



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 043 361** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) МПК<sup>6</sup> **C 07 H 19/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

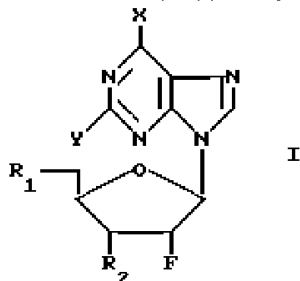
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4831211/04, 10.09.1990  
 (30) Приоритет: 11.09.1989 GB 8920534-8  
 (46) Дата публикации: 10.09.1995  
 (56) Ссылки: Заявка EP 0062921, кл. C 07H 19/16, 1982. Патент GB N 1573777, кл. C 07H 19/16, 1980. Патент DD N 158903, кл. C 07H 19/16, 1983. Заявка EP N 314011, кл. C 07H 19/16, 1989. Chem.Pharm.Bull; 29, 1034, 1981.

(71) Заявитель:  
 Дзе Веллкам Фаундейшн Лимитед (GB)  
 (72) Изобретатель: Сильвия Маргарет Тисдейл[GB], Томас Энтони Кренитски[US], Джоэл Ван Таттл[US], Джордж Уолтер Кожалка[US], Мартин Джон Слейтер[GB], Сусан Мери Делудж[US], Вейн Говард Миллер[US]  
 (73) Патентообладатель:  
 Дзе Веллкам Фаундейшн Лимитед (GB)

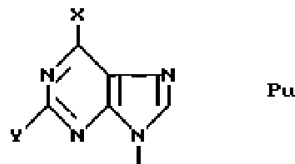
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2'-ДЕЗОКСИ-2'-ФТОРРИБОНУКЛЕОЗИДОВ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Реферат:  
 Использование: в качестве соединения, обладающего противомикробной активностью. Сущность: продукт-производные 2'-дезоксидефторрибонуклеозиды ф-лы I или их

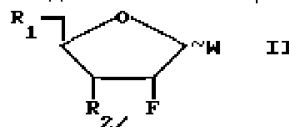


фармацевтически приемлемые соли, где Y-H, NH<sub>2</sub>, X-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба или порознь-H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> -алкенил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> -циклоалкил X-Z-R<sub>5</sub> где Z-O, S R<sub>5</sub>=R<sub>3</sub> или X-O, H, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба или порознь OH, -OCOR<sub>6</sub>H где R<sub>6</sub> алкил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -OR<sub>6</sub>H или -OCOCHR<sub>9</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> где R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub>-H н. или изо- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -алкил, R<sub>9</sub>-H н. или изо C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> -алкил, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> моно-,ди- или

трифосфатная сложноэфирная группа, исключая случай, когда R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> каждый OH, или R<sub>1</sub> -моно-, ди- или трифосфатная 5' -сложноэфирная группа, и/или а) X-OH, Y-NH<sub>2</sub>, или б) X-NH<sub>2</sub>, Y-H. Реагент 1: пуриновое основание PuH, где Pu соединение ф-лы Pu, а X и Y



указано выше или его соль. Реагент 2: соединение ф-лы II, где R и R



указано выше, W-пуриин или пиримидин, отличный от Pu, после чего проводят превращение групп R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-OH в другую группу, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> в группу OH. 5 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2 043 361 C1

RU 2 043 361 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 043 361** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 H 19/16**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

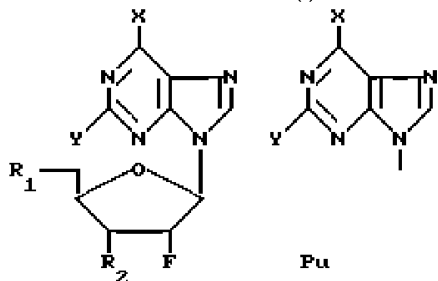
(21), (22) Application: 4831211/04, 10.09.1990  
 (30) Priority: 11.09.1989 GB 8920534-8  
 (46) Date of publication: 10.09.1995

(71) Applicant:  
 Dze Vellkam Faundejshn Limited (GB)  
 (72) Inventor: Sil'vija Margaret Tisdejl[GB],  
 Tomas Ehntoni Krenitski[US], Dzhoehl Van  
 Tattl[US], Dzhordzh Uolter Kozhalka[US], Martin  
 Dzhon Slejter[GB], Susan Meri  
 Deludzh[US], Vejn Govard Miller[US]  
 (73) Proprietor:  
 Dze Vellkam Faundejshn Limited (GB)

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 2'-DEOXY-2'-FLUORORIBONUCLEOSIDE DERIVATIVES OR THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS**

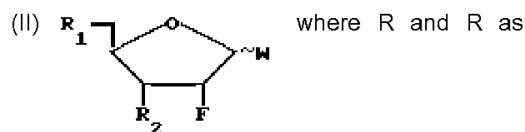
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: product: derivatives of 2'-deoxy-2'-fluororibonucleosides of the formula (I) or



their pharmaceutically acceptable salts where Y H, NH<sub>2</sub>, X-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> where R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are both or separately H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyl; X-Z-R<sub>5</sub> where Z O, S; R<sub>5</sub>=R<sub>3</sub> or X O, H; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are both or separately OH, -OCOR<sub>6</sub>H where R<sub>6</sub> alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sub>6</sub>H or -OCOCHR<sub>9</sub>NK<sub>10</sub>R<sub>11</sub> where R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub>-H, n.

or iso-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, R<sub>9</sub>-H, n. or iso-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> mono-, di- or triphosphate ester group except for the case when R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> every OH, or R<sub>1</sub> mono-, di- or triphosphate 5'-ester group, and/or a) X OH, Y-NH<sub>2</sub>, or b) X-NH<sub>2</sub>, Y H. Reagent 1: purine base PuH where Pu compound of the formula Pu, X and Y as indicated above or its salt. Reagent 2: compound of the formula



RU 2 043 361 C1

RU 2 043 361 C1

Изобретение относится к химическим соединениям, обладающим противоинойфекционной активностью, к способам их получения, к содержащим их композициям и их применению, в частности, для лечения вызванных паразитами и вирусами заболеваний. Более конкретно, изобретение относится к 2'-дезоксидеокси-2'-фторрибонуклеозидам и их производным.

В области противовирусной химиотерапии известно немного лекарств, способных бороться с вирусом как таковым, что связано трудностью борьбы с вирусом при одновременном отсутствии повреждения пораженных вирусом клетки-хозяина. Недавно установлено, что отдельные стадии в жизненном цикле, варьирующиеся от вида к виду, определяются самим вирусом. Однако, вследствие большой схожести в функционировании вируса и клеток-хозяев, эффективное воздействие, как доказано, с трудом поддается определению.

Одну группу вирусных патогенов, поражающих человека с древних времен и принесших смерть многим миллионам за многие века, образуют вирусы гриппа. Эти вирусы, в особенности вирусы гриппа А и В остаются одной из основных причин возникновения острых респираторных заболеваний во всем мире и в настоящее время.

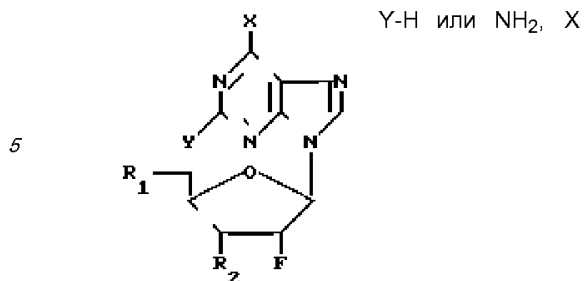
Вирусы гриппа принадлежат к семейству вирусов с отрицательным тяжем Orthomyxoviridae. Другим вирусом с отрицательным тяжем, оказывающим важное влияние на здоровье, является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), принадлежащий к роду пневмовирусов семейства Paramyxoviridae. РСВ является основной причиной заболевания нижнего дыхательного тракта в младенчестве и детстве.

Фторированные нуклеозиды ранее предложены для лечения вирусных и вызываемых паразитами заболеваний. Например, в заявке на Европейский патент 0287313 описаны 2',3'-дидезоксирибонуклеозиды, замещенные в 2'-положении фтором и предназначенные для борьбы с вирусом иммунодефицита человека. В заявке на Европейский патент 0219829 описаны 2"-дезоксидеокси-2'-фтор-β

-D-арабинофуранозильные нуклеозиды, предназначенные для применения в качестве противопаразитных средств, в особенности против лейшманиоза. Способы получения определенных

2'-фтор-2'-дезоксидеоксирибонуклеозидов описаны Vesu-Qi и др. (Nucleosides and Nucleotides 2, 373-, 1983) и Ikehara и др. (Chem.Pharm.Bull. 29, 1034-, 1981).

Нами найдено, что соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли являются противоинойфекционными средствами, в особенности по отношению к вирусам. К примеру, соединения формулы (I) проявляют активность против роста гриппа, в частности, гриппа А и В и РСВ-инфекций, а также по отношению к некоторым простейшим, например: Trichomonas vaginalis и Giardia lamblia. В формуле (I)



представляет группу NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> могут быть одинаковыми или различными, и каждый представляет водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, каждая из групп возможно замещена одним или несколькими атомами галогена, или же X представляет группу Z-R<sub>5</sub>, где Z кислород или сера и R<sub>5</sub> принимает значения, указанные для R<sub>3</sub>, или же X галоген или водород, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет гидроксил, группу -OCOR<sub>6</sub>H, где R<sub>6</sub> двухвалентная группа, представленная нормальным или разветвленным C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкиленом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкениленом или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкиленом, каждый из которых возможно замещен одним или несколькими гидроксильными группами, группу -OCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> ковалентная связь или принимает значения, указанные для R<sub>6</sub>, группу -OCOR<sub>6</sub>-COOR<sub>6</sub>, где R<sub>6</sub> принимает вышеуказанные значения и R<sub>8</sub> выбирают из: водорода, нормального или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, каждый из которых возможно замещен одним или несколькими гидроксильными группами, группу -OCOR<sub>7</sub>-Z-Ar, где R<sub>7</sub> принимает вышеуказанные значения, Z-ковалентная связь или кислород и Ar-ароматический цикл, например: моноциклический арил (например фенил) или гетероарил (например, пиридин) незамещенный или замещенный одним или несколькими атомами галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилами или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилокси группами, группу -OR<sub>6</sub>H, где R<sub>6</sub> принимает вышеуказанные значения, группу -OR<sub>6</sub>-Z-Ar, где R<sub>6</sub>, Z и Ar принимают вышеуказанные значения, группу -OCOCHR<sub>9</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, где R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> принимают значения, указанные для R<sub>3</sub> и R<sub>9</sub> представляет водород, нормальный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, возможно замещенный одним или несколькими гидроксильными, меркаптогруппами, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси группами или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилтио группами, группу R<sub>12</sub>-A, где R<sub>12</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, возможно замещенный одним или несколькими гидроксильными, и A 4-π-тичленный ароматическая или неароматическая циклическая или гетероциклическая система, содержащая 3-10 атомов углерода и 0,1,2 или 3 атома азота в цикле, атомы углерода и/или азота в цикле возможно замещены одним или несколькими гидроксильными, группу -OCO-R<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> 4-7-мичленный гетероцикл, содержащий 3-6 атомов углерода и 0,1 или 2 атома азота, атомы углерода и/или азота в

цикле возможно замещены одним или несколькими гидроксилами, моно- или трифосфатную эфирную группу.

Изобретение, кроме того, включает соединения формулы (I) и их соли, предназначенные для использования в медицинской практике.

Рекомендуемые сложноэфирные группы формул:  $-OCOCHR_9-NR_{10}R_{11}$  и  $-OCO-R_{13}$  включают сложные эфиры природных  $\alpha$ -аминокислот, охватываемые вышеприведенным определением. Особенно рекомендуется сложноэфирная группа формулы  $-OCOCHR_9NR_{10}R_{11}$ , в которой  $R_9$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, а  $R_{10}$  и  $R_{11}$  оба водорода, например: валин или аланин.

Необходимо указать, что соединения формулы (I) могут существовать в различных таутомерных формах, и когда X-группа OH, тогда X может также представлять оксо-группу. Соединения формулы (I) могут также существовать в  $\alpha$  или  $\beta$ -аномерных формах. Изобретение таким образом включает в свой объем каждый из индивидуальных  $\alpha$  и  $\beta$ -аномеров и их смеси.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли далее называются соединениями изобретения. Термин "активный компонент" в применяемом здесь значении относится к соединению изобретения, если из контекста не следует что-то иное.

Активность активных компонентов по отношению к группе А и В ранее не была известна, и настоящим изобретением также даются фармацевтические составы, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, особенно пригодные для ингибирования развития гриппа А и В у животных и человека. Таким образом, нами даются твердые составы, содержащие активный компонент и твердый носитель, или состав для ингаляций, содержащий активный компонент и текущий носитель для ингаляций.

Изобретение, кроме того, включает:

(а) способ лечения или профилактики вирусной инфекции, в частности, гриппа или РСВ-инфекции, или вызванной простейшими инфекции, к примеру: *Trichomonas vaginalis* или *Giardia lamblia*, в организме хозяина, например млекопитающего, в том числе и человека и мышей, заключающийся в введении млекопитающему эффективного нетоксичного количества соединения изобретения.

(b) применение соединения изобретения для приготовления медикаментов, предназначенных для лечения или профилактики инфекций, включая вирусные инфекции, вызванные вирусом гриппа или РСВ-инфекции, или вызванной простейшими инфекции, например: *Trichomonas vaginalis* и *Giardia lamblia*.

Некоторые соединения формулы (I) и их соли являются новыми соединениями, и такие новые соединения и соли составляют еще один аспект изобретения. К новым соединениям относится соединения формулы (I) согласно вышеприведенному определению за исключением тех, в которых  $R_1$  и  $R_2$  каждый гидроксил или  $R_1$  моно-, ди- или трифосфатный 5'-эфир, а  $R_2$  гидроксил, или  $R_1$  гидроксил, а  $R_2$  моно-, ди- или

трифосфатный 3'-эфир и либо (а) X=OH и Y=NH<sub>2</sub>, либо (b) X=NH<sub>2</sub> и Y=H.

Предпочтительные соединения изобретения включают те соединения, в которых  $R_1$  и  $R_2$  либо оба OH, либо  $R_1$  монофосфат, а  $R_2$  OH, Y=H или NH<sub>2</sub> и X группа-, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, которые могут быть одинаковыми или различными, представлены водородом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, или X группа Z-R<sub>5</sub>, где Z O или S и R<sub>5</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или X галоген или водород.

Особенно рекомендуемые соединения формулы (I) включают соединения, в которых  $R_1$  и  $R_2$  оба OH, Y NH<sub>2</sub> и X=H, OH, NH<sub>2</sub> или Z-R<sub>5</sub>, где Z O и R<sub>5</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил.

Примеры особенно рекомендуемых соединений формулы (I) включают:

(1)

2,6-Диамино-9-(2-дезоксигуанозил)-9H-пуринозил)-9H-пуридин.

(2)

2-Амино-9-(2-дезоксигуанозил)-9H-пуринозил)-9H-пуридин.

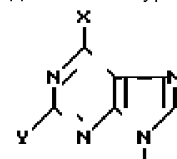
(3)

9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанидин.

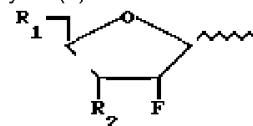
(4)

2-Амино-9-(2-дезоксигуанозил)-9H-пуринозил)-6-метокси-9H-пуридин.

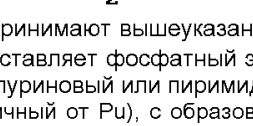
Изобретение, кроме того, включает способ получения новых соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, который заключается либо в: (А) реакции пуринового основания формулы PuH, где Pu представляет пуриновый остаток формулы:



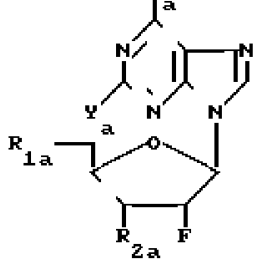
(Pu) где X и Y принимают вышеуказанные значения, или его соли с соединением формулы (II)



где  $R_1$  и  $R_2$  принимают вышеуказанные значения и W представляет фосфатный эфир или его соль, или пуриновый или пиримидиновый фрагмент (отличный от Pu), с образованием соединения формулы (I), либо (B) реакции соединения формулы (III)



(где X<sub>a</sub>, Y<sub>a</sub>,  $R_{1a}$  и  $R_{2a}$  принимают значения, указанные соответственно для X, Y,  $R_1$  и  $R_2$ , или их предшественники, например, защищенные формы этих групп при условии, что, по меньшей мере, одна из групп X, Y,  $R_1$  и  $R_2$  представлена в виде предшественника) со



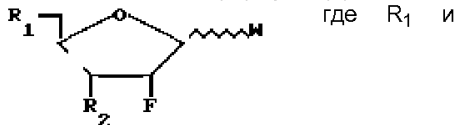
$R_{1a}$  и  $R_{2a}$  принимают значения, указанные соответственно для X, Y,  $R_1$  и  $R_2$ , или их предшественники, например, защищенные формы этих групп при условии, что, по меньшей мере, одна из групп X, Y,  $R_1$  и  $R_2$  представлена в виде предшественника) со

средством, служащим превращению группы предшественницы в целевую группу,

(I) реакции соединения формулы (I), в котором по меньшей мере, одна из групп R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-гидроксил, с соответствующим средством, служащим превращению гидроксила в альтернативную группу, представленную группой R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub>.

