

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390105 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.04.14

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.06.23

(54) АНАЛОГИ 1'-ЦИАНОНУКЛЕОЗИДОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/043,349; 63/139,648

(32) 2020.06.24; 2021.01.20

(33) US

(86) PCT/US2021/038645

(87) WO 2021/262826 2021.12.30

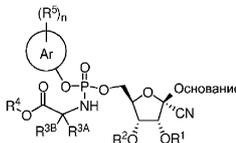
(88) 2022.02.17

(71) Заявитель:  
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Пён Дэниел Х., Чхун Бён-Квон, Кларк  
Майкл О., Янса Петр, Калла Рао В.,  
Колтун Дмитрий, Макман Ричард Л.,  
Перри Тао Д., Сигель Дастиг С.,  
Симонович Скотт П. (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны соединения формулы (I) и способы применения указанных соединений отдельно или в комбинации с дополнительными агентами и фармацевтические композиции указанных соединений для лечения вирусных инфекций.



A1

202390105

202390105

A1

## АНАЛОГИ 1'-ЦИАНОНУКЛЕОЗИДОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

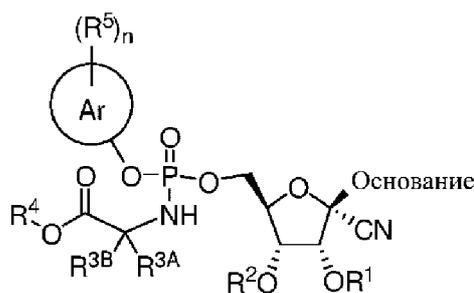
[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/043,349, поданной 24 июня 2020 г., и предварительной заявке на патент США № 63/139,648, поданной 20 января 2021 г.; каждая из которых включена в настоящий документ во всей полноте для всех целей.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Существует потребность в композициях и способах лечения вирусных инфекций, например инфекций парамиксовирусами (*Paramyxoviridae*), пневмовирусами (*Pneumoviridae*), пикорнавирусами (*Picornaviridae*), флавивирусами (*Flaviviridae*), филовирусами (*Filoviridae*), аренавирусами (*Arenaviridae*), ортомиксовирусами (*Orthomyxovirus*) и коронавирусами (*Coronaviridae*). Настоящее описание направлено на указанные и другие потребности.

### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем документе предложены соединения формулы I:



или их фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $-(CO)C_1-C_6$  алкил или  $-(CO)OC_1-C_6$  алкил, причем  $-(C(O)C)_1-C_6$  алкил или  $-(CO)OC_1-C_6$  алкил необязательно замещен группой  $NH_2$ ; или

$R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{CO}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^{1\text{A}})(\text{R}^{1\text{B}})-\text{C}(\text{O})-$ ; причем каждый  $R^{1\text{A}}$  и  $R^{1\text{B}}$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил;

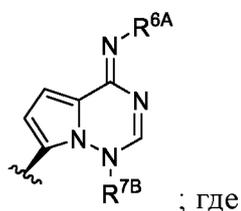
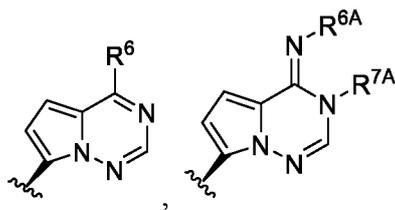
$R^{3\text{A}}$  представляет собой H или  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил; причем  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил обязательно замещен  $-\text{OH}$  или фенилом;

$R^{3\text{B}}$  представляет собой H или  $\text{C}_1-\text{C}_3$  алкил; и

$R^4$  представляет собой (i)  $\text{C}_1-\text{C}_8$  алкил, (ii)  $-(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O})_m\text{R}^{12}$ , (iii)  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил, (iv) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (v) 5–6 членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $\text{C}_1-\text{C}_8$  алкил,  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил, 4–6-членный гетероциклил или 5–6-членный гетероарил обязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4\text{A}}$ ; где

каждый  $R^{4\text{A}}$  независимо представляет собой  $\text{C}_1-\text{C}_3$  алкил,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  алкокси,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  галогеналкил,  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил,  $\text{C}_6-\text{C}_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил,  $\text{C}_6-\text{C}_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил обязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил, галоген,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкил и  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси;

основание представляет собой



$R^6$  представляет собой  $-N(H)R^{6A}$ ; и

причем каждый  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  и  $R^{7B}$  независимо представляет собой H или  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ;

Ar представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил или 5–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $-COOR^{5A}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ , 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5–6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_1-C_6$  алкокси, 4–6-членный гетероциклоалкил и 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{5B}$ ; или

две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила;

$R^{5A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил;

каждый  $R^{5B}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-OR^{5C}$ ,  $-COOR^{5C}$  и  $-NHCOOR^{5D}$ ; причем  $R^{5C}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил и  $R^{5D}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный фенильной группой;

каждый  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил;

m равно 1, 2, 3, 4 или 5;

если оба  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H, то:

- (i) n равно 1, 2 или 3; или
- (ii)  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкила,  $C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $C_6-C_{10}$  арила или 4-6-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

причем  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкил, галоген,  $C_1-C_6$  галогеналкил и  $C_1-C_6$  алкокси; или

(iii)  $R^4$  представляет собой (a)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (b) моноциклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ , (c) бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, (d) 4–6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (e) 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4–6-членный гетероцикл или 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ ; или



**[0004]** В некоторых вариантах осуществления в описании предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

**[0005]** В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, включающие

введение человеку соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли.

[0006] В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы производства лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, отличающиеся тем, что в них используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль.

[0007] В некоторых вариантах осуществления в описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

[0008] Изобретение в целом относится к способам и соединениям для лечения или предотвращения вирусных инфекций, например инфекций парамиксовирусами (*Paramyxoviridae*), пневмовирусами (*Pneumoviridae*), пикорнавирусами (*Picornaviridae*), флавивирусами (*Flaviviridae*), филловирусами (*Filoviridae*), аренавирусами (*Arenaviridae*), ортомиксовирусами (*Orthomyxovirus*) и коронавирусами (*Coronaviridae*) (включая, но без ограничений, MERS, SARS и SARS-CoV-2).

### **II. ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

[0009] Если не указано иное, следующие термины и выражения, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения.

[0010] В настоящем документе термин «соединение описания» или «соединение формулы I» означает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Аналогично в отношении выделяемых промежуточных соединений выражение

«соединение формулы (номер)» означает соединение этой формулы и его

фармацевтически приемлемые соли.

**[0011]** Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, алкильная группа может иметь 1–20 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub> алкил), 1–8 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил), 1–6 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил) или 1–3 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил). Примеры алкильных групп включают, без ограничений, метил (Me, –CH<sub>3</sub>), этил (Et, –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропил (*i*-Pr, *i*-пропил, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропил (*i*-Bu, *i*-бутил, –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (*s*-Bu, *s*-бутил, –CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропил (*t*-Bu, *t*-бутил, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (*n*-пентил, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (–CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (–CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-бутил (–CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-1-бутил (–CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гексил (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-гексил (–CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-гексил (–CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-метил-2-пентил (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-пентил (–CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-метил-2-пентил (–CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-3-пентил (–C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (–CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) и 3,3-диметил-2-бутил (–CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**[0012]** Термин «алкокси» означает группу, имеющую формулу –O-алкил, в которой алкильная группа, как определено выше, присоединена к исходной молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub> алкокси), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>12</sub> алкокси), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкокси), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси) или от 1 до

3 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкокси). Примеры подходящих алкоксигрупп включают, без ограничений, метокси (–O–CH<sub>3</sub> или –OMe), этокси (–OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или –OEt), трет-бутокси (–O–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> или –OtBu) и т. п.

**[0013]** «Галогеналкил» представляет собой алкильную группу, как определено выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменен атомом галогена. Алкильная часть галогеналкильной группы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub> галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>12</sub> галогеналкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> галогеналкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил) или от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил). Примеры подходящих галогеналкильных групп включают, без ограничений, –CF<sub>3</sub>, –CHF<sub>2</sub>, –CFH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и т. п.

**[0014]** «Арил» означает ароматический углеводородный радикал, полученный путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может иметь от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Типичные арильные группы включают, без ограничений, радикалы, полученные из бензола (например, фенил), замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т. п.

**[0015]** Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей единственное кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3–20</sub> циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3–12</sub> циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3–10</sub> циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3–8</sub> циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3–6</sub> циклоалкил).

Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

**[0016]** Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, которые независимо выбраны из азота, кислорода и серы.

Гетероциклоалкил может представлять собой единственное кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. В контексте настоящего документа гетероциклил имеет от 3 до 20 атомов в кольце (т. е. 3–20-членный гетероциклил), от 3 до 12 атомов в кольце (т. е. 3–12-членный гетероциклил), от 3 до 10 атомов углерода (т. е. 3–10-членный гетероциклил), от 3 до 8 атомов в кольце (т. е. 3–8-членный гетероциклил), от 4 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. 4–12-членный гетероциклил), от 4 до 8 атомов в кольце (т. е. 4–8-членный гетероциклил) или от 4 до 6 атомов в кольце (т. е. 4–6-членный гетероциклил). Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил.

**[0017]** Термин «необязательно замещенный» применительно к конкретному фрагменту соединения формулы I (например, необязательно замещенной арильной группы) относится к фрагменту, в котором все заместители представляют собой водород, или в котором один или более атомов водорода фрагмента могут быть замещены перечисленными заместителями.

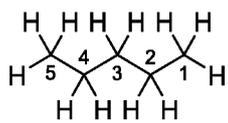
**[0018]** Если специально не указано иное, считается, что атомы углерода в соединениях формулы I имеют валентность четыре. Если в некоторых представлениях химической структуры атомы углерода не имеют достаточного количества заместителей, присоединенных для обеспечения валентности, равной четырем, следует считать, что

оставшиеся углеродные заместители, необходимые для обеспечения валентности четыре, являются водородом.

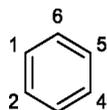
**[0019]** В контексте настоящего документа термин «лечение», если не указано иное, означает обращение вспять, облегчение, торможение прогресса или предотвращение расстройства или состояния, к которому относится этот термин, или облегчение одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Используемый в настоящем документе термин «лечение» относится к действию лечения, поскольку «лечение» определено непосредственно выше.

**[0020]** В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения формулы I, присутствующего в композиции, описанной в настоящем документе, которое требуется для обеспечения требуемого уровня лекарственного средства в секрети и тканях дыхательных путей и легких или в альтернативном варианте осуществления в кровотоке субъекта, подлежащего лечению, с получением ожидаемого физиологического ответа или требуемого биологического эффекта, когда такую композицию вводят выбранным способом введения. Точное количество будет зависеть от многих факторов, например конкретного соединения формулы I, специфической активности композиции, используемого устройства для доставки, физических характеристик композиции, ее целевого назначения, а также сведений о пациенте, которые необходимо учитывать, таких как тяжесть патологического состояния, контакт с пациентом и т. д., и это количество может легко определить специалист в данной области на основе информации, представленной в настоящем документе.

**[0021]** В контексте настоящего документа термин «смежные углероды» относится к последовательным атомам углерода, которые непосредственно присоединены друг к



другу. Например, в  $C_1$  и  $C_2$  представляют собой смежные атомы углерода,  $C_2$  и  $C_3$  представляют собой смежные атомы углерода,  $C_3$  и  $C_4$  представляют собой смежные атомы углерода и  $C_4$  и  $C_5$  представляют собой смежные атомы углерода.

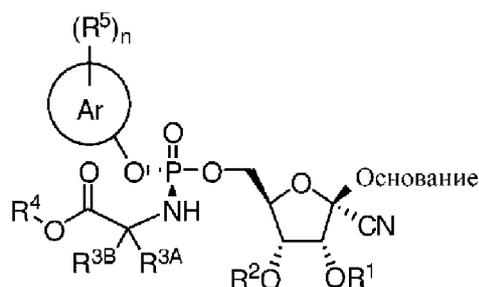


Аналогично в  $C_1$  и  $C_2$  представляют собой смежные атомы углерода,  $C_2$  и  $C_3$  представляют собой смежные атомы углерода,  $C_3$  и  $C_4$  представляют собой смежные атомы углерода и  $C_4$  и  $C_5$  представляют собой смежные атомы углерода,  $C_5$  и  $C_6$  представляют собой смежные атомы углерода и  $C_6$  и  $C_1$  представляют собой смежные атомы углерода.

[0022] Структуры соединений с обозначением «P\*» относятся к выделенным (R)- или (S)-изомеру, где конкретная стереохимия в данном положении не задана.

### III. Соединения

[0023] В настоящем документе предложены соединения формулы I:



Формула I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил, причем  $-(C(O)C)_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил обязательно замещен группой  $NH_2$ ; или

$R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$  или  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ ; причем каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

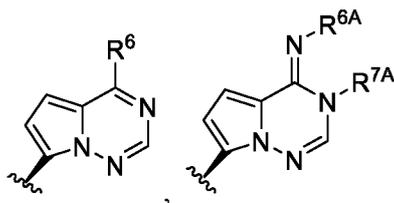
$R^{3A}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; причем  $C_{1-6}$  алкил обязательно замещен  $-OH$  или фенилом;

$R^{3B}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил; и

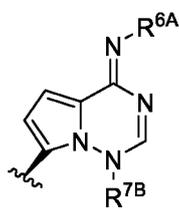
$R^4$  представляет собой (i)  $C_{1-8}$  алкил, (ii)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (iii)  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, (iv) 4-6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (v) 5-6 членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_{1-8}$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил обязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ ; где

каждый  $R^{4A}$  независимо представляет собой  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4-6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкил, галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил и  $C_{1-6}$  алкокси;

основание представляет собой



или



; где

$R^6$  представляет собой  $-N(H)R^{6A}$ ; и

причем каждый  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  и  $R^{7B}$  независимо представляет собой H или  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ;

$Ar$  представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил или 5–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $-COOR^{5A}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ , 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5–6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_1-C_6$  алкокси, 4–6-членный гетероциклоалкил и 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{5B}$ ; или

две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5$ – $C_6$  циклоалкила;

$R^{5A}$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил;

каждый  $R^{5B}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-OR^{5C}$ ,  $-COOR^{5C}$  и  $-NHCOOR^{5D}$ ; причем  $R^{5C}$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил и  $R^{5D}$  представляет собой  $C_1$ – $C_3$  алкил, необязательно замещенный фенильной группой;

каждый  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ – $C_3$  алкил;

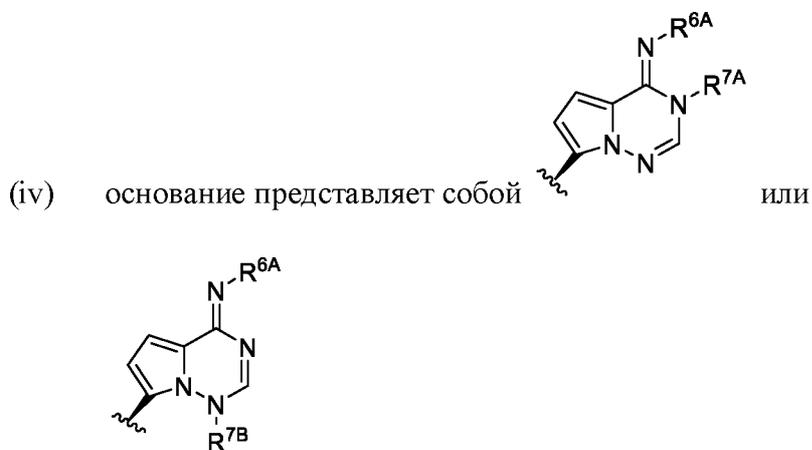
$m$  равно 1, 2, 3, 4 или 5;

если оба  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H, то:

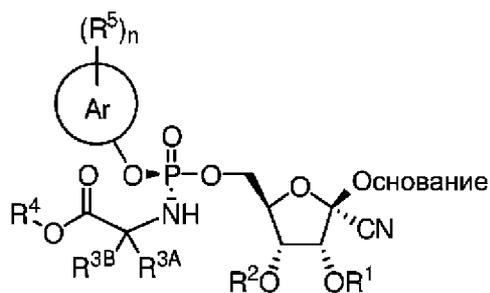
- (i)  $n$  равно 1, 2 или 3; или
- (ii)  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1$ – $C_3$  алкокси,  $C_1$ – $C_3$  галогеналкила,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкила,  $C_6$ – $C_{10}$  арила или 4–6-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

причем  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил,  $C_6$ – $C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1$ – $C_6$  алкил, галоген,  $C_1$ – $C_6$  галогеналкил и  $C_1$ – $C_6$  алкокси; или

- (iii)  $R^4$  представляет собой (a)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (b) моноциклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ , (c) бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, (d) 4–6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (e) 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;
- причем бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4–6-членный гетероцикл или 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ ; или

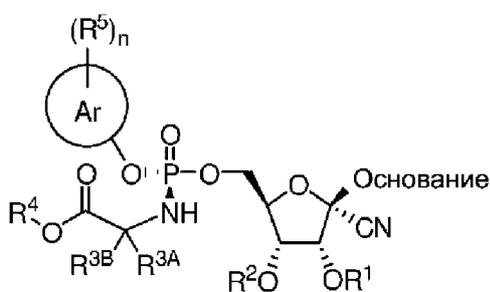


[0024] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



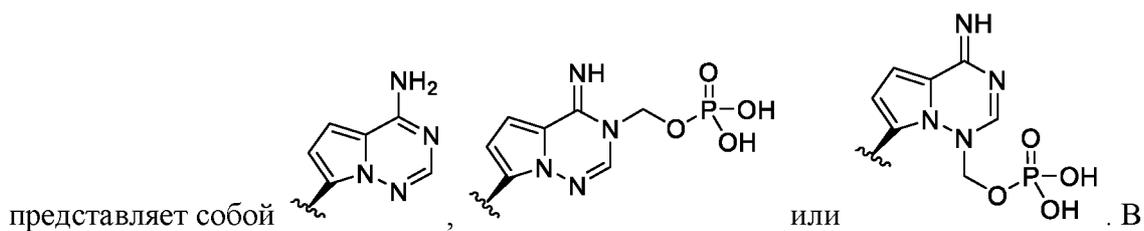
Формула Ia.

[0025] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib:

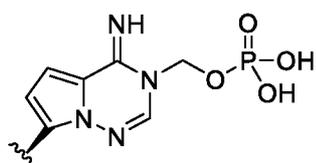


Формула Ib.

