкинил;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$  или  $-S(O)_2R^{10}$ ;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1-6}$ алкила, 3-10-членного гетероцикл  $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $C_{5-10}$ арил  $C_{1-6}$ алкила, 5-10-членного гетероарил  $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^6$  выбран из  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$  и  $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ;

$R^9$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил или 3-10-членный гетероцикл, содержащий от одного до четырех атомов азота;

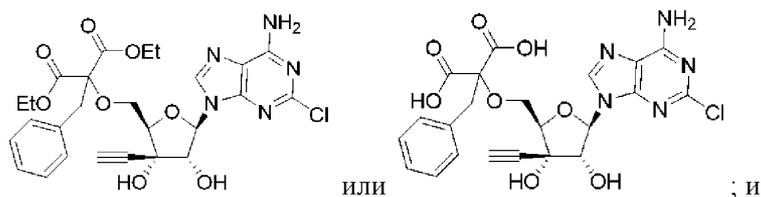
$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{5-10}$ арил и

каждый из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный 3-10-членный гетероцикл, содержащий от одного до четырех атомов азота;

при условии, что а) и б) или а) и с);

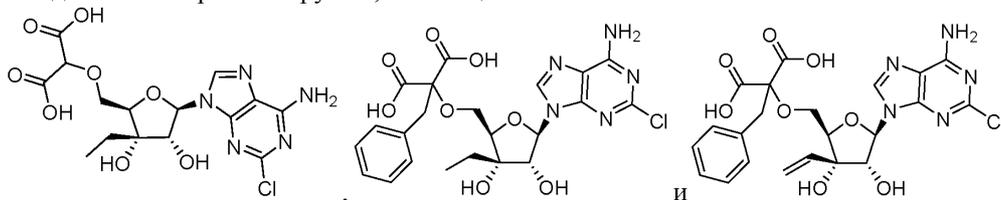
а) соединение не является



б) если каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$  и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце 3-10-членным гетероциклическим, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-10-членным гетероарильным заместителем, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, то заместитель фенильного кольца выбран из пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила, каждый из которых незамещен или замещен  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксигруппой или  $C_{1-6}$ алкоксигруппой;

с) если  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OH$  или тетразолил,  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OH$ , и  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце вторым фенильным кольцом, тогда либо бензилфенильное кольцо, либо второе фенильное кольцо замещено  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил,

или соединение выбрано из группы, состоящей из



23. Соединение по любому из пп.1-22, отличающееся тем, что  $R^{1a}$  и  $R^{2a}$ , каждый, представляет собой гидроксигруппу.

24. Соединение по любому из пп.1-22, отличающееся тем, что  $R^{1a}$  представляет собой гидроксигруппу, а  $R^{1b}$  представляет собой H.

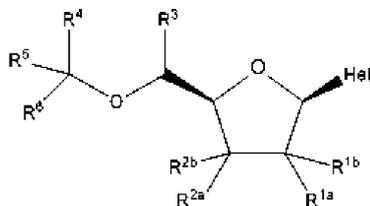
25. Соединение по любому из пп.1-24, отличающееся тем, что  $R^{2a}$  представляет собой Me, а  $R^{2b}$  представляет собой этинил.

26. Соединение по любому из пп.1-24, отличающееся тем, что  $R^{2a}$  представляет собой гидроксигруппу, а  $R^{2b}$  представляет собой этинил.

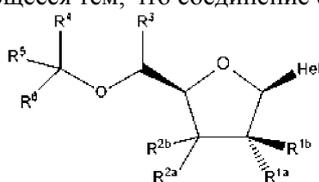
27. Соединение по любому из пп.1-24, отличающееся тем, что  $R^{2b}$  представляет собой пропинил,

бутинил, , который замещен бензиллом.

28. Соединение по любому из пп.22-27, отличающееся тем, что соединение формулы (II) имеет следующую структуру:

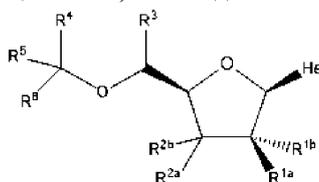


29. Соединение по любому из пп.22-28, отличающееся тем, что  $R^{1a}$  находится в  $\alpha$ -конфигурации.  
 30. Соединение по п.29, отличающееся тем, что соединение формулы (II) имеет структуру (IIAa)



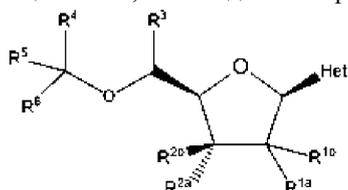
(IIAa)

31. Соединение по любому из пп.22-30, отличающееся тем, что  $R^{1a}$  находится в  $\beta$ -конфигурации.  
 32. Соединение по п.31, отличающееся тем, что соединение формулы (II) имеет структуру (IIBa)



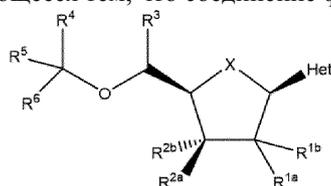
(IIBa)

33. Соединение по любому из пп.22-32, отличающееся тем, что  $R^{2a}$  находится в  $\alpha$ -конфигурации.  
 34. Соединение по п.33, отличающееся тем, что соединение формулы (II) имеет структуру (IICa)



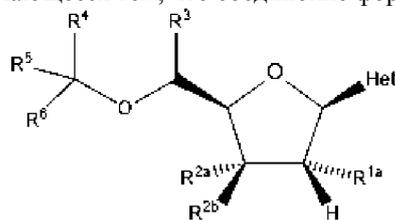
(IICa)

35. Соединение по любому из пп.22-32, отличающееся тем, что  $R^{2a}$  находится в  $\beta$ -конфигурации.  
 36. Соединение по п.35, отличающееся тем, что соединение формулы (II) имеет структуру (IIDa)



(IIDa)

37. Соединение по п.28, отличающееся тем, что соединение формулы (II) имеет структуру (IIEa)



(IIEa)

38. Соединение по любому из пп.1-37, отличающееся тем, что  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$  или  $-S(O)_2R^{10}$ .

39. Соединение по п.38, отличающееся тем, что  $R^4$  представляет собой  $-C(O)OR^9$  и  $R^9$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил.

40. Соединение по п.38, отличающееся тем, что  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ .

41. Соединение по п.38, отличающееся тем, что  $R^4$  представляет собой  $-S(O)_2R^{10}$  и  $R^{10}$  представляет  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{5-10}$ арил.

42. Соединение по любому из пп.22-41, отличающееся тем, что  $R^5$  выбран из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкила и 5-10-членного гетероарил $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

43. Соединение по п.42, отличающееся тем, что каждый  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкил и 5-10-членный гетероарил $C_{1-6}$ алкил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, в  $R^5$  незамещен или замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, карбонила, амина, амидо,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

44. Соединение по п.43, отличающееся тем, что заместители в  $C_{1-6}$ алкиле,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкиле и 5-10-членном гетероарил $C_{1-6}$ алкиле, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, в  $R^5$  выбраны из галогена, галоген $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, карбонила,  $C_{5-10}$ арила, 3-10-членного гетероцикла, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

45. Соединение по п.43, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкил, замещенный в  $C_{5-10}$ арильном кольце, предпочтительно в пара-положении, 5-7-членным гетероциклом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-7-членным гетероариллом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

46. Соединение по любому из пп.22-45, отличающееся тем, что  $R^5$  выбран из H, метила или этила.

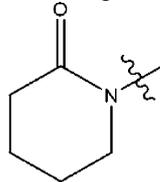
47. Соединение по п.42, отличающееся тем, что  $R^5$  выбран из бензила,  $-CH_2$ -пиридила,  $-CH_2$ -пиридазинила,  $-CH_2$ -оксазолила,  $-CH_2$ -тиофенила,  $-CH_2$ -фуридила,  $-CH_2$ -тиазолила и  $-CH_2$ -бензотиазолила.

48. Соединение по п.42, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фенильном кольце 3-10-членным гетероциклическим или 5-10-членным гетероарильным заместителем, содержащим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем предпочтительно

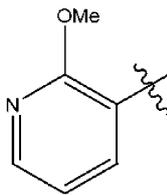
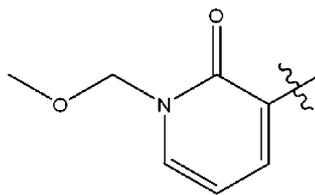
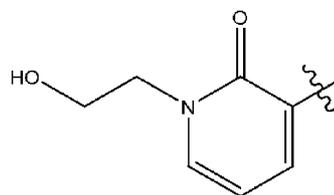
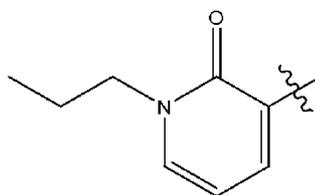
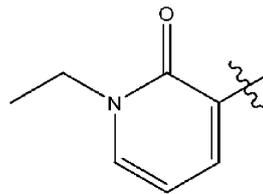
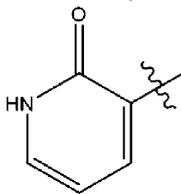
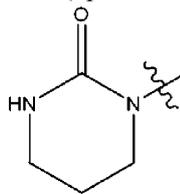
заместитель фенильного кольца выбран из замещенного пиперидонила, тетрагидропиримидонила, пиридонила и пиридила, и, необязательно,

пиперидонил, тетрагидропиримидонил, пиридонил или пиридил замещены одним или более из  $C_{1-6}$ алкила, гидрокси $C_{1-6}$ алкила или  $C_{1-6}$ алкокси $C_{1-6}$ алкила.

49. Соединение по п.48, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой бензил, замещенный в фе-



нильном кольце (предпочтительно в положении 4)



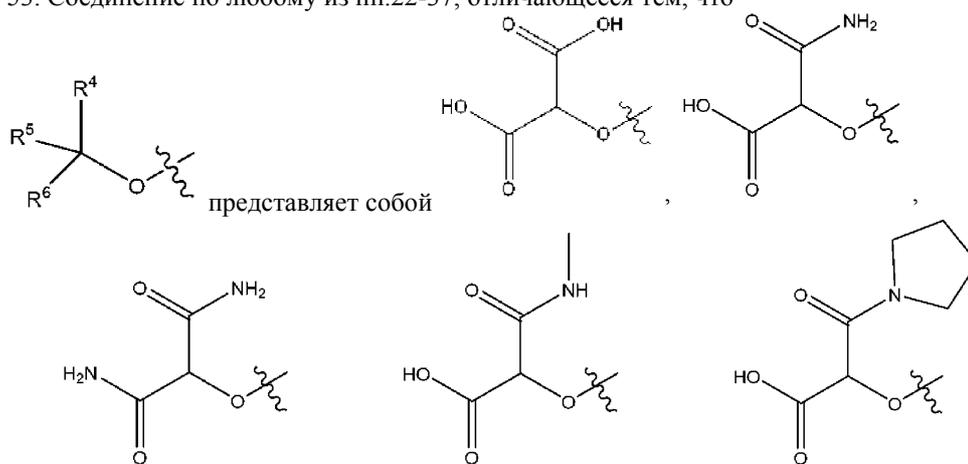
или

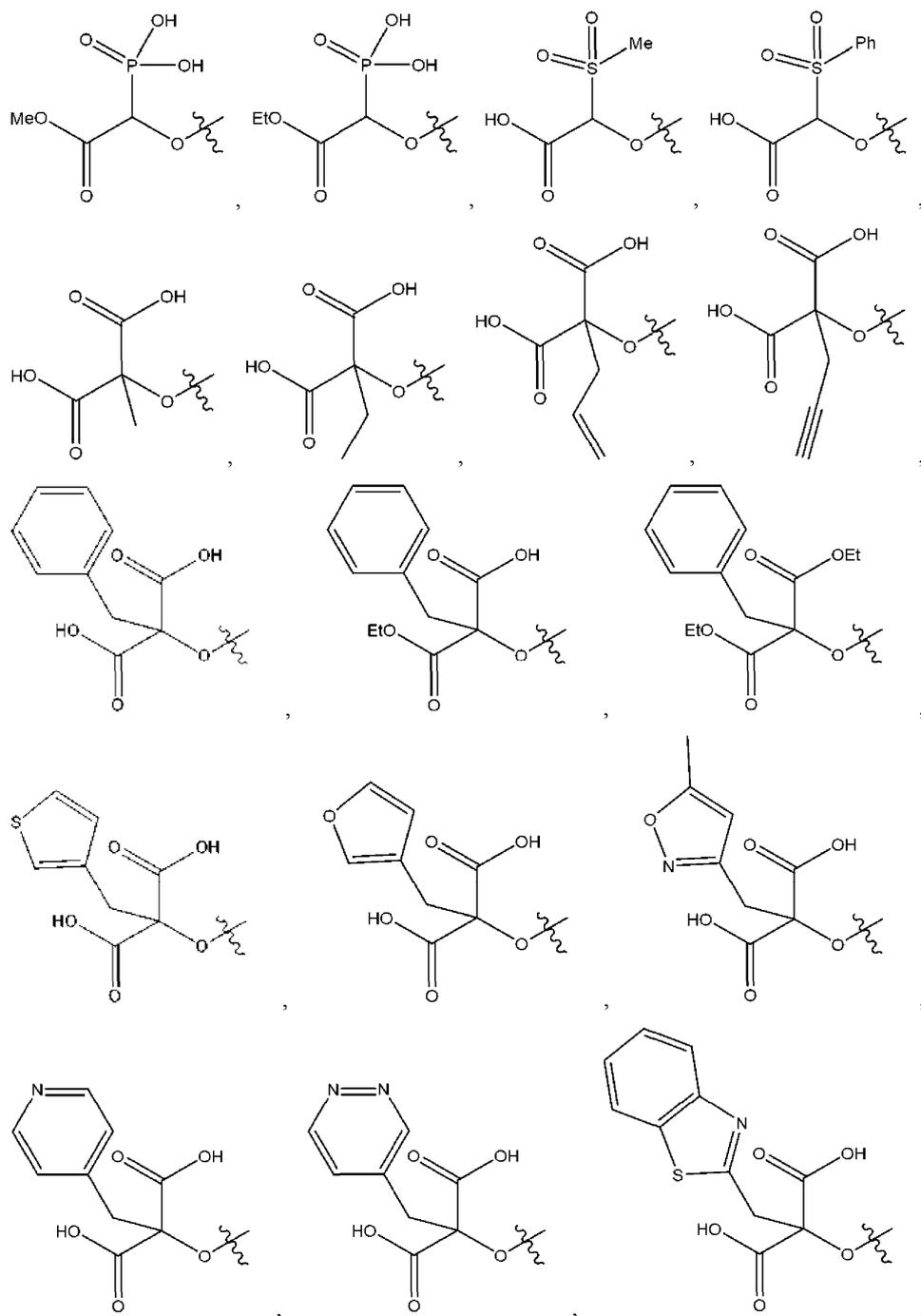
50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что  $R^6$  представляет собой  $-C(O)OR^9$  и  $R^9$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил.

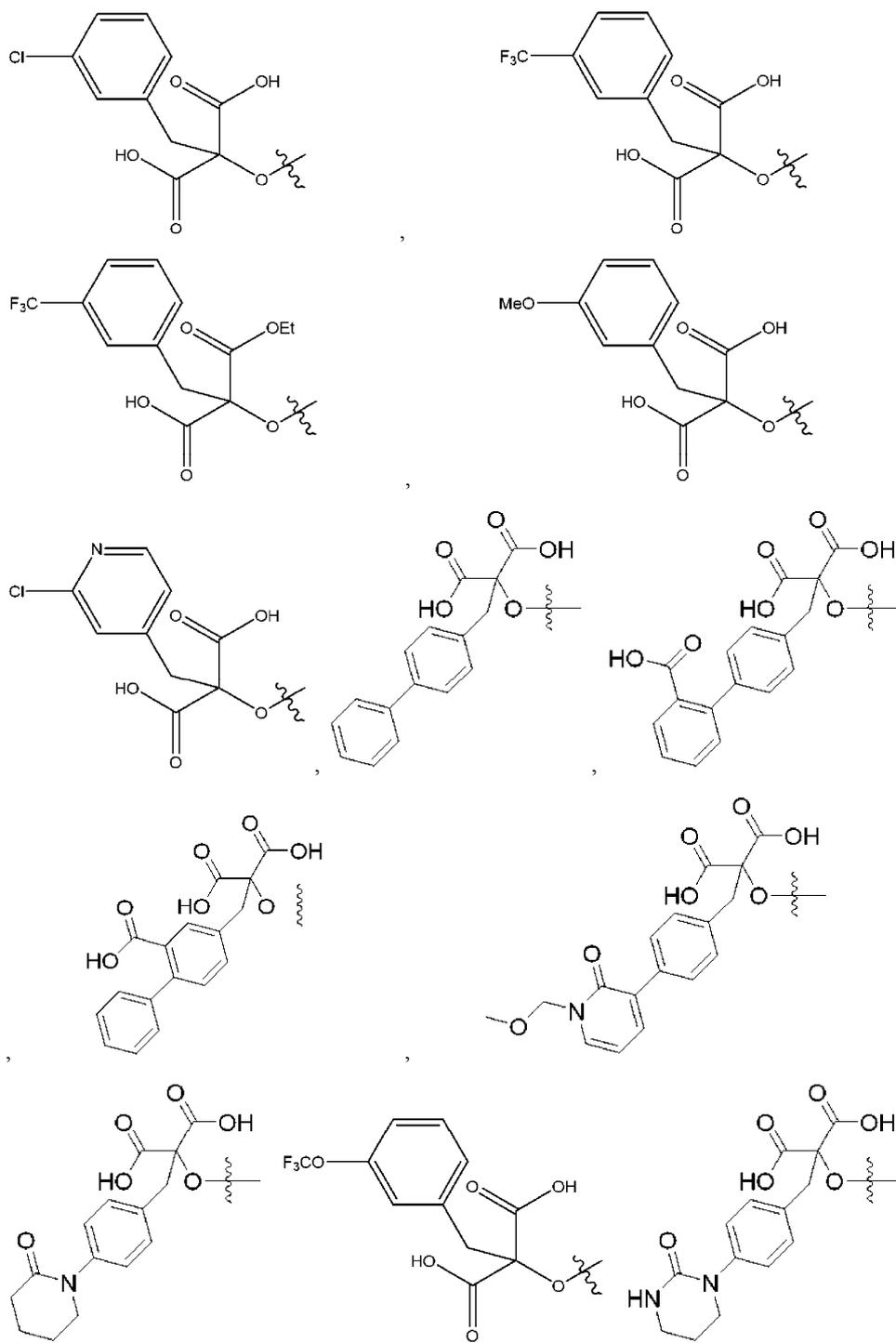
51. Соединение по любому из пп.1-49, отличающееся тем, что  $R^6$  представляет собой  $-C(O)NR^{16}R^{17}$ .