(II) реакции соединения формулы (I), в котором R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> отличен от гидроксила, со средством, служащим превращению R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> в гидроксил.

Способ (A), который особенно пригоден и для получения соединений формулы (I), где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба гидроксил, Y=H или NH<sub>2</sub>, может быть проведен ферментивно реакцией пуринового основания формулы PuH, где X и Y принимают вышеуказанные значения, или его соли с соединением формулы (II)



R<sub>2</sub> принимают вышеуказанные значения и W представляет фосфатный эфир или его соль, или пуриновый или пиримидиновый фрагмент (отличный от Pu) в присутствии по меньшей мере одного фермента фосфориллазы, такого как: фосфорилаза пуринового нуклеозида и фосфорилаза тимидина и неорганического фосфата или его соли, или фермента трансферазы, например, N-дезоксирибозильной трансферазы. Для осуществления указанной реакции рекомендуется, чтобы пуриновый или пиримидиновый фрагмент находился в β-положении, фосфатный эфир или его соль в α-положении.

Соответствующие пуриновые основания формулы PuH являются продажными продуктами, например, производства Пасифик Кемикл Лаборэториз или Сигма Кемикл Компэни, или могут быть синтезированы обычными методами, хорошо известными специалисту или которые могут быть легко найдены в литературе. К примеру, пуриновые основания, в которых 2-заместитель аминогруппа или водород и 6-заместитель аминогруппа или метилтиогруппа, являются продажными продуктами. Пурины, в которых 2-заместитель аминогруппа, а 6-заместитель метил-аминогруппа, могут быть получены методом Montgomery и Holum (I.A.C.S 80, 404, 1958). Пурины, в которых 2-заместитель аминогруппа и 6-заместитель алкоксигруппа, могут быть синтезированы по методике, описанной Balsiger и Montgomery (J.Org.Chem.20, 1573, 1960).

Соединения формулы (II) могут быть получены методами, хорошо известными специалисту или могут быть легко найдены в литературе. К примеру

1-(2-дезоксидефтор-β-D-рибофуранозил)урацил может быть получен по методике, описанной Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964).

9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин может быть получен по методике, описанной S.Vesugi и др. (Nucleoside and Nucleotids 2, 373-, 1983).

Что касается способа (B), который особенно применим для получения

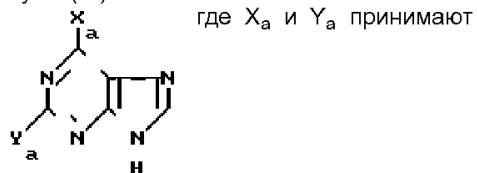
соединений формулы (I) из соединений формулы (III), где R<sub>1a</sub> и R<sub>2a</sub> оба гидроксил, то защищенные группы X<sub>a</sub>, Y<sub>a</sub>, R<sub>1a</sub> и R<sub>2a</sub> в соединениях формулы (III) могут быть защищены обычными защищающими аминогруппу или гидроксил группами, такими как ацил, например аралкил, например бензил или триалкилсилил, такой как трет-бутилдиметилсилил, при этом конкретный тип защитной группы зависит от природы защищаемой группы.

Защитные группы могут быть затем удалены кислотным или щелочным гидролизом, гидрогенолизом или ферментивно. Ацильные группы обычно удаляют щелочным гидролизом, а сильные группы кислотным гидролизом или в присутствии фторид иона. Аралкильные группы, такие как бензил предпочтительно удаляют каталитическим гидрогенолизом, обычно в присутствии катализатора, такого как палладий на угле или восстановлением, например, щелочным металлом (например натрием) в приемлемом растворителе, таком как жидкий аммиак. Найдено, что применение бензильной защитной группы особенно предпочтительно для получения соединений формулы (I), в которых X гидроксил или аминогруппа группами, такими как ацил, например аралкил, например бензил или триалкилсилил, такой как трет-бутилдиметилсилил, при этом конкретный тип защитной группы зависит от природы защищаемой группы.

Защитные группы могут быть затем удалены кислотным или щелочным гидролизом, гидрогенолизом или ферментивно. Ацильные группы обычно удаляют щелочным гидролизом, а сильные группы кислотным гидролизом или в присутствии фторид иона. Аралкильные группы, такие как бензил предпочтительно удаляют каталитическим гидрогенолизом, обычно в присутствии катализатора, такого как палладий на угле или восстановлением, например, щелочным металлом (например натрием) в приемлемом растворителе, таком как жидкий аммиак. Найдено, что применение бензильной защитной группы особенно предпочтительно для получения соединений формулы (I), в которых X гидроксил или аминогруппа.

Для получения соединения формулы (I), где R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> представляет группу -OCOCHR<sub>9</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, способом (B) группы R<sub>1a</sub> и/или R<sub>2a</sub> могут быть защищены, например: 9-фторенилметилоксикарбонил (ФМОК), трет-бутилоксикарбонил (t-БОК) или карбобензилокси группой (КБЗ) с последующим удалением защитной группы обычными средствами и получением аноминокислоты CHR<sub>9</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

Исходные соединения формулы (III) могут быть легко получены реакцией соответствующего пуринового основания формулы (IV)



вышеуказанные значения, или его соли с пиримидиновым нуклеозидом, содержащим

соответствующий остаток сахара, например, 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибонурозил)урацилом в присутствии одного или нескольких ферментов фосфорилаз, к примеру, фосфорилазы пуринового нуклеозида и фосфорилазы тимидина, или фермента трансферазы, например, N-дезоксирибозильной трансферазы.

Или же исходное соединение вышеприведенной формулы (III) может быть получено химическим путем реакцией соединения формулы (IV), где X<sub>a</sub> и Y<sub>a</sub> принимают вышеуказанные значения, или его силилированного производного, или его соли с соединением формулы (III), где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> принимают вышеуказанные значения, или его другой защитной по гидроксилу формы и W представляет приемлемую отходящую группу, например, атом галогена, такой как хлор, ацилоксигруппу, такую как ацетоксигруппа, алкоксигруппу, такую как метоксигруппа в присутствии катализатора, такого как хлорид олова (IV) или тремилсилiltrифалата в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил.

Пуриновые основания формулы (IV) могут быть получены из соответствующих пуриновых оснований, в которых 6-заместитель представлен приемлемой отходящей группой, например, атомом галогена, такого как хлор, путем нуклеофильного замещения этой группы. Так, пуриновое основание формулы (IV), где X<sub>a</sub> бензилоксигруппа, может быть получено, например, обработкой соответствующего 6-хлорпурина спиртом, таким как бензиловый спирт в присутствии основания, например, гидроксида натрия в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ). Пуриновые основания формулы (IV), где X<sub>a</sub> бензиламиногруппа, могут быть получены обработкой соответствующего 6-хлорпурина амином, например, бензиламином в присутствии основания, например, амина, такого как триэтиламин в приемлемом растворителе, таком как метанол. Такие пуриновые основания, применяемые в качестве вышеупомянутых исходных продуктов, могут быть и продажными соединениями (Олдрич Кемикл Компэни) или могут быть получены методами, хорошо известными специалисту, или которые могут быть легко найдены в химической литературе.

Пиримидиновые нуклеотиды, используемые при получении соединений формулы (III) вышеуказанными способами, могут быть получены методами, хорошо известными специалисту, или которые могут быть легко найдены в химической литературе. К примеру

1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)пиримидины, такие как 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)урацил могут быть получены методом, описанным Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964).

Необходимо указать, что соединения формулы (III) могут представлять собой соединения изобретения. Так, например, X<sub>a</sub> может представлять -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> принимают вышеуказанные значения. Такие соединения могут быть обработаны ферментом дезаминазой, такой как

дезаминаза аденозина и превращены в соединение формулы (I), где X гидроксил.

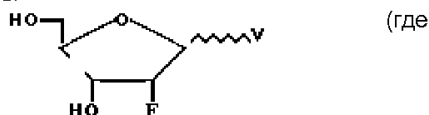
Соединение формулы (I), где R<sub>1</sub> и /или R<sub>2</sub> гидроксил, может быть превращено в соответствующий фармацевтически приемлемый сложный эфир формулы (I) согласно вышеприведенному определению в реакции с приемлемым этерифицирующим средством согласно хорошо известным методикам, например, по методике, приведенной Martin и др. J.Pharm.Sci. (1987) 76, 180. Так, для получения эфира с соответствующей карбоновой кислоты согласно вышеприведенному определению исходное соединение формулы (I) может быть введено в реакцию с ангидридом кислоты или галогидангидридом, например, хлорангидридом, соответствующим карбоновой кислоте формулы: QCOOH, где Q представляет группу -R<sub>6</sub>H, -OR<sub>7</sub>H, -R<sub>6</sub>COOR<sub>8</sub>, -R<sub>7</sub>-Z-Ar, -CHR<sub>9</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> или R<sub>13</sub>, где R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub>, Z и Ar принимают вышеуказанные значения, в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин.

Вышеуказанные исходные соединения формулы (II), где R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> гидроксил, могут быть введены в реакцию с этерифицирующим средством, после чего полученное соединение может быть введено в реакцию с пуриновым основанием формулы PuH по способу (A).

Соединения изобретения, в которых R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> представлен моно-, ди- или трифосфатной эфирной группой, могут быть получены из соединений формулы (I), в которых R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> гидроксил, последовательным фосфорилированием через моно-, ди- и трифосфатные производные обычным химическим путем или ферментивным путем, например, с помощью нуклеозид-киназы или фосфотрансферазы в присутствии нуклеотид-трифосфата, например, АТФ.

Соединение формулы (I), в котором R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> гидроксил, может быть превращено в соответствующий фармацевтически приемлемый простой эфир формулы (I) согласно вышеприведенному определению, в реакции с приемлемым алкилирующим средством обычным образом, например, с соединением формулы: Q<sub>1</sub>-Hal, где Q<sub>1</sub> представляет группу -R<sub>6</sub>H или -R<sub>6</sub>-Z-Ar, где R<sub>6</sub> и Ar принимают вышеуказанные значения и Hal галоген, например, йод.

Или же такое алкилирующее средство может быть введено в реакции с сахаром формулы



V-алкоксигруппа, такая как метоксигруппа или ацилоксигруппа, такая как ацетоксигруппа) с получением соответствующего 3'-, 5'- или 3',5'-ди(простого)эфира (Bessodes M. и др. Synthesis (1968) 560) и конденсацией полученного простого эфира с приемлемым пуриновым основанием формулы PuH с образованием нуклеозида, из которого вышеприведенным способом (B) удаляют защитную группу.

В том случае, когда полученный на первом этапе вышеприведенного способа продукт является моно(простым) эфиром, например, 5'-эфиром, тогда другой гидроксил может быть введен в реакцию с карбоновой кислотой или ее производным, например: ангидридом или галоидангидридом, например, хлорангидридом, соответствующим кислоте формуле:  $QCOOH$ , где Q принимает вышеуказанные значения, с получением моно (простого) эфира-моно (сложного) эфира сахара, например, 3'-(сложный) эфир-5'-(простой) эфир сахара. Полученный сахар может быть сконденсирован с приемлемым пурином с образованием нуклеозида, о чем шла речь выше, или согласно ссылке на Codington I.F. и др. Carbohydr.Res. (1966) 1455.

Соединения изобретения могут быть получены из соединений формулы 1', где 1' соединение, соответствующее соединению формулы (I), в котором  $R_1$  и  $R_2$  заменены другими защитными группами. Такие другие защитные группы могут быть удалены или введены в реакцию с образованием групп  $R_1$  и  $R_2$ , принимающих вышеуказанные значения.

Соединения изобретения при их получении вышеописанным путем могут быть использованы для получения соединений изобретения, в которых  $R_1$  и/или  $R_2$  гидроксил, путем удаления простой эфирной и/или сложноефирной групп.

В зависимости от условий осуществления способа и от исходных соединений конечный продукт формулы (I) получают либо в виде свободного основания, либо в виде соли. Как свободное основание, так и соли конечного продукта включены в объем изобретения. Так щелочные, нейтральные или смешанные соли могут быть получены, как могут быть получены полу-, моно-, сескви- или полигидраты. Соли, образованные добавлением кислоты к новым соединениям, могут быть переведены известным путем в свободные основания с помощью щелочных агентов, таких как: щелочь или ионнообменник. Полученные свободные основания могут также образовывать соли с органическими и неорганическими кислотами.

Соли изобретения, которые могут быть использованы обычным образом для лечения, включают фармацевтически приемлемые соли оснований, например, образованные приемлемым основанием, такие как соли щелочного металла (например, натрия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и соли  $NX_4$  (где X  $C_1-C_4N$ -алкил).

Изобретение, кроме того, включает новые промежуточные соединения:  
2-амино-6-бензиламино-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин,  
2-амино-6-бензилокси-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пирин и  
2-амино-6-бензилтио-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин.

Соединения изобретения могут быть введены реципиентом, таким как млекопитающие, включая и человека, любым путем, приемлемым для выявленных симптомов, и приемлемые пути включают: пероральный, легочный, ректальный, насальный, местный (в том числе

трансбуккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (в том числе: подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, внутриоболочечный и эпидуральный). Необходимо указать, что предпочтительный путь введения может меняться в зависимости от состояния реципиента.

Необходимое количество отдельного активного компонента для лечения вирусной инфекции, в том числе гриппа и РСВ-инфекции зависит от целого ряда факторов, включая тяжести подвергаемых лечению симптомов и конкретного реципиента, и полностью определяется компетенцией лечащего врача. В целом приемлемая эффективная доза будет находиться в интервале 0,1-100 мг на килограмм массы тела реципиента в день, предпочтительно 5-30 мг на кг массы тела реципиента в день, и наиболее предпочтительно 10-20 мг на кг массы тела реципиента в день, а оптимальная доза составляет, примерно, 15 мг на 1 кг массы тела в день (если нет особых указаний, то все массы активного компонента рассчитаны на родовое соединение, а для его солей и сложных эфиров цифр должны быть пропорциональны увеличены). Эффективная доза возможно может быть поделена на две, три, четыре или более доз, вводимых через соответствующие промежутки в течение дня. Такие субдозы могут вводиться в единичных дозировочных формах, например, содержащих 1-2000 мг, предпочтительно 20-500 мг и наиболее предпочтительно 100-400 мг активного компонента в единичной дозировочной форме.

Соединения изобретения могут быть введены как таковые или в сочетании с другими лечебными средствами, например, с амантидином или с рибавирином известными противогриппозными средствами, или с анальгетиком, например: кодзином, парацетомолом, аспирином, ибупрофеном, или с противовоспалительным средством таким как: индометацин, мефенамовая кислота, напоксен или ибупрофен, или любыми другими средствами, если сочетание с соединением изобретения дает благоприятный лечебный эффект.

Хотя соединение изобретения может быть введено как таковое, тем не менее рекомендуется вводить его в виде фармацевтического состава. Составы изобретения включают, по меньшей мере, один активный компонент согласно вышеприведенному определению в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и возможно другими лечебными компонентами. Носители должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими компонентами состава и безвредности для реципиента.

Такие составы включают составы, пригодные для перорального, легочного, ректального, насального, местного (в том числе трансбуккального или подъязычного), вагинального или парентерального (включая: подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрикожного, внутриоболочечного и эпидурального) введения. Составы могут быть представлены единичными дозировочными формами, которые могут быть получены методами,

хорошо известными фармацевтам. Такие методы включают этап приведение в контактирование активного компонента с носителем, содержащим один или несколько сопутствующих компонентов. В целом составы получают равномерным и однородным смешиванием активного компонента с жидкими носителями или мелко размельченными твердыми носителями, или носителями обоого вида с последующим, если необходимо, формованием продукта.

Составы изобретения, пригодные для перорального введения, могут быть представлены отдельными единицами, такими как: капсулы, пакетики или таблетками, каждая из которых содержит заданное количество активного компонента или в виде гранул или порошка, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или эмульсии типа масло в воде, или эмульсии типа вода в масле. Активный компонент может быть также представлен в виде болуса или пасты, или может быть также представлен внутри липосомы.

Таблетки могут быть приготовлены прессованием или формованием, возможно вместе с одним или несколькими сопутствующими компонентами.

Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в соответствующей машине активного компонента в свободно текучем состоянии, например, в виде порошка или гранул, возможно в смеси со связующим средством (например: повидоном, желатином, гидроксипропилметилцеллюлозой), смазкой, инертным разбавителем, консервантом, размельчителем (натрийгликолятом крахмала, сшитым повидоном, сшитой нейтрикарбоксиметилцеллюлозой), поверхностно-активным или диспергирующим веществом. Формованные таблетки могут быть получены формованием в соответствующем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. На таблетки может быть нанесено покрытие или на них может быть сделано рифление и могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное и регулируемое выделение из них активного компонента использованием, например, в различных количествах гидроксипропилметилцеллюлозы с обеспечением целевого характера выделения.

Капсулы могут быть изготовлены заполнением рыхлым или прессованным порошком на соответствующей заполняющей машине, возможно вместе с одной или несколькими добавками. Примеры приемлемых добавок включают: связующие вещества, такие как: повидон, желатин, смазки, инертные разбавители, размельчители те же, что и для таблеток. Капсулы могут быть приготовлены так, чтобы содержать гранулы или дискретные субъединицы с обеспечением медленного или регулируемого выделения необходимого компонента. Этого можно достигнуть экструдированием и сфероидированием влажной смеси лекарства плюс экструдированная добавка (например, микрокристаллическая целлюлоза), плюс разбавитель, такой как лактоза. Полученные в результате сфероиды могут быть покрыты полупроницаемой мембранной (например:

этилцеллюлозой, Эодраджит WE30D) с приданием свойств пролонгированного действия.