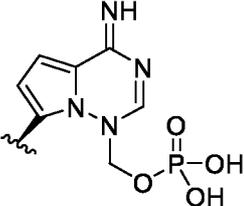
[0026] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia или Ib основание

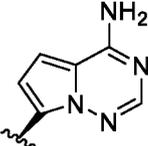


некоторых вариантах осуществления основание представляет собой

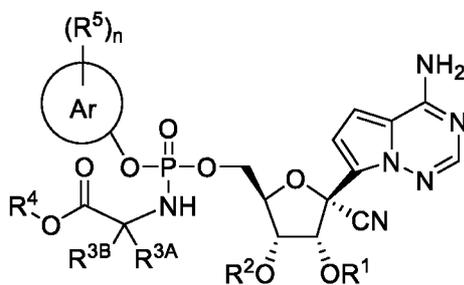


. В некоторых вариантах осуществления основание представляет

с собой  . В некоторых вариантах осуществления основание представляет

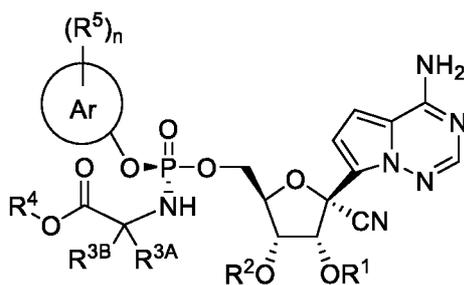
с собой  .

[0027] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет формулу II:



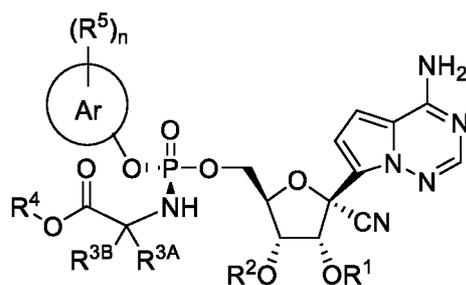
Формула II.

[0028] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia или II имеет формулу IIa:



Формула IIa.

[0029] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib или II имеет формулу IIb:



Формула IIb.

**[0030]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный  $-OH$  или фенилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный фенилом.

**[0031]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный  $-OH$  или фенилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный фенилом.

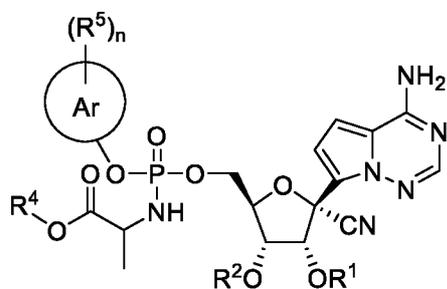
**[0032]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb  $R^{3A}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{3A}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой метил.

**[0033]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па или Пб  $R^{3B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3B}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3B}$  представляет собой метил.

**[0034]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па или Пб и  $R^{3A}$ , и  $R^{3B}$  представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, а  $R^{3B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, а  $R^{3B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой метил, а  $R^{3B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления и  $R^{3A}$ , и  $R^{3B}$  представляют собой  $C_1-C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления и  $R^{3A}$ , и  $R^{3B}$  представляют собой метил.

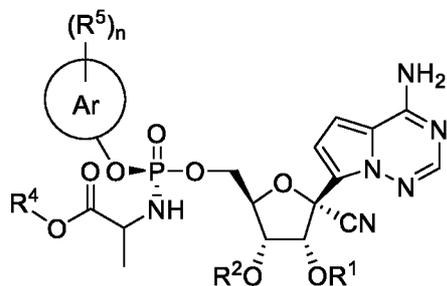
**[0035]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па или Пб  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный -ОН или фенилом, а  $R^{3B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный -ОН или фенилом, а  $R^{3B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3A}$  представляет собой метил, необязательно замещенный -ОН или фенилом, а  $R^{3B}$  представляет собой H.

**[0036]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, Па или Пб представляет собой соединение формулы III:



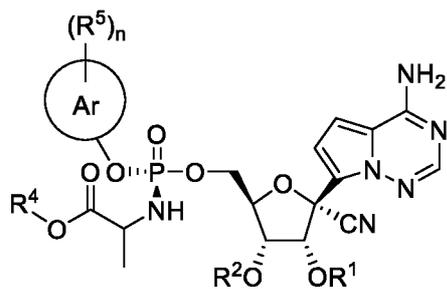
Формула III.

[0037] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II или IIIa представляет собой соединение формулы IIIa:



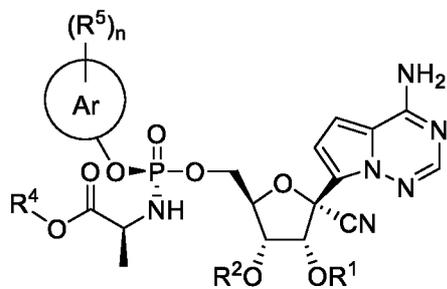
Формула IIIa.

[0038] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib, II или IIIb имеет формулу IIIb:



Формула IIIb.

[0039] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II, IIIa, III или IIIa имеет формулу IVc:



Формула IIIc.

**[0040]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, Ша, Шб и Шс или их фармацевтически приемлемой соли один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H, а другой представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_{1-3}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_{1-3}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-3}$  алкил, а  $R^2$  представляет собой H.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, Ша, Шб и Шс или их фармацевтически приемлемой соли один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H, а другой представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)$ метил,  $-(CO)$ этил,  $-(CO)$ н-пропил или  $-(CO)$ изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)$ метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)$ этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)$ н-пропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, а  $R^2$  представляет собой  $-(CO)$ изопропил.

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, Ша, Шб и Шс или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$

$C_6$  алкил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)$ метил,  $-(CO)$ этил,  $-(CO)$ н-пропил или  $-(CO)$ изопропил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)$ метил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)$ этил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой н- $-(CO)$ пропил, а  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)$ изопропил, а  $R^2$  представляет собой H.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой  $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc или их фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой  $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

**[0045]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc или их фармацевтически приемлемой соли и  $R^1$ , и  $R^2$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

**[0046]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_6$  алкил, и  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил, и  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил, а  $R^2$  представляет собой H.

(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил, и  $R^2$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)метил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)этил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)н-пропил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)изопропил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил.

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)н-пропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой –(CO)метил, –(CO)этил, –(CO)н-пропил или –(CO)изопропил, а  $R^2$  представляет собой –(CO)изопропил.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой –(CO)метил. В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой –(CO)этил. В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой –(CO)н-пропил. В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой –(CO)изопропил.

**[0049]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием –C(O)–, –C(O)–C(R<sup>1A</sup>)(R<sup>1B</sup>)–C(O)– или

$-C(O)-C(O)-$ , где каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-$  или  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ , где каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ , где каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ , где каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ , где  $R^{1A}$  представляет собой H, а  $R^{1B}$  представляет собой H, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ , где  $R^{1A}$  представляет собой H, а  $R^{1B}$  представляет собой метил или этил.

**[0050]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(O)-$ .

**[0051]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-$ .

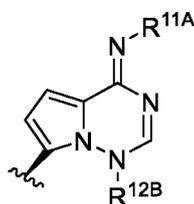
**[0052]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H; и

- (i)  $n$  равно 1, 2 или 3; или
- (ii)  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкила,  $C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $C_6-C_{10}$  арила или 4-6-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

причем C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил и C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси; или

- (iii) R<sup>4</sup> представляет собой (a) –(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, (b) моноциклический C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, замещенный одной или двумя группами R<sup>4A</sup>, (c) бициклический C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, (d) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (e) 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

причем бициклический C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, 4–6-членный гетероциклил или 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами R<sup>4A</sup>; или



**[0053]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Pa, Pb, III, Ша, Шб или Шс и R<sup>1</sup>, и R<sup>2</sup> представляют собой H, а R<sup>4</sup> представляет собой (a) –(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, (b) моноциклический C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, замещенный одной или

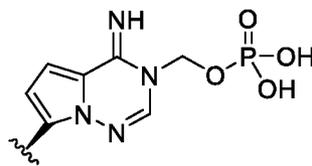
двумя группами  $R^{4A}$ , (с) бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, (d) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (е) 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4–6-членный гетероциклил или 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ .

**[0054]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, IIIa, IIIb или IIIc и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой моноциклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой бициклический  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ .

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, IIIa, IIIb или IIIc и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкила,  $C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $C_6-C_{10}$  арила, или 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила, галогена,  $C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_1-C_6$  алкокси. В некоторых вариантах

осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкила,  $C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $C_6-C_{10}$  арила, или 4-6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а n равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой –  $(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления и  $R^1$ , и  $R^2$  представляют



собой H, а основание представляет собой

[0057] В некоторых вариантах осуществления в соединениях формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa и IIIc  $R^4$  представляет собой (i)  $C_1-C_8$  алкил, (ii)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (iii)  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, (iv) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (v) 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4–6-членный гетероциклил и 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой (i)  $C_1-C_8$  алкил, (ii)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (iii)  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или (iv) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой (i)  $C_1-C_8$  алкил, (ii) –

$(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O})_m\text{R}^{12}$  или (iii)  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил; причем  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил или  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил необязательно замещен одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ .

**[0058]** В некоторых вариантах осуществления, в соединениях формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, Пш, Ша, Шб и Шс  $\text{R}^4$  представляет собой (i)  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил, (ii)  $(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O})_m\text{R}^{12}$  или (iii) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой (i)  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил, (ii)  $(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O})_m\text{R}^{12}$  или (iii) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный одной или двумя группами  $\text{R}^{4A}$ .

**[0059]** В некоторых вариантах осуществления в соединениях формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, Пш, Ша, Шб и Шс  $\text{R}^4$  представляет собой (i)  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил, (ii)  $(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O})_m\text{R}^{12}$ , (iii)  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил или (iv) 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой (i)  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил, (ii)  $(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O})_m\text{R}^{12}$  или (iii)  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой (i)  $\text{C}_1\text{--C}_8$

алкил, (ii)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$  или (iii) 4–6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой (i)  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или (ii) 4–6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

**[0060]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_4$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метил, этил, пропил или бутил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой этил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой пропил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой бутил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ .

**[0061]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил. В некоторых вариантах

осуществления  $R^4$  представляет собой метил, этил, пропил или бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой бутил.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . Например,  $R^4$  представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых примерах  $R^4$  представляет собой циклобутил, циклогексил или циклооктил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклопентил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклогексил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклогептил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклооктил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ .

**[0063]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил. Например,  $R^4$  представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклобутил, циклогексил или циклооктил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет

собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклогептил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклооктил.

**[0064]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, причем 4–6-членный гетероциклил замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, причем 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий один атом O, причем 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ .

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1

гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий один атом O. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой тетрагидропиранил.

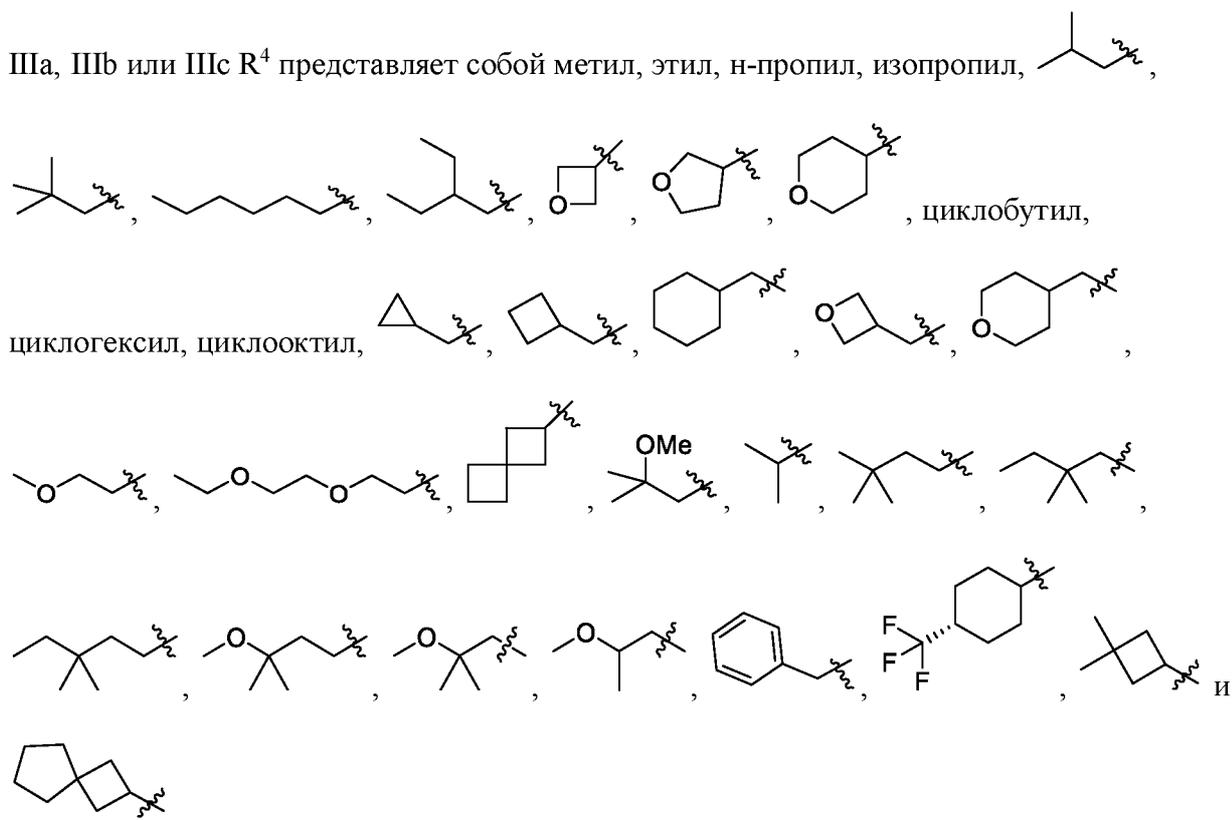
**[0066]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один атом O, причем  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . Например,  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_3$ – $C_8$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем  $C_{1-6}$  алкил,  $C_3$ – $C_8$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_3$ – $C_8$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем  $C_{1-4}$  алкил,  $C_3$ – $C_8$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним  $R^{4A}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклобутил, циклогексил, циклооктил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен одним  $R^{4A}$ .

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из

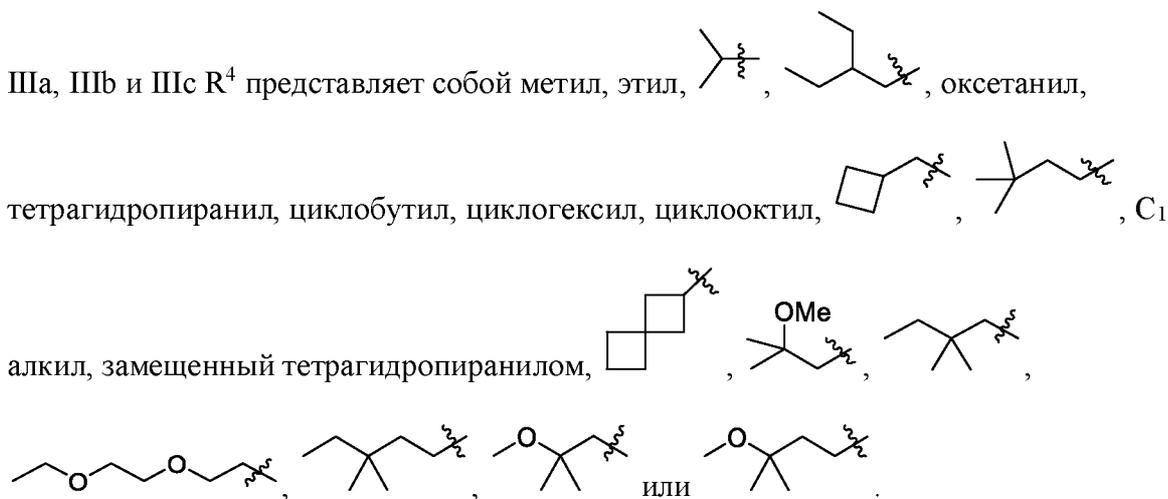
N, O и S. Например, R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub> циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, циклобутил, циклогексил, циклооктил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, Ша, Шб и Шс R<sup>4</sup> представляет собой  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , где m равно 1, 2, 3, 4 или 5; Каждый R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо представляет собой H или метил; и R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, 2, 3, 4 или 5; каждый R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, и R<sup>11</sup> представляет собой H; и R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил.

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III,



[0070] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, Пв,



[0071] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, Пв,

Ша, Шб и Шс R<sup>1</sup> представляет собой -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, R<sup>2</sup> представляет собой -(CO)C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub> алкил, а R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>

циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из

N, O и S, причем C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил

необязательно замещен одним R<sup>4A</sup>. Например, R<sup>1</sup> представляет собой -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил,

R<sup>2</sup> представляет собой -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, а R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -

(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий

один атом O, причем C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил

необязательно замещен одним R<sup>4A</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup>

представляет собой -(CO)метил, -(CO)этил, -(CO)н-пропил или -(CO)i-пропил, R<sup>2</sup>

представляет собой -(CO)метил, -(CO)этил, -(CO)н-пропил или -(CO)i-пропил, а R<sup>4</sup>

представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклобутил, циклогексил, циклооктил,

оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно

замещен одним R<sup>4A</sup>.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc, описанных в настоящем документе,  $R^{4A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила, галогена,  $C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_1-C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4–6-членный гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из N, O и S. Например,  $R^{4A}$  представляет собой метил, этил, пропил, галогенметил, метокси, галогенэтил, галогенпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  представляет собой метил, этил, пропил, метокси, циклопропил, циклобутил, циклопропил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  представляет собой метил, этил, метокси, циклобутил, циклогексил, оксетанил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$

представляет собой метокси, циклобутил, циклогексил, оксетанил или тетрагидропиранил.

**[0073]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc, описанных в настоящем документе,  $n$  равно 0, 1, 2 или 3. Например,  $n$  равно 0, 1 или 2, или  $n$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3.

**[0074]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc, описанных в настоящем документе, каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $-COOR^{5A}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ , 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_1-C_6$  алкокси, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{5B}$ ; или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила.

**[0075]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc, описанных в настоящем документе, каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-COOR^{5A}$  или  $-SO_2R^{5A}$ ; причем  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  циклоалкокси и  $C_1-C_6$  алкокси необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{5B}$ .

**[0076]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb и IIIc, описанных в настоящем документе,  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_1-C_6$  алкокси или  $-SO_2R^{5A}$ ; причем  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил и  $C_1-C_6$  алкокси необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{5B}$ ; или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или  $C_1-C_6$  алкокси, или  $-SO_2R^{5A}$ ; причем  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{5B}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{5A}$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, а каждый  $R^{5B}$  независимо представляет собой  $-COOR^{5C}$  и  $-NHCOOR^{5D}$ ; причем  $R^{5C}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, а  $R^{5D}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный фенильной группой.