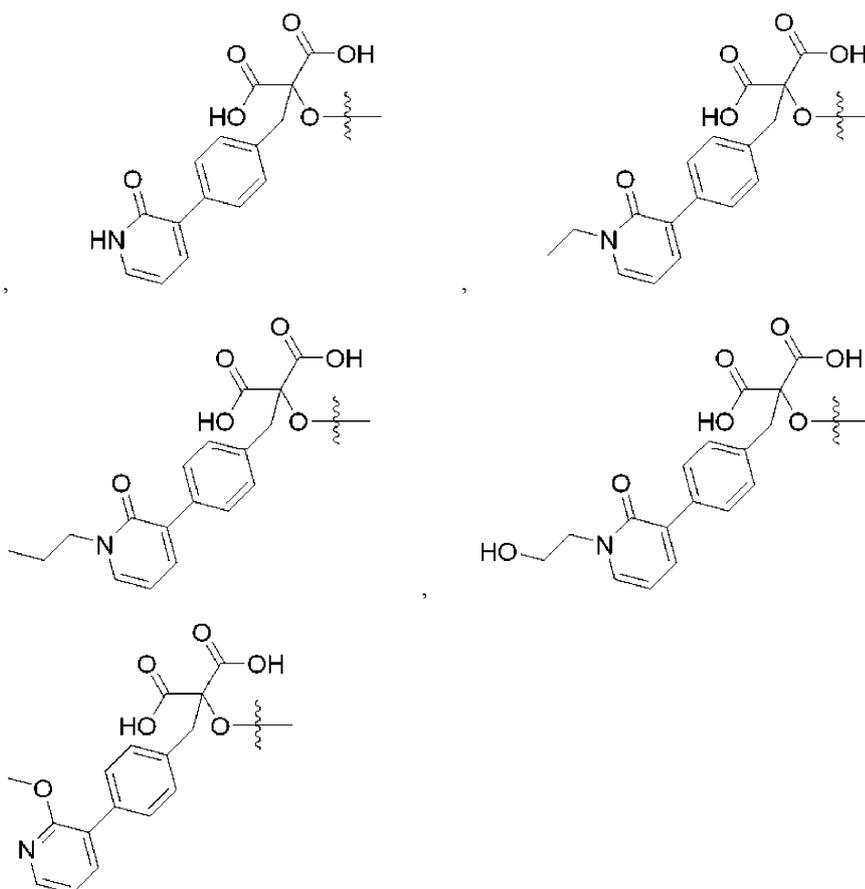
52. Соединение по любому из пп.1-50, отличающееся тем, что  $R^4$  и  $R^6$ , каждый, представляют собой  $-C(O)OH$ .

53. Соединение по любому из пп.22-37, отличающееся тем, что





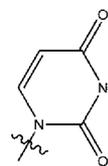




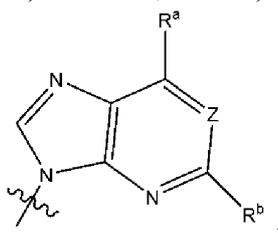
или

54. Соединение по любому из пп.22-53, отличающееся тем, что заместители Нет выбраны из галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, amino и 5-8-членного гетероцикла, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

55. Соединение по любому из пп.22-53, отличающееся тем, что Нет представляет собой



56. Соединение по любому из пп.1-53, отличающееся тем, что Нет представляет собой



где Z представляет собой CH или N;

$R^a$  выбран из H, галогена,  $C_{1-6}$ алкила, тиофенила,  $-NR^7R^8$ ,  $C_{5-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^b$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, амидо, карбонила, амидо и 5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

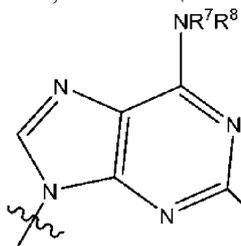
$R^7$  выбран из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арил $C_{1-6}$ алкила, 5-10-членного гетероарил $C_{1-6}$ алкила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-10-членного гетероцикла, содержащего от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; а

$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил или

$R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

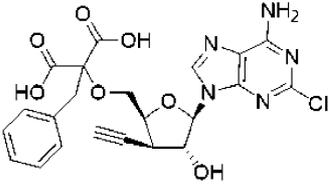
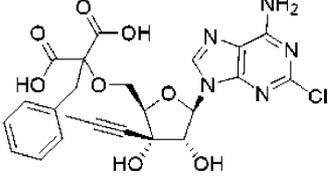
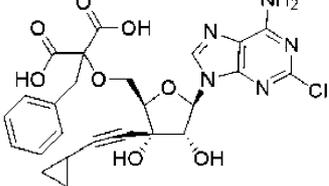
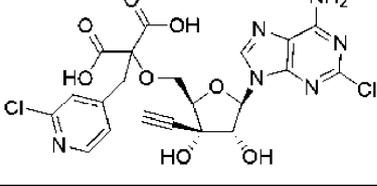
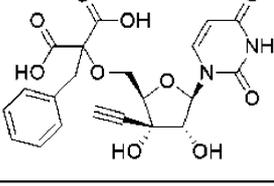
57. Соединение по п.56, отличающееся тем, что Z представляет собой CH.

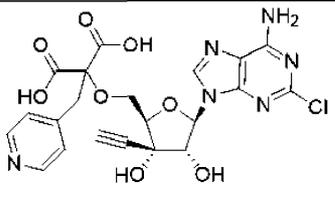
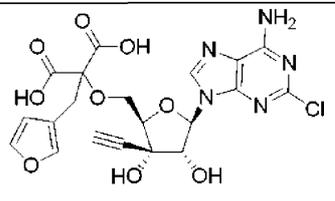
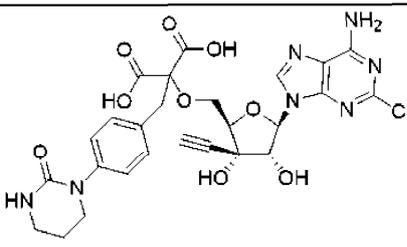
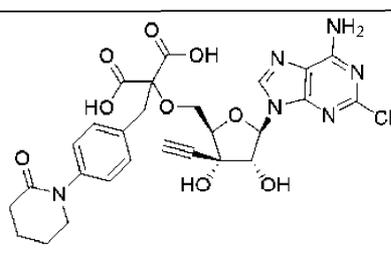
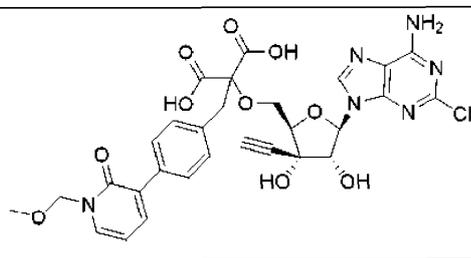
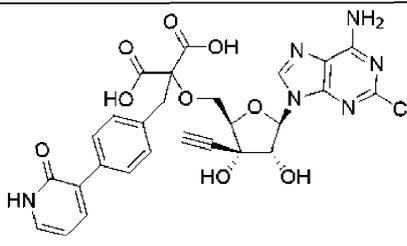
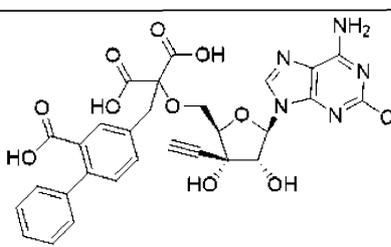
58. Соединение по п.56, отличающееся тем, что Z представляет собой N.  
 59. Соединение по любому из пп.56-58, отличающееся тем, что R<sup>a</sup> представляет собой -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.  
 60. Соединение по любому из пп.56-59, отличающееся тем, что R<sup>b</sup> выбран из Cl, -CF<sub>3</sub>, карбонила и -CONH<sub>2</sub>.  
 61. Соединение по любому из пп.56-60, отличающееся тем, что Нет представляет собой

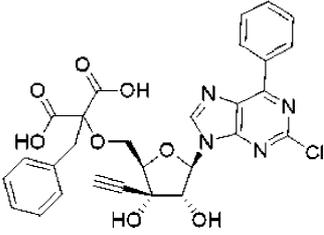
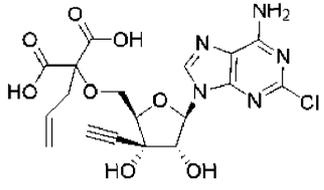
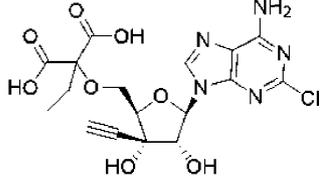
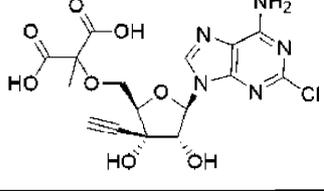
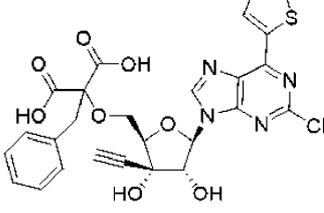
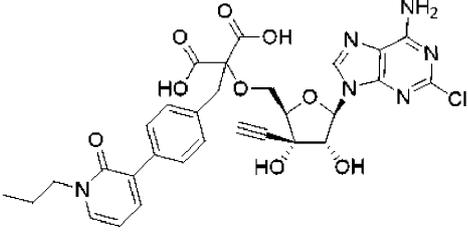
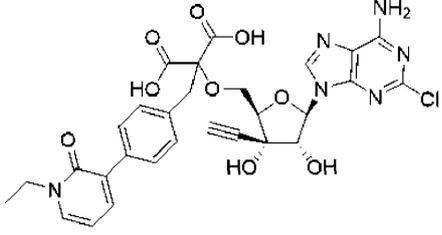


62. Соединение по любому из пп.56-61, отличающееся тем, что R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, при этом C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>5-10</sub>арила, амино и C<sub>3-6</sub>циклоалкила.  
 63. Соединение по любому из пп.56-61, отличающееся тем, что R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>5-10</sub>арилC<sub>1-6</sub>алкил или 5-10-членный гетероарилC<sub>1-6</sub>алкил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, при этом C<sub>5-10</sub>арилC<sub>1-6</sub>алкил или 5-10-членный гетероарилC<sub>1-6</sub>алкил незамещен или замещен галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом.  
 64. Соединение по любому из пп.56-63, отличающееся тем, что R<sup>8</sup> выбран из H, метила и этила.  
 65. Соединение по любому из пп.56-61, отличающееся тем, что R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, выбранное из азетидинила, морфолино, пирролидинила и азепанила.

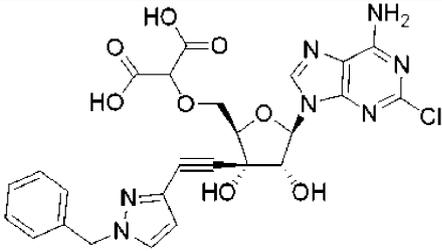
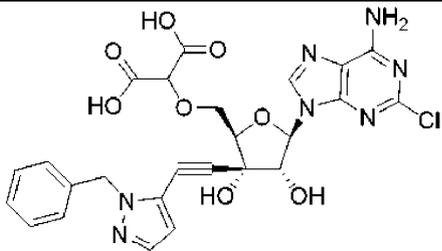
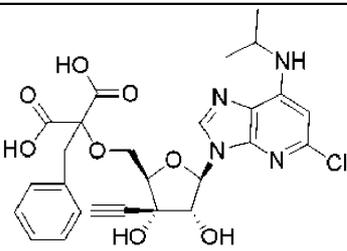
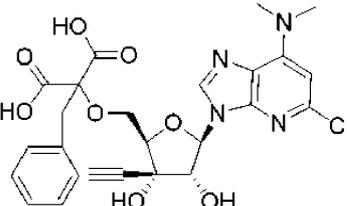
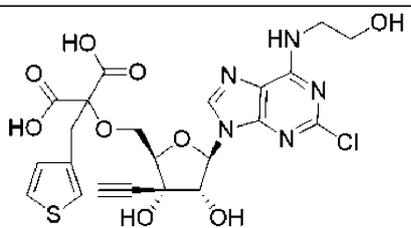
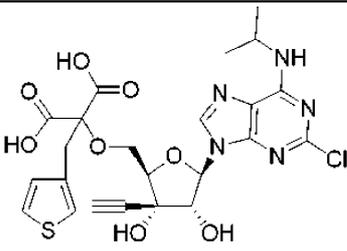
66. Соединение, выбранное из следующих:

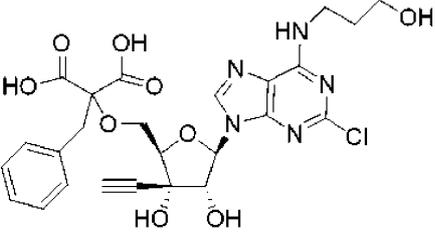
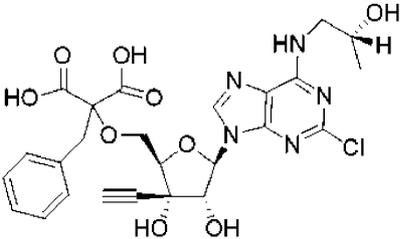
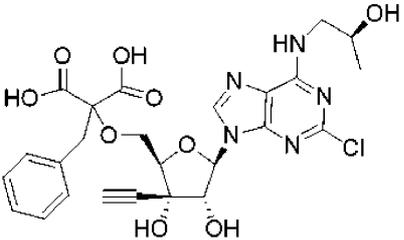
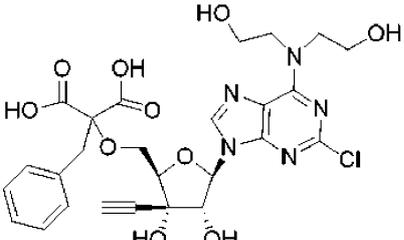
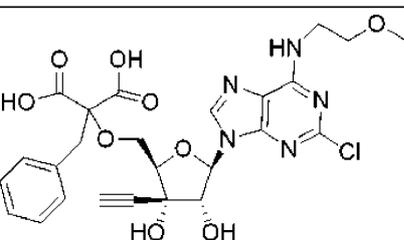
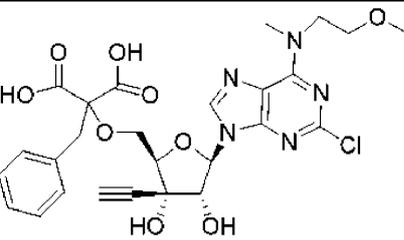
Пример №	Соединение
2	
3	
4	
5	
6	

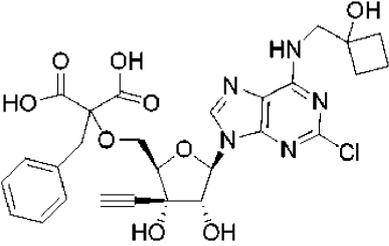
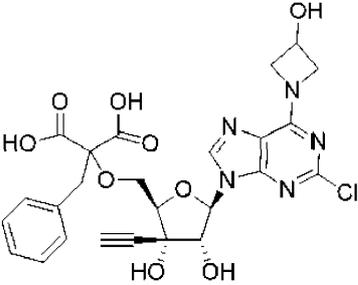
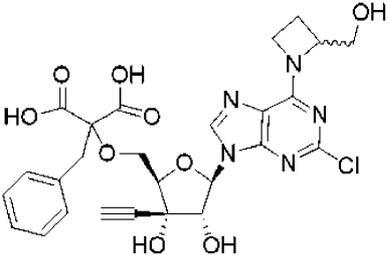
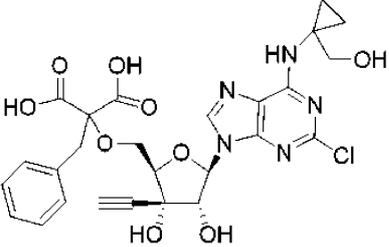
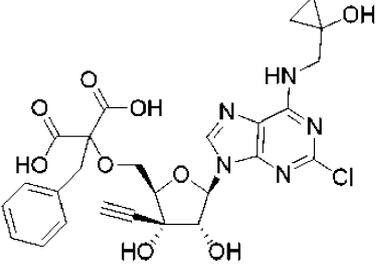
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