При местном введении составы предпочтительно наносят в виде мази или крема, содержащих активный компонент в количестве, например, 0,075-20 мас. /мас. предпочтительно 0,2-15 мас./мас и наиболее предпочтительно 0,5-10 мас. /мас. При введении в состав мази активные компоненты могут быть использованы в смеси с парафинистой или смешивающейся с водой основой мази. Или же активные компоненты могут быть введены в состав крема с кремовой основой типа масло в воде или типа вода в масле.

При желании водная фаза кремовой основы может включать, например, по меньшей мере, 30 мас./мас. многоатомного спирта, т.е. спирта с двумя или более гидроксильными, такого как: пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин, полиэтиленгликоль и их смеси. Местные составы при желании могут включать соединение, способствующее абсорбции или проникновению активного компонента через кожу или другую пораженную площадь. Примеры таких способствующих проникновению через кожу веществ включают диметилсульфоксид и родственные ему аналоги.

Масляная фаза эмульсий изобретения может состоять из известных компонентов, составленных обычным образом. Хотя такая фаза может состоять только из эмульгатора (известного также под названием эмульгента), тем не менее желательно, чтобы такая фаза представляла собой смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или одновременно с жиром и маслом. Рекомендуется гидрофильный эмульгатор включать в смеси липофильным эмульгатором, действующим как стабилизатор. Также рекомендуется одновременно включать масло и жир. Совместно при наличии или отсутствии стабилизатора(ов) эмульгатор(ы) образуют так называемый эмульгирующий воск, и такой воск в смеси с маслом и/или жиром, составляет так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует маслянистую дисперсную фазу кремовых составов.

Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, применимые в составах изобретения, включают, Твин 60, Спэн 80, цетостеариловый спирт, пиристиловый спирт, моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия.

Выбор приемлемых масел или жиров для состава определяется достижением целевых косметических свойств, поскольку растворимость активного соединения в большинстве масел, с наибольшей вероятностью применяемых в фармацевтических эмульсионных составах, очень низка. Так крем желательно должен представлять собой несальный, неокрашивающий и смываемый продукт приемлемой консистенции, позволяющей избежать утечек из тюбиков и других контейнеров. Могут быть использованы моно- и диэферы с алкильной цепью нормального или изо-строения, такие как: диизидипат, изоцетилстеарат, диэферы пропиленгликоля с жирными кислотами кокосового масла, изопропилмирилат, децилолеат,



изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь эфиров изо-строения, известная под названием Кродамол CAP, причем три последних являются предпочтительными эфирами. Указанные эфиры могут применяться по отдельности или в смеси, что зависит от целевых свойств. Или же могут быть использованы высокоплавкие липиды, такие как: белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

Составы, пригодные для местного нанесения на глаза, кроме того, включают глазные мази, в которых активный компонент растворен или суспендирован в приемлемом носителе, особенно в водном растворителе, предназначенном для активного компонента. Рекомендуется присутствие активного компонента в подобных составах в концентрации 0,5-20% предпочтительно 0,5-10% особенно около 1,5% мас./мас.

Составы, пригодные для местного введения через рот, включают лепешки, содержащие активный компонент во вкусовой основе, обычно в сахарозе, камеди акации или трагаканте, пастилки, содержащие активный компонент в инертной основе, такой как: желатин и глицерин или в сахарозе и камеди акации, и средство для полоскания рта, содержащее активный компонент в приемлемом жидком носителе.

Составы для ректального введения могут быть представлены сечками на приемлемой основе, включающей, к примеру, масло какао или высший жирный спирт (например твердый воск фирмы Юэропен Фармакопея), или триглицериды и насыщенные жирные кислоты (например Витепсол).

Составы для носального введения в тех случаях, когда носителем является твердое вещество, включают грубые порошки с размером частиц, например, в интервале 20-500 мкм, которые вводят точно также, как нюхательный табак, т. е. быстрым вдыханием через носовой проход из контейнера с порошком, подносимого близко к носу. Приемлемые составы, в которых носителем является жидкость, для введения путем впрыскивания через нос или в виде капель для носа включают водные или масляные растворы активного компонента.

Приемлемые составы для введения ингаляций включают мелкодисперсные дусты или туманы, которые могут быть образованы с помощью различного типа находящихся под давлением дозированных аэрозолей, распылителей и инсуффляторов.

При легочном введении через рот размер частиц порошка или капель обычно находится в интервале 0,5-10 мкм, предпочтительно 1-5 мкм для гарантирования попадания в бронхиальное дерево. При введении через нос рекомендуемый размер частиц 10-500 мкм для гарантирования удерживания в носовой полости.

Дозирующие ингаляторы представляют собой находящиеся под давлением аэрозольные дозаторы, обычно содержащие суспензию или раствор состава активного компонента в сжиженном пропелленте. При употреблении такие устройства подают состав через клапан, способный отмерять необходимый объем, как правило, 10-150 мкм, с образованием мелкодисперсного аэрозоля активного компонента. Приемлемые

пропелены включают: пропан, бутан, некоторые хлорфторуглероды, обычно обозначаемые как "ХВС" например дифтордихлорметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан и их смеси. Состав может дополнительно содержать сорастворители, например этанол, поверхностно-активные вещества, такие как: олеиновая кислота или триолеат сорбита, антиокислители и/или приемлемые вкусовые добавки.

Распылители являются продажными устройствами, превращающими растворы или суспензии активного компонента в аэрозольный лечебный туман либо с помощью ускорения сжатого газа при прохождении через узкое отверстие Вентури (обычно, воздуха или кислорода), либо с помощью ультразвукового возбуждения. Приемлемые составы, предназначенные для употребления в распылителях, состоят из активного компонента, а жидком носителе в количестве до 40 мас./мас. на состав, предпочтительно менее 20 мас./мас. Носителем обычно служит вода или разбавленный водный спиртовой раствор, предпочтительно сделанный изотоническим к жидкостям организма добавлением, например, хлорида натрия. Возможные добавки включают консерванты, если состав не готовится стерильным, к примеру метилгидроксibenзоат, антиокислители, вкусовые добавки, летучие масла, буферные добавки и поверхностно-активные вещества.

Приемлемые составы для введения инсуффляцией включают мелко распыленные порошки, которые могут быть поданы с помощью инсуффлятора или могут быть доставлены в носовую полость на манер нюхательного табака. В инсуффляторе порошок содержится в капсулах или патронах, обычно изготовленных из желатина или пластика, и которые либо пробивают, либо вскрывают *in situ*, после чего порошок поступает в воздух, пропускаемый через устройство в ходе ингаляции или же подаваемого с помощью ручного насоса. Порошок, используемый в инсуффляторе состоит либо только из активного компонента, либо из порошковой смеси, включающей активный компонент, приемлемый порошкообразный разбавитель, такой как лактоза и возможно поверхностно-активное вещество. Активный компонент обычно составляет 0,1-100% мас./мас. состава.

Сжатые аэрозольные составы предпочтительно составляют таким образом, что каждая отмеренная доза содержит 0,05-5 мг соединения изобретения. Аналогично, порошковые составы для инсуффляции составляют таким образом, что каждая единичная доза содержит 0,5-50 мг. Составы в виде раствора или суспензии для распыления составляют так, что поставляемая доза составляет 1-1500 мг. Соединения изобретения или их составы могут вводиться с помощью таких устройств один или несколько раз в день одной или несколькими дозами, например, тремя или четырьмя, которые даются в каждом случае.

Составы для вагинального введения могут быть представлены в виде пессария, тампона, крема, геля, пасты, пенных или распыляемых составов, содержащих помимо активного компонента и такие носители, которые

подходят для данного назначения.

Составы пригодные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиокислители, буферные смеси, бактериостатический фактор и растворимые вещества, придающие составу изотоничность по отношению к крови назначенного реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие средства и загустители, липосомы или другие системы их микрочастиц, предназначенные для доставки соединения к компонентам крови или к одному или нескольким органам. Составы могут быть представлены в единичной дозе или в виде контейнера с несколькими дозами, например, запаянных ампул и сосудов и могут храниться в высушенном заморозкой (лиофилизированном) состоянии, требующим добавления всего лишь стерильного жидкого носителя, к примеру воды для инъекций непосредственно перед употреблением. Растворы и суспензии для инъекций могут быть приготовлены экспромтом из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

К рекомендуемым единичным дозированным составам относятся составы, содержащие ежедневную дозу или единичную ежедневную субдозу, о чем говорилось выше, или соответствующую долю такой дозы активного компонента.

Необходимо указать, что кроме уже упомянутых выше компонентов составы настоящего изобретения могут включать и другие добавки, обычно применяемые в фармакологии, с учетом типа рассматриваемого состава. Так, например составы, пригодные для перорального введения, могут включать вкусовые добавки.

Нижеследующие примеры приводятся с целью иллюстрации изобретения, и ни в коей мере не предназначены для его ограничения.

**Пример 1.** Получение 9-(2-дезоксипропионил-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанина.

К раствору 9-(2-дезоксипропионил-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанина (170 мг, 0,6 ммоль), 4-диметиламинопиридина (ДМАП) (8 мг) и триэтиламина (0,41 мл, 5 экв) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (4 мл) при комнатной температуре и перемешивании прибавляют пропионовый ангидрид (0,16 мл, 2,1 экв). Через 20 ч добавляют метанол (2 мл) и еще через час смесь испаряют в вакууме и остаток хроматографируют на SiO<sub>2</sub> способом вытеснения. Элюированием смесью CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1), затем (6: 1) получают заглавное соединение в виде белого вещества с т.пл. 198-200°C.

Анализ, вычислено для 0,2 гидрата: C 47,93, H 5,13, N 17,47.

Найдено: C 48,22, H 4,94, N 17,00

**Пример 2.** Получение 9-(2-дезоксипропионил-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанина и 9-(2-дезоксипропионил-3,5-ди-0-ацетил-β-D-рибофуранозил)-2-N-ацетилгуанина.

К раствору 9-(2-дезоксипропионил-β-D-рибофуранозил)гуанина (160 мг, 0,56 ммоль), ДМАП (8 мг) и триэтиламина (400 мкл, 5 экв) в ДМФА (4 мл) при перемешивании и комнатной температуре

прибавляют уксусный ангидрид (0,16 мл, 2,5 экв). Через 22 ч желтый раствор испаряют в вакууме, совместно с метанолом и толуолом и хроматографируют на SiO<sub>2</sub> вытеснительным способом с элюированием CHCl<sub>3</sub>-MeOH (6:1). Элюирующийся первым компонент испаряют и после совместного испарения с толуолом получают триацетилпроизводное в виде белой пены.

Анализ. Вычислено для 0,1 толуата: C 47,69; H 4,51; N 16,65

Найдено: C 47,47; H 4,37; N 16,82.

Отбором и испарением фракций, содержащих элюирующийся вторым компонент, получают диацетилпроизводное в виде белого вещества с т.пл. 232-234 (разл.).

Анализ, вычислено для 0,25 этанола: C 45,73; H 4,63; N 18,39.

Найдено: C 46,02; H 4,34; N 18,19.

**Пример 3.** Получение 9-(2-дезоксипропионил-β-D-рибофуранозил)гуанина и 9-(2-дезоксипропионил-3,5-ди-0-пивалоил-β-D-рибофуранозил)гуанина.

К раствору

9-(2-дезоксипропионил-β-D-рибофуранозил)гуанина (200 мг, 0,7 ммоль), ДМАП (10 мг) и триэтиламина (0,5 мл) в ДМФА (6 мл) при комнатной температуре, прибавляют триметилуксусный ангидрид (160 мкл, 1,1 экв) и полученный раствор перемешивают 24 ч. Добавляют еще 80 мкл триметилуксусного ангидрида и перемешивание продолжается пять дней. Реакционную смесь разбавляют метанолом (1 мл), испаряют при пониженном давлении с получением белого вещества, которое хроматографируют на SiO<sub>2</sub> вытеснительным способом с элюированием CHCl<sub>3</sub>-MeOH (15:1), затем (10:1), (6:1) и наконец (4:1).

Элюирующаяся третьей фракция (УФ-контроль) является 3,5-бис-пивалотом, представляющим собой после промывания эфиром воскообразное вещество с т.пл. 250-252°C (разл.).

Анализ для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> · 0,5H<sub>2</sub>O. Вычислено: C 51,94; H 6,32; N 15,15

Найдено: C 51,99; H 6,23; N 14,83

Элюирующаяся четвертой фракция (УФ-контроль) содержит 3'-пивалат в виде белого порошка, постепенно темнеющего в интервале 260-320°C при определении температуры плавления. Анализ для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> · 0,7H<sub>2</sub>O.

Вычислено: C 47,17; H 5,65; N 18,34

Найдено: C 47,10; H 5,36; N 17,93.

**Пример 4.** Получение 9-(2-дезоксипропионил-β-D-рибофуранозил)аденина и 9-(2-дезоксипропионил-5-0-пивалоил-β-D-рибофуранозил)аденина.

К раствору

9-(2-дезоксипропионил-β-D-рибофуранозил)аденина (250 мг, 0,93 ммоль), ДМАП (10 мг) и триэтиламина (0,65 мл) в ДМФА (7 мл) при комнатной температуре и перемешивании прибавляют триметилуксусный ангидрид (226 мкл, 1,2 экв). Через 24 ч добавляют еще 60 мкл триметилуксусного ангидрида и через последующие 24 ч еще 20 мкл. Спустя день реакционную смесь разбавляют MeOH, испаряют в вакууме, совместно испаряют с этанолом и очищают вытеснительной

хроматографией на SiO<sub>2</sub> с элюированием CHCl<sub>3</sub>-MeOH (18:1), (15:1) и, наконец, (10:1). Элюирующаяся первой фракция (УФ-контроль) содержит 3,5-бисэфир, представляющий собой после промывания эфиром белое вещество с т.пл. 157-158°C.

Анализ для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·0,3H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 54,24; Н 6,51; N 15,82.

Найдено: С 54,40; Н 6,33; N 15,48.

Элюирующаяся второй фракции (УФ-контроль) содержит 3'-пивалат в виде белого вещества с т.пл. 204-205°C.

Анализ для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0,3H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 50,22; Н 5,79; N 19,53

Найдено: С 50,25; Н 5,58; N 19,31.

Элюирующаяся третьей фракция (УФ-контроль) содержит 5-пивалат в виде белой пены, т.пл. 130-134°C.

Анализ для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0,2H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 50,46; Н 5,76; N 19,52.

Найдено: С 50,57; Н 5,65; N 19,45.

**П р и м е р 5.** Получение 9-(2-дезоксидефтор-3,5-ди-0-валерил-β-D-рибофуранозил)аденина, 9-(2-дезоксидефтор-3-0-валерил-β-D-рибофуранозил)аденина и 9-(2-дезоксидефтор-5-0-валерил-β-D-рибофуранозил)аденина.

К раствору

9-(2-дезоксидефтор-β-D-рибофуранозил)аденина (300 мг, 1,11 ммоль), ДМАП (10 мг) и триэтиламина (0,9 мл) в сухом ДМФА (8 мл) при комнатной температуре и перемешивании прибавляют валериановый ангидрид (263 мкл, 1,2 экв). С интервалом в 24 и 48 ч добавляют еще по 30 мкл валерианового ангидрида. Через день после последнего добавления реакционную смесь разбавляют MeOH, после чего обрабатывают и хроматографируют по методике получения пивалатов. Первый элюируемый компонент содержит (УФ-контроль) 3',5'-бисэфир, кристаллизующийся в виде белых игл после промывания эфиром, т.пл. 96-98°C.

Анализ для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

Вычислено: С 54,91; Н 6,45; N 16,01

Найдено: С 54,93; Н 6,49; N 15,89.

Элюирующийся вторым компонент содержит 3'-валерат (УФ-контроль), т.пл. 182-182°C.

Анализ для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Вычислено: С 50,98; Н 5,71; N 19,82.

Найдено: С 50,91; Н 5,82; N 19,46.

Элюирующийся третьим компонент содержит (УФ-контроль) 5'-валерат, кристаллизующийся при промывании эфиром, т.пл. 115-117°C.

Анализ для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Вычислено: С 50,98; Н 5,71; N 19,82

Найдено: С 50,76; Н 5,81; N 19,44.

**П р и м е р 6.** 2,6-Диамино-9-(2-дезоксидефтор-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурин.

2,6-Диаминопурин (Пэсифик Кемикл Лэбореториз, 0,8 г 4,8 ммоль) и 1-(2-дезоксидефтор-β-D-рибофуранозил)урацил (0,4 г 1,6 ммоль), который может быть получен по методике I. F. Codington и др. (J. Org. Chem. 29, 558, 1964) суспендируют в 50 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, pH 7), содержащего 0,04 (мас./об.) азида калия. Добавляют

тимидин-фосфорилазу (3850 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов 3760 МЕ) (Т.А. Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США 4381344) и полученную суспензию перемешивают при 37 °C. На 12-й день реакционную смесь фильтруют. Фильтрат наносят на колонку с анионнообменной смолой (1,5x15 см, Био-Ред АС IX2, гидроксидная форма). После промывания колонки смесью вода-метанол (7:3) продукт элюируют смесью вода-метанол (1:1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 1,2 гидрата, т.пл. 124°C.