**[0077]** В некоторых вариантах осуществления две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо представляет собой метил, трет-бутил или циклопропил.

**[0078]** В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1, 2 или 3, и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1 или 2, и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1, 2 или 3, и каждый  $R^5$  независимо представляет собой метил, трет-бутил или циклопропил.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, IIIa, IIIb и IIIc, описанных в настоящем документе, R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления, в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой метил, этил, пропил или бутил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой метил или трет-бутил.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, IIIa, IIIb или IIIc  представляет собой 5–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из O, N и S.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, IIIa, IIIb или IIIc  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил; n равно 0, 1, 2 или 3; и каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси или –SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, III, IIIa, IIIb или IIIc  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил; n равно 0, 1 или 2; и каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси или –SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с

образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, n равно 0, 1, 2 или 3, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, n равно 0, 1 или 2, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или при этом две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил или нафтил; n равно 0, 1, 2 или 3, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием

C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил или нафтил; n равно 0, 1 или 2, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления

 представляет собой фенил, n равно 0, 1, 2 или 3, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой фенил, n равно 0, 1 или 2, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых

вариантах осуществления  представляет собой нафтил, n равно 0, 1, 2 или 3, а каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления  представляет собой нафтил; n равно 0, 1

или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил, или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила.

[0083] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил или нафтил;  $n$  равно 0, 1, 2 или 3; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил или нафтил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил;  $n$  равно 0, 1, 2 или 3; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой нафтил;  $n$  равно 0, 1, 2 или 3; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой нафтил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил, а  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $Ar$  представляет собой нафтил, а  $n$  равно 0.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III,

IIIa, IIIb или IIIc  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси или –SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалки. В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил

или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил или нафтил; причем фенил или нафтил необязательно замещен одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием

C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил или нафтил; причем фенил или нафтил необязательно замещен одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>

циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо

представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или

C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил.

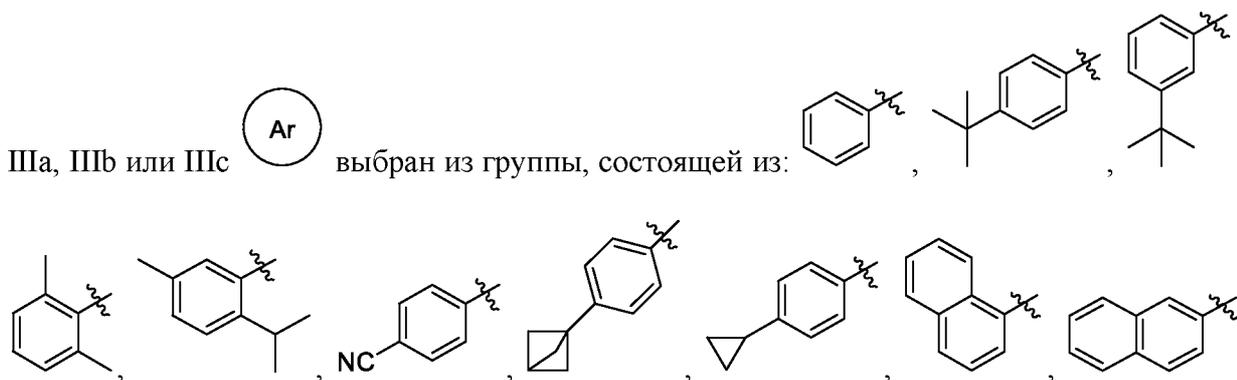
**[0085]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III,

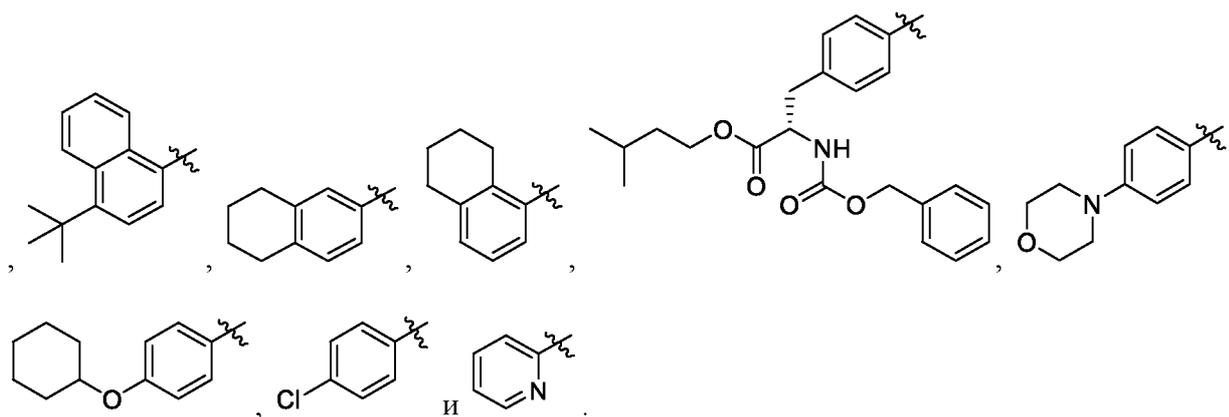
IIIa, IIIb или IIIc  представляет собой нафтил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил; или две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с

образованием C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой нафтил, необязательно замещенный одной или двумя группами R<sup>5</sup>; причем каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил. В

некоторых вариантах осуществления  представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил.

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III,





[0087] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc:

$R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^2$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил,  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ ,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя  $R^{4A}$ ;

каждый  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил;

$R^{4A}$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из N, O и S;



представляет собой нафтил или фенил;

$n$  равно 0, 1 или 2; и

$R^5$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc:

$R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^2$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил,  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ ,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один атом O, причем  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя  $R^{4A}$ ;

каждый  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил;

$R^{4A}$  представляет собой метил, этил, пропил, галогенметокси, галогенэтил, галогенпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил;



представляет собой нафтил или фенил;

n равно 0, 1 или 2; и

$R^5$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил.

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc:

$R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^2$  представляет собой  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил, содержащий один атом O, причем  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя  $R^{4A}$ ;

$R^{4A}$  представляет собой метил, метокси, этил, пропил, циклопропил, циклобутил, циклопропил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил;



представляет собой нафтил или фенил;

$n$  равно 0 или 1; и

$R^5$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил или  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил.

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc:

$R^1$  представляет собой  $-(CO)C_1$ – $C_3$  алкил;

$R^2$  представляет собой  $-(CO)C_1$ – $C_3$  алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ ,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл, содержащий один атом O, причем  $C_1$ – $C_8$  алкил,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя  $R^{4A}$ ;

каждый  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или метил;

$R^{4A}$  представляет собой метил, метокси, этил, циклобутил, циклогексил, оксетанил или тетрагидропиранил;



представляет собой нафтил или фенил;

$n$  равно 0, 1 или 2; и

$R^5$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил или циклопропил.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc:

R<sup>1</sup> представляет собой -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом O, причем C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя R<sup>4A</sup>;

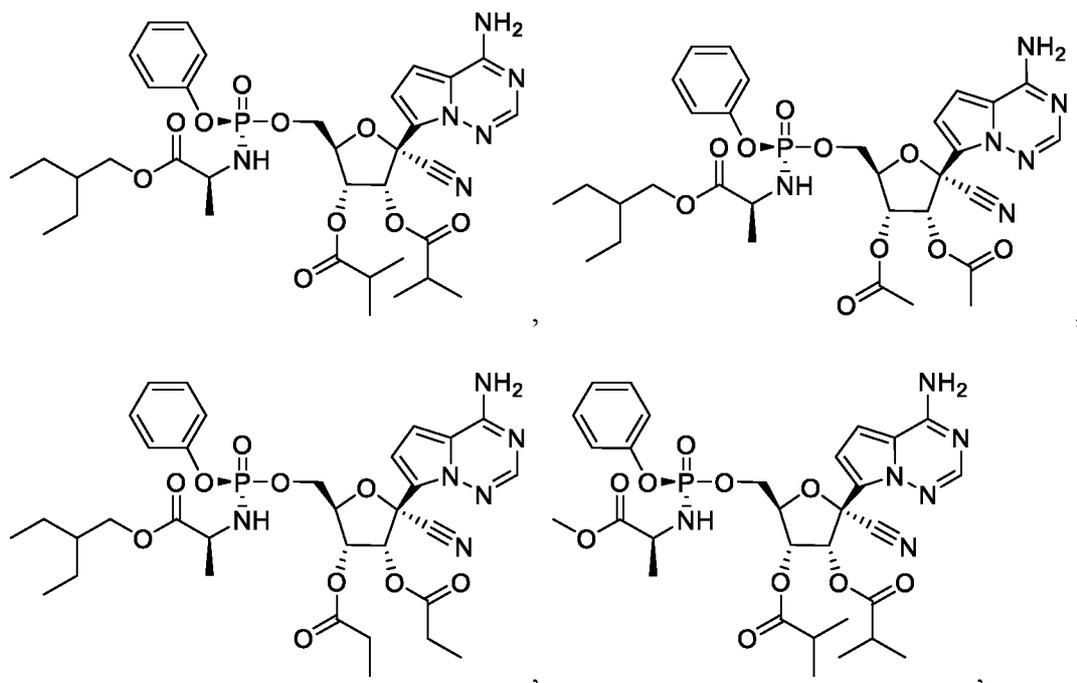
каждый R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой H или метил;

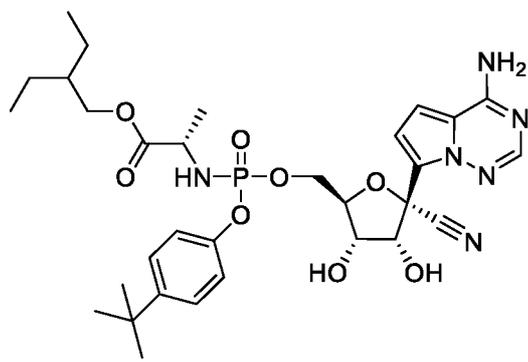
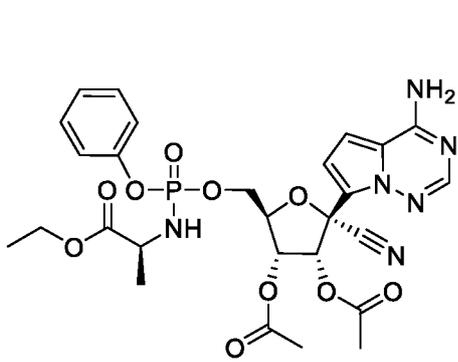
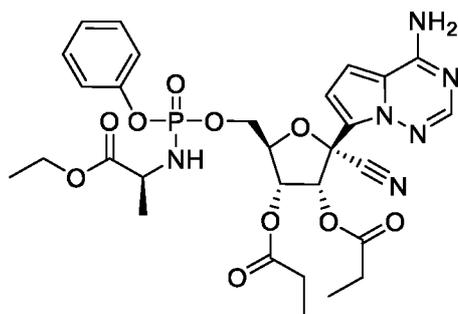
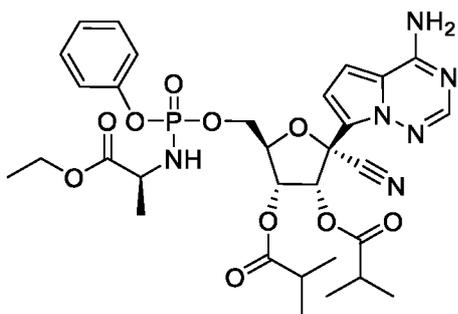
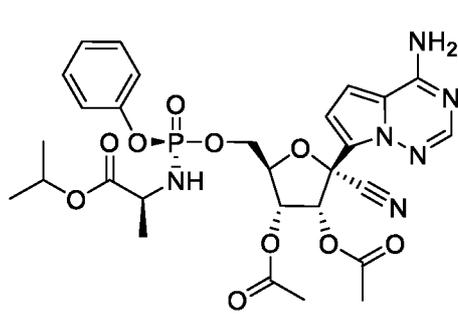
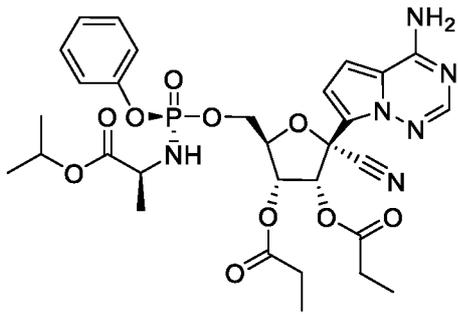
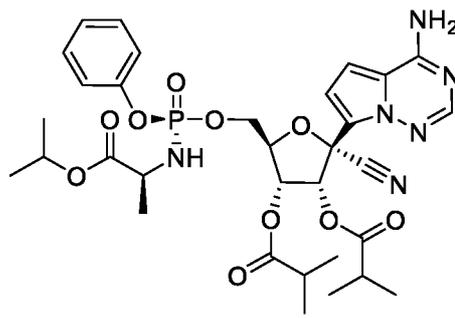
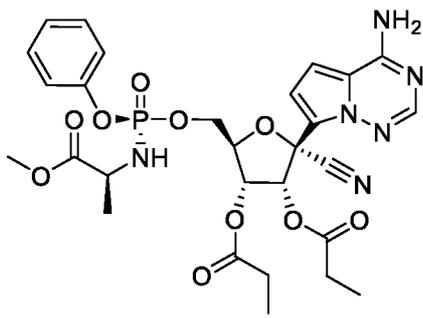
R<sup>4A</sup> представляет собой циклобутил, циклогексил, метокси, оксетанил или тетрагидропиранил;

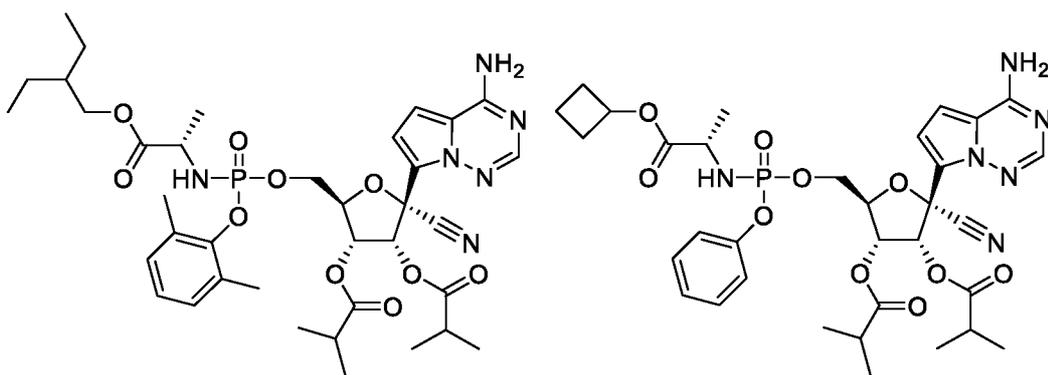
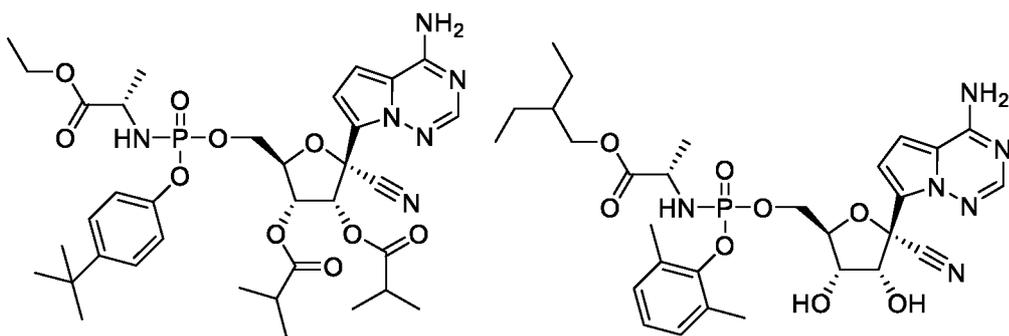
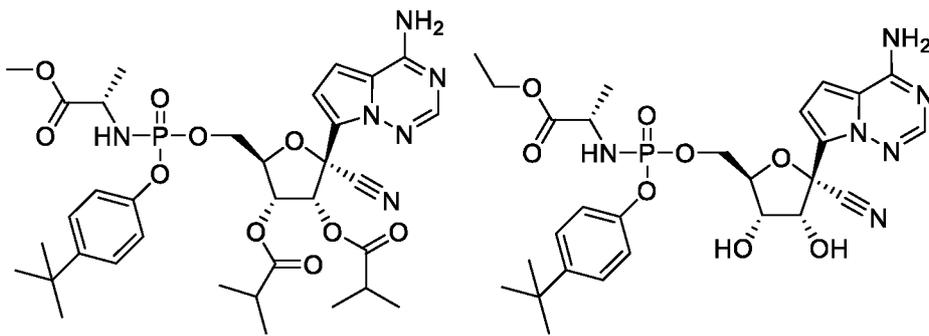
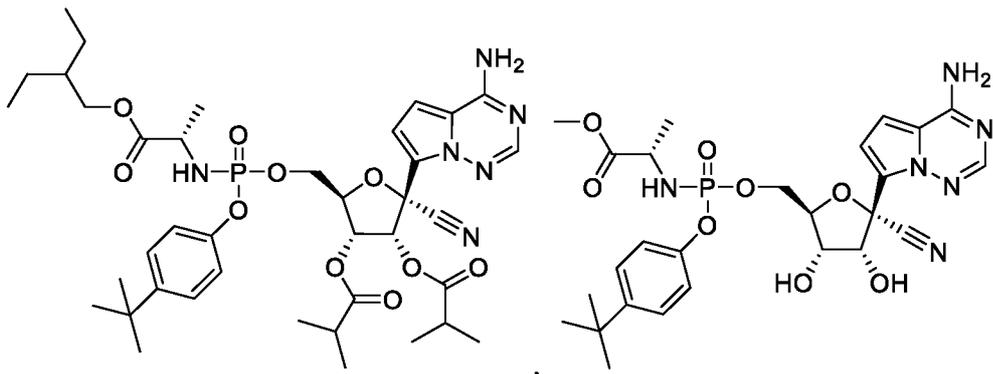
n равно 0, 1 или 2; и