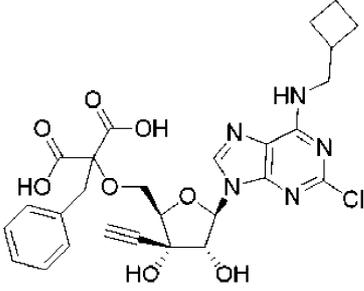
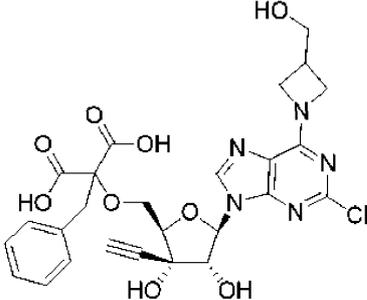
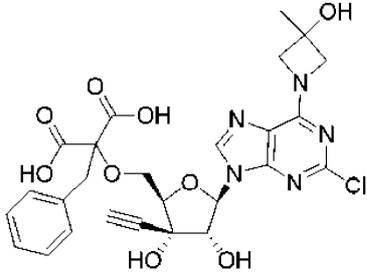
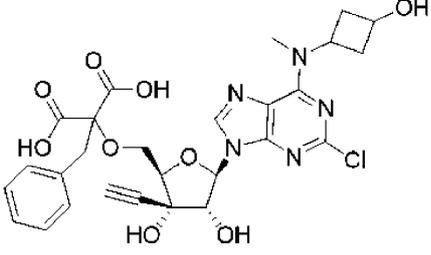
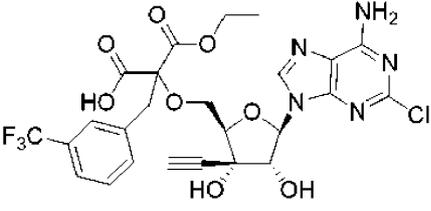
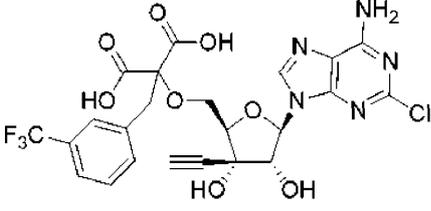
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

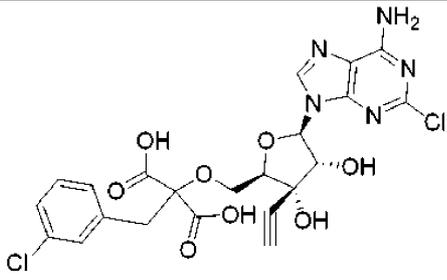
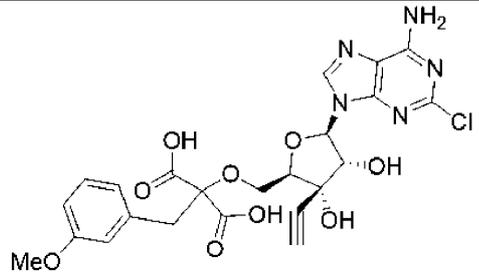
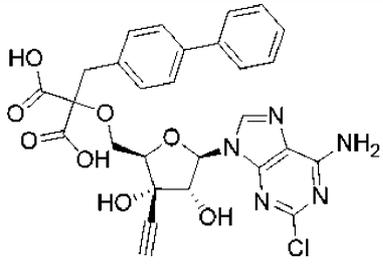
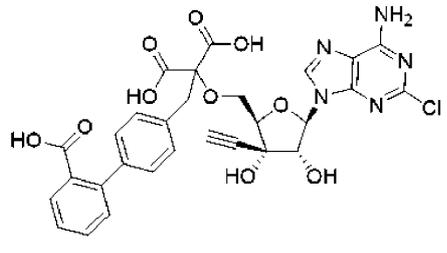
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

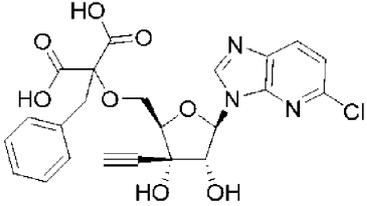
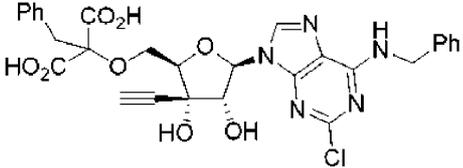
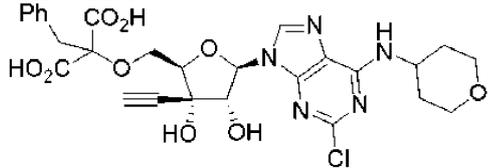
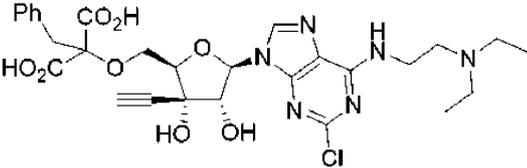
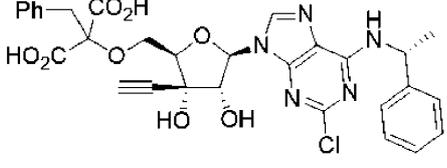
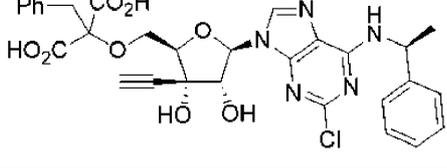
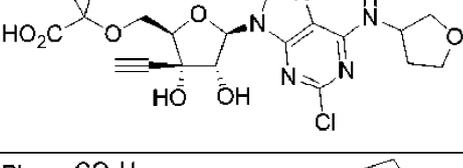
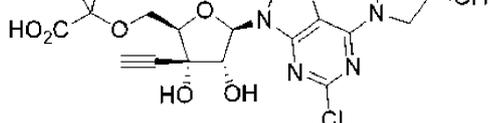
28	
29	
30	
31	
32	
33	

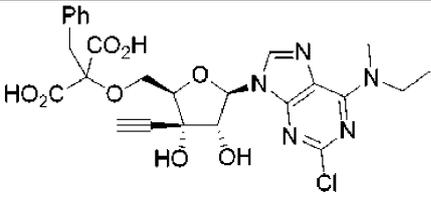
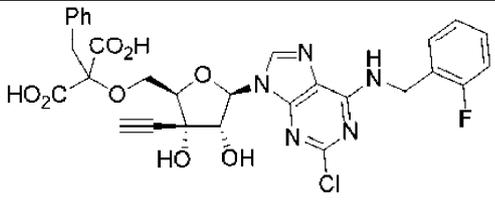
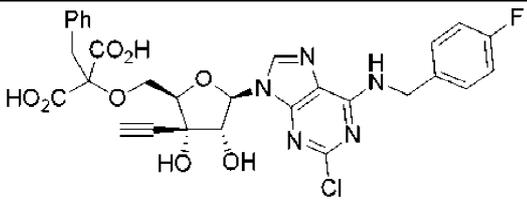
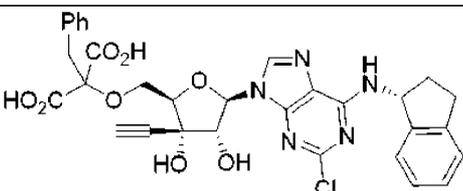
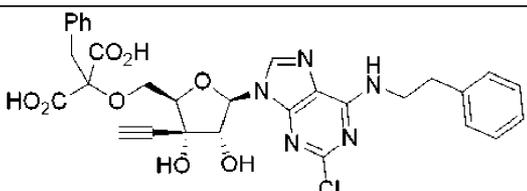
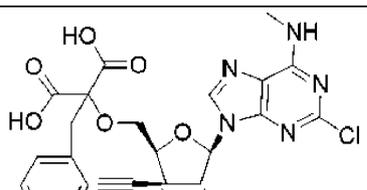
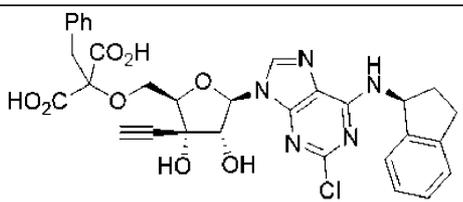
34	
35	
36	
37	
38	
39	

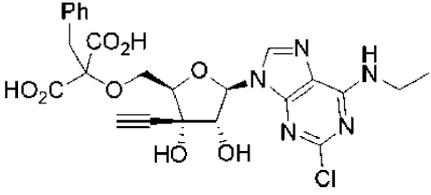
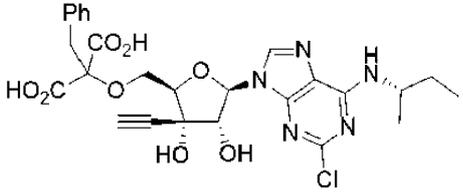
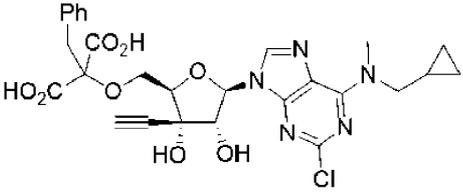
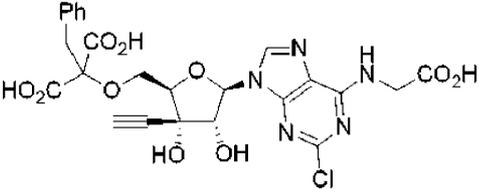
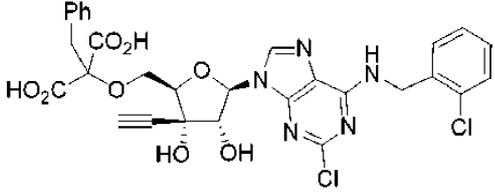
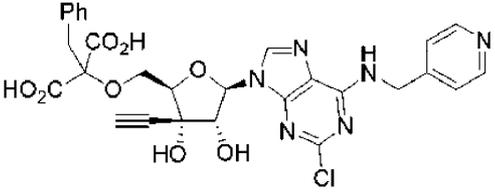
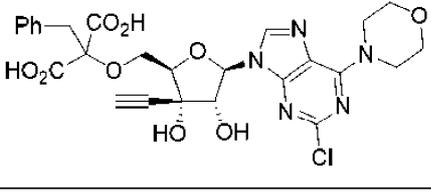
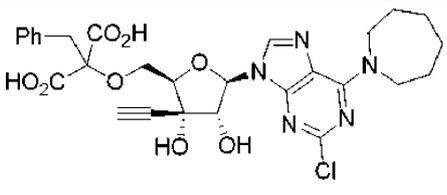
40	
41	
42	
43	
44	

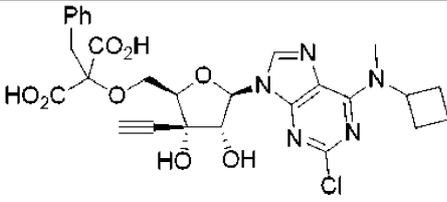
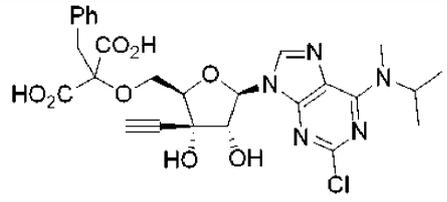
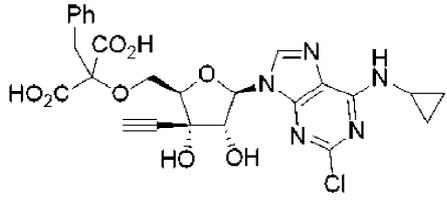
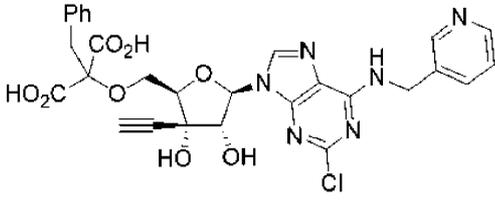
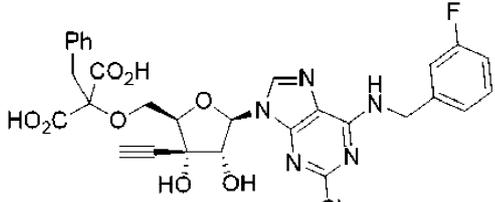
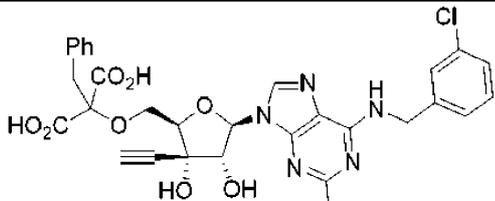
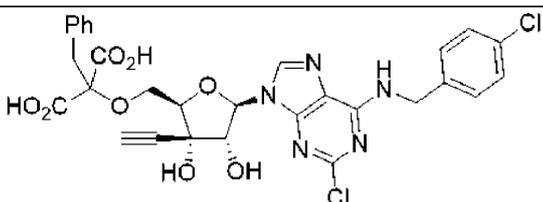
45	
46	
47	
48	
49	
50	

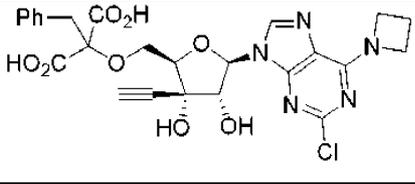
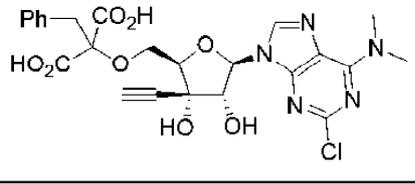
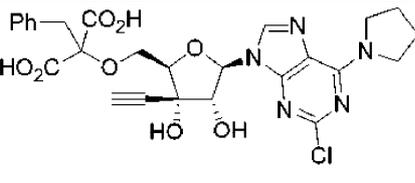
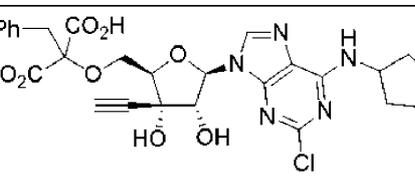
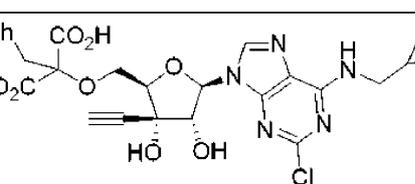
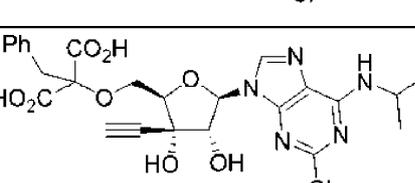
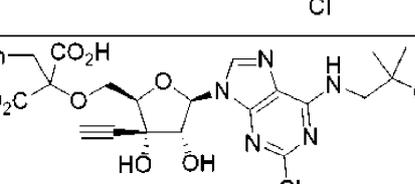
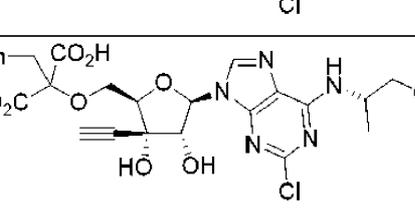
51	 <p>Chemical structure 51: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl group, a furanone ring, a ribose sugar, and a 2-amino-6-chloroimidazole ring system.</p>
52	 <p>Chemical structure 52: Similar to 51, but with a methoxy group instead of a chlorine atom on the phenyl ring.</p>
53	 <p>Chemical structure 53: A complex molecule with a biphenyl group, a furanone ring, a ribose sugar, and a 2-amino-6-chloroimidazole ring system.</p>
54	 <p>Chemical structure 54: A complex molecule with a biphenyl group, a furanone ring, a ribose sugar, and a 2-amino-6-chloroimidazole ring system.</p>

58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

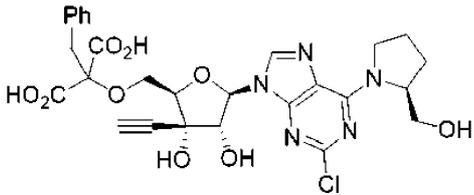
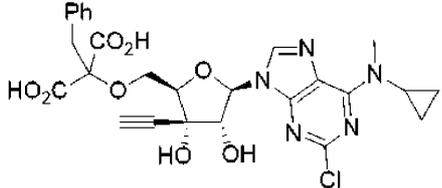
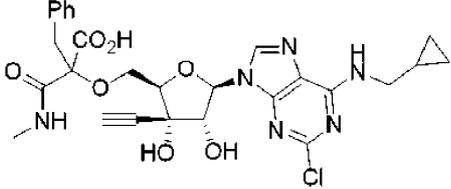
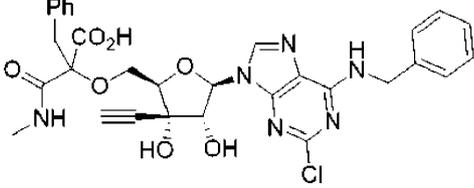
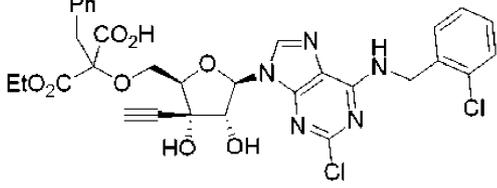
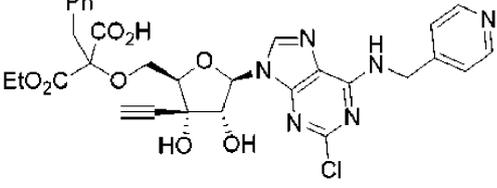
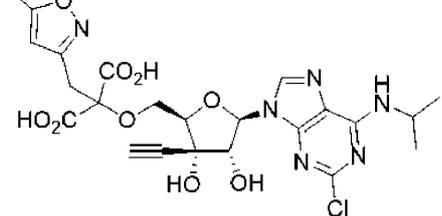
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