УФ λ<sub>max</sub> (ε x 10<sup>-3</sup>): 0,1 н HCl 291 (10,2), 252 (11,8), pH 7 278,5 (10,3), 255 (9,69) 0,1 н (NaOH), 279 (10,6), 255 (9,69).

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·1,2H<sub>2</sub>O.

Вычислено: С 39,27; Н 5,07; N 27,48; F 6,21.

Найдено: С 39,22; Н 5,09; N 27,39; F 6,45.

<sup>1</sup>H-ЯМР (80 МГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (с, 1H, H-8), 6,74 и 5,79 (2 уш.с. 4H, 2-NH<sub>2</sub> и 6-NH<sub>2</sub>), 6,04 (дв. д, 1H, H-1', IF, 1 16,5 Гц, I 3,4 Гц), 5,64 (м, 1,5H, 0,5 (H-2') и 3'-OH), 5,25 (т, 1H, 5'-OH, I 5,5 Гц), 4,98 (м, 0,5H, 0,5 (H-2')), 4,41 (м, 1H, H-3'), 3,93 (м, 1H, 5-4'), 3,65 (м, 2H, H-5' и H-5').

**П р и м е р 7.**

9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанин.

В 15 мл воды растворяют 2,6-диамино-9-(2-дезоксидефтор-β-D-рибофуранозил)аденина (получение см. пример 6, 0,2 г, 0,64 ммоль), добавляют аденозин-дезаминазу из кишечника теленка (4 МЕ, Борингер Меннхайм) и раствор инкубируют 4 дня при 37 °C. Затем раствор охлаждают до 4°C, через 3 ч суспензию фильтруют с получением первой порции кристаллического продукта. Основной объем фильтрат уменьшают в вакууме и образовавшуюся суспензию охлаждают до 4 °C. Суспензию фильтруют с удалением второй порции кристаллического продукта. Обе порции кристаллического продукта объединяют, суспендируют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение в виде 1,3 гидрата, т.пл. > 250°C (разл.).

УФ λ<sub>max</sub> нм (ε x 10<sup>-3</sup>): 0,1 н HCl 257 (12,2), 280 (sh), 0,1 нNaOH 257-264 (10,9).

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·1,3H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 38,91; Н 4,77; N 22,69; F 6,16.

Найдено: С 38,60; Н 4,82; N 22,51; F 6,44.

<sup>1</sup>H-ЯМР (80 МГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 10,63 (уш.с. 1H, N1-H), 7,94 (с, 1H, H-8), 6,51 (уш. с. 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 6 (дв. д, 1H, H-1', IF, I' 16,5 Гц, I 2,9 Гц), 5,59 (м, 1,5H, 0,5 (H-2') и 3'-OH), 5,1 (т, 1H, 5'-OH, I 5,6 Гц), 4,9 (м, 0,5H, 0,5 (H-2')), 4,37 (м, 1H, H-3'), 3,9 (м, 1H, H-4'), 3,65 (м, 2H, H<sup>α</sup>-5' и H<sup>β</sup>-5').

**П р и м е р 8.**

9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин.

Аденин (Манн Ризерч Лэбореториз, Инк.

0,8 г, 5,9 ммоль) и 1-(2-дезоксиде-2-фтор-β-D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 10 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. К суспензии добавляют тимидин-фосфоридазу (2400 МЕ) и фосфорилазу пениновых нуклеозидов (3900 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и перемешивают при 37°C. На 6-й день реакционную смесь разбавляют до 100 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, рН 7), содержащим 0,05% (мас./об.), азида калия. На 17-й день суспензию фильтруют и фильтрат испаряют. Остаток суспендируют в теплой воде, суспензию фильтруют и фильтрат переносят на колонку (1,5x13 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). Продукт элюируют водой, содержащие продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,6 гидрата, т.пл. 225-227°C (разл.).

УФ λ<sub>max</sub> нм (ε x 10<sup>-3</sup>): 0,1 н HCl 257 (14,6) 0,1 н NaOH 260 (14,9).

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0,6H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 42,89; Н 4,57; N 25,01; F 6,78.

Найдено: С 42,94; Н 4,76; N 24,98; F 6,89

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 и 8,14 (2с, 2H, H-8 и H-2), 7,36 (с, 2H, 6-NH<sub>2</sub>), 6,21 (дв.д. 1H, H-1', IF, 1' 16,8 Гц, I 3 Гц), 5,71 (д, 1H, 3'-ОН, I 6 Гц), 5,42 (дв.дв.д. 1H, H-2', IF 2' 53 Гц, I 1', 2' 3 Гц, I 2', 3' 4,5 Гц), 5,25 (т, 1H, 5'-ОН, I 5,6 Гц), 4,47 (м, 1H, H-3'), 3,97 (м, 1H, H-4'), 3,74 (м, 1H, H<sup>α</sup>-5'), 3,56 (м, 1H, H<sup>β</sup>-5').

П р и м е р 9.

2-Амино-9-(2-дезоксиде-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурин.

2-Аминопурин (вега Биохемикэлз, 0,4 г 3 ммоль) и 1-(2-дезоксиде-2-фтор-β-D-рибофуранозил)урацил (0,2 г, 0,71 ммоль), который может быть получен по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 35 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. К суспензии добавляют тимидин-фосфорилазу (1930 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (1880 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и перемешивают при 37°C. На 24-й день реакционную смесь разбавляют водой до 200 мл с добавлением тимидин-фосфорилазы (1390 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (1880 МЕ). На 35-й день суспензию испаряют, остаток растворяют в смеси вода-метанол (7:3) и наносят на колонку (1,5x15 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). Продукт элюируют смесью вода-метанол (7:3), содержащие продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,6 гидрата, т.пл. 151-153°C.

УФ λ<sub>max</sub> нм (ε x 10<sup>-3</sup>): 0,1 н HCl 313 (4), 240-245, рН 7,304 (7), 243, 0,1 н NaOH 304 (7,3), 243.

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0,6H<sub>2</sub>O

5 Вычислено: С 42,89; Н 4,75; N 25,01; F 6,78.

Найдено: С 43,02; Н 4,71; N 25,12; F 6,58.

<sup>1</sup>H-ЯМР (80 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 и 8,31 (2с, 2H, H-8 и H-6), 6,62 (уш.с. 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 6,16 (дв.д. 1H, H-1', IF, 1' 16,7 Гц, I 2,7 Гц), 5,71 (м, 1,5H, 3'-ОН и 0,5 (H-2')), 5,12 (м, 1,5 H, 5'-ОН и 0,5 (H-2')), 4,4 (м, 1H, H-3'), 3,97 (м, 1H, H-4'), 3,66 (м, 2H, H<sup>α</sup> 5' и H<sup>β</sup> -5').

15 П р и м е р 10. Хлоргидрат 2-амино-6-циклопропиламино-9Н-пурина.

20 Раствор 2-амино-6-хлорпурина (Олдрич Кемикл Компэни, 4,66 г, 27,5 ммоль) и циклопропиламина (Олдрич Кемикл Компэни, 12,5 г, 220 ммоль) в MeOH (100 мл) нагревают 18 ч при 50°C. Затем добавляют 2-метоксиэтанол (50 мл) и реакционную смесь нагревают еще 6 ч при 70°C. После охлаждения небольшое количество непрореагировавшего исходного продукта отфильтровывают, фильтрат испаряют и остаток очищают на колонке с силикагелем (5-10% MeOH в CHCl<sub>3</sub>). Полученный продукт дважды перекристаллизовывают из MeOH и один раз из EtOH и получают 1,45 г (23%) продукт в виде хлоргидрата с т.пл. 253-257°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 6,7-6,82 (м, 4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,04 (уш. с. 1, CHN), 7,35-7,55 (уш. с. 2, NH<sub>2</sub>), 8,13 (с, 1, CH), 9,49 (уш.с. 1, NHCH), 13-13,3 (уш.с. 2, NH<sub>2</sub>).

Анализ для C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>HCl · 1,0H<sub>2</sub>O

35 Вычислено: С 41,57; Н 5,01; N 36,35; Cl 15,34.

Найдено: С 41,55; Н 5,01; N 36,28; Cl 15,40.

2-Амино-6-(циклопропиламино)-9-(2-дезоксиде-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурин.

Хлоргидрат

40 2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурина (0,3 г, 1,3 ммоль) и 1-(2-дезоксиде-2-фтор-β-D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль), который может быть получен по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), растворяют в 50 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, рН 7), содержащего 0,05% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 438144) и реакционную смесь инкубируют при 37°C. На 5-й день добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 МЕ). На 21-й день реакционную смесь переносят в колонку (2,5x8 см) с анионообменной смолой (Био-Ред ACIX2, гидроксидная форма), колонку промывают водой и продукт элюируют смесью вода-метанол (7: 3). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,6 гидрата, т.пл. 120°C (частично плавится при 80°C).

УФ λ<sub>max</sub> нм (ε x 10<sup>-3</sup>): 0,1 н HCl 295,5

(14,3), 254 (12,7), pH 7 282 (14,8), 262 (sh), 0,1 н NaOH 282 (15,2), 262 (sh).

Анализ для  $C_{13}H_{17}FN_6O_3 \cdot 0,6H_2O$ .

Вычислено: С 46,59; Н 5,47; N 25,08; F 5,67.

Найдено: С 46,46; Н 5,35; N 25,03; F 5,91.

$^1H$ -ЯМР (220 мГц,  $MeSO_2-d_6$ )  $\delta$  7,93 (с, 1H, Н-8), 7,38 (уш.д. 1H, 6-NH, I 4,5 Гц), 6,04 (дв.д. 1H, Н-1', IF,1 16,4 Гц, I 3,3 Гц), 5,88 (уш.с. 2H, 2-NH), 5,62 (д, 1H, 3'-ОН, I 5,9 Гц), 5,3 (кажущийся дв.т. 1H, Н-2', IF,2 53,7 Гц, I 3,8 Гц), 5,23 (т, 1H, 5'-ОН, I 5,4 Гц), 4,38 (м, 1H, Н-3'), 3,922 (м, 1H, Н-4'), 3,69 (м, 1H, Н $\alpha$  -5'), 3,59 (м, 1H, Н $\beta$  -5'), 3,1 (м, 1H, N-CH), 0,62 (м, 4H,  $CH_2CH_2$ ).

П р и м е р 11.  
9-(2-Дезокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-метокси-9H-пурин.

6-метоксипурин (Сигма Кемикл Компэни 0,8 г, 5,3 ммоль) и 1-(2-дезоксид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль), который может быть получен по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. К суспензии добавляют тимидин-фосфорилазу (2400 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеонидов (3900 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и инкубируют при 37°C. На 6-й день реакцию смесь разбавляют до 100 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. На 16-й день добавляют тимидин-фосфорилазу (2640 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеонидов (4360 МЕ). На 45-й день реакцию смесь испаряют, остаток суспендируют в теплом метаноле и суспензию фильтруют. Фильтрат испаряют, остаток растворяют в теплой воде и переносят в колонку (2,5x7 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания водой продукт элюируют смесью метанол-вода (9: 1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,3 гидрата, т.пл. 182°C.

УФ  $\lambda_{max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н HCl 250 (8,72), 259 (sh), pH 7 248 (8,95, 259 (sh), 0,1 н NaOH 250 (9,14), 253 (sh).

Анализ для  $C_{11}H_{13}FN_4O_4 \cdot 0,3H_2O$ .

Вычислено: С 45,61; Н 4,73; N 19,34; F 6,56.

Найдено: С 45,72; Н 4,66; N 19,47; F 6,72.

$^1H$ -ЯМР (300 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$  58,63 и 8,58 (с, 2H, Н-8 и Н-2), 6,34 (дв. д. 1H, Н-1', IF,1' 7,1 Гц, I 2,4 Гц), 5,76 (д, 1H, 3'-ОН, I 6,1 Гц), 5,45 (дв. дв. д. 1H, Н-2', IF 2' 52,7 Гц, I1',2' 2,4 Гц, I2',3' 4,4 Гц), 5,17 (т, 1H, 5'-ОН, I 5,1 Гц), 4,5 (м, 1H, Н-3'), 4,11 (с, 3H, O- $CH_3$ ), 4 (м, 1H, Н-4'), 3,75 (м, 1H, Н $\alpha$  -5'), 3,62 (м, 1H, Н $\beta$  -5').

П р и м е р 12.  
2-Амино-9-(2-дезоксид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-метокси-9H-пурин.

2-Амино-6-метоксипурин (0,8 г, 4,8 ммоль), который может быть получен по методике R.W.Balsiger, I.A. Montgomery,

(J.Org.Chem, 20, 1573, 1960), и 1-(2-дезоксид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,4 г 1,6 ммоль),

который может быть получен по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 7),

содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (2400 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеонидов (3900 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry, 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37 °С. На 6-й день реакцию смесь разбавляют до 100 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия. На 10-й день реакцию смесь разбавляют до 200 мл калийфосфатного буфера (5 мМ pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. На 16-й день добавляют тимидин-фосфорилазу (2640 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеонидов (4360 МЕ). На 24-й день реакцию смесь фильтруют и фильтрат испаряют. Остаток растворяют в метаноле и переносят в колонку (2,5x7 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (9:1). После удаления растворителя в вакууме остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 200-202°C.

УФ  $\lambda_{max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н HCl 288 (7,85) 244,5 (6,43) pH 7 279,5 (8,09), 248 (8,85) 0,1 н NaOH 280 (8,4) 248,5 (8,59).  
Анализ для  $C_{11}H_{14}FN_5O_4 \cdot 0,5H_2O$ .  
Вычислено: С 42,86; Н 4,90; N 22,78; F 6,16.  
Найдено: С 42,81; Н 4,92; N 22,69; F 6,29.

$^1H$ -ЯМР (300 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$  8,12 (с, 1H, Н-8), 6,57 (уш.с. 2H, 2-NH $_2$ ), 6,11 (дв. д, 1H, Н-1',IF,1' 16,6 Гц), I 2,7 Гц), 5,69 (д, 1H, 3'-ОН, I 6,1 Гц), 5,31 (дв. дв.д. 1H, Н-2', IF, 2'F 53Гц, I1',2' 2,7 Гц, I2',3' 4,4 Гц), 5,17 (т, 1H, 5'-ОН, I 4,2 Гц), 4,4 (м, 1H, Н-3), 3,95 (м, 4H, Н-4 и O- $CH_3$ ), 3,74 (м, 1H, Н $\alpha$  -5'), 3,58 (м, 1H, Н $\beta$  -5').

П р и м е р 13.  
6-Циклопропиламино-9H-пурин.

Раствор 6-хлорпурина (Олдрич Кемикл Компэни, 4,23 г, 27 ммоль) и циклопропиламина (Олдрич Кемикл Компани, 12,5 г, 22 ммоль) нагревают 48 ч при 60 °С. Растворитель удаляют и сырой продукт очищают на колонке с силикагелем с элюированием  $CHCl_3$ , содержащим 5% MeOH, и получением 5,9 г твердого вещества кремового цвета, перекристаллизацией которого из MeOH получают две фракции по 2,69 г и 1,16 г (общий выход 81,4%), т.пл. 237-240°C.

Анализ для  $C_8H_9N_5$ .

Вычислено: С 54,85; Н 5,18; N 39,87.  
Найдено: С 54,69; Н 5,22; N 39,87.

6-(Циклопропиламино)-9-(2-дезоксид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-9H-пурин.  
6-(Циклопропиламино)-9H-пурин (0,2 г, 1,1 ммоль), и 1-(2-дезоксид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др.

(J.Org.Chem 29, 558, 1964), суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера 5 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Значение рН суспензии устанавливают равным 7 добавлением КОН. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 МЕ) (Т. А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37°C. На 5-й день добавляют 0,2 г 6-(циклопропиламино)пурина, тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 МЕ). На 9-й день добавляют 0,2 г 6-(циклопропиламино) пурина и добавляют КОН устанавливают рН 7 в реакционной смеси. Также добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 МЕ). На 20-й день в реакционной смеси добавлением  $\text{N}_4\text{OH}$  устанавливают рН 9,4 и реакционную смесь переносят в колонку (2,5 x 8,5 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания колонки водой продукт элюируют смесью вода-метанол (7:3). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,4 гидрата, т.пл. 207-208°C.

УФ  $\lambda_{\text{max}}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н HCl 264 (19,1), рН 7 268 (18,2), 0,1 н, NaOH 268 (18,6).

Анализ для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ .

Вычислено: С 49,33; Н 5,35; N 22,13; F 6,00.

Найдено: С 49,33; Н 5,33; N 22,11; F 6,14.

$^1\text{H-NMR}$  (200 мГц,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  8,35 и 8,24 (2с, 2Н, Н-8 и Н-2), 7,98 (уш. д. 1Н, 6-НН, I 4,1 Гц). 6,23 (дв.д. 1Н, Н-1',IF,1' 16,8 Гц, I 2,9 Гц), 5,68 (д. 1Н, 3'-ОН, I 5,9 Гц), 5,42 (дв.дв.д. 1Н, Н-2', IF,2' 53 Гц, I1',2' 2,9 Гц, I2', 3' 4,6 Гц), 5,2 (т. 1Н, 5-ОН, I 5,6 Гц), 4,46 (м, 1Н, Н-3'), 3,97 (м, 1Н, Н-4'), 3,73 (м, 1Н, Н $\alpha$ -5'), 3,55 (м, 1Н, Н $\beta$ -5'), 3,04 (м, 1Н, N -CH), 0,66 (м. 4Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

П р и м е р 14.

2-Амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-этоксидеокси-9Н-пурин.