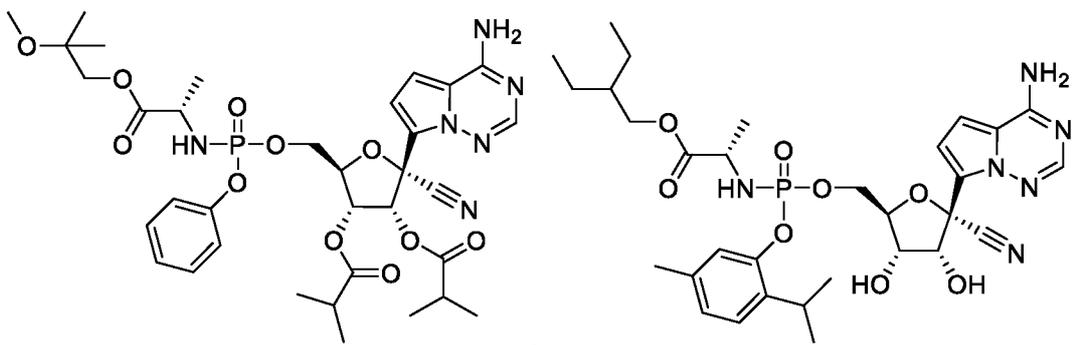
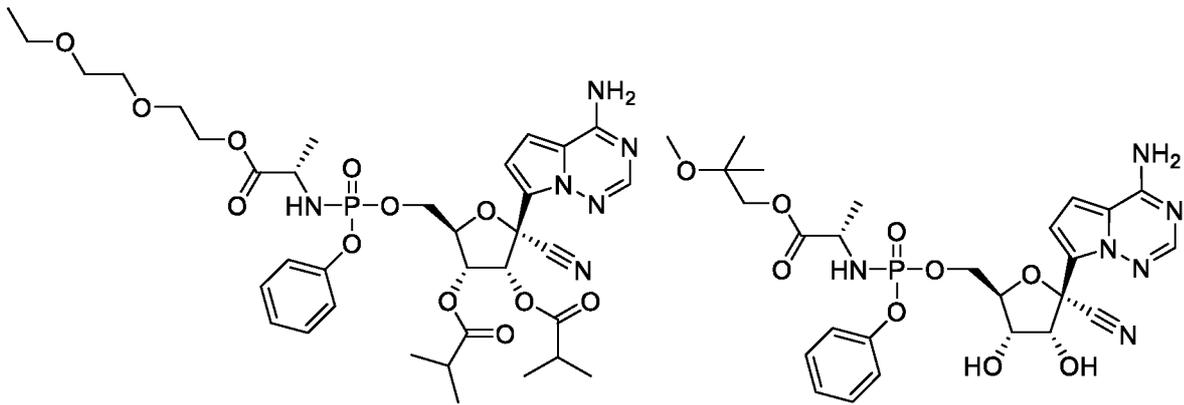
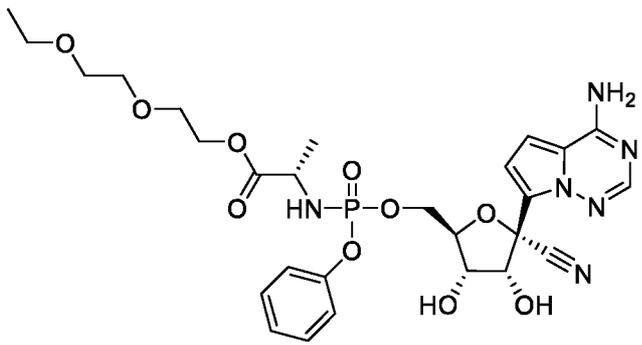
R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или циклопропил.

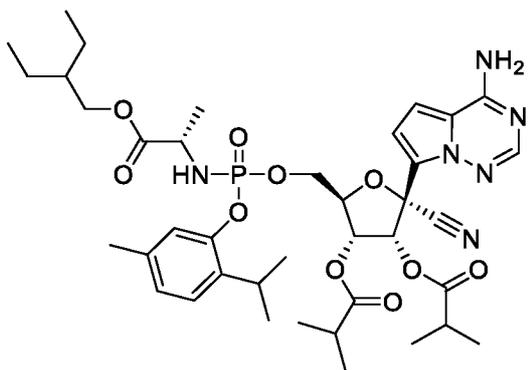
[0092] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, Pa, Pb, III, Ша, Шб или Шс выбрано из группы, состоящей из:



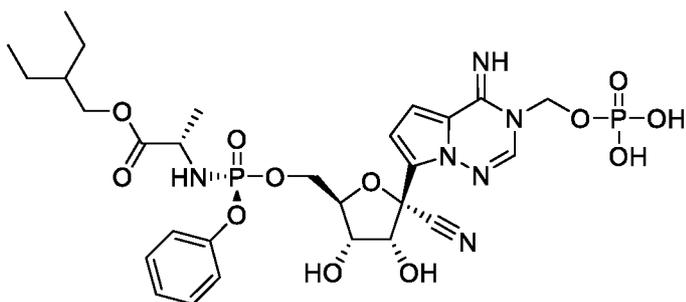




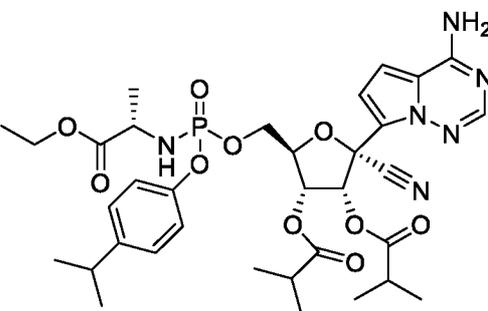
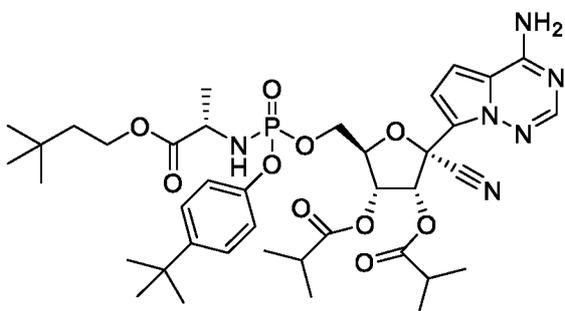
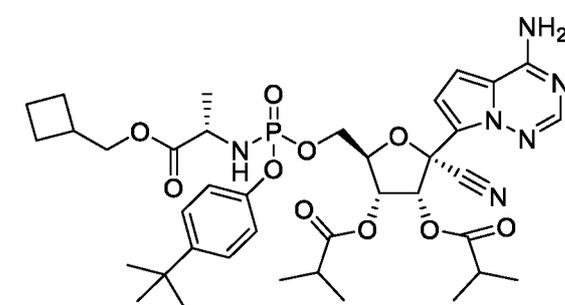
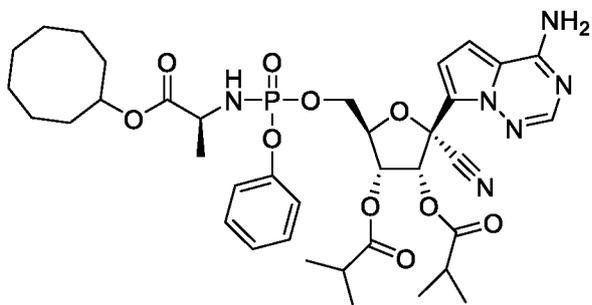


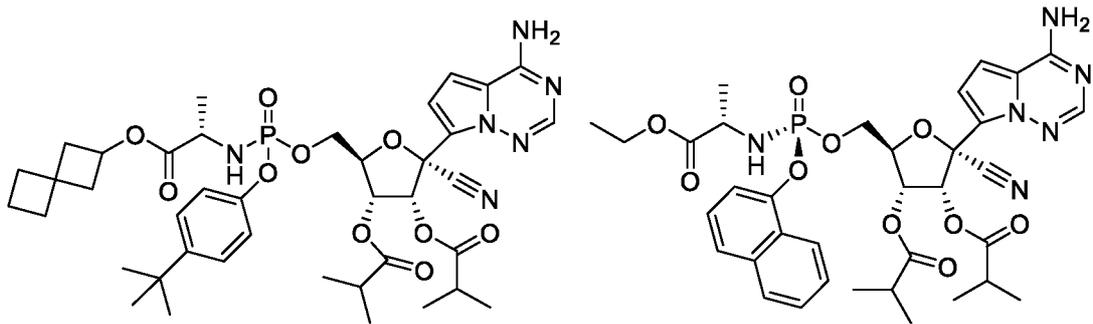


И



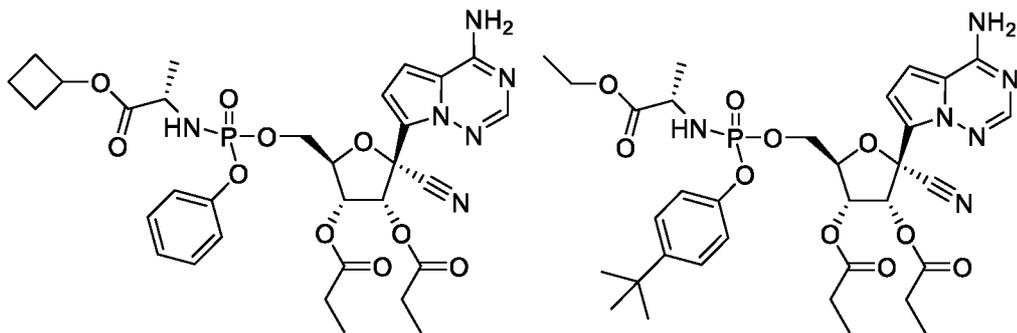
[0093] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, Пг, Пд, Пе или Пж выбрано из группы, состоящей из:





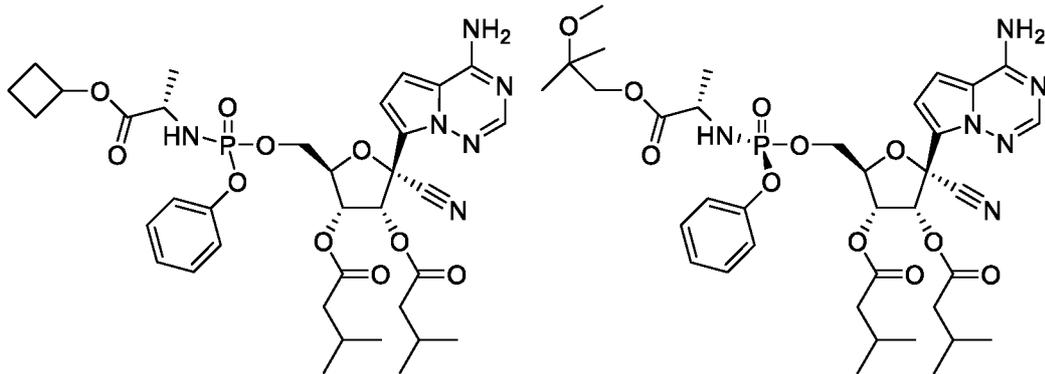
,

,



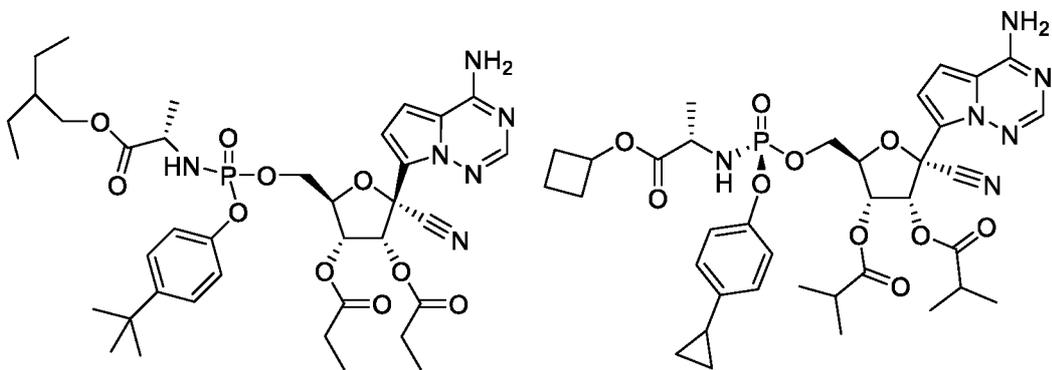
,

,



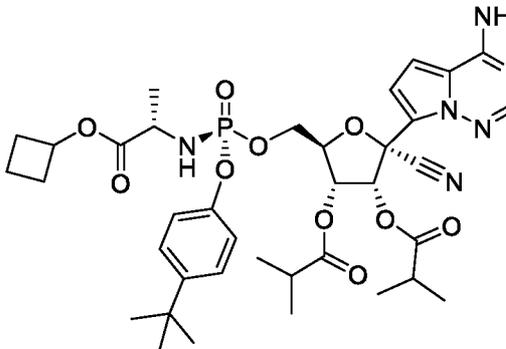
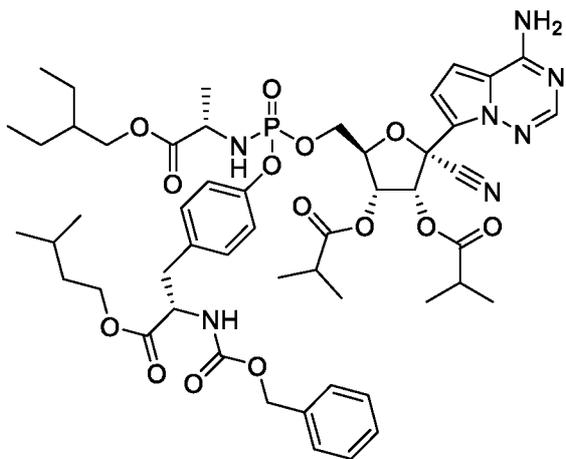
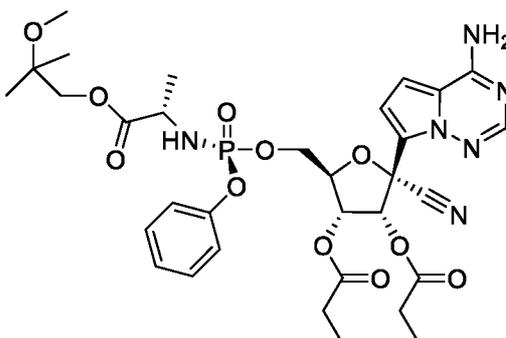
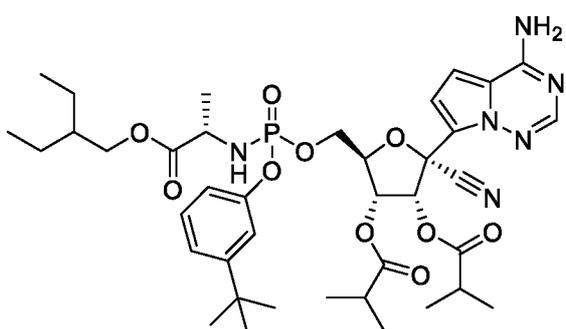
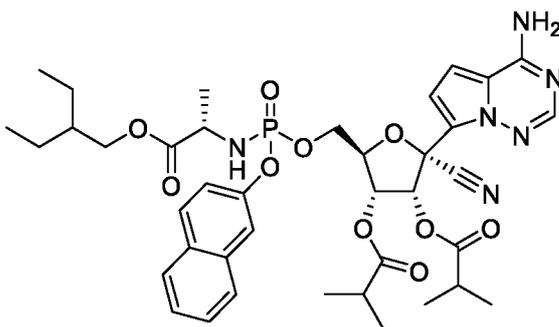
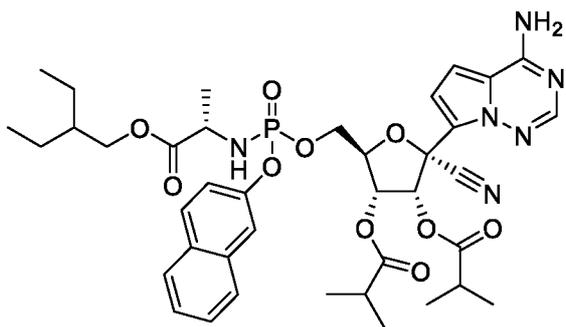
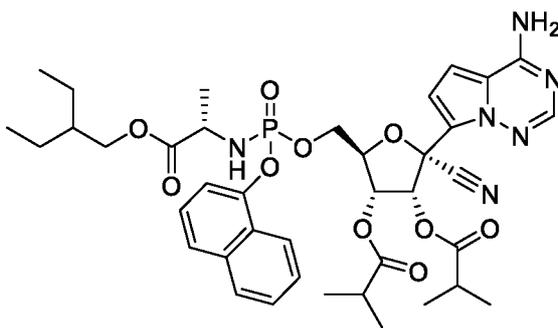
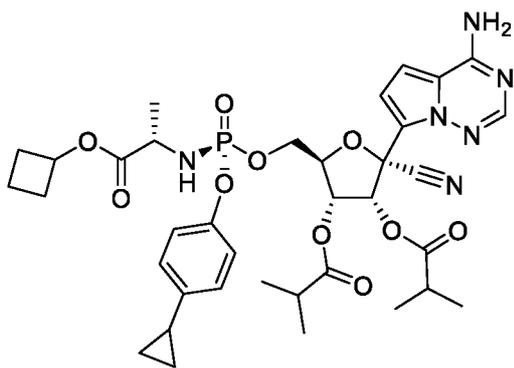
,