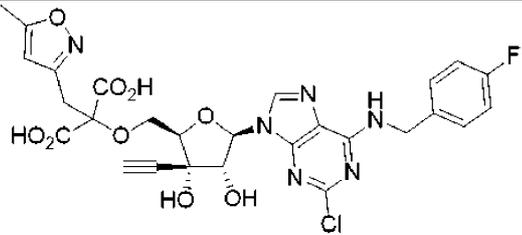
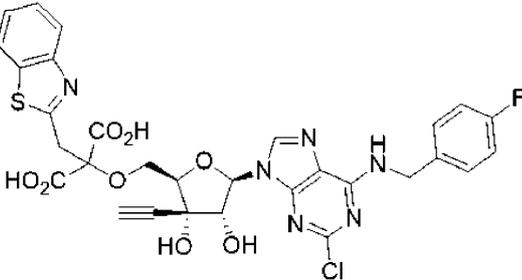
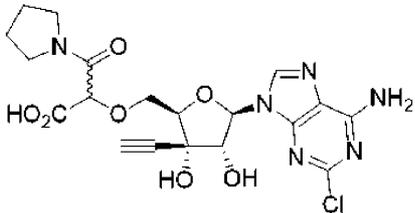
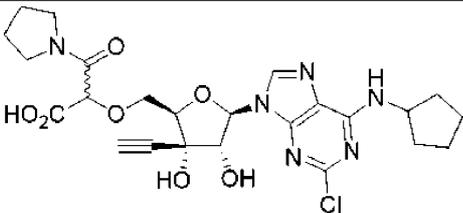
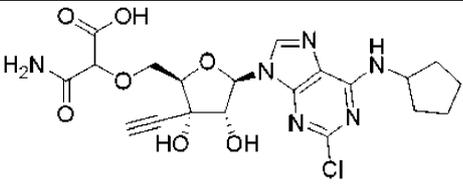
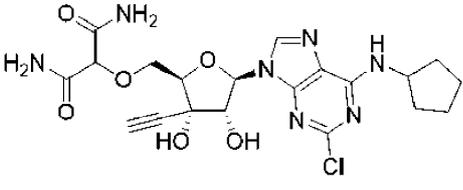
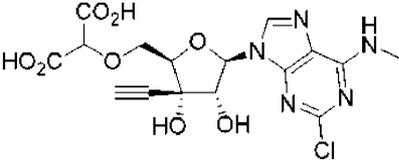
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

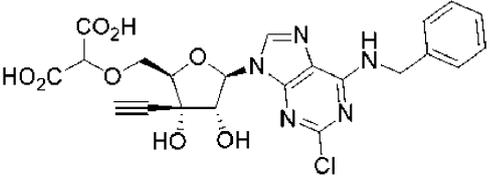
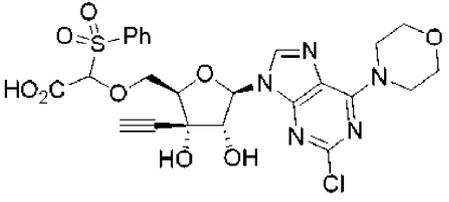
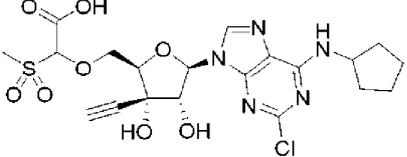
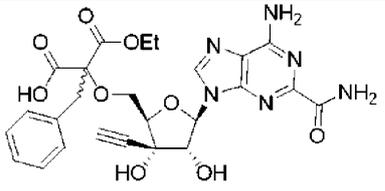
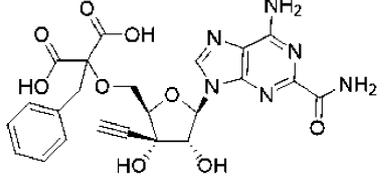
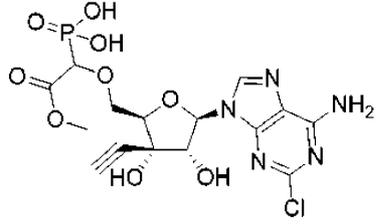
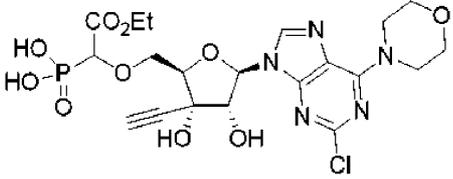
81	 <chem>C[C@H]1O[C@@H](C[C@H]2O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]2C#C)OC(=O)C1=O)N=C3N=C(Cl)N=C3N4CCCC4</chem>
82	 <chem>CC(C)N[C@@H]1C=NC2=C(Cl)N=CN=C2N1[C@@H]3O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]3C#C)OC(=O)C1=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>
83	 <chem>C1CC1N[C@@H]1C=NC2=C(Cl)N=CN=C2N1[C@@H]3O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]3C#C)OC(=O)C1=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>
84	 <chem>C1=CC=NC=C1N[C@@H]1C=NC2=C(Cl)N=CN=C2N1[C@@H]3O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]3C#C)OC(=O)C1=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>
85	 <chem>Fc1ccc(cc1)N[C@@H]1C=NC2=C(Cl)N=CN=C2N1[C@@H]3O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]3C#C)OC(=O)C1=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>
86	 <chem>Clc1cccc(c1)N[C@@H]1C=NC2=C(Cl)N=CN=C2N1[C@@H]3O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]3C#C)OC(=O)C1=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>
87	 <chem>Clc1ccc(cc1)N[C@@H]1C=NC2=C(Cl)N=CN=C2N1[C@@H]3O[C@@H](C[C@H](O[C@@H]3C#C)OC(=O)C1=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>

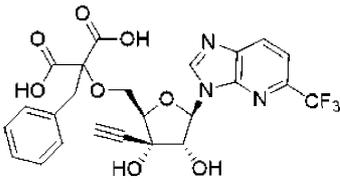
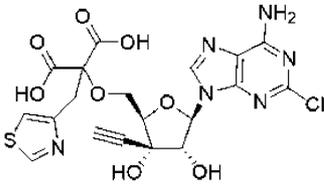
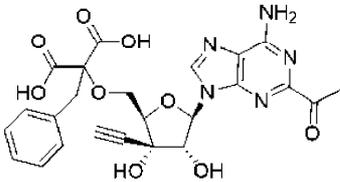
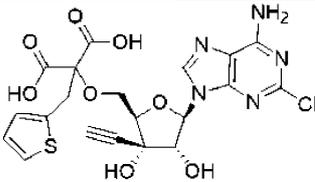
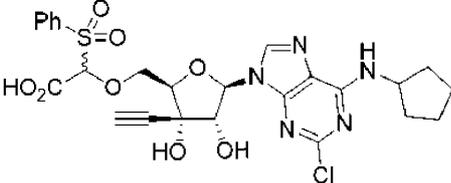
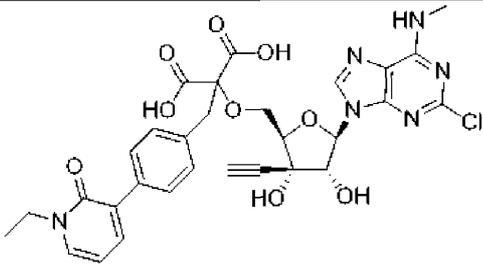
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

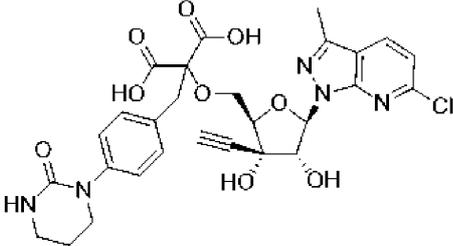
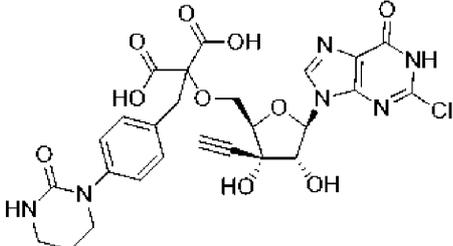
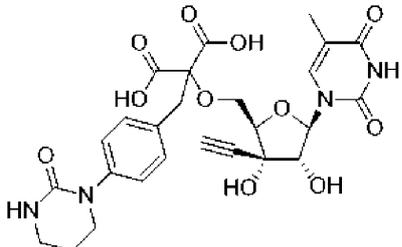
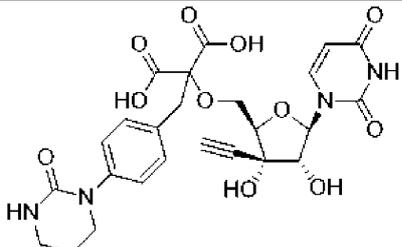
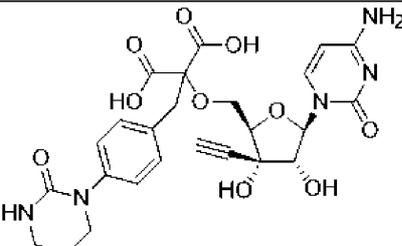
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

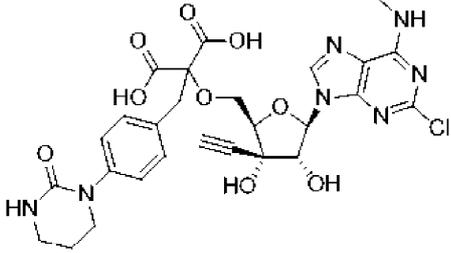
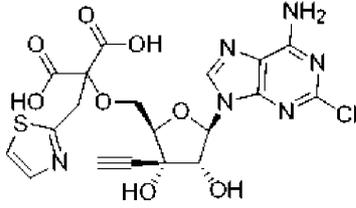
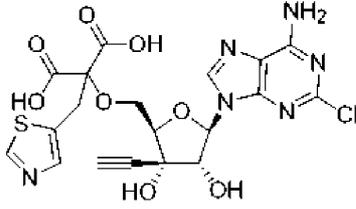
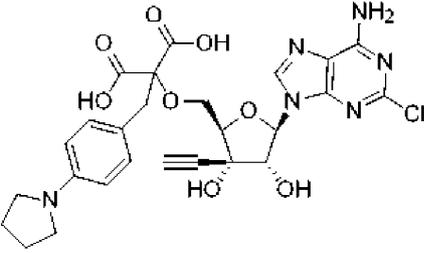
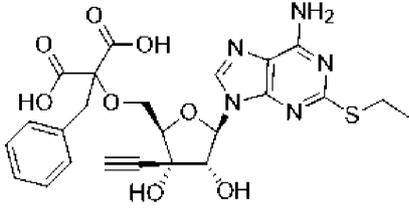
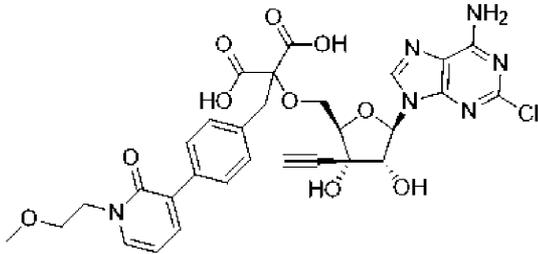
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

118	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)O)[C@H](O)[C@H]3O</chem>
119	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)OS(=O)(=O)c4ccccc4)[C@H](O)[C@H]3O</chem>
120	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)C(C)=O)[C@H](O)[C@H]3O</chem>
121	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)OCC)[C@H](O)[C@H]3O</chem>
122	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)OCC)[C@H](O)[C@H]3O</chem>
123	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)O)[C@H](O)[C@H]3O</chem>
124	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N[C@@H]3O[C@H](C#C)[C@@H](OC(=O)OCC)[C@H](O)[C@H]3O</chem>

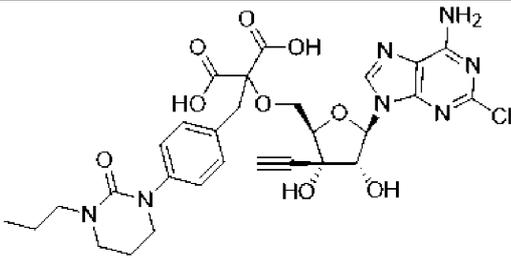
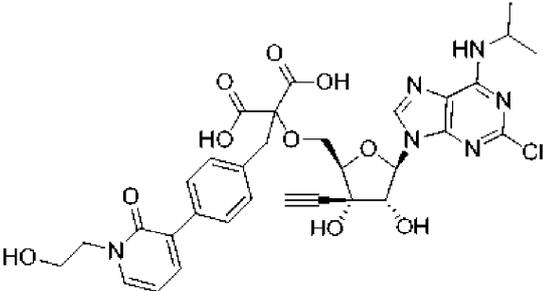
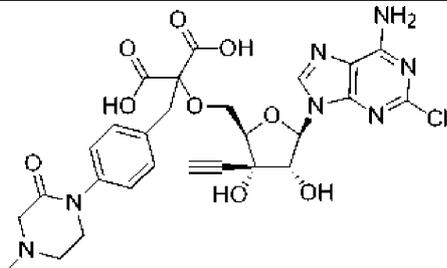
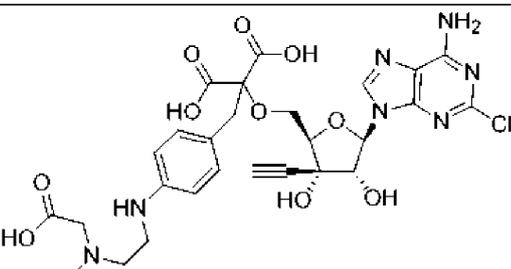
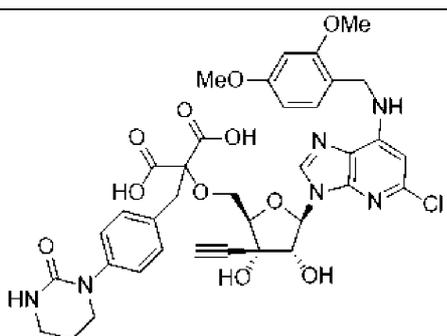
125	
126	
127	
128	
129	
130	

131	
132	
133	
134	
135	

136	
137	
138	
139	
140	

141	
142	
143	
144	
145	
146	

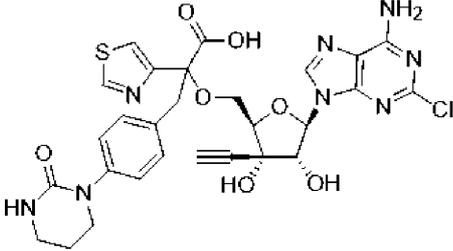
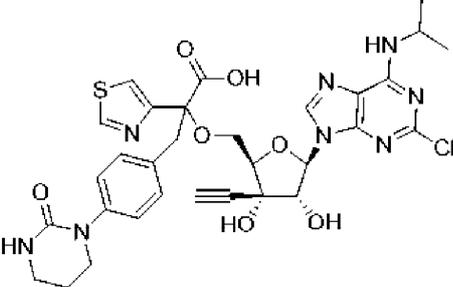
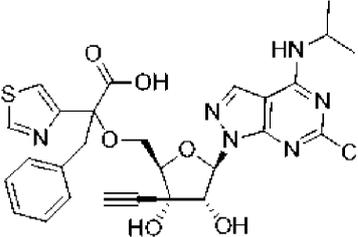
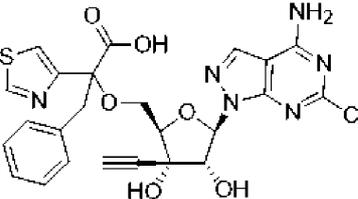
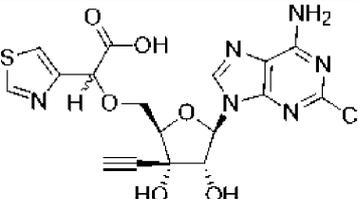
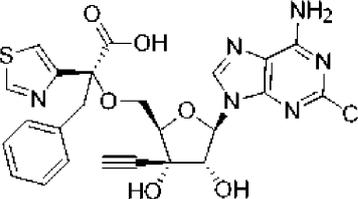
147	
148	
149	
150	
151	

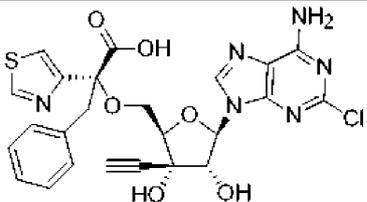
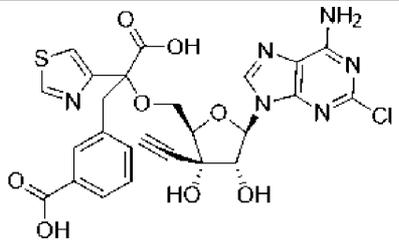
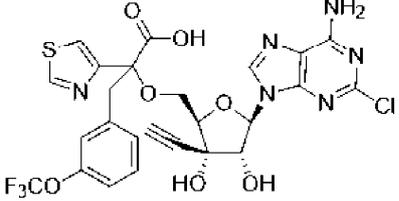
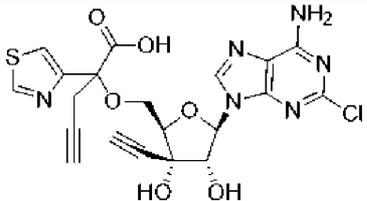
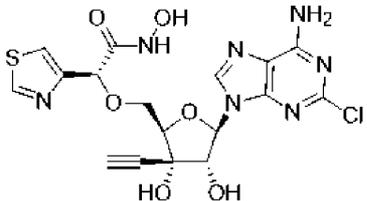
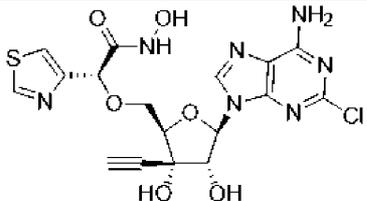
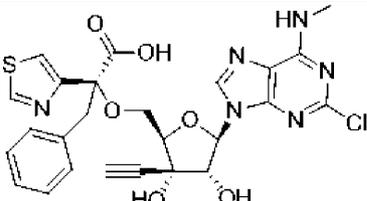
152	
153	
154	
155	
156	