2-Амино-6-этоксидеокси-9Н-пурин (0,8 г, 4,5 ммоль), который может быть синтезирован по методике R.W.Balsiger, I.A.Montgomery (O.Org.Chem. 25, 1573, 1960), и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -

D-рибофуранозил)урацил (0,5 г, 2,1 ммоль), который может быть получен по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 50 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, рН 7), содержащего 0,4% (мас./об.) азида калия. Добавлением КОН в суспензии устанавливают рН 7. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (4000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (14000 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981, и патент США N 4381344) и реакционную смесь перемешивают при 37°C. На 4-й день добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (6980 МЕ) и реакционную смесь добавляют до 250

мл калийфосфатным буфером (5 мМ, рН 7), содержащем 0,04% (мас./об.) азида калия. На 14-й день растворитель удаляют в вакууме, остаток суспендируют в воде и для осаждения белка добавляют метанол. После фильтрования суспензии фильтрат испаряют. Остаток растворяют в горячей воде и переносят в колонку (1,5x15 см) с анионообменной смолой (Био-Ред ACIX2, гидроксидная форма). После промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (1:1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,7 гидрата, т.пл. 85°C (частично плавится при 50 °C).

УФ  $\lambda_{\text{max}}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н HCl 288 (8,78) 244,5 (7,19) рН 7 280 (8,96), 247,5 (9,55), 0,1 н NaOH 280 (9,25), 249 (9,15).

Анализ для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ .

Вычислено: С 44,23; Н 5,38; N 21,49; F 5,83.

Найдено: С 44,30; Н 5,43; N 21,39; F 5,81.

$^1\text{H-NMR}$  (200 мГц,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  8,09 (с, 1Н, Н-8), 6,49 (уш.с. 2Н, 2-NH $_2$ ), 6,08 (дв.д. 1Н, Н-1',IF1' 16,4 Гц, I 2,7 Гц). 5,67 (д. 1Н, 3'-ОН, I 6,1 Гц), 5,42 (м, 0,5 Н, 0,5 (Н-2)), 5,15 (м, 1Н, 0,5 (Н-2') и 5'-ОН), 4,44 (к, 2Н, 6-ОСН $_2$ , I 7 Гц), 4,4 (м, 1Н, Н-3), 3,92 (м, 1Н, Н-4'), 3,73 (м, 1Н, Н $\alpha$ -5'), 3,56 (м, 1Н, Н $\beta$ -5'), 1,34 (т, 3Н,  $\text{CH}_3$ , I 7 Гц).

П р и м е р 15.

2-Амино-6-хлор-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурин.

Реакция 1. 2-Амин-6-хлорпурин (сигма Кемикл Компэни), 0,8 г, 4,7 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -

D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 50 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия.

Добавлением КОН в суспензию устанавливают рН 7, после чего добавляют тимидин-фосфорилазу (3850 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (6500 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37°C. На 22-й день реакционную смесь разбавляют до 100 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, рН 7) содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия с добавлением тимидин-фосфорилазы (1270 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (2180 МЕ). На 32-й день реакционную смесь разбавляют до 200 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, рН 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия, с добавлением тимидин-фосфорилазы (2540 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (4360 МЕ). На 61-й день реакционную смесь фильтруют, фильтрат испаряют и остаток хранят при 4 °C. фосфорилазу (3850 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (6500 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37°C. На 22-й день реакционную смесь разбавляют до 100 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, рН 7) содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия с

добавлением тимидин-фосфорилазы (1270 ME) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (2180 ME). На 32-й день реакционную смесь разбавляют до 200 мл калийфосфатным буфером (5 mM, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия, с добавлением тимидин-фосфорилазы (2540 ME) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (4360 ME). На 61-й день реакционную смесь фильтруют, фильтрат испаряют и остаток хранят при 4 °C.

Реакция 2. 2-Амино-6-хлорпурин (Сигма-Кемикл Комплэни, 0,8 г, 4,7 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль) суспендируют в 25 мл калийфосфатного буфера (10 mM, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (4000 ME) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (6500 ME) и суспензию перемешивают при 37 °C. На 10-й день реакционную смесь разбавляют до 100 мл калийфосфатным буфером (5 mM, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия, с добавлением тимидин-фосфорилазы (2640 ME) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (4360 ME). На 53-й день реакционную смесь фильтруют, фильтрат испаряют и остаток хранят при 4 °C. Остатки от реакций 1 и 2 суспендируют в воде и объединяют. Суспензию нагревают и фильтруют. Содержащийся в фильтрате продукт очищают хроматографией на колонке (7,5x90 см) Биогеля Р-2 (Био-Ред) с применением в качестве растворителя смеси н-пропанол-вода (3:7), затем хроматографией на колонке (5x90 см) Сефадекса G-10 (Фармация ЛКВ) с применением в качестве растворителя смеси н-пропанол-вода (3:7). Содержащие только продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток суспендируют и лиофилизацией получают заглавное соединение (партия 1). Фракции, содержащие продукт плюс примеси, элюирующиеся с колонки Сефадекса G-10, объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в смеси вода-MeCN (49:1) и продукт подвергают дальнейшей очистке хроматографией с обращением фаз на C18 окиси кремния (хай-хром Преп-40-ODS, Регис Кемикл Ко), с применением в качестве растворителя смеси вода-MeCN (49: 1). Содержание продукт фракции объединяют и для удаления остатков окиси кремния фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм. После удаления растворителя в вакууме остаток растворяют в воде и фильтруют через микропористый мембранный фильтр (0,22 Миллипор GS). Лиофилизацией фильтрата получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,5 гидрата (партия 2).

Данные для партии 1.

Т. пл. 212 °C (частичное плавление при 205 °C) УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н HCl 309 (6), 2,47 (5,6), pH 7, 307,5 (6,3), 247 (5,8), 0,1 н NaOH 307 (6,4) 247 (5,3).

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>CHF<sub>5</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено: C 39,55; H 3,65; N 23,06; Cl 11,67; F 6,26.

Найдено: C 39,69; H 3,82; N 22,84; Cl 11,64; F 6,14.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,37 (с,

1H, H-8), 7,07 (уш. с. 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 6,12 (дв. д. H-1', IF,1'= 16,6 Гц, I 2 Гц), 5,72 (д, 1H, 3'-OH, I 6,4 Гц), 5,34 (дв.д. д, 1H, H-2', IF,2' 52,9 Гц, I1',2' 2 Гц, I2', 3' 4,2 Гц), 5,19 (т, 1H, 5'-OH, I 5,3 Гц), 4,42 (м, 1H, H-3), 3,96 (м, 1H, H-4), 3,76 (м, 1H, H  $\alpha$ -5'), 3,61 (м, 16, H $\beta$ -5').

Данные для партии 2.

Т.пл.215 °C.

УФ  $\lambda_{\max}$  нм: 0,1 н HCl 309,5 246,5; pH 7

307,5, 247; 0,1 н. NaOH 307,5. 247.

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0,5H<sub>2</sub>O

Вычислено: C 38,41; H 3,97; N 22,40; Cl 11,34; F 6,08.

Найдено: C 38,73; H 3,79; N 22,14; Cl 11,16; F 6,10.

<sup>1</sup>H-ЯМР (80 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,36 (с, 1H, H-8), 7,03 (уш.с. 2H. 2-NH<sub>2</sub>), 6,13 (дв.д. 1H, H-1',IF, 1' 16,8 Гц, I 3,2 Гц), 5,68 (м, 1, 5H, 0,5 (H-2') и 3'-OH), 5,15 (м, 1,5H, 0,5 (H-2') и 5'-OH), 4,35 (м, 1H, H-3'), 3,9 (м, 1H, H-4'), 3,72 (м, 2H, H  $\alpha$ -5' и H $\beta$  5').

П р и м е р 16.

2-Амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β

-D-рибофуранозил)-6-метиламино-9H-пурин.

2-Амино-6-метиламинопурин

(I.A.Mantgomery, L.B.Holum, I.A.C.S. 80, 404, 1958, 0,51 г, 3.1 ммоль) и

1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-фуранозил)урацил (0,52 г, 2,1 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964) суспендируют в

50 мл калийфосфатного буфера (5 mM, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (4000 ME) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (14000 ME) (Т. А.Krenitsky и др. Biochemistry, 20, 3615, 1081 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при

37 °C. На 6-й день реакционную смесь разбавляют до 250 мл калийфосфатным буфером (5 mM, pH 7), содержащим 0,04% азида натрия, с добавлением 0,49 г 2-амино-6-метиламинопурина,

тимидин-фосфорилазы (4000 ME) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (14000 ME). На 14-й день реакционную смесь испаряют, остаток суспендируют в смеси метанол-вода и суспензию фильтруют.

Фильтрат испаряют, остаток растворяют в воде и переносят в колонку (2,5x13 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (1: 1). После удаления

растворителя в вакууме остаток растворяют в воде и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Лиофилизацией фильтрата получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 172 °C.

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\Sigma \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 292,5 (11,5), 255 (12,1); pH 7 279,5 (13,4), 263 (sh); 0,1 н. NaOH 280 (13,7), 263 (sh).

Анализ для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0,5H<sub>2</sub>O

Вычислено: C 43,00; H 5,25; N 27,35; F 6,18.

Найдено: C 42,99; H 5,28; N 27,33; F 6,16.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,92 (с, 1H, H-8), 7,28 (уш.с. 1H, 6-NH), 6,13 (дв.д. 1H, H-1',IF,1' 16,3 Гц, I 3,3 Гц), 5,91 (уш.с. 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 5,64 (дб 1H, 3'-OH, I 5,8

Гц), 5,29 (дв.дв.д, 1Н, Н-2', 1F,2' 53 Гц, 11',2' 3,3 Гц, 1,2',3' 4,4 Гц), 5,27 (т, 1Н, 5'-ОН, 1 5,5 Гц), 4,37 (м, 1Н, Н-3'), 3,92 (м, 1Н, Н-4'), 3,72 (м, 1Н, Н $\alpha$  -5'), 3,6 (м, 1Н, Н  $\beta$ -5'), 2,86 (уш.с. 3Н, N-CH<sub>3</sub>).

П р и м е р 17.  
9-(2-Дезокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)гипоксантин.

6-Амино-9-(2-дезоксидеозид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурин 0,29 г, 1 ммоль, получение см. пример 8) растворяют в 100 мл воды, добавляют аденозин-дезаминазу кишечника теленка (4 МЕ, Берингер Маннхайм) и раствор инкубируют 24 ч при 37 °С. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в смеси воды с н-пропанолом (7:3) и хроматографируют на колонке (5х90 см) Сефадекса С-10 (Фармация ЛКВ) с применением в качестве растворителя смеси воды с н-пропанолом (7: 3). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде гидрата, т.пл. 175°С (частичное плавление при 125°С).

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 249 (11,8), pH 7, 248,5 (12):0,1 н. NaOH 253 (13).

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O.

Вычислено: С 41,67; Н 4,55; N 19,44; F 6,59.

Найдено: С 41,72; Н 4,58; N 19,46; F 6,37.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,33 и 8,09 (2с, 2Н, Н-8 и Н-2), 6,21 (дв. д. 1Н, Н-1, 1F1' 16,8 Гц, 1 2,4 Гц), 5,75 (уш.с. 1Н, 3'-ОН), 5,36 (дв.дв.д, 1Н, Н-2', 1F-, 2' 52,7 Гц, 11', 2' 2,4 Гц, 11',3' 4,4 Гц), 5,2 (уш.с. 1Н, 5'ОН), 4,43 (кажущийся дв.м. 1Н, Н-3', 1F,3' 18,9 Гц), 3,97 (м, 1Н, Н-4'), 3,75 (м, 1Н, Н $\alpha$  -5'), 5,59 (м, 1Н, Н $\beta$  -5').

П р и м е р 18.  
2-Амино-9-(2-дезоксидеозид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-пропокси-9Н-пурин.

2-Амино-6-пропоксипурин (0,3 г, 1,6 ммоль), который может быть синтезирован по методике R.W.Balsiger, I.A. Montgomery (J.Org.Chem. 25, 1573, 1960) и 1-(2-дезоксидеозид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,52 г, 2,1 ммоль), который может быть получен по методике I.G.Soo и olo и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 50 мл калийфосфатного буфера (2мМ, pH 7) содержащего 0,04 (масс. /об) азида натрия. Добавлением КОН устанавливают pH суспензии 7 и затем добавляют тимидин-фосфорилазу (4000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (14000 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 30, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и реакционную смесь перемешивают при 37°С. На 6-й день реакционную смесь разбавляют до 250 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, pH 7), содержащем 0,04% (мас./об.), с добавлением тимидин-фосфорилазы (4000 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (14000 МЕ). На 14-й день растворитель удаляют в вакууме, остаток суспендируют в водном метаноле и суспензию фильтруют. Фильтрат испаряют, остаток растворяют в горячей воде и переносят на колонку (2,5х13 см) с анионообменной смолой (Био-Ред, AGIX2, гидроксидная форма). После

промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (1: 1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,9 гидрата, т.пл. 93°С (частичное плавление при 65°С).

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 989 (9,05), 245 (7,37), pH 7 280 (9,28), 248 (9,82); 0,1 н. NaOH 280,5 (9,67), 249,5 (9,55).

Анализ для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 0,9H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 45,69; Н 5,78; N 20,49; F 5,56.

Найдено: С 45,75; Н 5,61; N 20,51; F 5,6.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (200 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,09 (с, 1Н, Н-8), 6,49 (уш.с. 2Н, 2-NH<sub>2</sub>), 6,08 (дв.д, 1Н, Н-1, 1F,1' 16,4 Гц, 1 2,7 Гц), 5,65 (д, 1Н, 3'-ОН, 1 6 Гц), 5,42 (кажущийся т, 0,5 Н, 0,5 (Н-2'); 1 3,5 Гц), 5,14 (м, 1,5 Н, 0,5 (Н-2') и 5'-ОН), 4,36 (м, 3Н, Н-3' и 6-ОСН<sub>2</sub>), 3,92 (м, 1Н, Н-4'), 3,69 (м, 1Н, Н $\alpha$  -5'), 3,6 (м, 1Н, Н $\beta$  -5'), 1,75 (кажущийся секстет, 2Н, СН<sub>2</sub>, 1 7,1 Гц), 0,95 (т. 3Н, СН<sub>3</sub>, 1 7,4 Гц).

П р и м е р 19.  
2-Амино-9-(2-дезоксидеозид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-йод-9Н-пурин.

2-Амино-6-йодопурин (0,8 г, 3,1 ммоль), который может быть получен по методике R.T.Koda и др. (J.Pharm.Sci. 57, 2056, 1968) и

1-(2-дезоксидеозид-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,39 г, 1,6 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem.29, 558, 1964), суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Добавлением КОН в суспензии устанавливают pH 7, после чего добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (3250 МЕ) (Т. А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37°С. На 12-й день добавлением уксусной кислоты устанавливают pH 6,8 и добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (3250 МЕ). На 26-й день реакционную смесь разбавляют до 500 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия, с добавлением тимидин-фосфорилазы (2000 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (3250 МЕ). На 40-й день реакционную смесь фильтруют, фильтрат испаряют, остаток суспендируют в смеси воды с н-пропанолом (7: 3) и фильтруют. Фильтрат испаряют, остаток суспендируют в метаноле и затем фильтруют. Содержащийся в фильтрате продукт очищают хроматографией на колонке (5х90 см) Биогеля Р-2 (Био-Ред) с применением в качестве растворителя смеси воды с н-пропанолом (7:3), затем хроматографированием на колонке (5х90 см) Сефадекса G-10 (Фармация ЛКВ) с применением в качестве растворителя смеси воды с н-пропанолом (7:3). После удаления растворителя в вакууме остаток суспендируют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,6 гидрата, т.пл. 135°С



(частичное плавление при 108-110°C).

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 318 (7,94); pH 7 315 (8,3), 0,1 н. NaOH 315 (8,36).

Анализ для  $C_{10}H_{11}FN_5O_3 \cdot 0,6H_2O$ .

Вычислено: С 29,59; Н 3,03; N 17,25; F 4,68; I 31,26.

Найдено: С 29,69; Н 3,06; N 17,22; F 4,44; I 31,47.

$^1H$ -ЯМР (300 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H, H-8), 6,96 (уш.с. 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 6,09 (дв. д. 1H, H-1', IF, 1' 16,7 Гц, I 2,4 Гц), 5,69 (д, 1H, 3'-ОН, I 6,3 Гц), 5,33 (дв.дв.д. 1H, H-2', IF, 2' 52,8 Гц, I 1', 2' 2,4 Гц, I 2', 3' 4,2 Гц), 5,16 (т, 1H, 5'-ОН, I 5,3 Гц), 4,42 (м, 1H, H-3'), 3,95 (м, 1H, H-4'), 3,77 (м, 1H, H  $\alpha$ -5') 3,6 (м, 1H, H $\beta$ -5').

П р и м е р 20.  
9-(2-Дезокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-метиламино-9H-пурин.

6-Метиламинопурин (Сигма Кемикл Компэни, 0,8 г, 5,4 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,39 г, 1,6 ммоль),

который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (2400 ME) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (3900 ME) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37 °С. На 6-й день реакцию смесь разбавляют до 100 мл калий-фосфатным буфером (5 мМ, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия. На 17-й день реакцию смесь фильтруют, фильтрат испаряют, остаток растворяют в воде и переносят в колонку (2,5x7 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). Продукт элюируют водой. Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Лиофилизацией фильтрата получают заглавное соединение, т.пл. 140°C (дает усадку при 65°C, частичное плавление при 110°C).