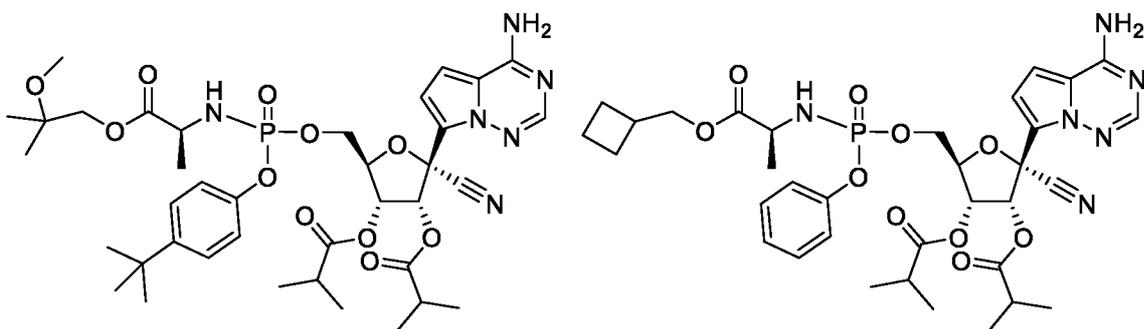
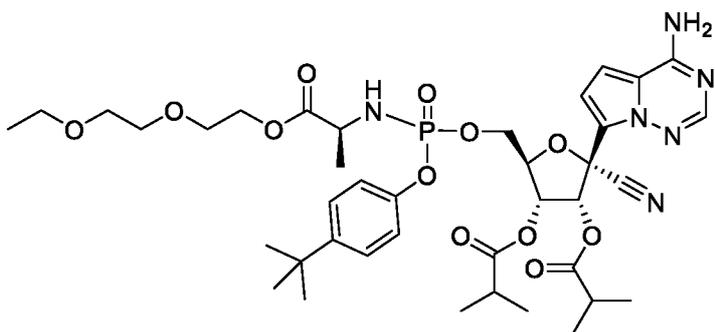
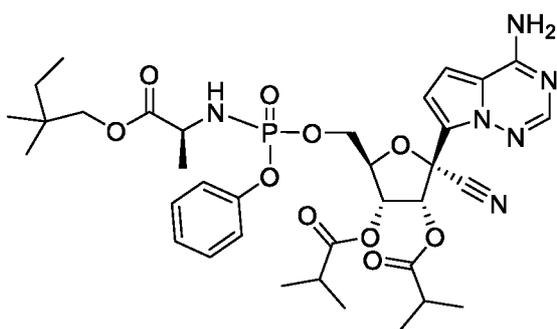
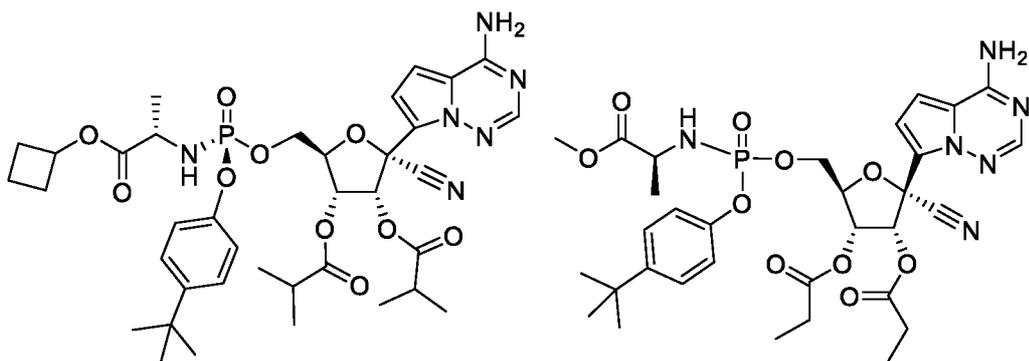
,

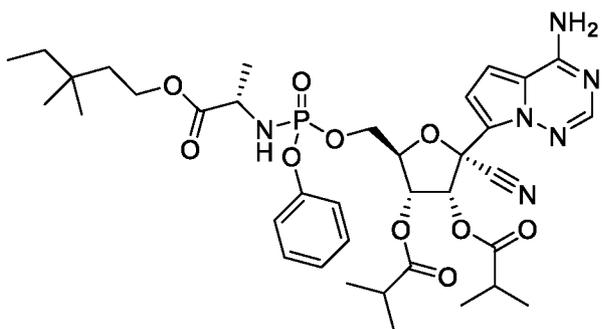


,

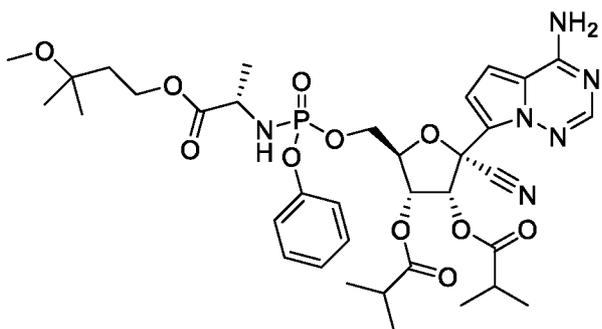
,





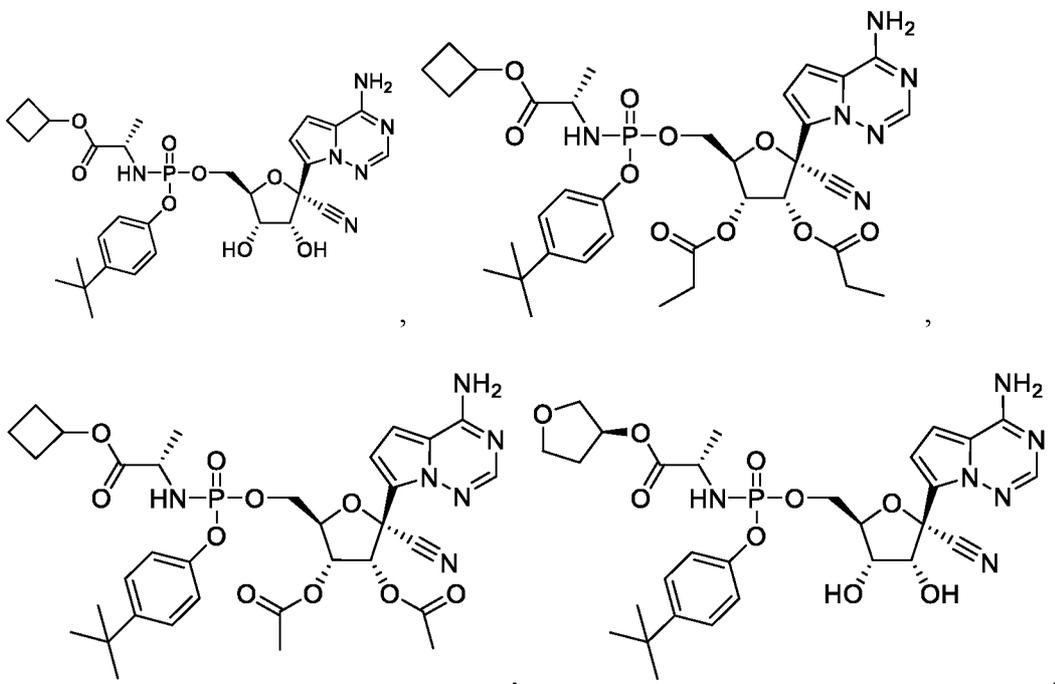


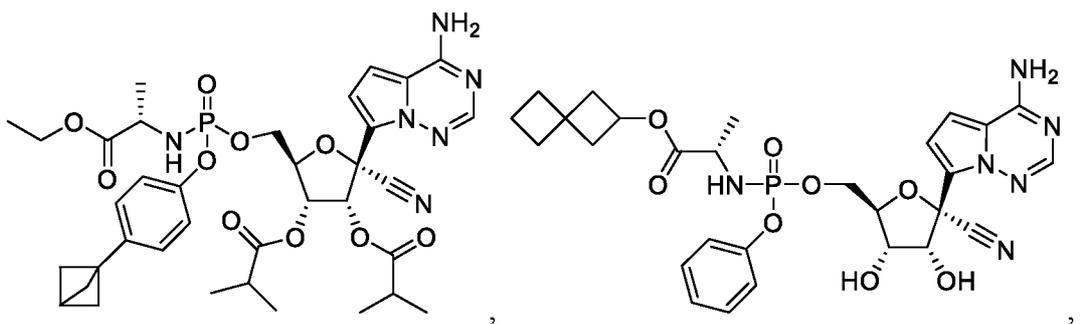
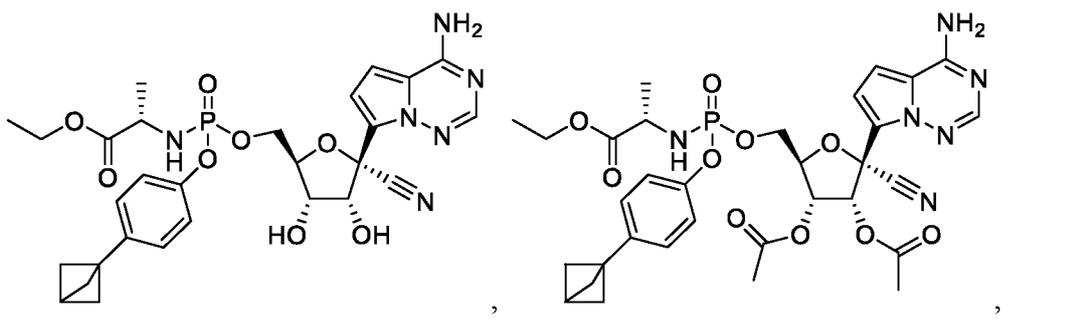
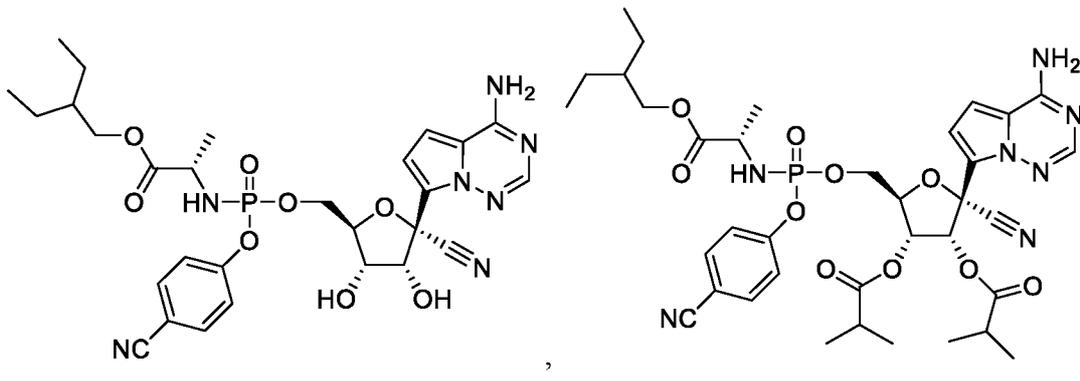
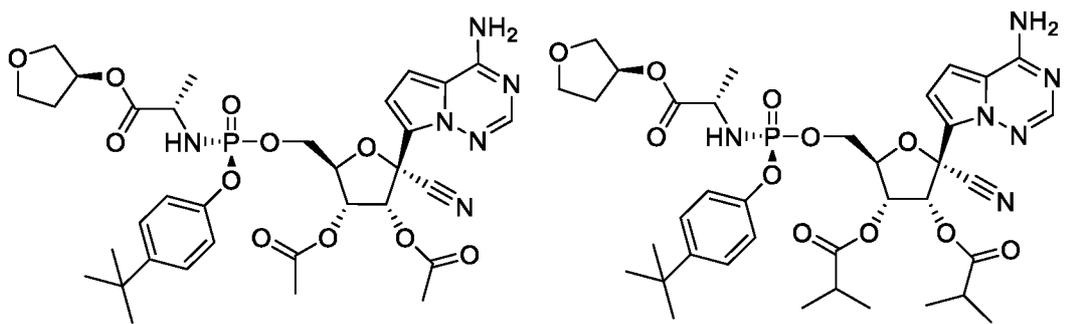
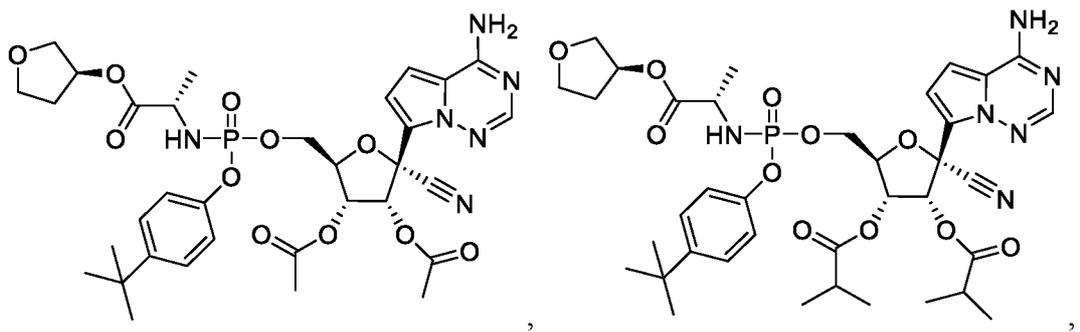
И

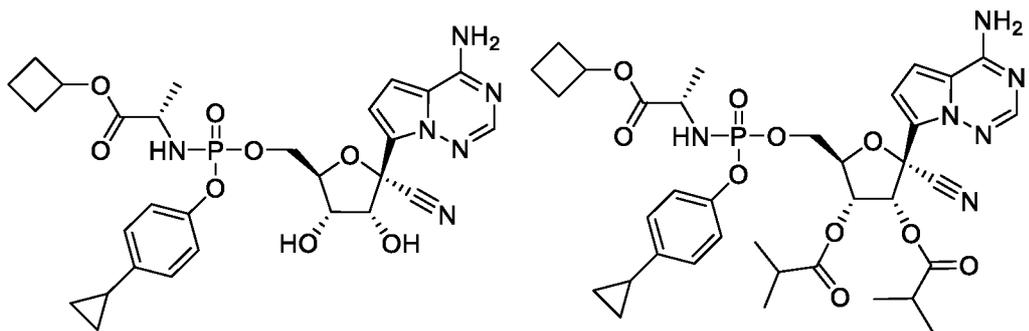
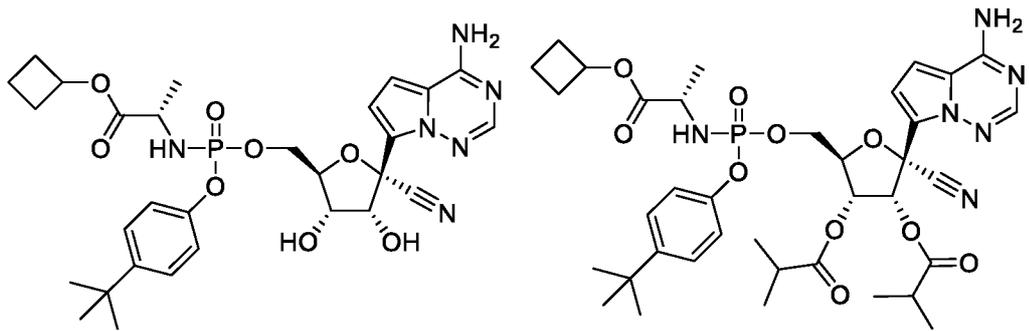
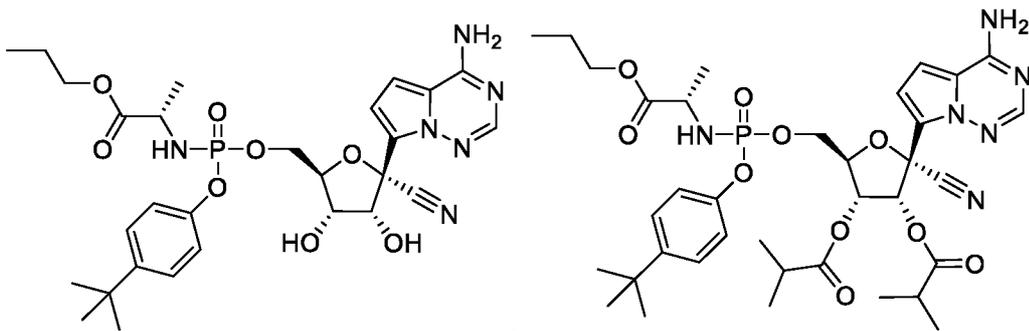
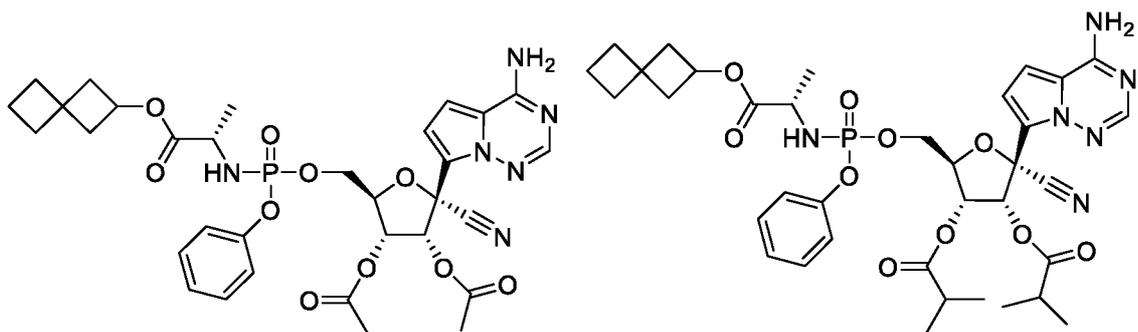


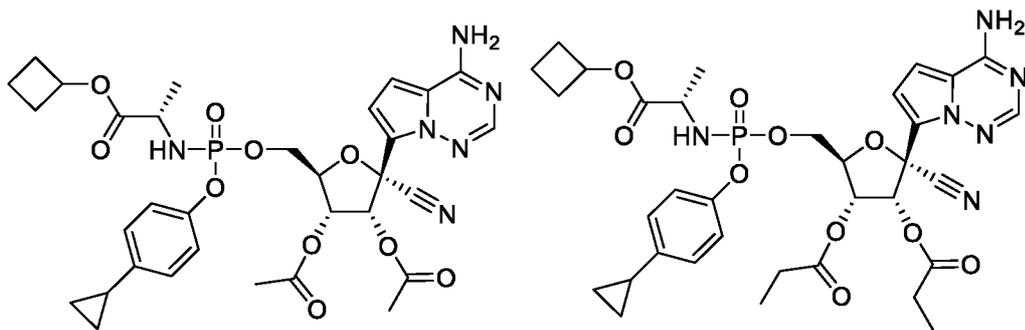
[0094] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, Па, Пб, Пг,

Ша, Шб или Шс выбрано из группы, состоящей из:

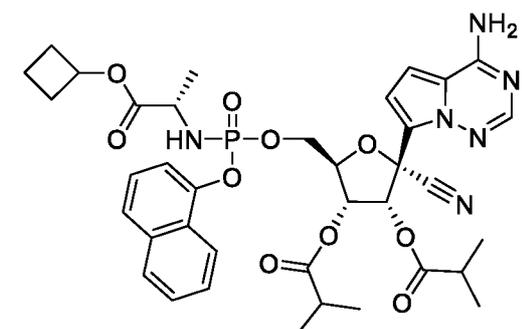




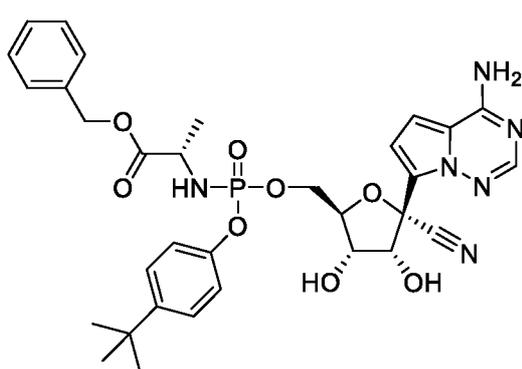
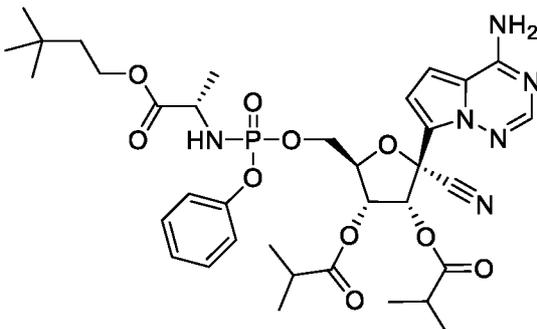