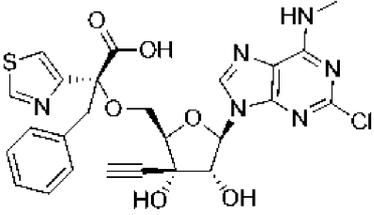
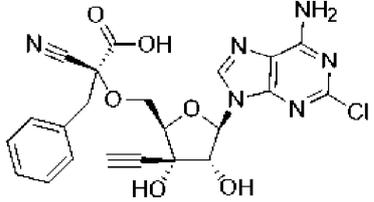
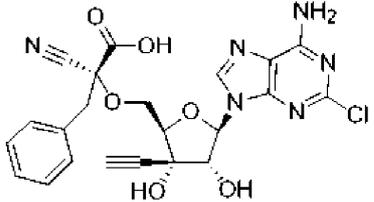
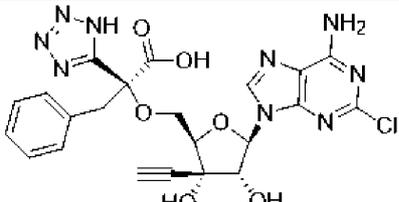
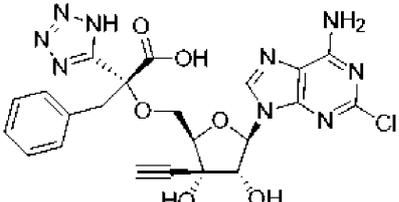
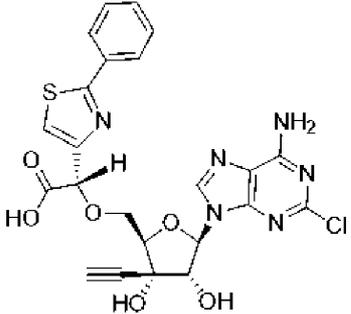
157	
158	
159	
160	
161	
162	

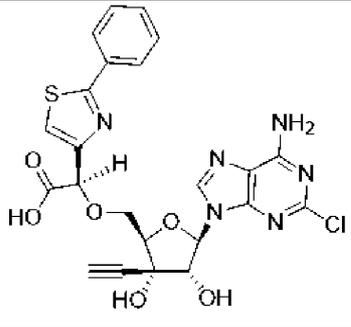
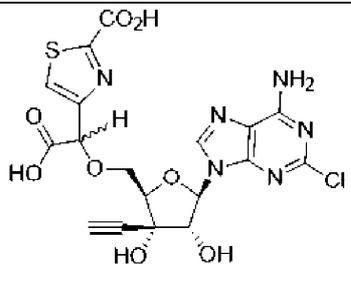
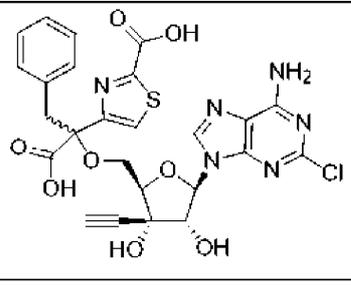
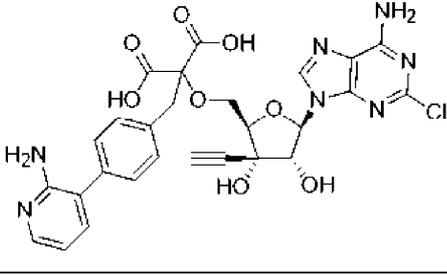
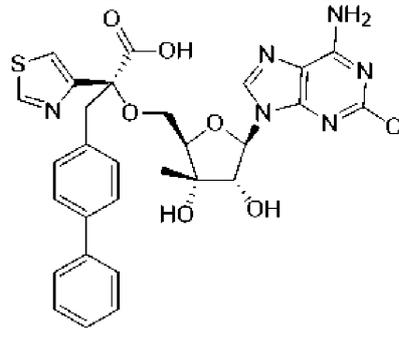
163	
164	
165	
166	
167	
168	

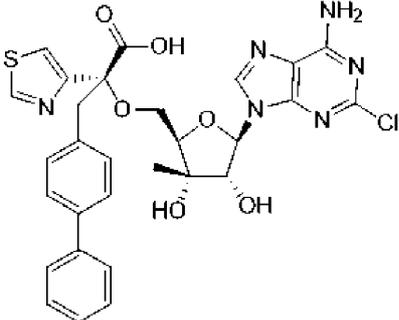
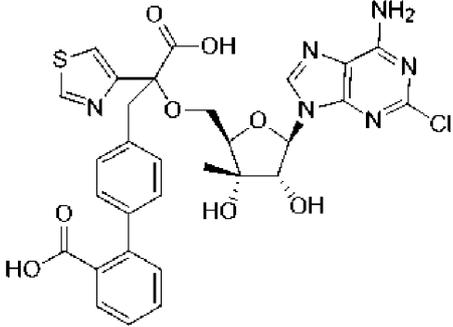
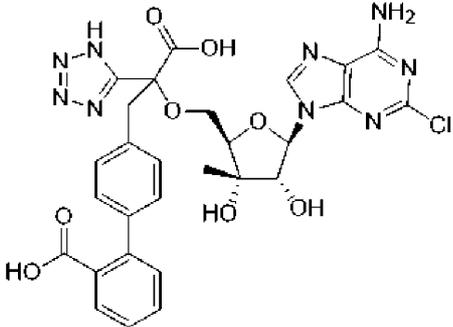
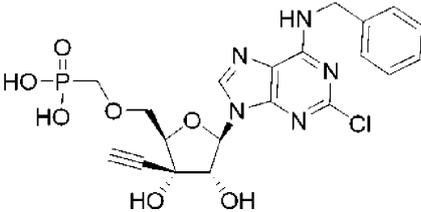
169	
170	
171	
172	
173	
174	

175	
176	
177	
178	
179	
180	

181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	

188	
189	
190	
191	
192	
193	

194	
195	
196	
197	
198	

199	
200	
201	
204	

или его фармацевтически приемлемая соль.

67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-66 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

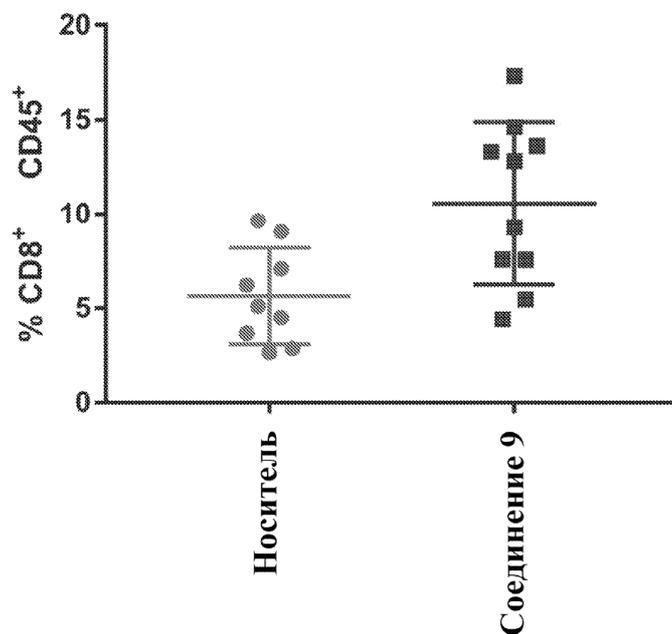
68. Способ ингибирования CD73 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп.1-66.

69. Способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из рака, церебральных и сердечных ишемических заболеваний, фиброза, иммунных и воспалительных расстройств, воспалительного расстройства моторики кишечника, неврологических, нейродегенеративных расстройств и заболеваний ЦНС, депрессии, болезни Паркинсона и расстройств сна, включающий введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-66.

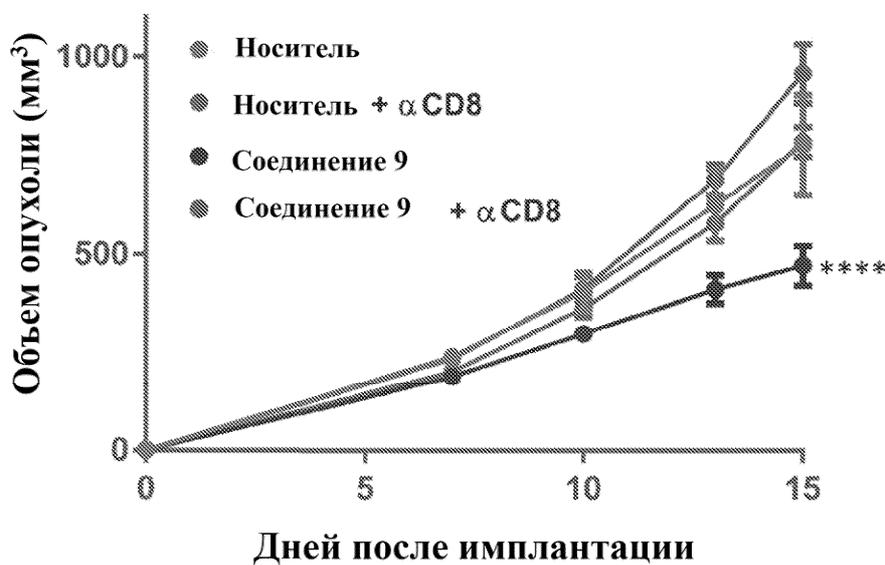
70. Способ по п.69, отличающийся тем, что рак выбран из рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака пищевода, фибросаркомы, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы и шеи, саркомы Капоши, рака почки, лейкоза, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, миеломы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака полового члена, рака предстательной железы, рака зародышевых клеток яичка, тимомы и карциномы тимуса.

71. Способ по п.69 или 70, отличающийся тем, что рак выбран из рака молочной железы, рака головного мозга, рака толстой кишки, фибросаркомы, рака почки, рака легкого, меланомы, рака яичника и рака предстательной железы.

72. Способ по любому из пп.69-71, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.

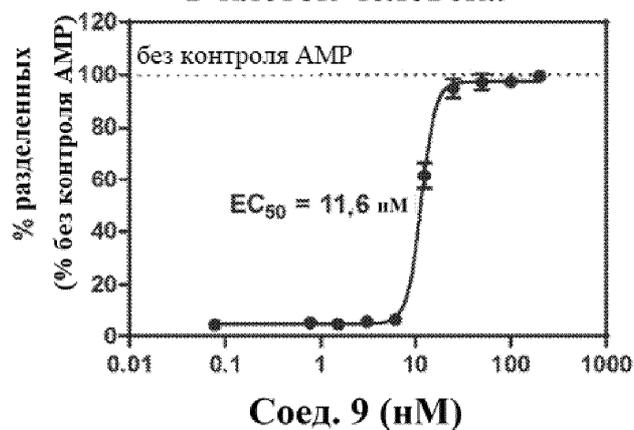


Фиг. 1А



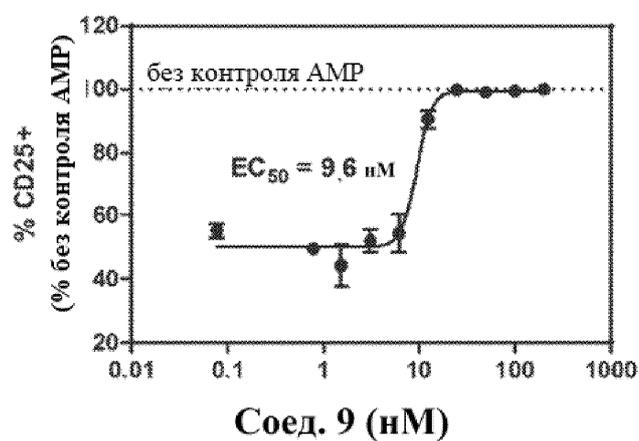
Фиг. 1В

### Пролиферация CD8+ Т-клеток человека



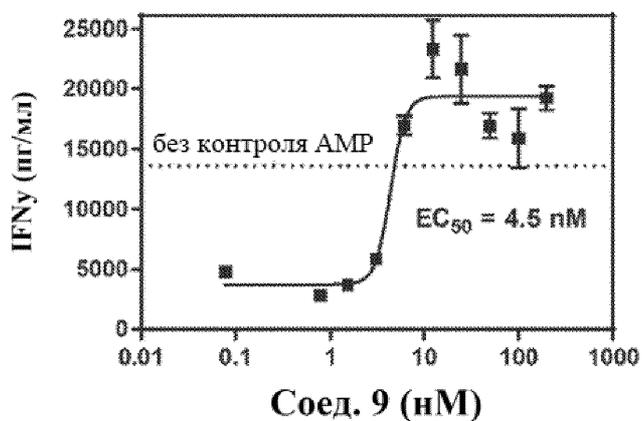
Фиг. 2А

### Активация CD8+ Т-клеток человека



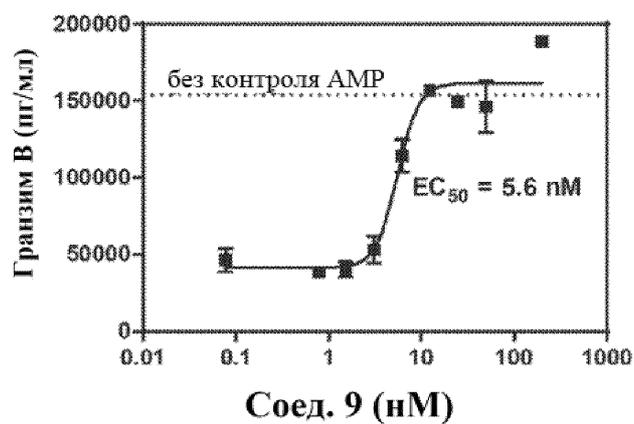
Фиг. 2В

### Продукция IFN $\gamma$



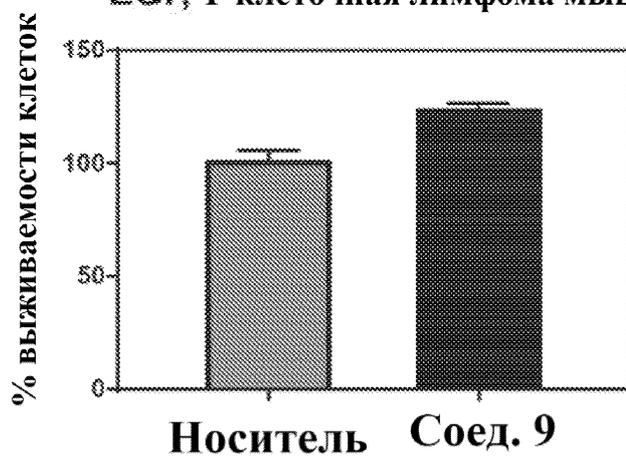
Фиг. 2С

### Продукция Гранзима В



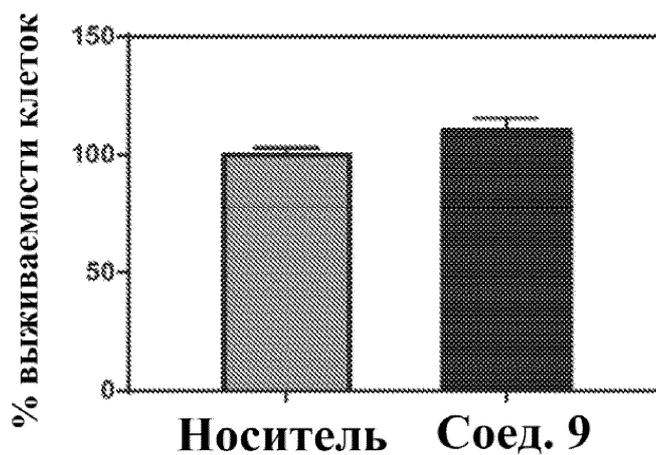
Фиг. 2D

### EG7, Т-клеточная лимфома мыши



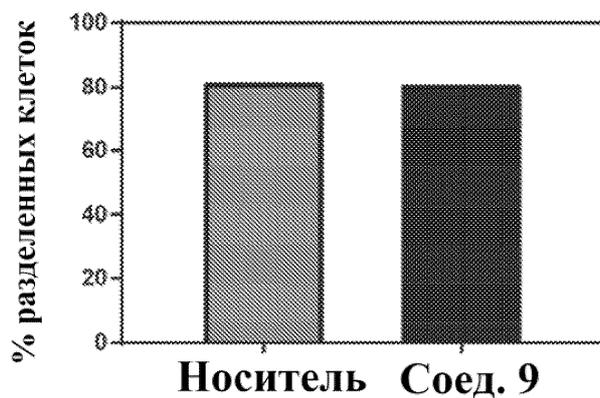
Фиг. 3А

### A375, меланома человека



Фиг. 3В

### CD8+ Т-клеток человека

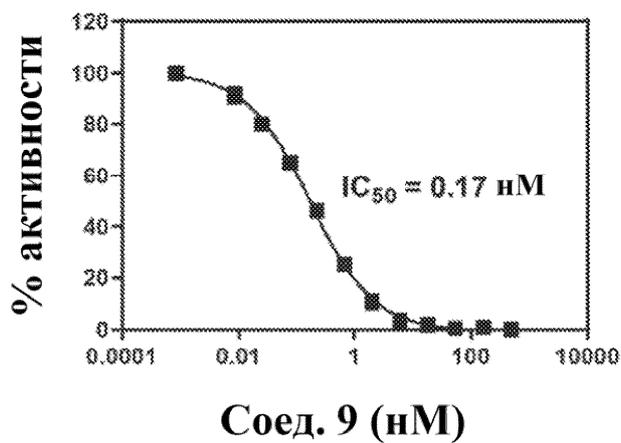


Фиг. 3С

Анализ	IC <sub>50</sub> (нМ)
Рекомбинантные CD73 человека	0,17
Плазменные CD73 человека	0,38
Поверхностный количественный клеток CD73 человека	0,21
Рекомбинантные CD73 мыши	1,3
Плазменные CD73 мыши	1,0