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 261,5 (16,2), pH 7 265,5 (15); 0,1 н. NaOH 266 (15,3).

Анализ для  $C_{11}H_{14}FN_5O_3$ .

Вычислено: С 46,64; Н 4,98; N 24,72; F 6,71.

Найдено: С 46,48; Н 5,07; N 24,63; F 6,93.

$^1H$ -ЯМР (300 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$ : 8,37 и 8,25 (2с, 2H, H-8 и H-2), 7,86 (уш. с. 1H, 6-NH), 6,24 (дв.д. 1H, H-1', IF, 1'=16,8 Гц, I 3,2 Гц), 5,74 (д. 1H, 3'-ОН, I 6,1 Гц), 5,44 (дв.дв.д. 1H, H-2', IF, 2' 53 Гц, I 1', 2' 3,2 Гц, I 2', 3' 4,4 Гц), 5,28 (т, 1H, 5'-ОН, I 5,6 Гц), 4,49 (м, 1H, H-3'), 3,99 (м, 1H, H-4'), 3,75 (м, 1H, H  $\alpha$ -5'), 3,58 (м, 1H, H $\beta$ -5'), 2,95 (уш.с. 3H, N-CH<sub>3</sub>).

П р и м е р 21.  
9-(2-Дезокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-этокси-9H-пурин.

6-Этоксипурин (Сигма Кемикл Компэни, 0,2 г, 1,2 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,6 ммоль), который может быть

синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Добавлением КОН в суспензии устанавливают pH 7, добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 ME) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 ME) (Т. А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37°C. На 5-й день добавляют дополнительные количества тимидин-фосфорилазы (2000 ME) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (2770 ME). На 9-й день добавляют 0,2 г 6-этоксипурина, добавлением КОН устанавливают pH 7 и добавляют тимидин-фосфорилазу (2000 ME) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (5540 ME). На 28-й день суспензию фильтруют, фильтрат переносят на колонку 2,5 x 8,5 см с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания водой продукт элюируют смесью метанол-вода (3: 7). Содержащие продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 85-87°C (частичное плавление при 60°C).

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 249 (11,4); pH 7, 248 (11,7), 0,1 н. NaOH 249 (12).

Анализ для  $C_{12}H_{15}FN_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ .

Вычислено: С 46,91; Н 5,25; N 18,23; F 6,18.

Найдено: С 46,80; Н 5,23; N 18,21; F 6,65.

$^1H$ -ЯМР (200 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$  8,59 и 8,53 (2с, 2H, H-8 и H-2), 6,31 (дв. д. 1H, H-1', IF, 1' 17 Гц, I 2,5 Гц), 5,7 (д, 1H, 3'-ОН, I 6,3 Гц), 5,43 (дв. дв. д. 1H, H-2', IF, 1' 52,9 Гц, I 1', 2' 2,5 Гц, I 2', 3' 4,4 Гц), 5,12 (т, 1H, 5'-ОН, I 5,4 Гц), 4,59 (к, 2H, 6-OCH<sub>2</sub>, I 7 Гц), 4,51 (м, 1H, H-3'), 3,98 (м, 1H, H-4'), 3,73 (м, 1H, H  $\alpha$ -4'), 3,61 (м, 1H, H $\beta$ -5'), 1,4 (т, 3H, -CH<sub>3</sub>, I 7 Гц).

П р и м е р 22.  
2-Амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-метилтио-9H-пурин.

2-Амино-6-метилтиопурин (Сигма Кемикл Компэни, 0,6 г, 3,3 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,3 г, 1,2 ммоль),

который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 200 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (4000 ME) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (6500 ME) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37 °С. На 14-й день реакцию смесь разбавляют до 400 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия, с добавлением тимидин-фосфорилазы (8000 ME) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (6500 ME). На 25-й день добавлением КОН в реакционной смеси устанавливают pH 6,9. На 39-й день реакцию смесь отфильтровывают, фильтрат переносят на

колонку (2,5x13 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма) и продукт элюируют смесью метанол-вода (3:7). После удаления растворителя в вакууме остаток суспендируют в воде и лиофилизацией получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 85-87°C.

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 327 (11,6), 250 (11,2), 263 (sh). pH 7, 311 (12,8), 257 (sh), 246 (15,1), 0,1 н. NaOH 311 (13,3), 257 (sh), 246 (14,8).

Анализ для  $C_{11}H_{14}FN_5O_3S \cdot 0,5H_2O$

Вычислено: С 40,74; Н 4,66; N 21,59; F 5,80; S 9,89.

Найдено: С 40,79; Н 4,66; N 21,55; F 5,89; S 9,84.

$^1H$ -ЯМР (80 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$ : 8,17 (с, 1H, H-8), 6,57 (уш.с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 6,14 (дв.д. 1H, H-1', IF, 1' 16,4 Гц, I 3,2 Гц), 5,64 (м, 1,5 H, 0,5 (H-2') и 3'-OH), 5,11 (м, 1,5 H, 0,5 (H-2') и 5'-OH), 4,4 (м, 1H, H-3'), 3,95 (м, 1H, H-4'), 3,65 (м, 1H, H $\alpha$ -5' и H $\beta$ -5'), 2,58 (с, 3H, 6-CH<sub>3</sub>).

П р и м е р 23. 9-(2-Дезокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-й од-9H-пурин.

6-иодопурин (Сигма Кемикл Компэни, 0,7 г, 2,7 ммоль) и

1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,7 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. (J.Org. Chem. 29, 558, 1964) суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют

тимидин-фосфорилазу (2640 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (4360 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37°C. На 21-й день реакцию смесь разбавляют до 50 мл калийфосфатным буфером (5 мМ, pH 7), содержащим 0,04% (мас./об.), с добавлением тимидин-фосфорилазы (4000 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (3250 МЕ). На 57-й день реакцию смесь отфильтровывают, фильтрат испаряют, остаток растворяют в смеси воды с н-пропанолом (7: 3) и переносят на колонку (7,5x90 см) Биогеля Р-2 (Био-Ред), где в качестве растворителя применяют смесь воды с н-пропанолом (7: 3). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в горячем метаноле, после чего добавляют воду до момента образования осадка. Метанол удаляют в вакууме и после выдерживания в течение ночи суспензию отфильтровывают. В фильтровальном пироге содержится основная масса продукта. Фильтрат испаряют и вышеприведенную процедуру повторяют с целью осаждения остатков продукта. Фильтровальные пироги объединяют и суспендируют в воде. Лиофилизацией получают заглавное соединение, т.пл. 198-200°C (разл.).

УФ  $\lambda_{\max}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): 0,1 н. HCl 275 (11,1), 257 (sh), pH 7 275 (11,1), 258 (sh), 0,1 н. NaOH 276 (9,98), 257 (sh), 303 (sh).

Анализ для  $C_{10}H_{10}FIN_4O_3$ .

Вычислено: С 31,6; Н 2,65; N 14,74; F 5,00; I 33,39.

Найдено: С 31,7; Н 2,7; N 14,69; F 4,96; I 33,48.

$^1H$ -ЯМР (80 мГц,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$ : 8,87 и 8,66 (2с, 2H, H-8 и H-2), 6,53 (дв.д. 1H, H-1', IF, 1' 17 Гц, I 2 Гц), 5,76 (м, 1,5 H, 0,5 (H-2') и 3'-OH), 5,14 (м, 1, 5H, 0,5 (H-2') и 5'-OH), 4-51 (м, 1H, H-3'), 3,99 (м, 1H, H-4'), 43,7 (м, 2H, H $\alpha$ -5' и H $\beta$ -5').

П р и м е р 24. Получение 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-5-O-L-валинил- $\beta$ -D-рибофуранозил) аденина и его дихлоргидрата.

К раствору

9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)аденина (500 мг, 1,86 ммоль), ФМОК-L-валина (820 мг, 1,3 экв) и ДМАП (10 мг) в сухом ДМФА (14 мл) при 0°C и перемешивании прибавляют раствор дициклогексилкарбодимида (ДЦК, 520 мг, 1,35 экв) в  $CH_2Cl_2$  (2 мл). Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, перемешивают 90 мин и затем испаряют в вакууме. После совместного испарения с этанолом остаток переносят в смесь  $CHCl_3$ -MeOH (9:1) и отфильтровывают. Фильтрат испаряют и остаток подвергают вытеснительной хроматографии на  $SiO_2$  с элюированием градиентом  $E^+OH^-$  в  $CHCl_3$  (5-10%).

Элюирующая первая фракция представляет собой 3',5'-бисэфир (230 мг) с некоторой примесью дициклогексилмочевины. Второй фракцией является 3'-моноэфир и третья фракция содержит 5'-моноэфир (190 мг).

5'-ФМОК защищенный валонат затем обрабатывают в течение 5 минут при комнатной температуре раствором пиперидина (1 мл) в ДМФА (4 мл), испаряют в вакууме, растворяют в воде (25 мл) и промывают  $CHCl_3$  (30 мл). После испарения воды получают бесцветную смолу, которую переносят в водную уксусную кислоту, испаряют и после совместного испарения с этанолом и эфиром получают 5-O-валинат в виде гигроскопичного аморфного вещества (100 мг) т.пл. (разлагается выше 150°C).

Анализ для  $C_{15}H_{21}FN_6O_4 \cdot 1,5CH_3CO_2Hx \cdot 1,5H_2O$

Вычислено: С 44,53; Н 6,23; N 17,32.

Найдено: С 44,38; Н 6,32; N 16,94.

Дихлоргидрат получают растворением 5'-O-валината в изопропанолу с последующим добавлением изопропанола, предварительно насыщенного газообразным хлористым водородом, и затем испарением растворителя. Белое вещество переносят в MeOH и осаждают при 0°C эфиром. Фильтрованием получают дихлоргидрат, т.пл. 210-213°C.

Анализ для  $C_{15}H_{21}FN_6O_4 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$

Вычислено: С 40,00; Н 5,37; N 18,67.

Найдено: С 40,26; Н 5,19; N 18,74.

П р и м е р 25. Дихлоргидрат-2-амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-9H-пурина.

К раствору

2-амино-9-(2-дезоксидеокси-  $\beta$ -D-рибофуранозил)-9H-пурина (300 мг, 1,11 ммоль) в MeOH (20 мл) прибавляют изопропанол (2,5 мл), предварительно насыщенный газообразным хлористым водородом (HCl). Затем

добавляют ацетон (15 мл) и раствор испаряют при комнатной температуре в вакууме почти досуха. Ополаскиванием этилацетатом (15 мл) получают белое вещество, которое отфильтровывают и промывают эфиром, т.пл. 160-163°C.

Анализ для  $C_{10}H_{12}FN_5O_3 \cdot 2HCl$ .

Вычислено: С 35,01; Н 4,12; N 20,42; F 5,55.

Найдено: С 34,79; Н 4,23; N 20,32; F 5,66.

Пример 26. Дихлоргидрат 2,6-диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурина.

К раствору 2,6-диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурина (300 мг, 1,06 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют изопропанол (2 мл), предварительно насыщенный газообразным HCl. Затем раствор испаряют до небольшого объема (5 мл) и добавляют E+OH (15 мл) с осаждением дихлоргидрата в виде белого вещества с т.пл. 165-168°C (разл.).

Анализ для  $C_{10}H_{13}FN_6O_3 \cdot 2HCl$ .

Вычислено: С 33,62; Н 4,23; N 23,53; F 5,32.

Найдено: С 33,54; Н 4,24; N 22,98; F 5,33.

Пример 27. Натриевая соль 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанина.

К 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанину (50 мг, 0,175 ммоль) добавляют раствор NaOH (7 мг) в воде (2 мл) и смесь осторожно нагревают до образования прозрачного раствора. Последующий лиофилизацией раствора получают заглавное соединение в виде белого вещества с т.пл. 185-190°C (разл.).

Анализ для  $C_{10}H_{11}FN_5O_4Na \cdot 1,75H_2O$ .

Вычислено: С 35,45; Н 4,31; N 20,67.

Найдено: С 35,59; Н 4,33; N 20,64.

Пример 28. Хлоргидрат 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанина.

К раствору 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)гуанина (300 мг, 1,05 ммоль) в MeOH (200 мл) прибавляют раствор изопропанола (2 мл), предварительно насыщенного газообразным HCl, с последующим добавлением ацетона (50 мл). Раствор испаряют до небольшого объема (30 мл), добавляют ацетон (150 мл) и смесь вновь уменьшают до небольшого объема. Операцию повторяют до конечного объема 10 мл, в котором добавляют E+OH (20 мл) и затем E+OAc (40 мл). При стоянии осаждается продукт в виде белого вещества, т.пл. 192-193°C (разл.).

Анализ для  $C_{10}H_{12}FN_5O_4HCl \cdot 0,4H_2O$

Вычислено: С 36,51; Н 4,23; N 21,29; Cl 10,77.

Найдено: С 36,50; Н 4,54; N 21,36; Cl 10,90.

Пример 29. Хлоргидрат 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденина.

К раствору 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденина (500 мг, 1,86 ммоль) в MeOH (40 мл) и воде (10 мл) прибавляют раствор изопропанола (15 мл), предварительно насыщенного газообразным HCl. Раствор испаряют при комнатной температуре в

вакууме и после ополаскивания E+OH (25 мл) получают заглавное соединение в виде белого вещества с т.пл. 205-210°C (разл.).

Анализ для  $C_{10}H_{12}FN_5O_3 \cdot HCl$ .

Вычислено: С 39,29; Н 4,29; N 22,91; Cl 11,60.

Найдено: С 39,36; Н 4,34; N 22,89; Cl 11,52.

Пример 30. 9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфат.

9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин (пример 8, 0,47 г, 1,7 ммоль) растворяют в 7 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона и после охлаждения раствора в бане метанола со льдом до -8°C при интенсивном перемешивании прибавляют 0,64 мл хлорокиси фосфора (7 ммоль). Спустя 3 мин реакцию прекращают добавлением 10 мл холодной воды. Полученную реакционную смесь выдерживают 15 мин на льду и затем нейтрализуют до pH 8 добавлением гидроокиси аммония.

Разделение продуктов осуществляют с помощью анионообменной хроматографии на ДЭАЭ-Сефадексе А-25. Реакционную смесь разбавляют до 600 мл водой и переносят на хроматографическую колонку, заполненную примерно 80 мл ДЭАЭ-Сефадекса А-25, предварительно уравновешенного 50 мМ бикарбоната аммония. С целью удаления неорганического фосфата колонку промывают 2,5 л 50 мМ бикарбонатом аммония. Нуклеотиды элюируют 2 л линейного градиента бикарбоната аммония (50-500 мМ). Первый элюируется

9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфат, затем 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-3,5-биофосфат. Содержащие каждый нуклеотид фракции объединяют и сушат в вакууме с удалением воды и бикарбоната аммония.

По вышеприведенной схеме получают аммониевую соль 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфата, но фармакологически желательна натриевая соль. Обмен аммониевой соли на натриевую соль осуществляют на анионообменной смоле Дауэкс 50.

9-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфат (1,3 ммоль) в 10 мл воды переносят в колонку, заполненную примерно 10 мл Био-Ред AG50W-X8 (натриевая форма), предварительно уравновешенной водой. Фракции, содержащие

9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфат, объединяют и после лиофилизации получают 0,49 г (1,2 ммоль, выход 72%) продукта.

$^1H$ -ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8 (с, 1H, H<sub>2</sub>), 7,07 (с, 1H, H<sub>8</sub>), 5,7 и 5,9 (дв.д. 1,6, H<sub>1'</sub>, расщеплен H<sub>2'</sub>,F), 4,8 и 5 (дв.д. 1H, H<sub>2'</sub>, расщеплен H<sub>1'</sub>,F), 4,1 (м, 1H, H<sub>3'</sub>), 3,9 (м, 1H, H<sub>4'</sub>), 3,6 (2H, м, H<sub>5'</sub>).

$^1H$ -ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 8,5 (с, 1H, H<sub>2</sub>), 8,2 (с, 1H, H<sub>8</sub>), 6,3 и 6,5 (д, 1H, H<sub>1'</sub>, расщеплен H<sub>2'</sub>,F), 5,3 и 5,6 (д, 1H, H<sub>2'</sub>, расщеплен H<sub>1'</sub>,F), 4,7 (м, 1H, H<sub>3'</sub>), 4,4 (м, 1H, H<sub>4'</sub>), 4,1 (м, 2H, H<sub>5'</sub>).

$^{31}P$ -ЯМР (D<sub>2</sub>O): 1,46 (с)

УФ-спектр: в 0,1 М HCl  $\epsilon$   $\lambda_{\max}$  при 256 нм, в 400 мМ фосфата аммония (pH 5,5)  $\lambda_{\max}$  при 259 нм, в 0,1 М NaOH  $\lambda_{\max}$  при 259 нм. Масс-спектр дает два основных пика при молекулярных ионных фрагментах массой 270 и 136, соответствующих соответственно 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденину.

Полное расщепление нуклеозида наблюдается после инкубирования с 5-нуклеотидазой (Сигма).

Отношение основание:фосфат 1:1,03. Концентрацию всего фосфата определяют по методике V.N.Ames в "Методах ферментологии", т.8, с.115-118, 1966. Концентрацию нуклеозида определяют по коэффициенту экстинкции в УФ-спектре нуклеозида.

Полное расщепление нуклеозида наблюдается после инкубирования с 5-нуклеотидазой (Сигма).