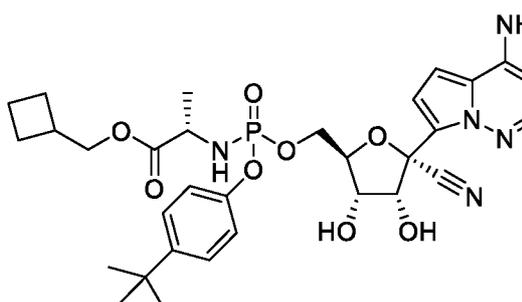
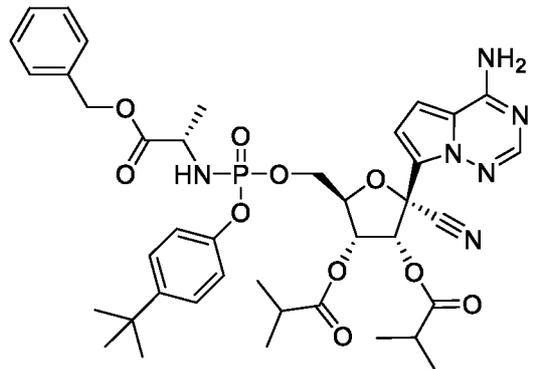
,



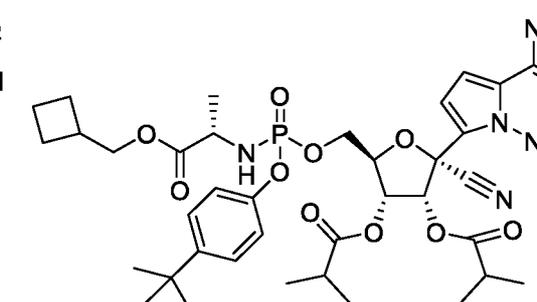
,

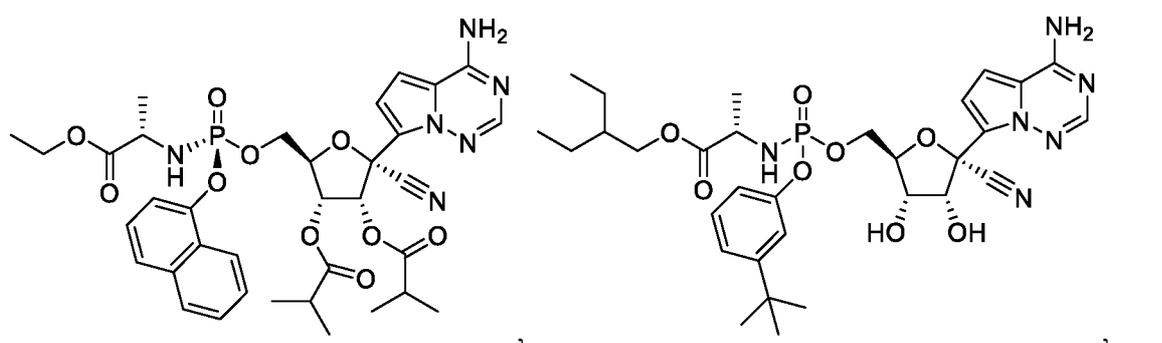
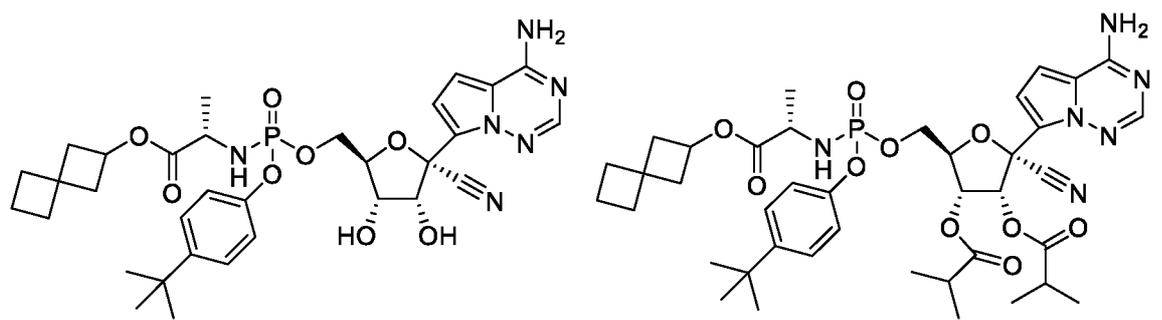
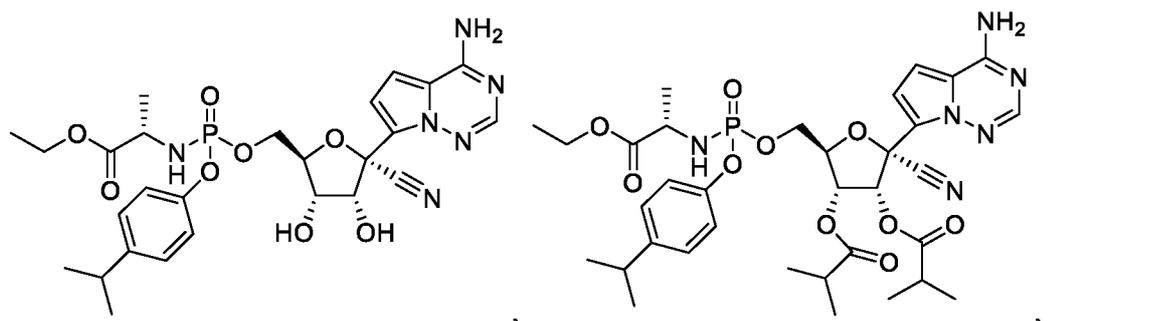
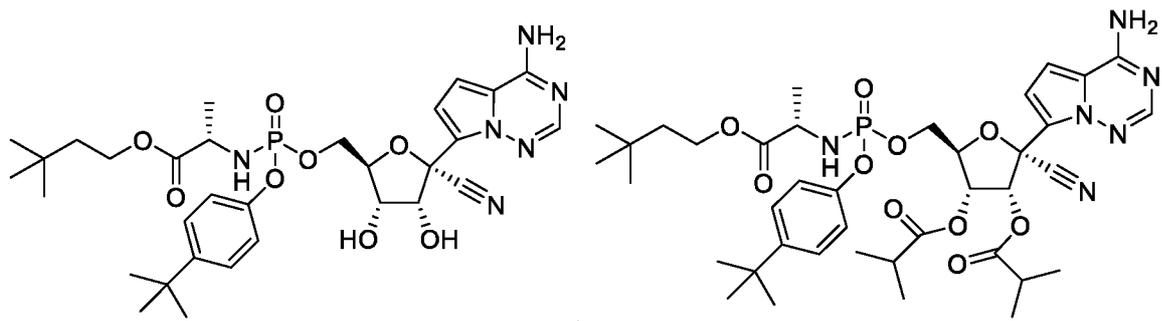


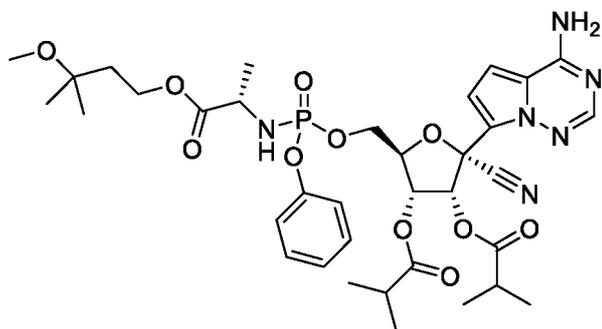
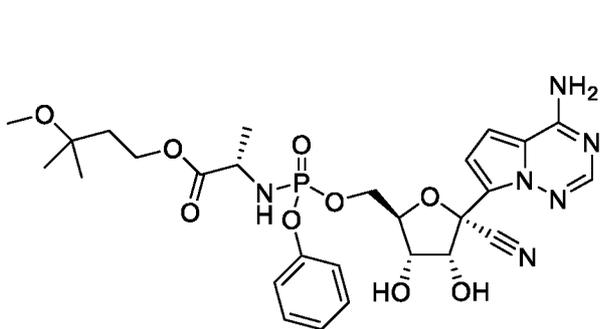
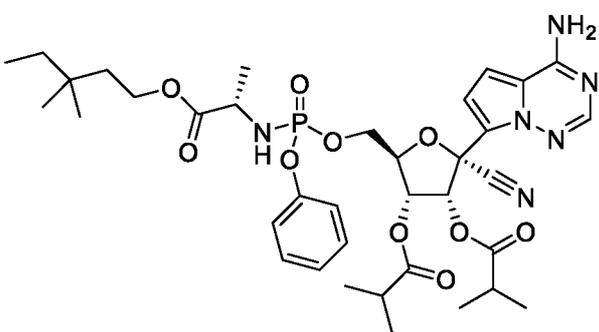
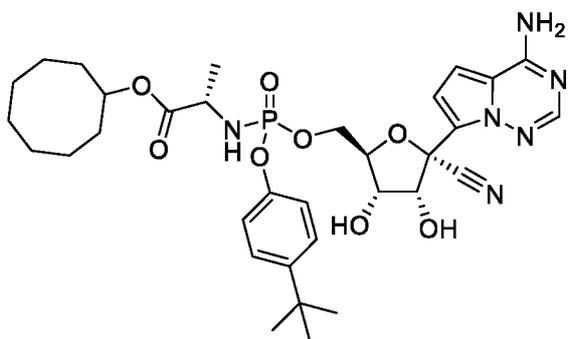
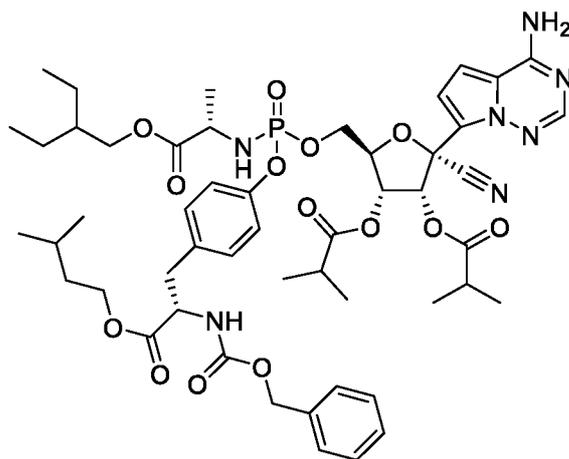
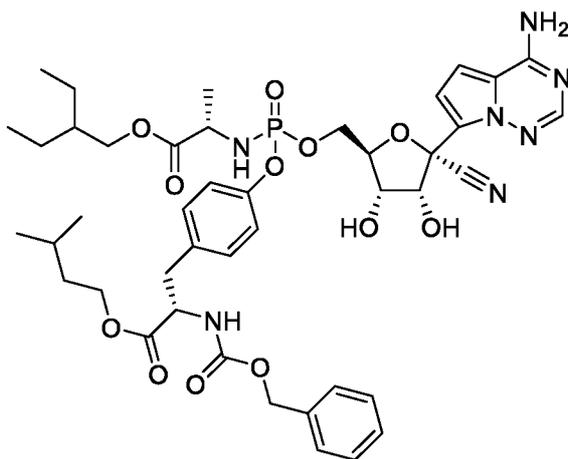
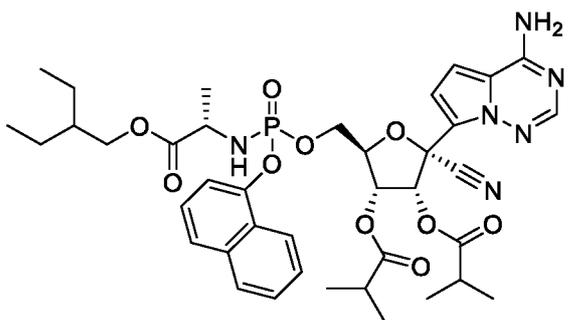
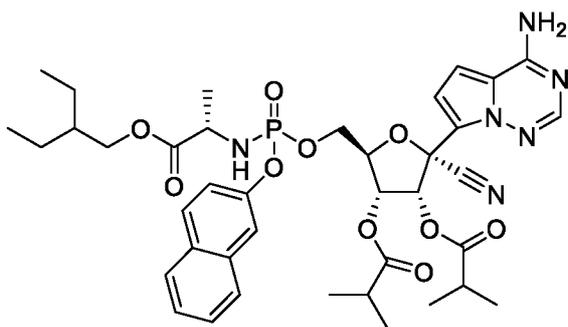
,

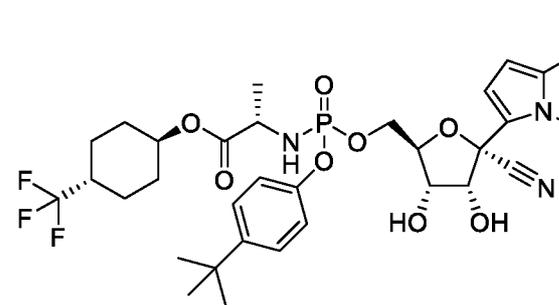
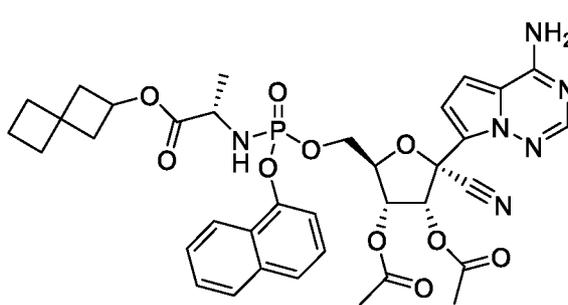
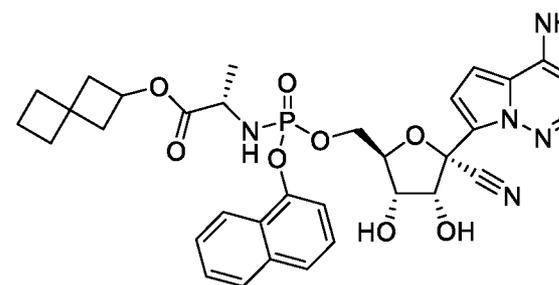
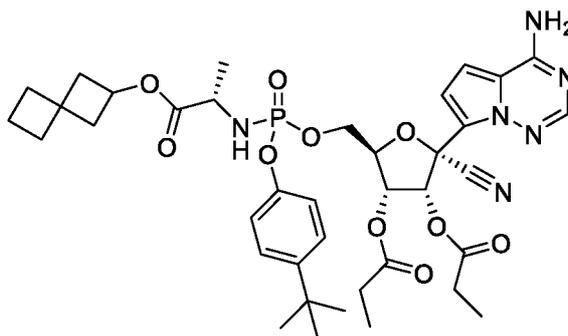
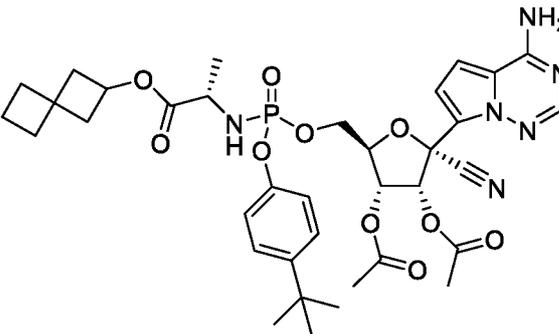
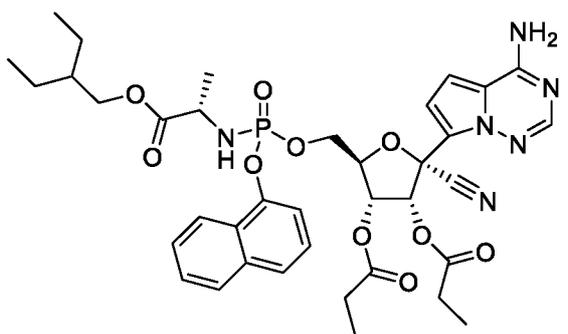
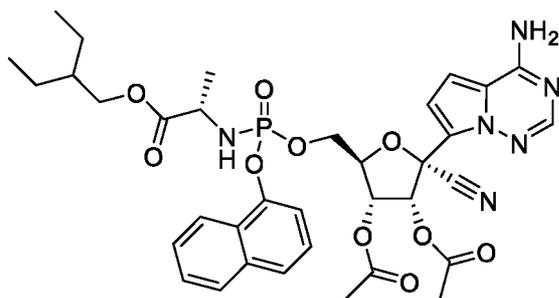
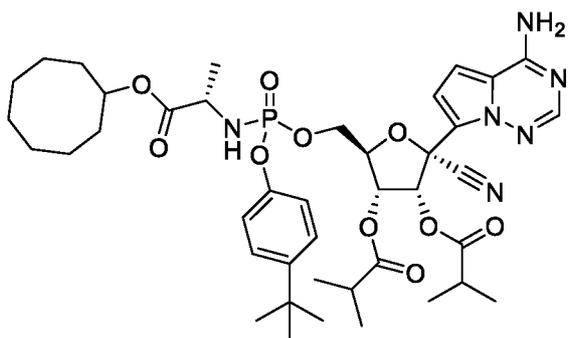