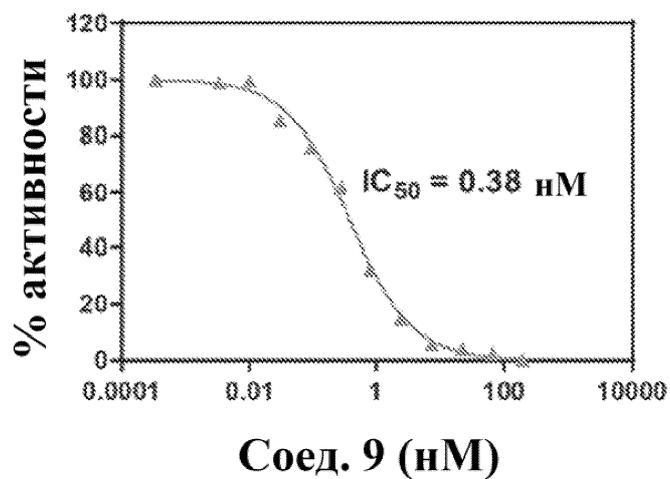
Фиг. 4А

### Рекомбинантные клетки CD73 человека



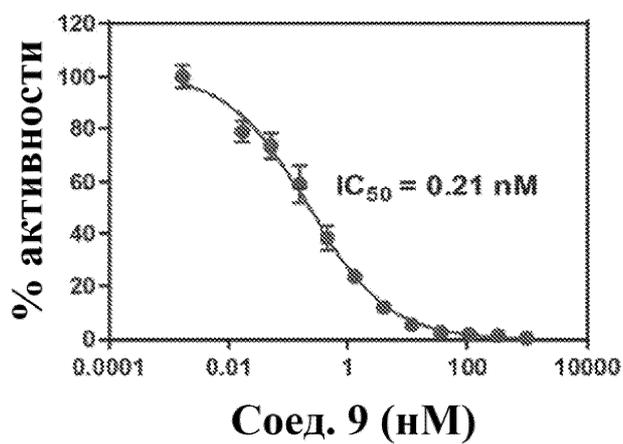
Фиг. 4В

Плазменные клетки  
CD73 человека

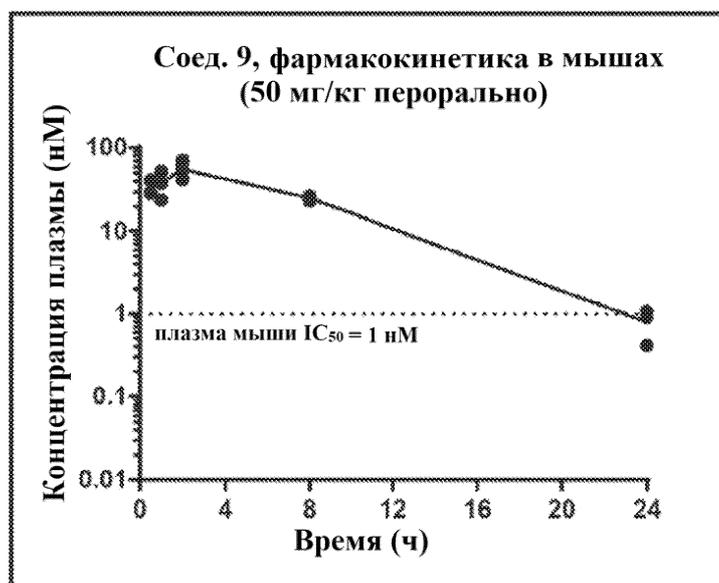


Фиг. 4С

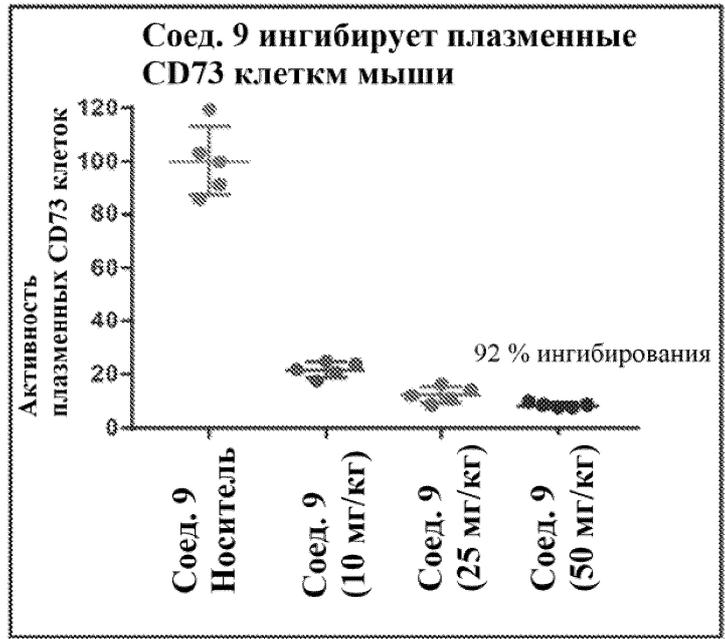
Поверхностные клетки  
CD73 человека



Фиг. 4D

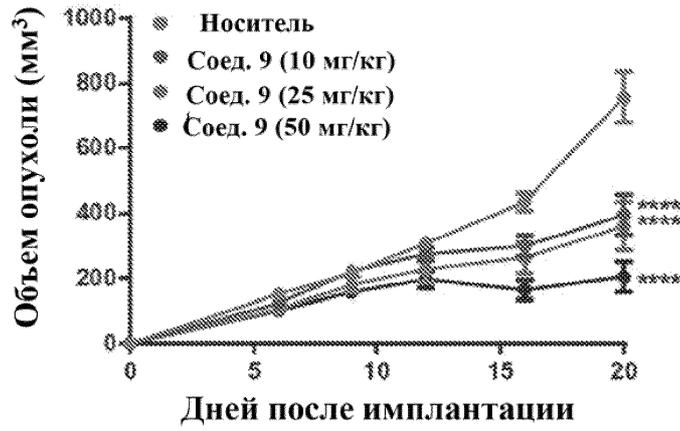


Фиг. 5А



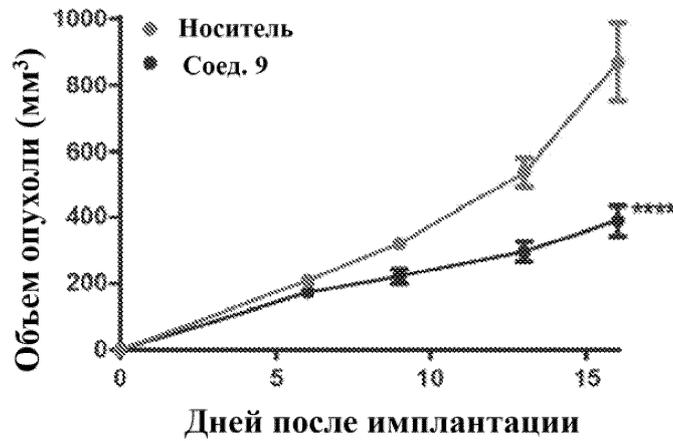
Фиг. 5B

**EG7**



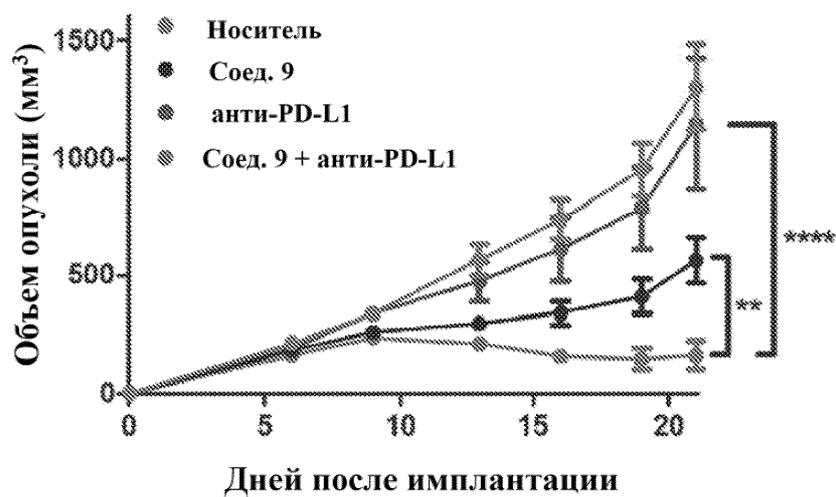
Фиг. 6A

**CT26**



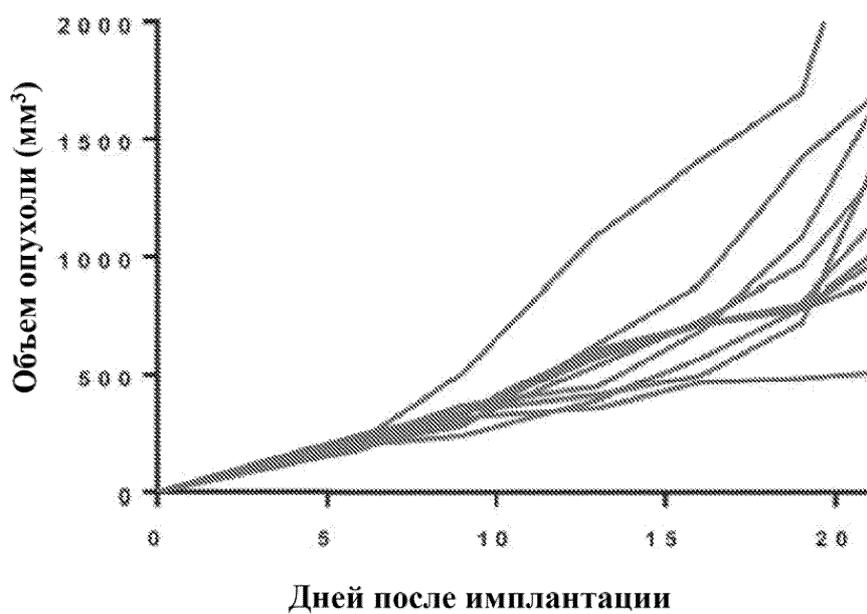
Фиг. 6B

## В комбинации с анти-PD-L1



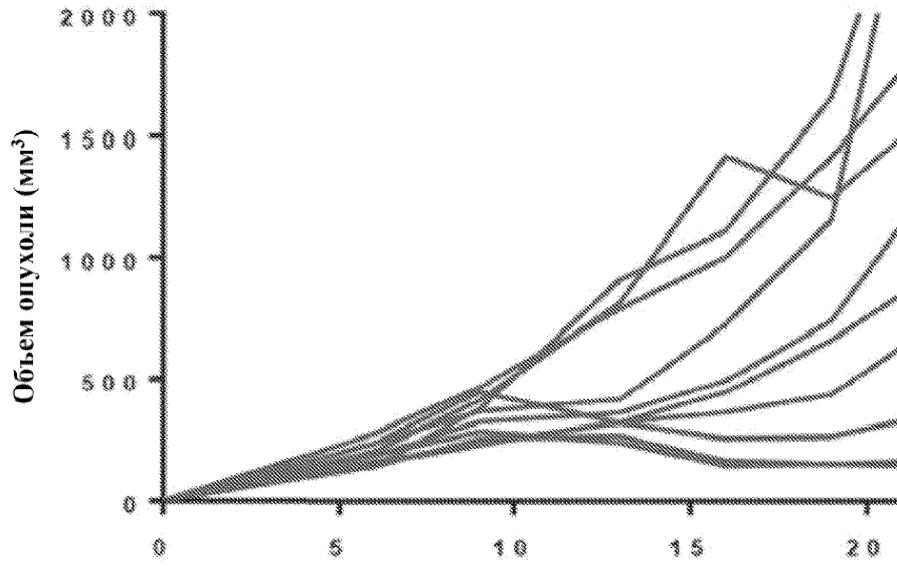
Фиг. 7А

## Носитель



Фиг. 7В

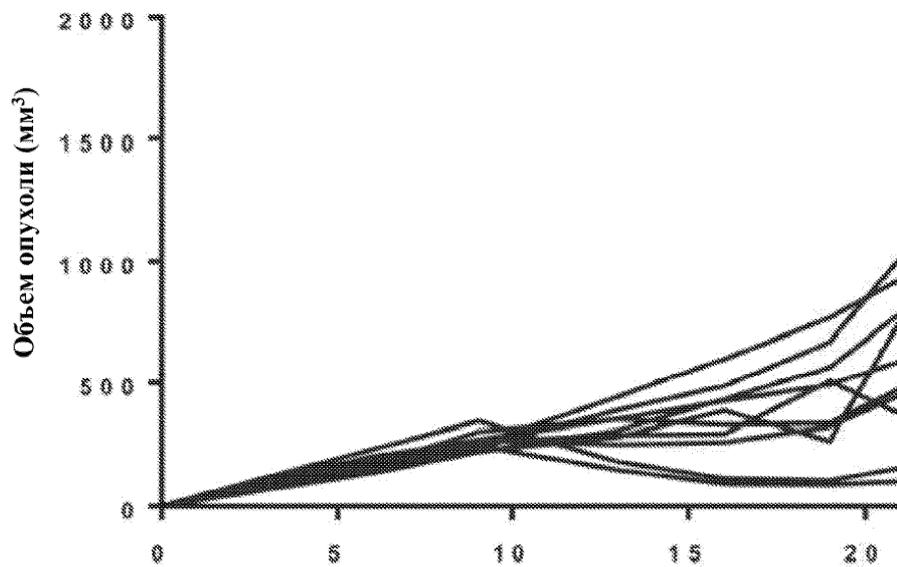
анти-PD-L1



Дней после имплантации

Фиг. 7С

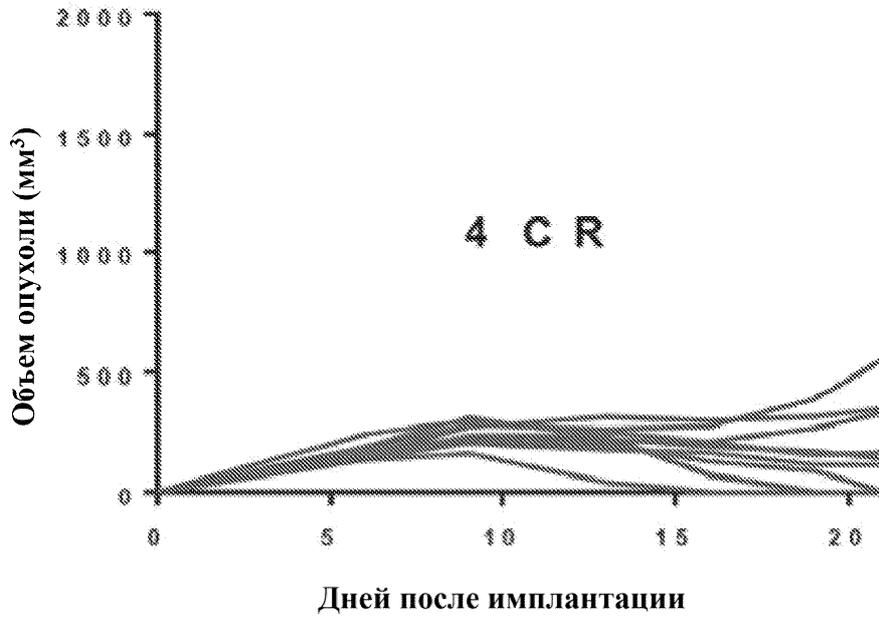
Соед. 9



Дней после имплантации

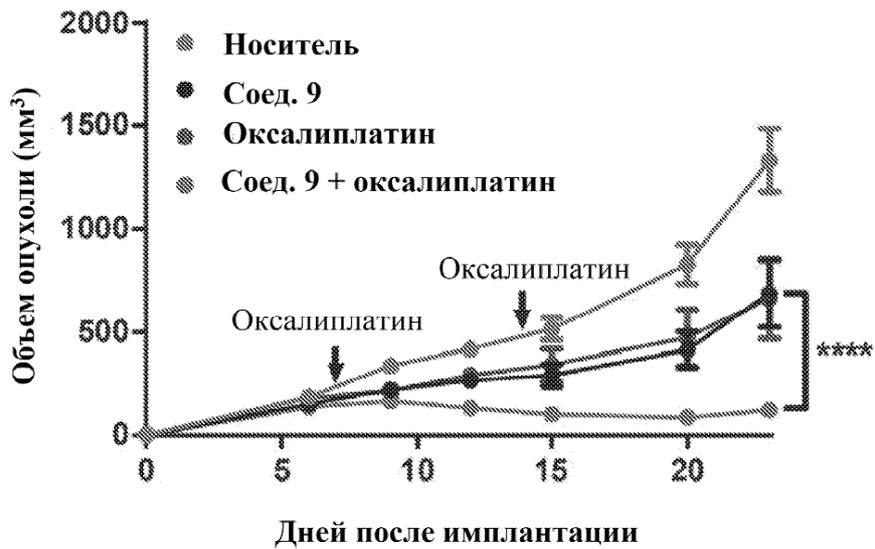
Фиг. 7D

**Соед. 9 + анти-PD-L1**



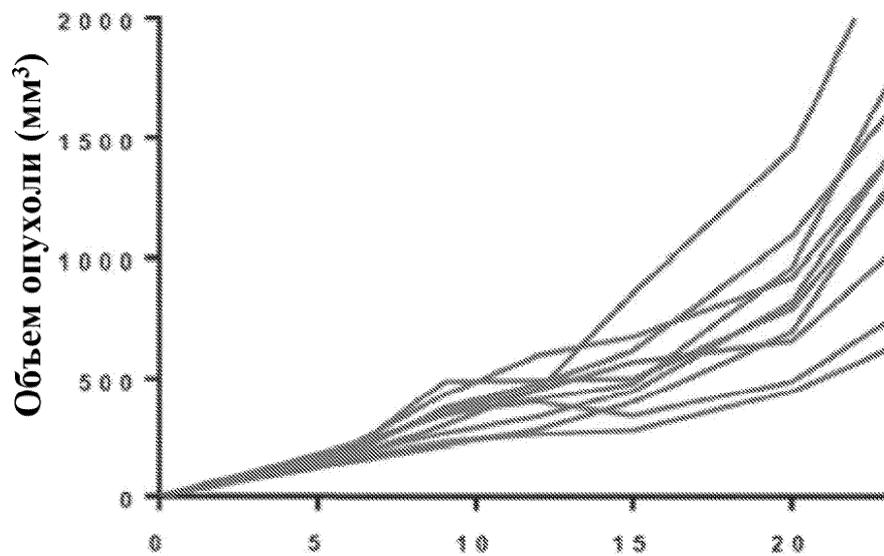
Фиг. 7E

**В комбинации с оксалиплатином**



Фиг. 8A