Отношение основание:фосфат 1:1,03. Концентрацию всего фосфата определяют по методике V.N.Ames в "Методах ферментологии", т.8, с.115-118, 1966. Концентрацию нуклеозида определяют по коэффициенту экстинкции в УФ-спектре нуклеозида.

П р и м е р 31. 9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфат (ФМАФ).

9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденин (пример 8, 1,2 мг, 4,3 мкмоль), 22 мкмоль п-нитрофенилфосфата (1 М раствор, доведенный до pH 5,4 добавлением уксусной кислоты) и 0,05 мл нуклеозид-фосфотрансферазы из *Serratia marcescens*/A. Fyfe и др. I.Biol.Chem. 253, 8721-8727 (1978) и патент США N 4136175, январь 23, 1979), смешивают с водой до конечного объема 0,22 мл. Инкубирование ведут около суток при 37°C. Реакционную смесь полностью наносят в виде пятен на пластинку целлюлозы для препаративной тонкослойной хроматографии и проявляют смесью н-пропанол-15 М NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O (6:3:1). После высушивания пластинки содержащие нуклеотид площади соскребают и нуклеотид элюируют с целлюлозы водой.

9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфат получен с выходом 25% (1,1 мкмоль). УФ-спектр: в воде  $\lambda_{\max}$  при 257 нм.

Данное соединение полностью расщепляется щелочной фосфатазой и 5'-нуклеотидазой с образованием 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденина.

Отношение основание фосфат 1:8, что указывает на загрязнение неорганическим фосфатом.

П р и м е р 32. 9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозид)аденин-3,5-биофосфат получен в виде аммониевой соли после испарения фракций из ионообменной колонки (см.пример 30) (0,35 ммоль, выход 20%).

Соединение охарактеризовано распределением пятен, наблюдаемых на ТСХ пластинках после инкубирования с нуклеазой P1(Берингер Маннхайм), щелочной фосфатазой (Берингер Маннхайм),

3-нуклеотидазой (Сигма) и 5'-нуклеотидазой, щелочная фосфатаза полностью расщепляет 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденин-3', 5'-бисфосфат до соответствующего нуклеотида: нуклеаза P1 и 3-нуклеотидаза расщепляет его до 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)аденин-5'-монофосфата, 5'-нуклеотидаза не расщепляют это соединение. Полученные результаты согласуются с тем, что известно для указанных ферментов и для других известных аналогов нуклеозид-фосфатов. УФ-спектр: в 400 мМ фосфате аммония (pH 5,5)  $\lambda_{\max}$  при 259 нм.

П р и м е р 33. 9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-монофосфат.

9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин (пример 7, 0,9 мг 2,9 мкмоль), 15 мкмоль п-нитрофенилфосфата (1 М раствор, доведенный до pH 5,4 добавлением уксусной кислоты) и 0,04 мл нуклеозид-фосфотрансферазы из *Serratia marcescens*/A. Fyde и др. J.Biol.Chem. 253, 8721-8727 (1978) и патент США (4136175, январь 23, 1979) смешивают с водой до конечного объема 0,15 мл. Инкубирование ведут при 37°C около суток. Реакционную смесь полностью переносят в виде пятна на пластину из целлюлозы для препаративной тонкослойной хроматографии и затем проявляют смесью н-пропанол-15 М NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O (6:3: 1). После высушивания пластинки содержащие нуклеотид площади соскребают и затем нуклеотид элюируют с целлюлозы водой.

9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-монофосфат получен с выходом 11% (0,33 мкмоль). УФ-спектр: в воде  $\lambda_{\max}$  при 248 нм, плечо 267 нм.

Полученное соединение полностью расщепляется щелочной фосфатазой и 5'-нуклеотидазой с образованием нуклеозида-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанина.

Отношение основание фосфат 1:30, что указывает на загрязнение неорганическим фосфатом.

П р и м е р 34. 9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-монофосфат (ФГМФ).

9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин (0,0158 г 5,2x10<sup>-5</sup> моля) растворяют в 0,2 мл триэтилфосфата и охлаждают до -8°C. При перемешивании одной порцией прибавляют хлорокись фосфора (0,015 мл, 1,6 x 10<sup>-4</sup> моля) и реакционный сосуд обертывают алюминиевой фольгой для защиты реагентов от действия света. Температуру оставляют повышаться до 0 °C и перемешивают 4 ч. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением льда и затем добавлением 1 н. NaOH устанавливают pH 7. Полученный водный раствор экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (2x2 мл). Значение pH в водном растворе вновь устанавливают равным 7,5.

Полученное соединение очищают хроматографией на ДЭАЭ-Сефадексе аналогично примеру 30, но с градиентом бикарбоната аммония 50-600 мМ. Выход

диаммониевой соли 40% (9 мг, 0,02 ммоль).

УФ-спектр: в 0,1 М HCl  $\lambda_{\max}$  при 254 нм, плечо при 275 нм.

Данное соединение полностью расщепляется щелочной фосфатазой и 5'-нуклеотидазой с образованием нуклеозида-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанина.

Отношение основание фосфат 1:0,9.

**П р и м е р 35.**  
9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-трифосфат (ФГТФ).

Трифосфат синтезируют ферментивно из 5'-монофосфата. Пять мг (13 мкмоль) 2'-ФГМФ примера 34 инкубируют при 37°C в конечном объеме 2 мл со следующими компонентами (конечная концентрация): 10 мМ аденозин-трифосфата, 50 мМ калий PIPES (pH 6,8), 10 мМ MoCl<sub>2</sub>, 12,5 мМ фосфоенолпирувата, 4 МЕ/мл нуклеозид-дифосфаткиназы (Берингер Маннхайм), 0,77 МЕ/мл гуанилаткиназы (Берингер Маннхайм) и 20 МЕ/мл пируват-киназы (Берингер Маннхайм). Аналитической ионообменной ВЭЖХ обнаруживается небольшое количество 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-дифосфата (ФГДФ), но преобладающим продуктом является 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-трифосфат, который выделяют с помощью препаративной ионообменной ВЭЖХ на колонке Ватман Партисил SAX Магнум 9 с элюированием градиентом (10 мМ 1 М) фосфата калия, pH 3,5. Содержащие 2'-ФГТФ подвергают дополнительной очистке на ДЭАЭ-Сефадексе по методике примера 30. После высушивания фракций получено 7 мг 2'-ФГТФ в виде диаммониевой соли (80% 10 мкмоль).

УФ-спектр: в 0,1 М HCl  $\lambda_{\max}$  при 254 нм, плечо при 275 нм, в 0,1 М NaOH  $\lambda_{\max}$  при 255-262 нм.

Отношение основание фосфат 1:2,5.

**П р и м е р 36.**  
9-(2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-трифосфат.

Пятьдесят мг (120 мкмоль) 2'-ФГМФ, полученного аналогично примеру 34, инкубируют при 37°C в конечном объеме 20 мл со следующими компонентами (конечная концентрация) 10 мМ аденозинтрифосфата, 50 мМ калий (PIPES) (pH 6,8), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 12,5 мМ фосфоенолпирувата, 4 МЕ/мл нуклеозиддифосфат-киназы (Берингер Маннхайм), 0,77 МЕ/мл гуанилат-киназы (Берингер Маннхайм) и 20 МЕ/мл пируват-киназы (Берингер Маннхайм). Аналитической ионообменной ВЭЖХ обнаруживаются небольшие количества 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-дифосфат, но преобладающим продуктом является 9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)гуанин-5'-трифосфат, который выделяют с помощью препаративной ионообменной ВЭЖХ на колонке Ватман Партисил SAX Магнум 9 с элюированием градиентом (10 мМ 1М) фосфата калия, pH 3,5. Содержащие 2'-ФГТФ фракции подвергают по методике примера 30 дополнительной очистке на

ДЭАЭ-Сефадексе. После высушивания фракций получено 50 мг 2'-ФГТФ, в виде диаммониевой соли, но с примесью аденозиндифосфата, 2'-ФГДФ и аленозинтрифосфата. Проведена повторная очистка с помощью препаративной ВЭЖХ и затем на ДЭАЭ-Сефадексе. Получена триаммониевая соль (36 мг, 63 мкмоль, выход 50%). УФ-спектр: в 0,1 М HCl  $\lambda_{\max}$  при 254 нм, плечо при 275 нм.

Отношение основание фосфат 1:2,9.

**П р и м е р 37.**  
2,6-Диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-3,5-ди-0-пивалоил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурин и 2,6-диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-5-0-пивалоил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурин.

К раствору

2,6-диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурина (100 мг, 0,35 ммоль) в ДМФА (3 мл) и E+<sub>3</sub>N (3 мл) добавляют триметилуксусный ангидрид (78 мкл) и раствор перемешивают около суток при комнатной температуре. Прибавляют дополнительные 80 мкл триметилуксусного ангидрида и перемешивание продолжают еще 3 дня. Затем смесь нейтрализуют MeOH, испаряют в вакууме и подвергают вытеснительной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с элюированием смесями CHCl<sub>3</sub>-MeOH (30:1), (20:1), (10:1), (6:1), (4:1) и наконец (3:1). В результате получают бисэфир (74 мг) в виде полутвердого вещества после ополаскивания эфиром, т. пл. 143-145 °C (разл.). Масс-спектр высокого разрешения (E.I): найдено для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 368,1612, вычислено 368, 1608.

Отбором и испарением соответствующих фракций получают также и моно-5'-пивалат (16 мг), т. пл. 123-125°C. Масс-спектр высокого разрешения (E.I): найдено для C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 452,2181, вычислено 452,2183.

**П р и м е р 38.**

2-Амино-6-бензиламино-9-(2'-дезоксидеокси-2'-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурин.  
2-Амино-6-бензиламинопурин (0,2 г, 0,83 ммоль) и

1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,244 г, 1 ммоль) смешивают с 10 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 6,8), тимидин-фосфорилазой (8200 единиц) и фосфорилазой пуриновых нуклеозидов (7850 единиц) Krenitsky и др. Biochemistry, 20, 3616, 1981 и патент США N 4381344) и смесь перемешивают 40 ч при 45°C. Выделение продукта осуществляют добавлением метанола (15 мл), удалением твердых веществ фильтрованием и испарением метанола в присутствии 10 мл силикагеля. Сухой гель наносят на верхнюю часть колонки (5x23 см) с окисью кремния и продукт элюируют смесью хлороформ метанол (99:1). Фракции, содержащие только продукт, объединяют и после удаления растворителя в вакууме получают 0,087 г 2-амино-6-бензиламино-9-(2'-дезоксидеокси-2'-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 мГц)  $\delta$ : 7,95 (с, 1H, H8), 7,85 (уш.полоса, 1H, NH), 7,2-7,5 (м, 5H, фенил), 6,04 (дв.д. H<sup>1'</sup>, I, I<sup>1'</sup> 16,4 Гц, I 3,1 Гц) 5,93 (уш.полоса, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,64 (д, 1H, OH, I 5,9 Гц), 5,44, 5,17 (дв.т. 1H, H2'), 5,26 (т, 1H, OH-5'), 5,64 (уш. полоса, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,38 (м, 1H, H3'), 3,9 (уш.полоса,

1H, H4'), 3,5-3,75 (м, 2H, H5').

Восстановление полученного соединения может быть осуществлено по методике Vodu Vigneaud O.K. Behrens J.Biol.Chem. 117, 27 (1937).

П р и м е р 39.  
2-Амино-6-бензилтио-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин.

2-Амино-6-бензилпурин (Сигма Кемикл Компзни, 0,8 г 3,1 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β

-D-рибофуранозил)урацил (0,4 г, 1,7 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. J.Org.Chem. 29, 558, 1964) суспендируют в 20 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (2640 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (4360 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344) и суспензию перемешивают при 37 °С. На 21-й день реакцию смесь разбавляют до 150 мл калийфосфатным буфером 5 мМ, рН 7) содержащим 0,04% (мас./об.) азида калия, с добавлением тимидин-фосфорилазы (4000 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (6500 МЕ). На 43-й день реакцию смесь разбавляют до 250 мл водой с добавлением тимидин-фосфорилазы 2000 МЕ) и фосфорилазы пуриновых нуклеозидов (3250 МЕ). На 69-й день добавлением КОН в реакционной смеси устанавливают рН 7,1. На 77-й день реакцию смесь испаряют. Остаток растворяют в горячем водном метаноле и переносят в колонку (2,5x7 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма) и продукт элюируют смесью метанол-вода (9:1). Содержащие продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в смеси ацетонитрил-вода 49:1) и переносят в колонку (2,5 x с силикагелем 60 (EM Сайенс). Продукт элюируют смесью ацетонитрил-вода (49:1), содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток суспендируют в воде и лиофилизацией получают 0,201 г заглавного соединения, которое анализируют в виде 0,1 гидрата, т.пл. 180°C.

УФ λ<sub>max</sub> нм (ε x10<sup>-3</sup>): 0,1 н. HCl 322,5 (11,8), 250 (10,6), рН 7,311, 5 (14,2), 247 (14,3) 0,1 н. NaOH 312 (14), 247 (13,5).

Анализ для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S · 0,1H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 51,93; Н 4,66; N 17,81; F 4,83; S 8,15

Найдено: С 51,96; Н 4,66; N 17,86; F 4,68; S 8,15.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 мГц, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (с, 1H, H-8), 7,47 (кажущийся д, 2H, Ar, I 7,6 Гц), 7,28 (м, 3H, Ar), 6,74 (уш.с. 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 6,1 (дв.д. 1H, H-1', IF,1' 16,6 Гц, I 2,4 Гц), 5,68 (д, 1H, 3'-OH, I 6,4 Гц), 5,32 (дв.дв.д. 1H, H-2', IF,2' 53 Гц, I1',2' 2,4 Гц, I2',3' 4,4 Гц), 5,15 (т, 1H, 5'-OH, I 6 Гц). 4,55 (ав.квартет, 2H, 6-SCH<sub>2</sub>, геминальный I -13,7 Гц), 4,41 (м, 1H, H-3'), 3,94 (м, 1H, H-4'), 3,74 (м, 1H, H<sup>α</sup> -5'). 3,58 (м, 1H, H<sup>β</sup> -5').

П р и м е р 40.  
2,6-Диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин.

2,6-Диаминопурин (Пэсифик Кемикл Лабораториз, 2 г 12,7 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β

-D-рибофуранозил)урацил (0,8 г, 3,3 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. J.Org.Chem. 29, 558, 1964) суспендируют в 500 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (41700 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (83300 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344), адсорбированных на ДЭАЭ-целлюлозе (10,5 н, 25 мл) и суспензию встряхивают при 37 °С. Через 24 ч добавляют 2 г 1,6-диаминопурина и температуру повышают до 50 °С. Спустя еще 24 ч реакцию смесь фильтруют, фильтровальный пирог промывают водой, фильтраты объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в горячей воде и добавлением NH<sub>4</sub>OH устанавливают рН 9,4. Полученный раствор переносят в колонку (2,5x13 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (9: 1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают вышеописанным образом. Содержащие продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают 0,89 г заглавного соединения, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 125-127°C.

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0,5H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 40,96; Н 4,81; N 28,66; F 6,48.

Найдено: С 41,03; Н 4,8; N 28,69; F 6,5.

УФ тах нм ( x10<sup>-3</sup>): рН 7 279,5 (9,52), 256 (9,06).

Строение также подтверждено данными <sup>1</sup>H-ЯМР. объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают вышеописанным образом. Содержащие продукт фракции объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде и лиофилизацией получают 0,89 г заглавного соединения, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 125-127°C.

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0,5H<sub>2</sub>O

Вычислено: С 40,96; Н 4,81; N 28,66; F 6,48.

Найдено: С 41,03; Н 4,8; N 28,69; F 6,5.

УФ λ<sub>max</sub> нм (ε x10<sup>-3</sup>): рН 7 279,5 (9,52), 256 (9,06).

Строение также подтверждено данными <sup>1</sup>H-ЯМР.

П р и м е р 41.

2-Амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин.

2-Аминопурин (Пасифик Кэмикл Лабораториз, 3 г, 22,2 ммоль) и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β

-D-рибофуранозил)урацил (0,5 г, 2 ммоль), который может быть синтезирован по методике I. F.Codington и др. J.Org.Chem. 29, 558, 1964), суспендируют в 25 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, рН 7), содержащего 0,04% (мас./об.) азида калия. Затем добавляют тимидин-фосфорилазу (41700 МЕ) и фосфорилазу пуриновых

нуклеозидов (83300 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981 и патент США N 4381344), абсорбированных на 10,5 г ДЭАЭ-целлюлозе (25 мл) и суспензию встряхивают при 37°C. Через 24 ч добавляют 3 г 2,6-диаминопурина и температуру повышают до 50°C. Спустя еще 24 ч реакционную смесь отфильтровывают, фильтровальный пирог промывают водой, фильтраты соединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток суспендируют в воде и фильтруют. Фильтровальный пирог экстрагируют водой (25°C), пока на пироге не остается больше продукта. Фильтраты объединяют, добавлением  $\text{NH}_4\text{OH}$  устанавливают pH 9,4 и полученный раствор переносят в колонку (2,5 x 20 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма). После промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (9:1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в смеси хлороформ-метанол-вода (75:25:4) и переносят в колонку 5x25 см с силикагелем 60. Продукт элюируют смесью хлороформ-метанол-вода (75:25:4). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в горячей воде и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Лиофилизацией фильтрата получают 0,5 г заглавного соединения, которое анализируют в виде 0,5 гидрата, т.пл. 153-155°C.