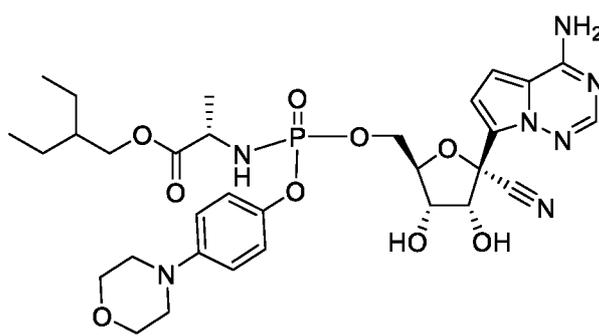
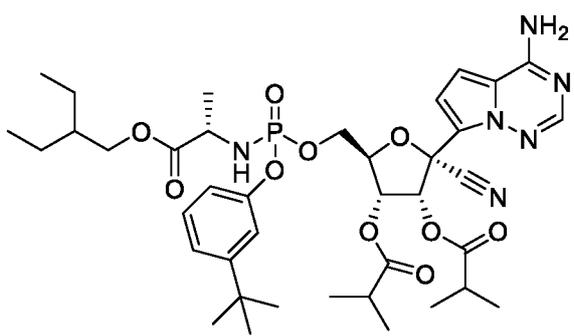
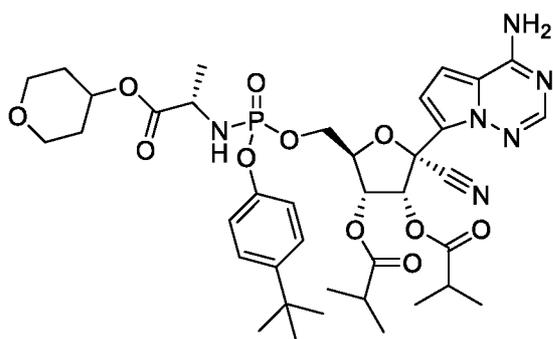
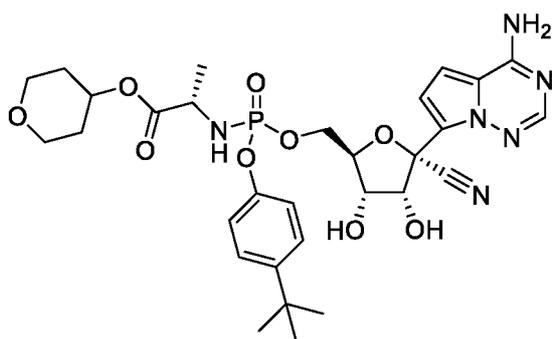
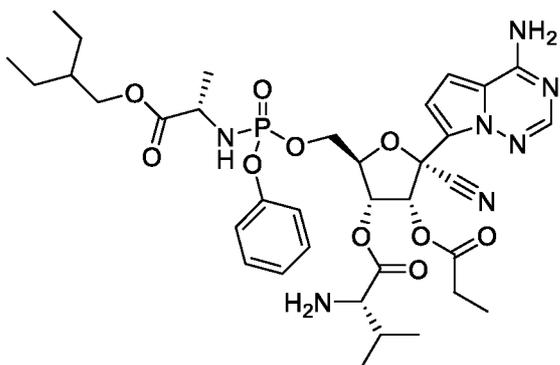
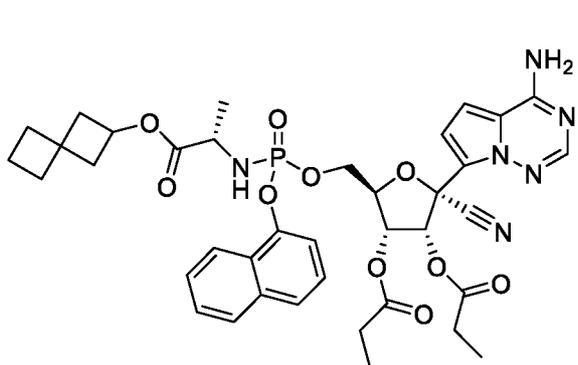
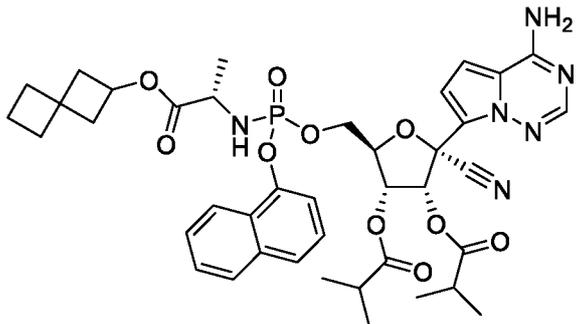
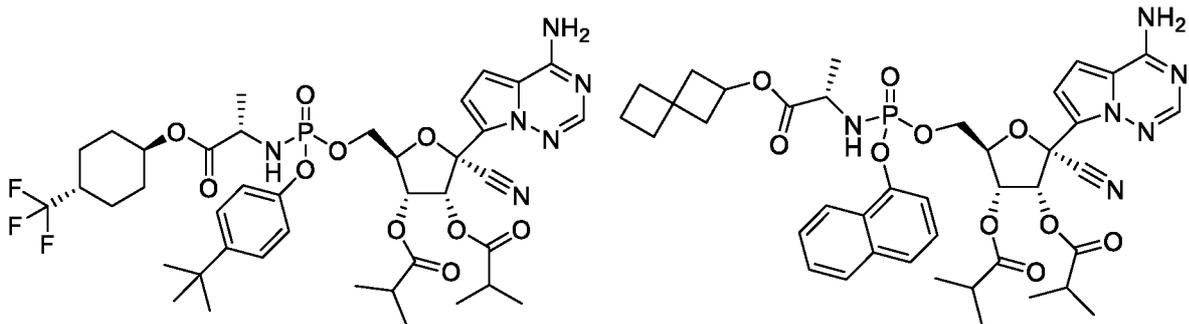
,

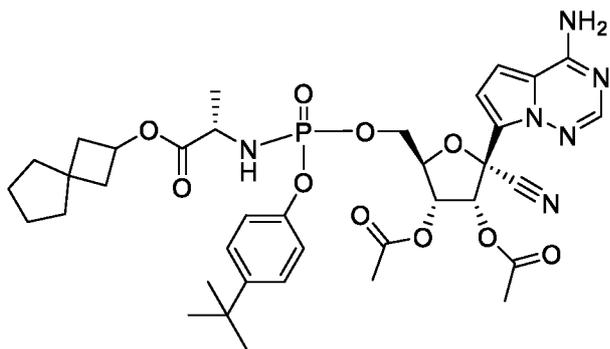
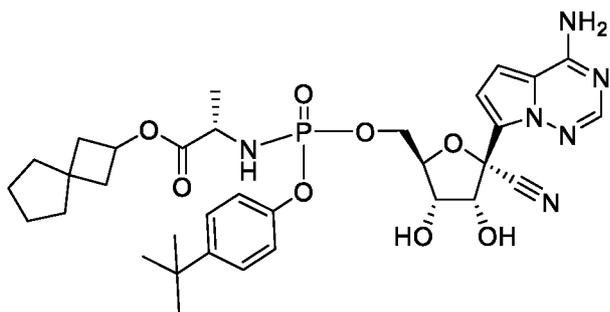
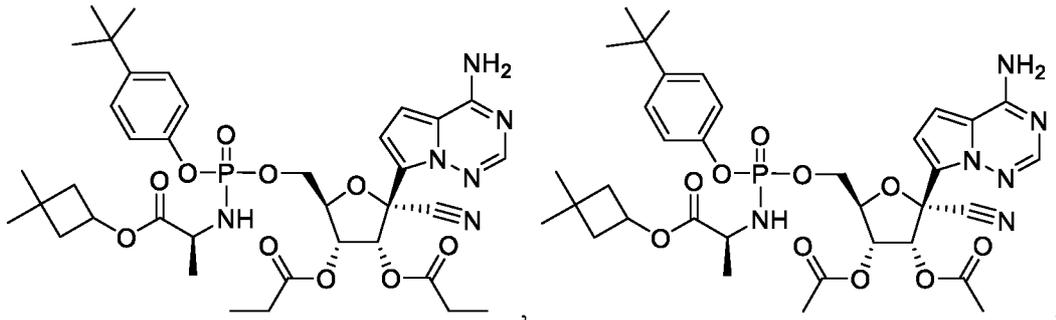
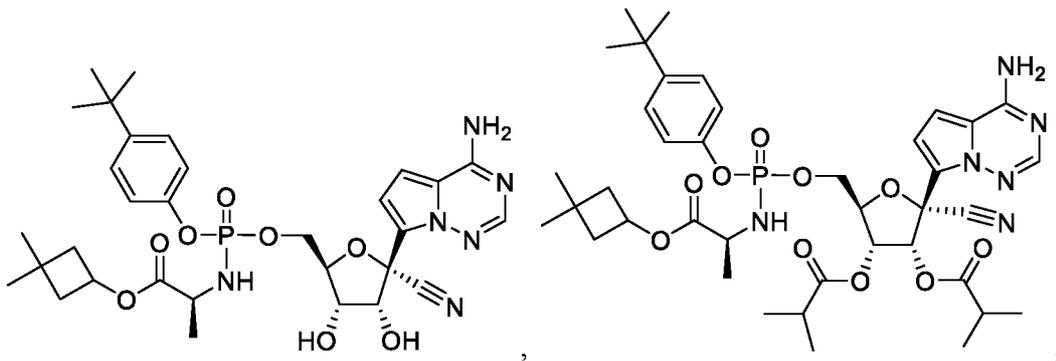


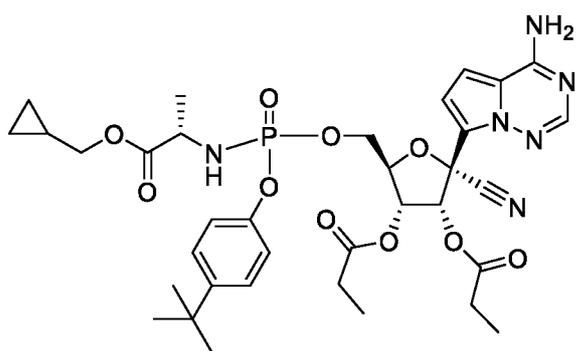
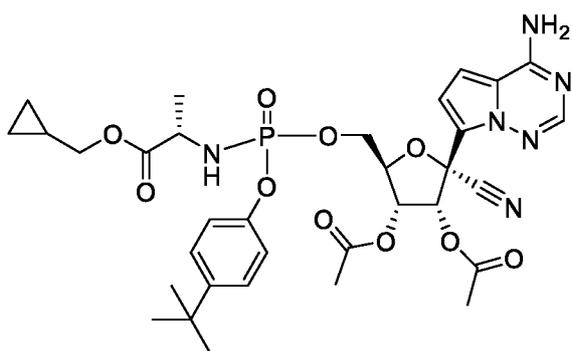
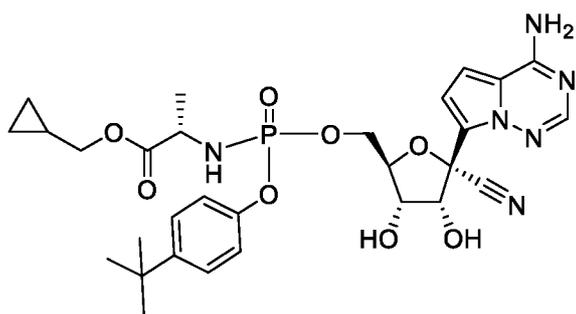
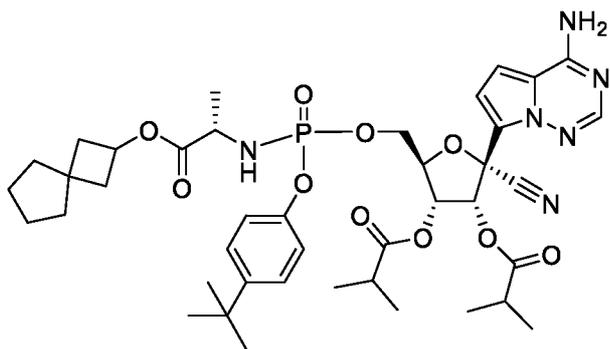
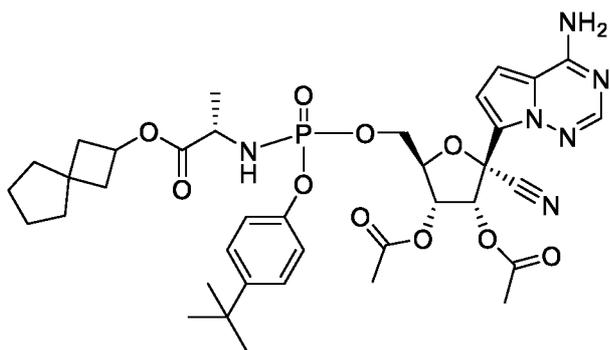


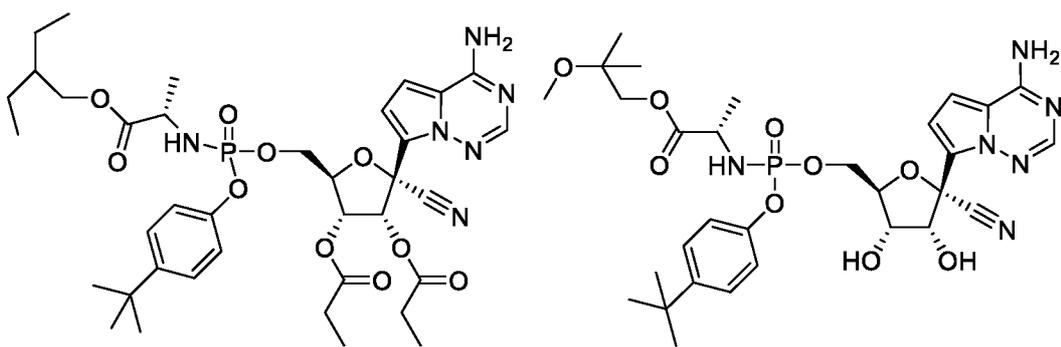
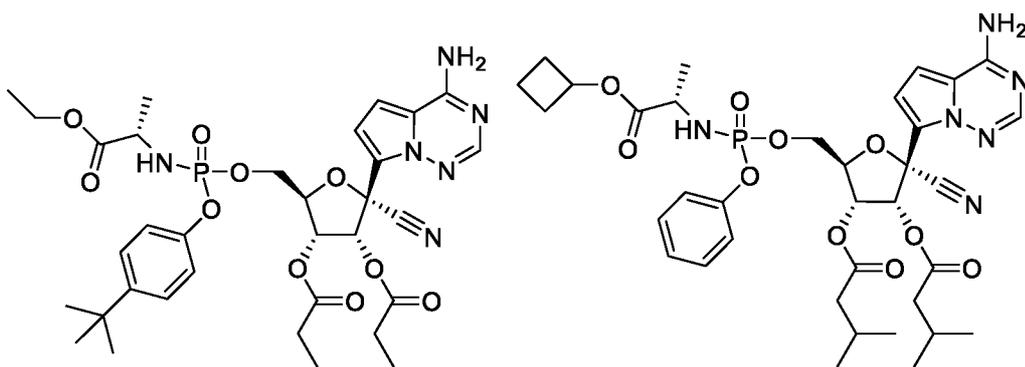
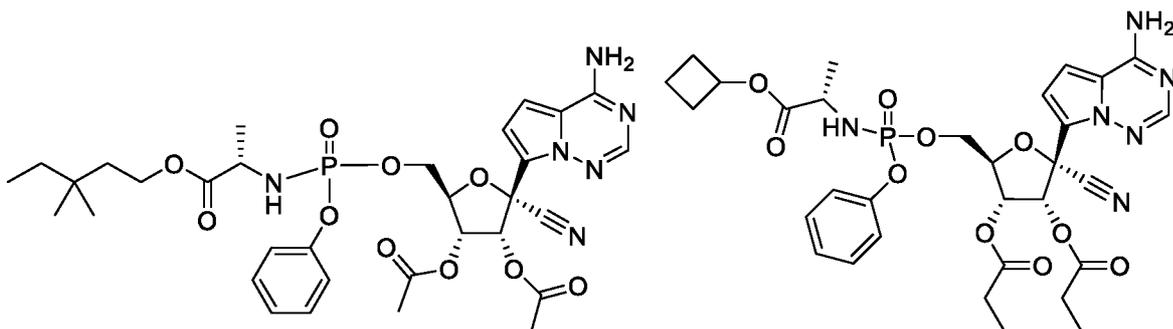
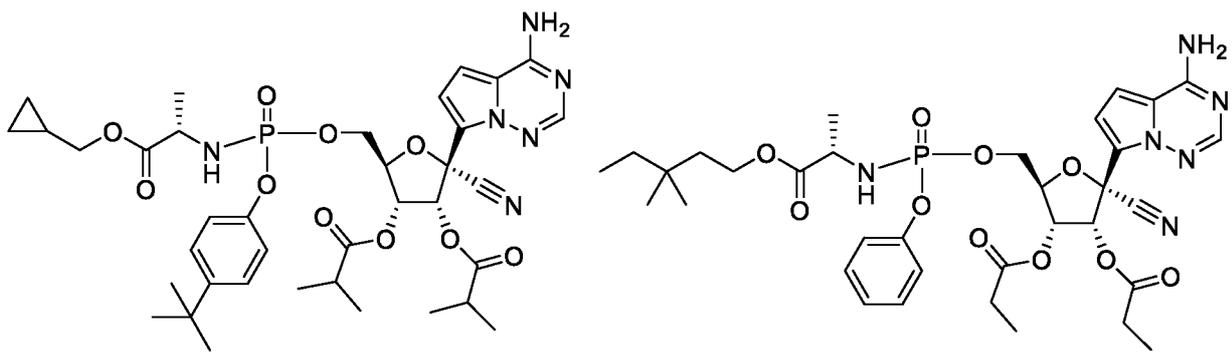