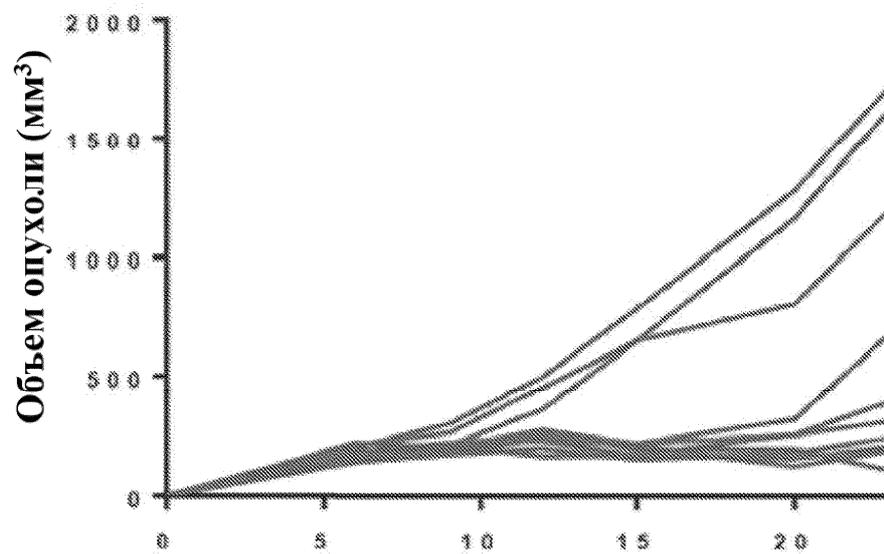
### Носитель



Дней после имплантации

Фиг. 8В

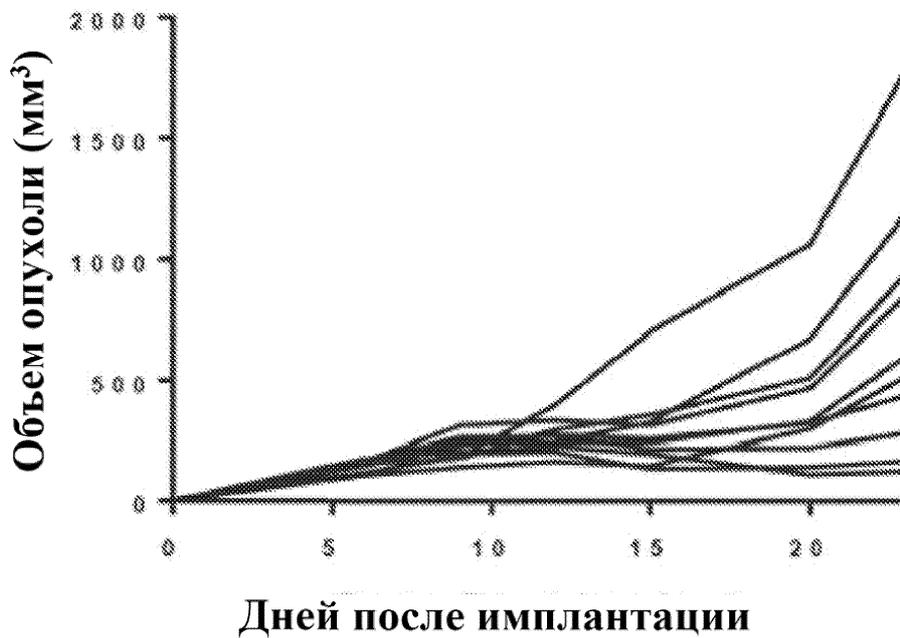
### Оксалиплатин



Дней после имплантации

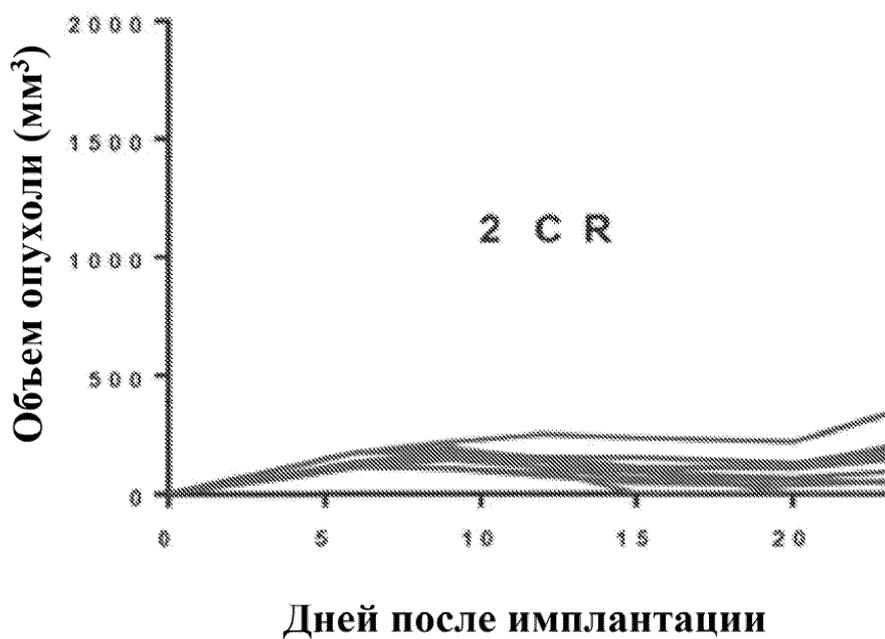
Фиг. 8С

### Соед. 9



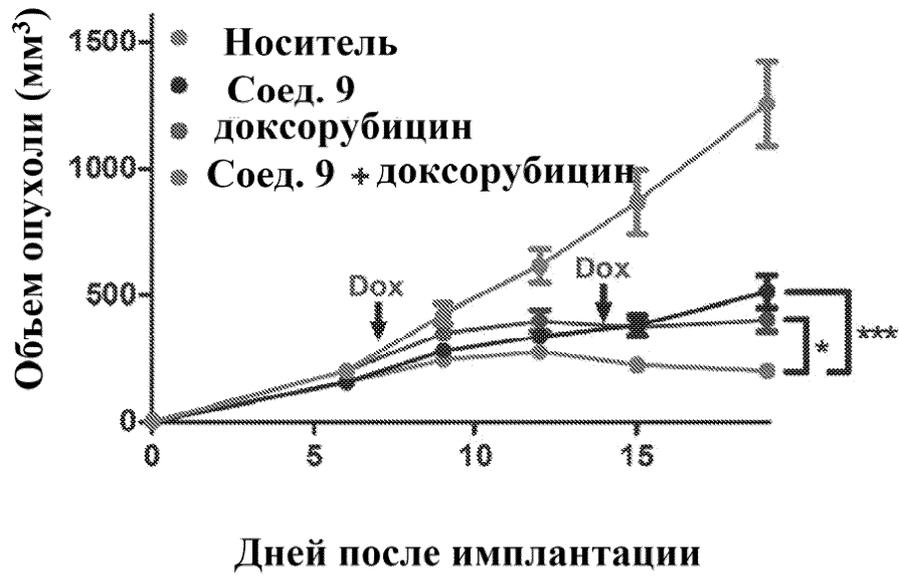
Фиг. 8D

### Соед. 9 + Оксалиплатин



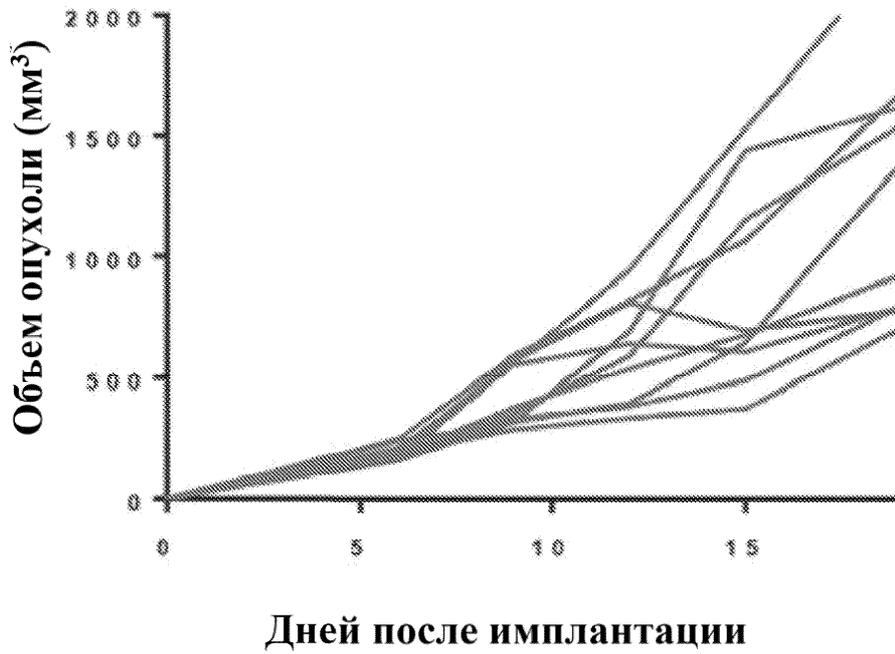
Фиг. 8E

**В комбинации с доксорубицином**



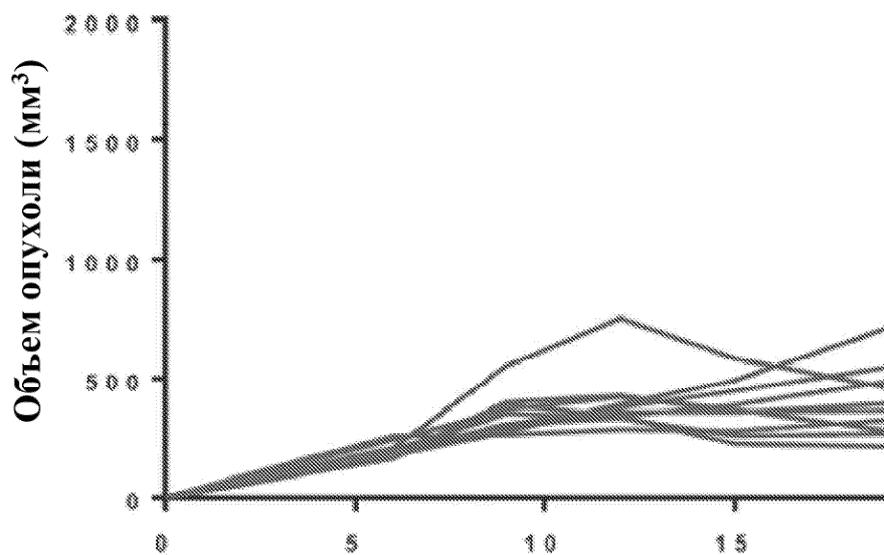
Фиг. 9А

**Носитель**



Фиг. 9В

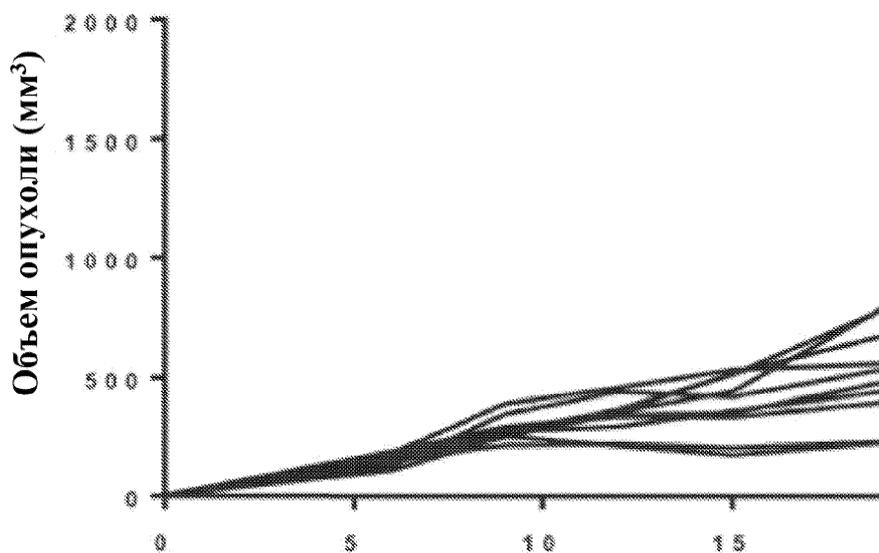
### Доксорубицин



Дней после имплантации

Фиг. 9С

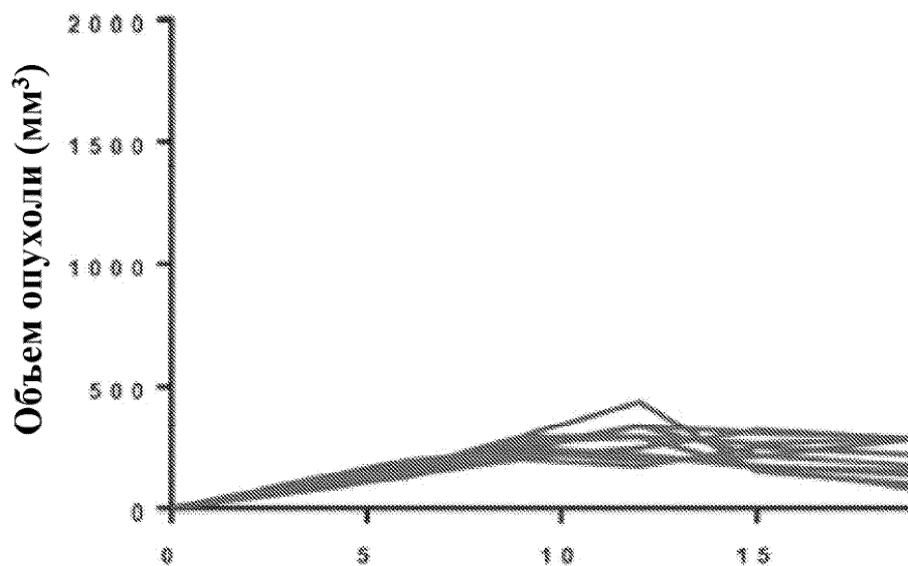
### Соед. 9



Дней после имплантации

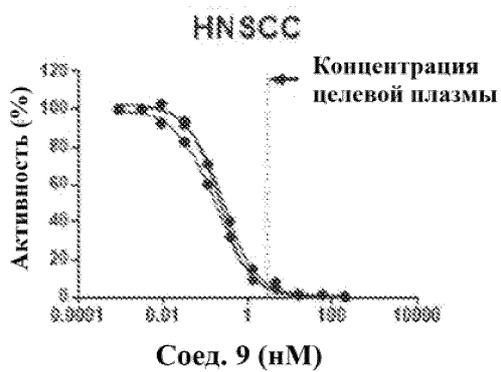
Фиг. 9D

## Соед. 9 + доксорубицин



## Дней после имплантации

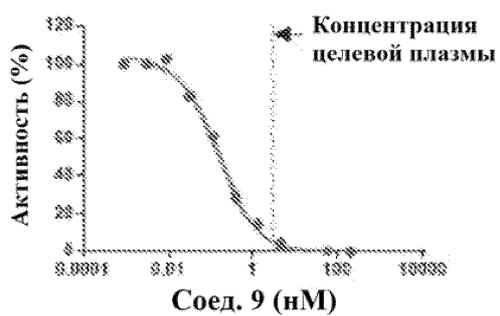
Фиг. 9Е



	IC <sub>20</sub> (нМ)
HNSCC #1	0.21
HNSCC #2	0.24
HNSCC #3	0.17

Фиг. 10А

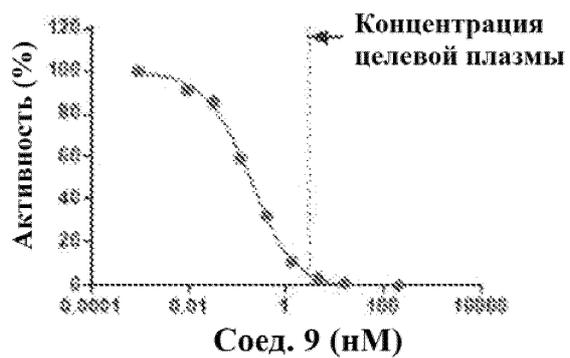
### Рак яичников



	IC <sub>50</sub> (нМ)
Яичник #1	0.14
Яичник #2	0.16