УФ  $\lambda_{\text{max}}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): pH 7 304 (6,35), 243,5 (5,95)

Анализ для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Вычислено: С 43,17; Н 4,71; N 25,17; F 6,83.

Найдено: С 43,08; Н 4,74; N 25,11; F 6,89

Строение, кроме того, подтверждено данными  $^1\text{H}$ -ЯМР.

П р и м е р 42.

2-Амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-метокси-9Н-пурин.

2-Амино-6-метоксипуридин (2 г, 12 ммоль), который может быть синтезирован по методике R. W. Balsiger, I.A.Montgomery, J.Org.Chem. 20, 1573, 1960), и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)урацил (0,88 г, 3,6 ммоль), который может быть синтезирован по методике I.F.Codington и др. J.Org.Chem. 29, 558, 1964) суспендируют в 250 мл калийфосфатного буфера (5 мМ, pH 7) содержащего 0,04% (мас. /об.) азида калия.

Добавлением КОН в суспензии устанавливают pH 7, после чего добавляют тимидин-фосфорилазу (41700 МЕ) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (83300 МЕ) (Т.А.Krenitsky и др. Biochemistry 20, 3615, 1981, и патент США N 4381344), абсорбированных на 10,5 г ДЭАЭ-целлюлозы (25 мл) и суспензию встряхивают при 37°C. Через 24 ч добавляют 1 г 2-амино-6-метоксипурина и 250 мл вышеуказанного буфера и температуру повышают до 50°C. Спустя еще 24 ч реакционную смесь фильтруют, фильтровальный пирог промывают водой, фильтраты соединяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в

теплой воде и добавлением  $\text{NH}_4\text{OH}$  устанавливают pH 9,4. Полученный раствор переносят в колонку 2,5 x 15 см) с анионообменной смолой (Био-Ред AGIX2, гидроксидная форма) и после промывания колонки водой продукт элюируют смесью метанол-вода (9:1). Содержащие продукт фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в теплой воде и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм из нейлона. Лиофилизацией фильтрата получают заглавное соединение, которое анализируют в виде 0,5 гидрата (0,91 г), т.пл. 200°C.

УФ  $\lambda_{\text{max}}$  нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ): pH 7 279,5 (9,24), 247,5 (9,99).

Анализ для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_6\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Вычислено: С 42,86; Н 4,90; N 22,72; F 6,16.

Найдено: С 42,93; Н 4,90; N 22,73; F 6,15.

Строение кроме того подтверждено данными  $^1\text{H}$ -ЯМР.

П р и м е р 43.

2-Амино-6-бензилокси-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пуридин.

2-Амино-6-бензилоксипуридин (2,5 г, 10,3 ммоль) и 2-дезоксидеокси-2-фторуридин (2,64 г, 10,8 ммоль) смешивают с 50 мл калийфосфатного буфера (10 мМ, pH 6,8) к смеси добавляют тимидин-фосфорилазу (8000 единиц) и фосфорилазу пуриновых нуклеозидов (21600 единиц) и перемешивают при 45°C. Через пять дополнительно прибавляют 16000 единиц тимидин-фосфорилазы и 21600 единиц фосфорилазы пуриновых нуклеозидов и содержащее реакционного сосуда перемешивают 48 ч при 45°C. Основная часть продукта содержится в осадке, который отделяют фильтрованием и растворяют в метаноле.

Продукт выделяют хроматографией на окиси кремния с применением в качестве подвижной фазы смеси этилацетат-хлороформ-метанол (8:1:1). Фракции, содержащие только продукт, объединяют и после испарения растворителя получают 1,44 г

2-амино-6-бензилокси-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурина.

$^1\text{H}$ -ЯМР (200 мГц в ДМСО)  $\delta$  8,11 (с, 1Н, Н8), 7,3-7,5 (м, 5Н, фенил), 6,59 (уш.полоса, 2Н,  $\text{NH}_2$ ), 6,09 (дв.д. 1Н, IF, 1' 16,5 Гц, I 2,6 Гц), 5,66 (д, 1Н, ОН, I 6,1 Гц), 5,48 (с, 2Н,  $\text{CH}_2$ ), 5,25-5,53 (уш.д. 1Н, Н2'), 5,2 (м, 1Н, ОН-5'), 4,3-4,5 (м, 1Н, Н3'), 3,9 (уш.полоса, 1Н, Н4'), 3,5-3,8 (м, 2Н, Н5').

Получение соединения примера 7 из 2-амино-6-бензилокси-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-9Н-пурина осуществлено по методике El Amin и др. J. Org.Chem, 44, 3442 (1979).

Фармацевтические составы

В нижеследующих примерах составов "активным компонентом" может быть любое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединения примеров 6,7,9 и 12.

П р и м е р 44. Таблетированные составы.

Нижеследующие составы А, В и С получены важным гранулированием компонентов совместно с раствором повидона и с последующим добавлением стеарата

магния и таблетированием. Состав А мг/таблетку (а) Активный компонент 250 (b) Лактоза В.Р. 210 26 (c) Повидон В.Р. 15 9 (d) Гликолят натрийкрахмала 20 12 (e) Стеарат магния 5 3 Итого 500 300 Состав В мг/таблетку мг/таблетку (a) Активный компонент 250 250 (b) Лактоза 150 (c) Авицель РН 101 60 26 (d) Повидон В.Р. 15 9 (e) Гликолят натрийкрахмала 20 12 (f) Стеарат магния 5 3 Итого 500 300 Состав С мг/таблетку Активный компонент 100 Лактоза 200 Крахмал 50 Повидон 5 Стеарат магния 4 Итого 359

Нижеследующие составы D и E получены непосредственно прессованием смешанных компонентов. Состав D мг/капсулу Активный компонент 250 Преджелатинизированный крахмал NF15 150 Итого 400 Состав E мг/капсулу Активный компонент 250 Лактоза 150 Авицель 100 Итого 500

Состав F (состав с регулируемым выделением).

Состав готовят влажным гранулированием нижеперечисленных компонентов с раствором повидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

мг/таблетку (a) Активный компонент 500 (b) Гидроксипропил метилцеллюлоза (Метоцель K4M Премиумэ) 112 (c) Лактоза В.Р. 53 (d) Повидон В.Р.С. 28 (e) Стеарат магния 7 Итого 700

Выделение происходит в течение 6-8 ч и завершается через 12 ч.

П р и м е р 45. Капсулированные составы.

Состав А.

Капсулированный состав получают смешиванием компонентов состава D примера 44 и заполнением, состоящих из двух частей твердых желатиновых капсул. Состав В мг/капсулу (a) Активный компонент 250 (b) Лактоза В.Р. 143 (c) Гликолят натрийкрахмала 25 (d) Стеарат магния 2 Итого 420

Капсулы получают смешиванием вышеперечисленных компонентов и заполнением состоящих из двух частей твердых желатиновых капсул. Состав С мг/капсулу (a) Активный компонент 250 (b) Макрогол 4000 ВР 350 Итого 600

Капсулы готовят плавлением Макрогола 4000 ВР, диспергированием активного компонента в расплаве и заполнением расплавом состоящих из двух частей твердых желатиновых капсул. Состав L мг/капсулу Активный компонент 250 Лецитин 100 Арахисовое масло 100 Итого 450

Капсулы получают диспергированием активного компонента в лецитине и арахисовом масле и заполнением дисперсией мягких эластичных желатиновых капсул.

Состав E (капсулы с регулируемым выделением).

Капсулированные составы с регулируемым выделением, приведенные ниже, получают экструдированием компонентов (a), (b) и (c) с помощью экструдера с последующим сферонизированием экструдата и высушиванием. Высушенные гранулы затем покрывают регулирующей выделением мембраной (d) и заполняют состоящие из двух частей твердые гранулы. Состав E мг/капсулу (a) Активный компонент 250 (b) Микрокристаллическая целлюлоза 125 (c) Лактоза ВР 125 (d) Этилцеллюлоза 13 Итого 513

П р и м е р 46. Инъектируемые составы  
Состав А Активный компонент 0,2 г Раствор соляной кислоты, 0,1 М q.s. до pH 4-7 Раствор гидроксида натрия, 0,1 М q.s. до pH 4-7 Стерильная вода q.s. до 10 мл

Активный компонент растворяют в большей части воды (35-40°C) и устанавливают pH 4-7 добавлением либо соляной кислоты, либо гидроксида натрия в зависимости от обстоятельств. После этого партию доводят до необходимого объема водой и фильтруют через стерильный микропористый фильтр в стерильные янтарные стеклянные сосудики на 10 мл (тип I) и герметизируют стерильными пробками и герметизирующими уплотнениями.

Состав В Активный компонент 0,125 г Стерильный без пирогена фосфатный буфер с pH 7 до 25 мл

П р и м е р 47. Внутримышечная инъекция. Активный компонент 0,2 г Бензиловый спирт 0,1 г Гликофуrol 75 1,45 г Вода для инъекций q.s. до 3 мл

В гликофуrole растворяют активный компонент, затем добавляют и растворяют бензиловый спирт, после чего добавляют до 3 мл воду. Смесь фильтруют через стерильный микропористый фильтр и герметично закрывают в стерильных из янтарного стекла сосудиках на 3 мл (тип I). П р и м е р 48. Сироп. Активный компонент 0,25 г Раствор сорбита 1,50 г Глицерин 2,00 г Бензоат натрия 0,005 г Вкусовая добавка, Пийч 17.42.3169 0,0125 мл Очищенная вода q.s. до 5 мл

Активный компонент растворяют в глицерине и большей части очищенной воды. К полученному раствору добавляют водный раствор бензоата натрия с последующим добавлением раствора сорбита и наконец вкусовой добавки. Воду добавляют до необходимого объема и все хорошо смешивают. П р и м е р 49. Капсулированный порошок для ингаляций. Активный компонент (порошок с размером частиц 0,5-70 мкм) 4 мг Лактоза (порошок с размером частиц 30-90 мкм) 46 мг

Порошки смешивают до гомогенной смеси, которой заполняют твердые желатиновые капсулы подходящего размера, 50 мг смеси на капсулу. П р и м е р 50. Аэрозоль для ингаляций. Активный компонент (порошок 0,5-7 мкм) 200 мг Триолеат сорбита 100 мг Натрийсахарин (порошок 0,5-7 мкм) 5 мг Ментол 2 мг Трихлорфторметан 4,2 мг Дихлордифторметан до 10 мл

В трихлорметане растворяют триолеат сорбита и ментол. В полученной смеси диспергируют натрийсахарин и активный компонент, после чего переносят в приемлемый аэрозольный конвейер, после чего через клапанную систему инъектируют дихлордифторметан. Полученная композиция обеспечивает 2 мг активного компонента в каждой дозе на 100 мкл.

Противовирусная активность.

Штаммы гриппа А и В испытывают в монослоях первичных клеток куриного зародыша (КЗ) в многоячеистых подносах. Активность соединений определяют в испытаниях на снижение выхода или на уменьшение бляшек, в которых клеточный монослой инфицирует суспензией вируса гриппа и затем покрывают жидкой средой снижение выхода или питательной агарозой в



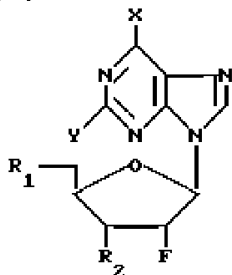
виде геля с гарантированием того, что через культуру не происходит распространение вируса (уменьшение бляшек). Соединение с известной молярностью в интервале концентраций вводят в верхний слой среды питательной агарозы. Выход вируса или число бляшек для каждой концентрации выражают в виде процента от контроля, на основании чего строят кривую реакции. На основании кривой определяют 50%-ную ингибирующую концентрацию (ИК<sub>50</sub>). Респираторно-синцитальный вирус (РСВ) исследуют на клетках BS-C-1 (клетки почки африканской зеленой обезьяны) в аналогичном испытании на уменьшение бляшек/ос. Полученные результаты приведены в табл.1 и 2.

Ингибирующую активность *in vivo* определяют на мышах для штаммов гриппа А и В использованием модели "через нос в легкие". Мышей инфицируют вирусом с помощью аэрозоля в замкнутом боксе, после чего лечат испытуемыми соединениями в различные промежутки времени после инфицирования при различных путях введения, в том числе: пероральном, внутривентральном и в виде аэрозоля. Через 24 ч мышей умерщвляют, готовят 10%-ную суспензию легких и титруют на присутствие вируса. Результаты регистрируют как снижение распространения вируса по сравнению с неподвергавшимся лечению контрольными мышами.

Appleyard, Gand Mader, H.B. Plaque Formation by Influenza Vi-ruses in the Presence of Trypsin. J.Gen. Virol. 25, 351-357. (1974). Collins, P. and Bauer, D. J. Relative Potencies of Anti-Herpes Compounds, Ann. N.Y. Acad. Sci. 284. 49-59. (1977). Hayden, F.G. Cotek, M. and Douglas. R.G. Plaque Inhibition Assay for Drug Susceptibility Testing of Influenza Viruses. Antimicro Agents and Chemo. 17. 865-870. (1980). Tisdale, M. and Bauer, D.J. A comparison of test methods in influenza chemotherapy. J. Antimicrob. Chemother. 1 suppl. 55-62 (1975).

### Формула изобретения:

1. Способ получения производных 2'-дезоксидеокси-2'-фторрибонуклеозидов общей формулы I



где Y-H или NH<sub>2</sub>;

X группа NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, одинаковые или различные, H, C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub> C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>3</sub> C<sub>7</sub>-циклоалкил, или X группа Z R<sub>5</sub>, где Z кислород или сера, R<sub>5</sub> имеет те же значения, что и R<sub>3</sub>, или X галоген или водород;

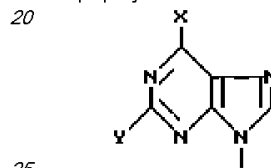
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, одинаковые или различные, гидроксигруппа, группа - OCOR<sub>6</sub>H, где R<sub>6</sub> C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>-алкилен нормального или изоостроения, группа OR<sub>6</sub>H, где R<sub>6</sub> имеет

указанные значения, группа ОСОСНR<sub>9</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, где R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> водород или C<sub>1</sub>

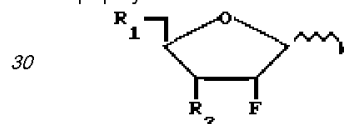
5 C<sub>6</sub>-алкил нормального или изоостроения, R<sub>9</sub> водород или C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>-алкил нормального или изоостроения, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> моно-, ди- или трифосфатная сложноэфирная группа, исключая случай, когда R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> каждый - гидроксигруппа, или R<sub>1</sub>-моно-

10 ди- или трифосфатная 5'-сложноэфирная группа и R<sub>2</sub> гидрокси-, или R<sub>1</sub> гидрокси и R<sub>2</sub>-моно-, ди- или трифосфатная 3'-сложноэфирная группа, и/или а) X OH; Y NH<sub>2</sub> или H, или б) X NH<sub>2</sub> и Y H,

15 или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что проводят взаимодействие пуринового основания общей формулы PuH, где Pu остаток общей формулы



20 где X и Y имеют указанные значения, или его соли с соединением общей формулы II



30 где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют указанные значения;

35 W фосфатная сложноэфирная группа или ее соль, либо пуриновый или пиримидиновый фрагмент, отличный от Pu,

с образованием соединения формулы I, после чего проводят последовательно превращение или групп R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одна из которых гидроксил, в другую группу R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub>, или превращение групп R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub>, отличных от гидроксила, в группу, где R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> гидроксил.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба OH, или R<sub>1</sub> монофосфат, а R<sub>2</sub> OH, Y H или NH<sub>2</sub>, а X NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, одинаковые или различные, H, C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>-алкил, при условии, если Y H, то R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба не являются H, или X группа Z R<sub>5</sub>, где Z кислород или сера, R<sub>5</sub> C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>-алкил, или X галоген или H.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба OH, Y - NH<sub>2</sub> и X H, NH<sub>2</sub> или Z R<sub>5</sub>, где Z кислород и R<sub>5</sub> - C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>-алкил, или его фармацевтическая приемлемая соль.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что получают соединение 2,6-диамино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин.

5. Способ по п.1 отличающийся тем, что получают соединение 2-амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин или его фармацевтически приемлемые соли.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что получают соединение 2-амино-9-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-рибофуранозил)-6-метокси-9H-пурин или его

фармацевтически приемлемые соли.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-26-

RU 2043361 C1

RU 2043361 C1

Таблица 1

Пример	Соединение				Противогриппозная активность	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y	Клетки КЗ ИК <sub>50</sub> , мкм	log <sub>10</sub> уменьшения титра вируса на мышях (в сред- нем 5 мышей)
6	ОН	ОН	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	0,6	+(2,1)
7	ОН	ОН	ОН	NH <sub>2</sub>	0,8-2	+(2,4)
8	ОН	ОН	ОН	NH <sub>2</sub>	Н 4	+(2,3)
9	ОН	ОН	Н	NH <sub>2</sub>	—	+(1,6)
12	ОН	ОН	ОМе	NH <sub>2</sub>	0,4	+(1,9)

Таблица 2

Пример	Соединение	Против респираторно-синциталь- ного вируса
		Клетки BS - С-1, ИК <sub>50</sub> , мкм
7	ОН ОН ОН NH <sub>2</sub>	26,2
12	ОН ОН ОМе NH <sub>2</sub>	6,3

RU 2043361 C1

RU 2043361 C1