Фиг. 10В

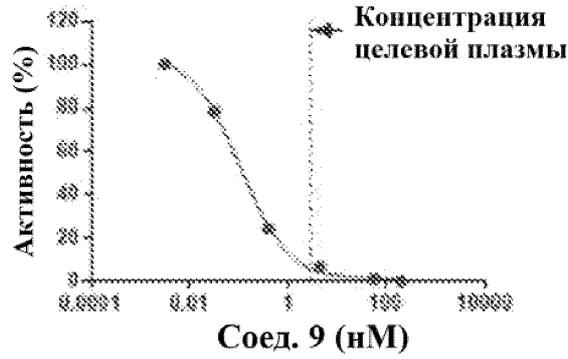
### TNBC



	IC <sub>50</sub> (нМ)
TNBC #1	0.18

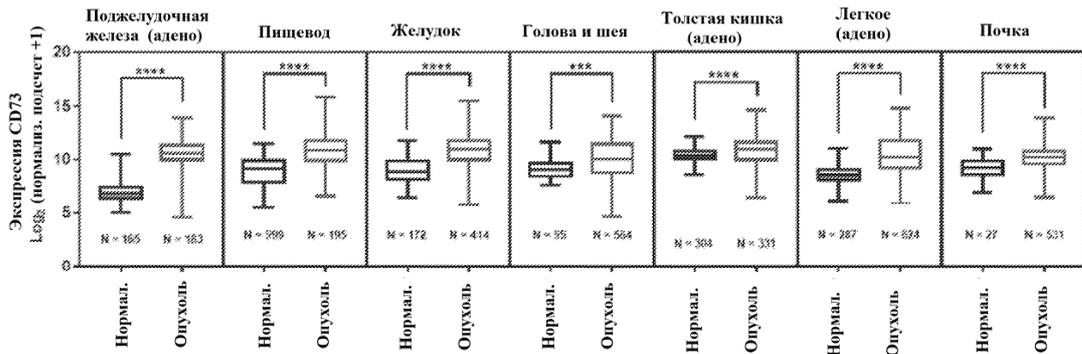
Фиг. 10С

## Рак пищевода



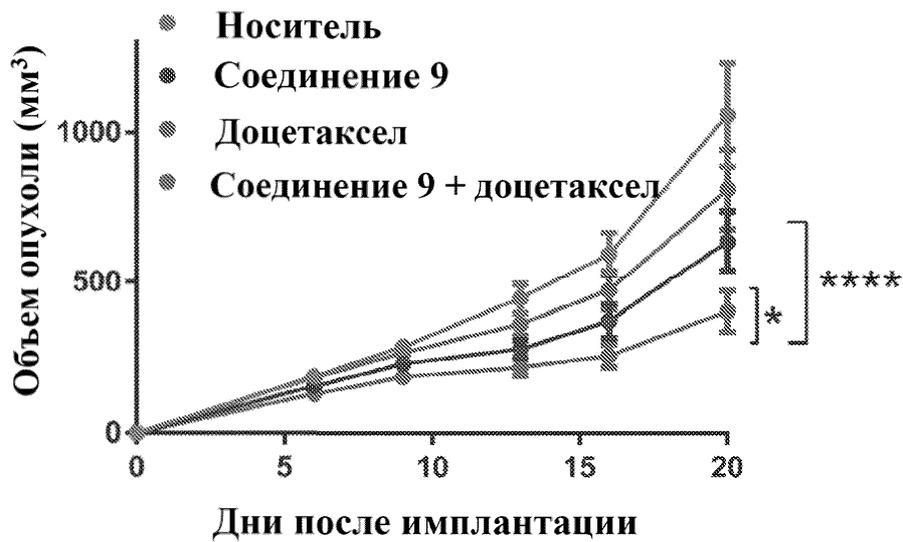
	IC <sub>50</sub> (нМ)
<b>Пищевод #1</b>	<b>0.10</b>

Фиг. 10D

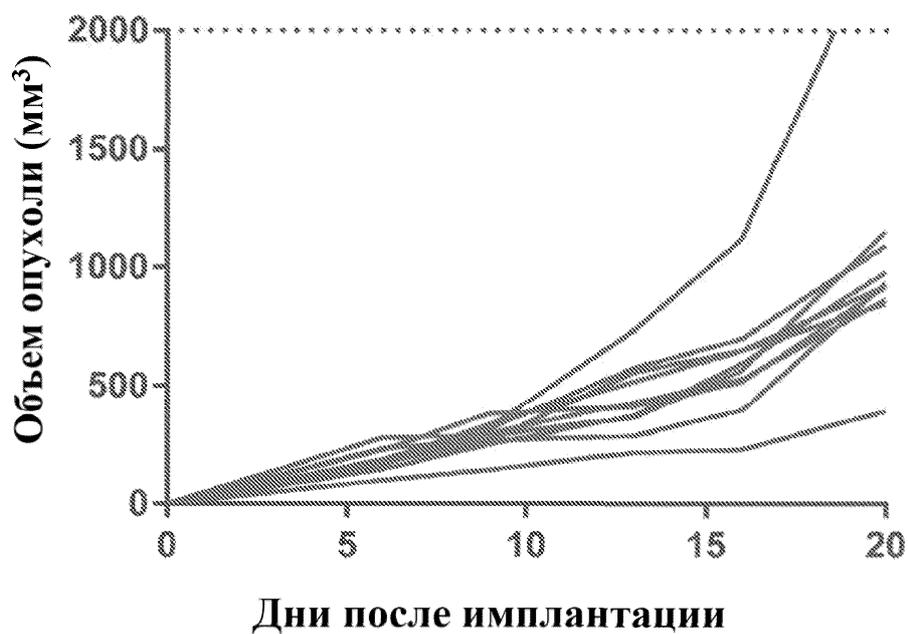


(светлоклеточные опухоли)

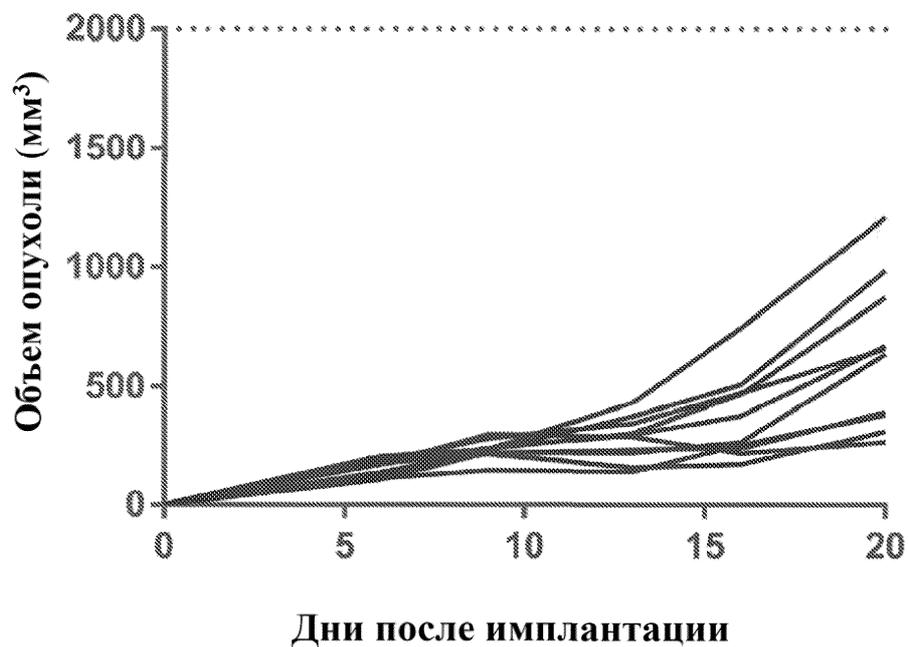
Фиг. 11



Фиг. 12А

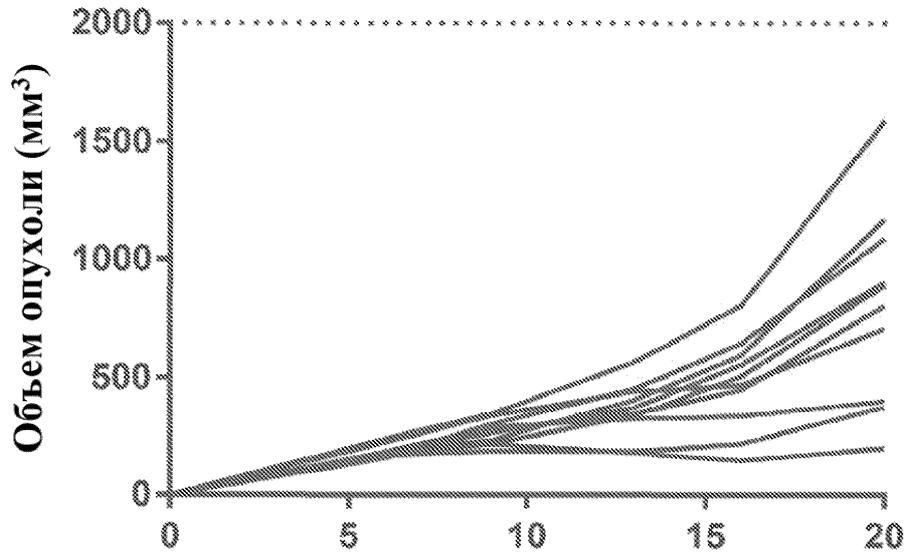
**Носитель**

Фиг. 12В

**Соединение 9, 100 мг/кг**

Фиг. 12С

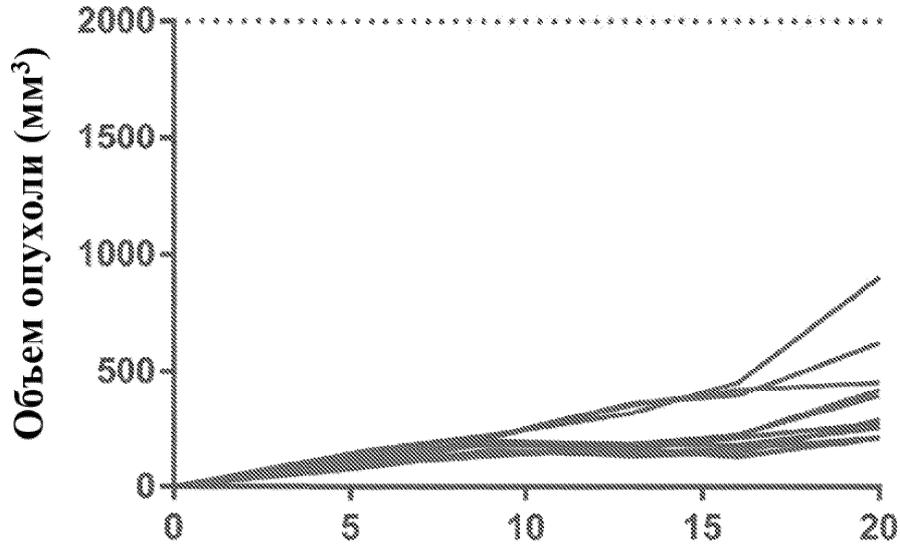
**Доцетаксел, 5 мг/кг**



**Дни после имплантации**

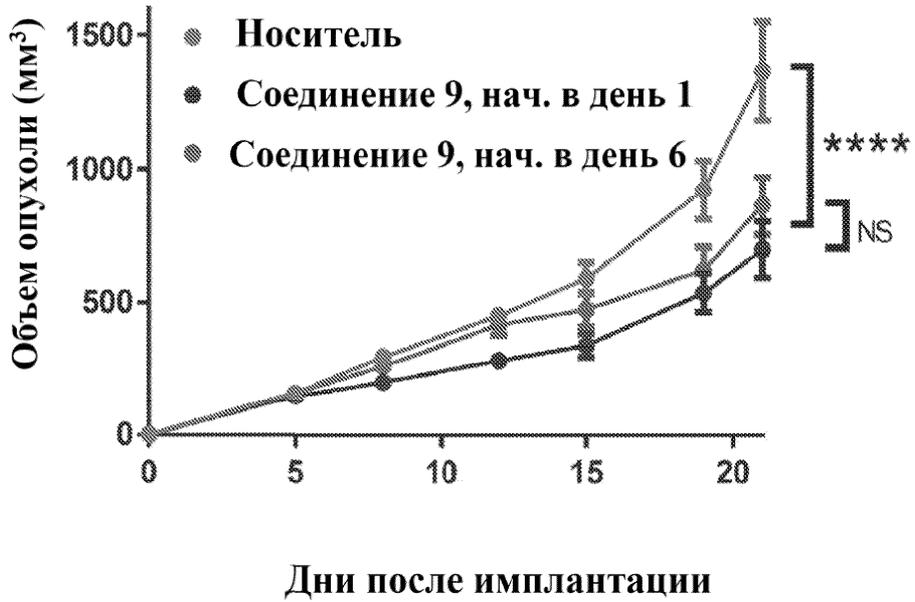
Фиг. 12D

**Соединение 9 + доцетаксел**



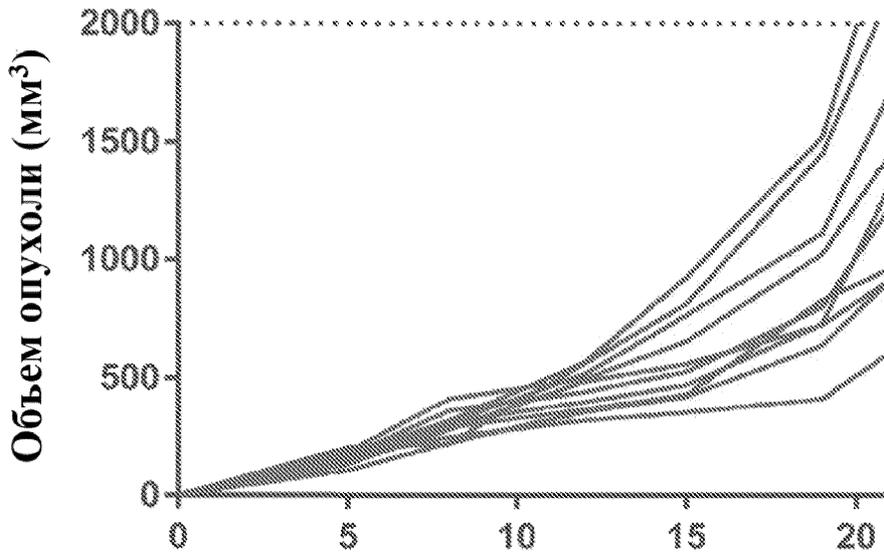
**Дни после имплантации**

Фиг. 12E

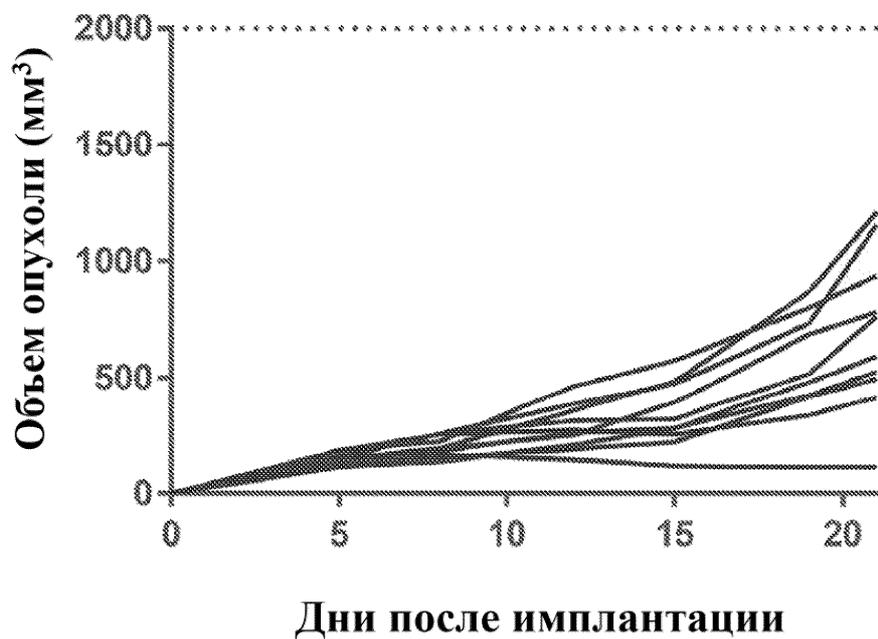


Фиг. 13А

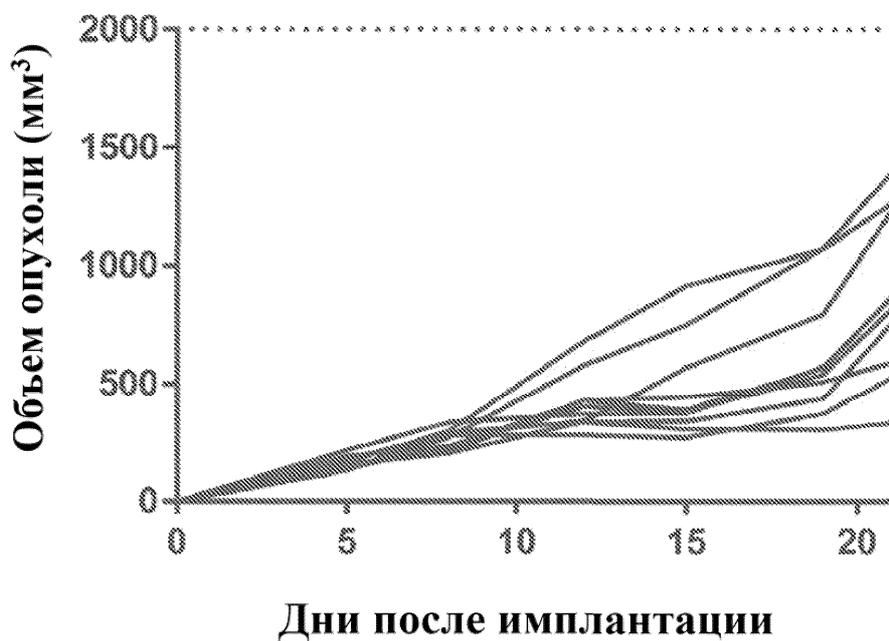
### Носитель



Фиг. 13В

**Соединение 9, 100 мг/кг, нач. в день 1**

Фиг. 13С

**Соединение 9, 100 мг/кг, нач. в день 6**

Фиг. 13D