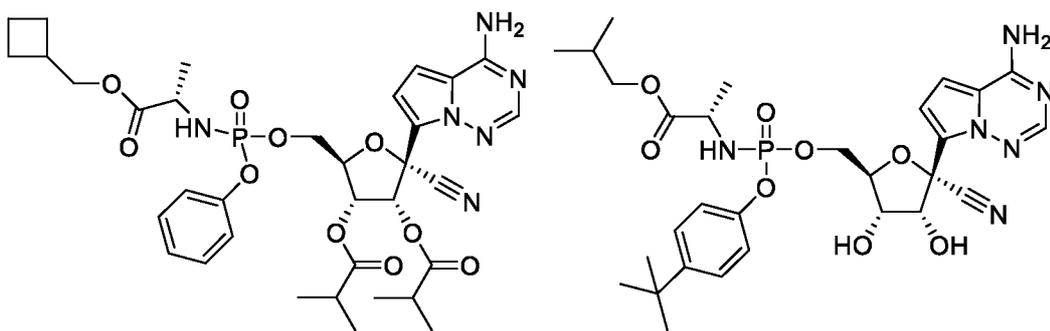
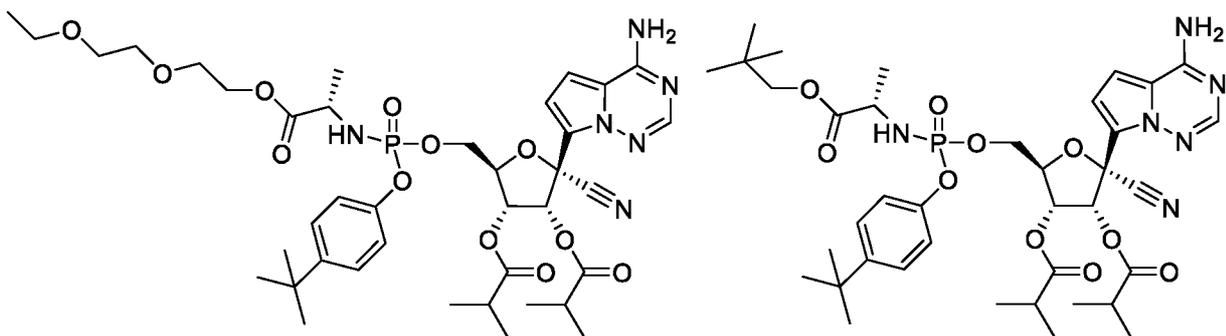
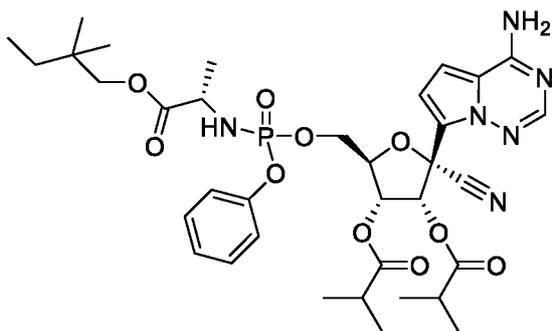
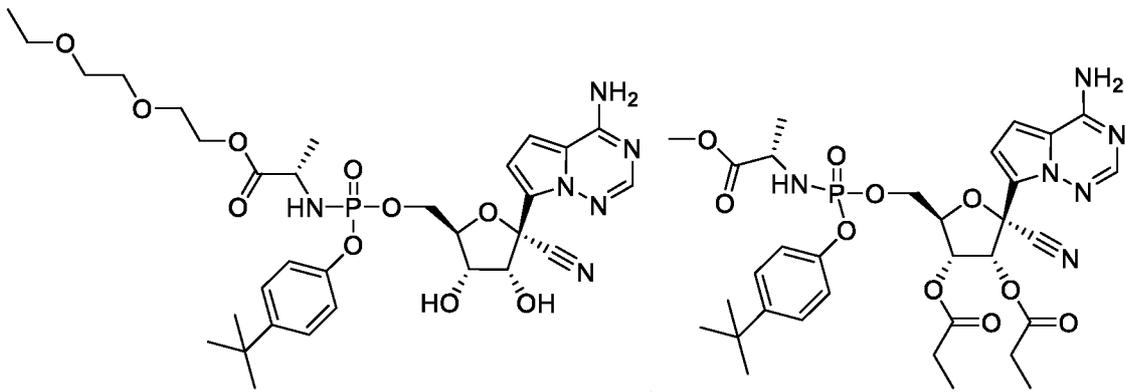


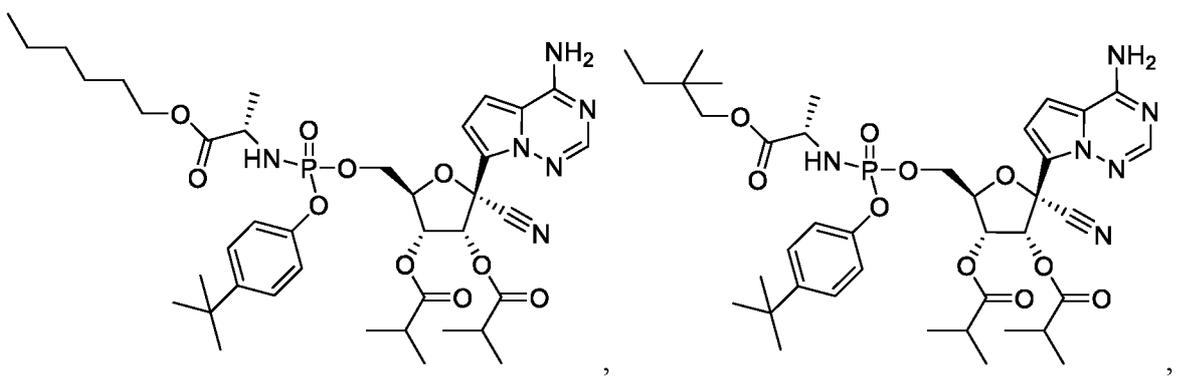
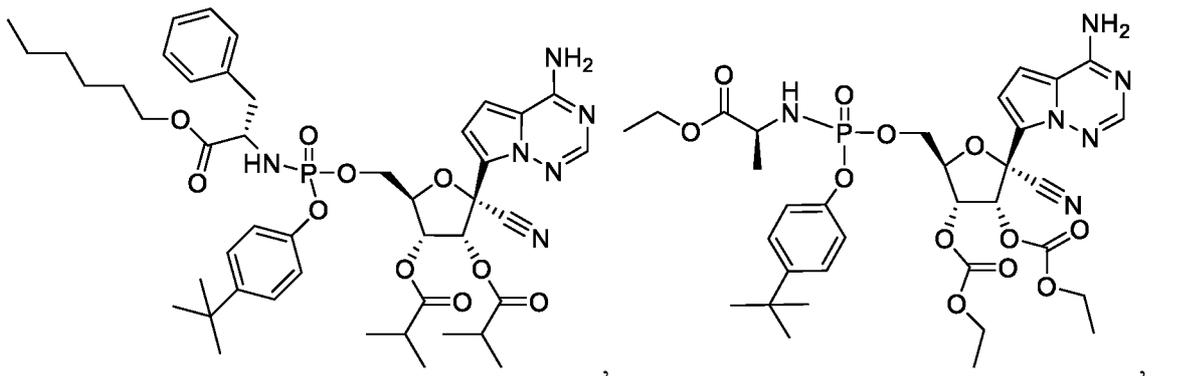
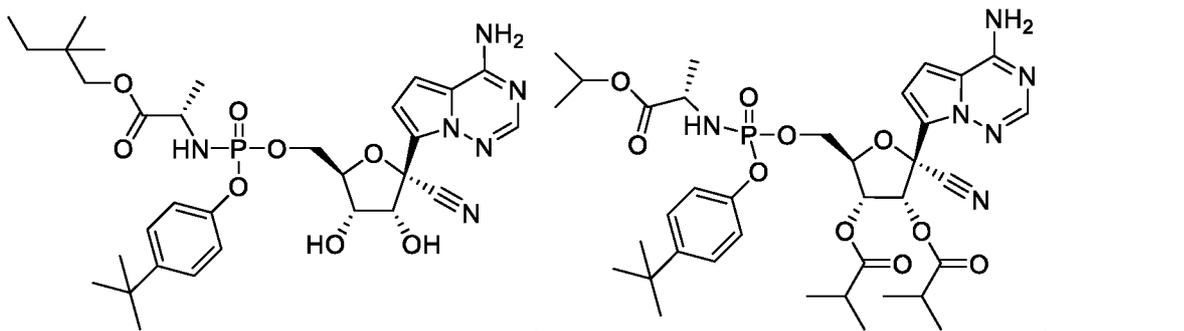
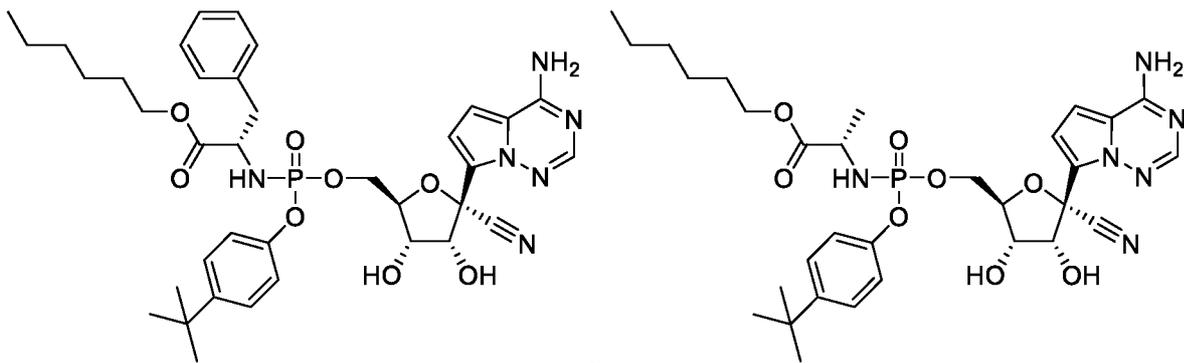


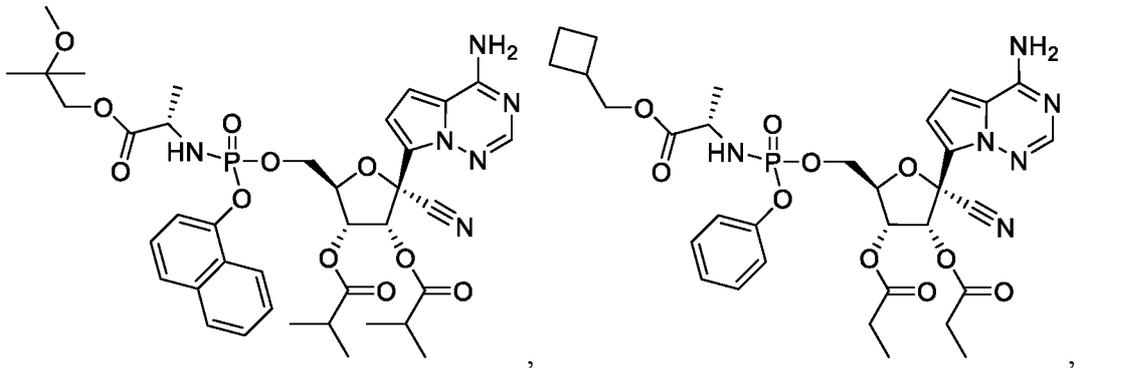
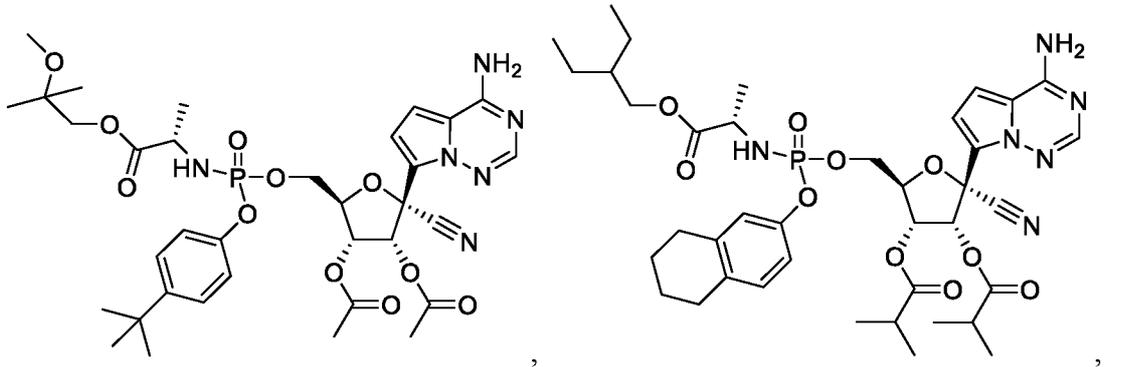
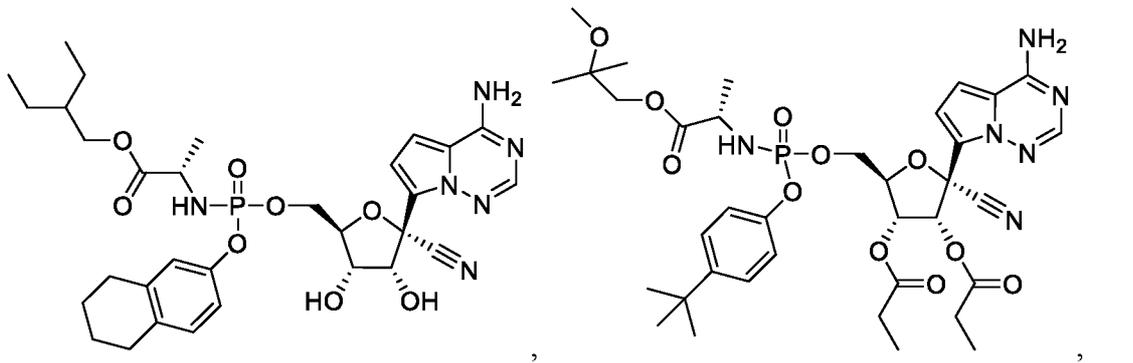
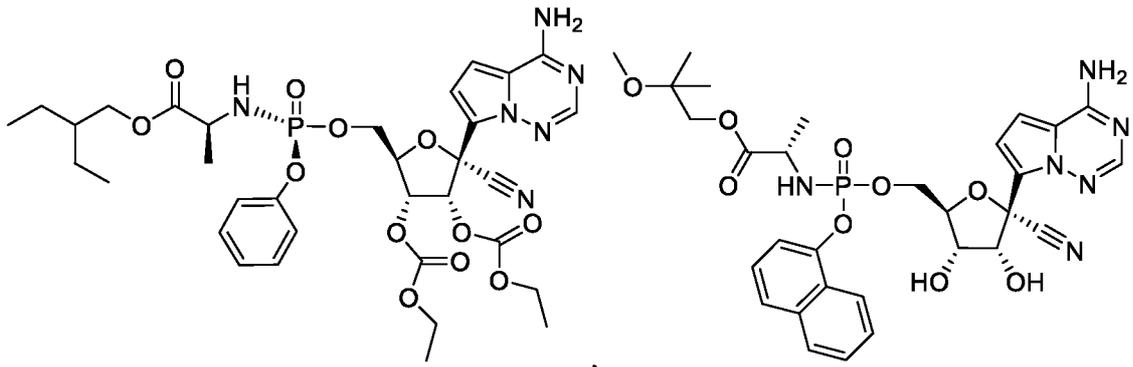


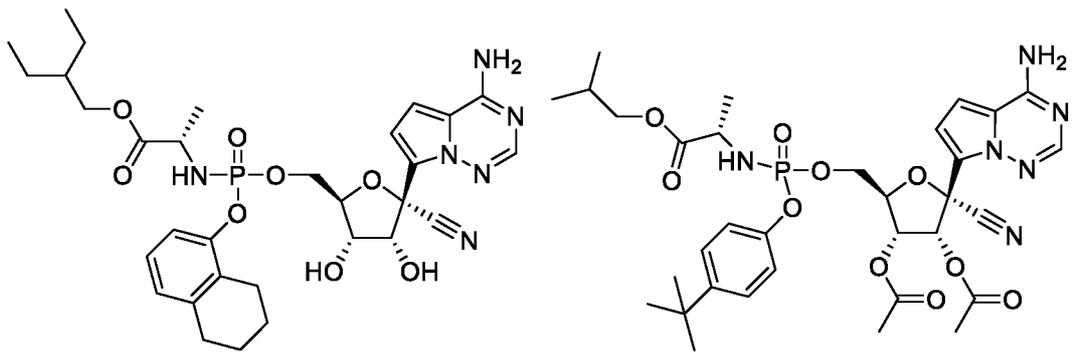




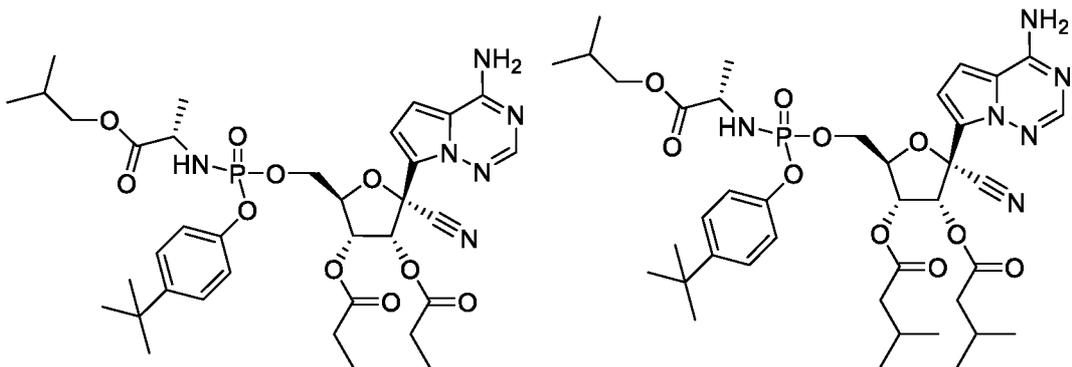




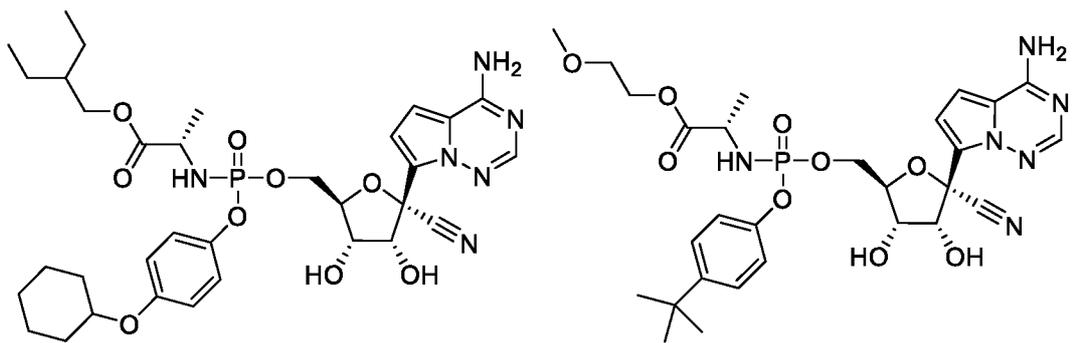




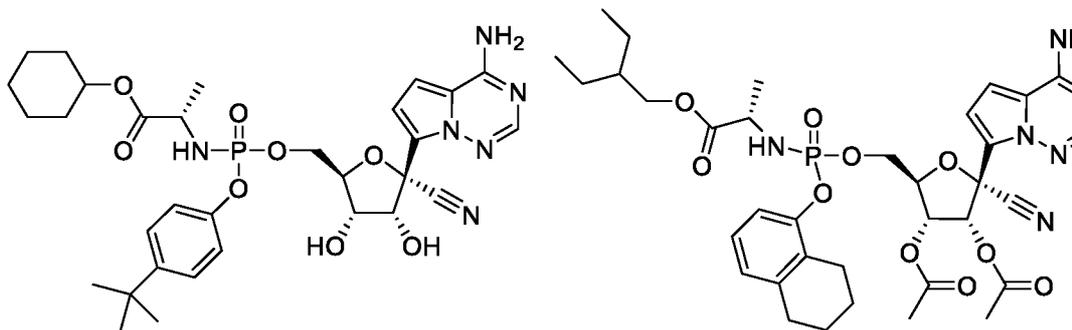
,



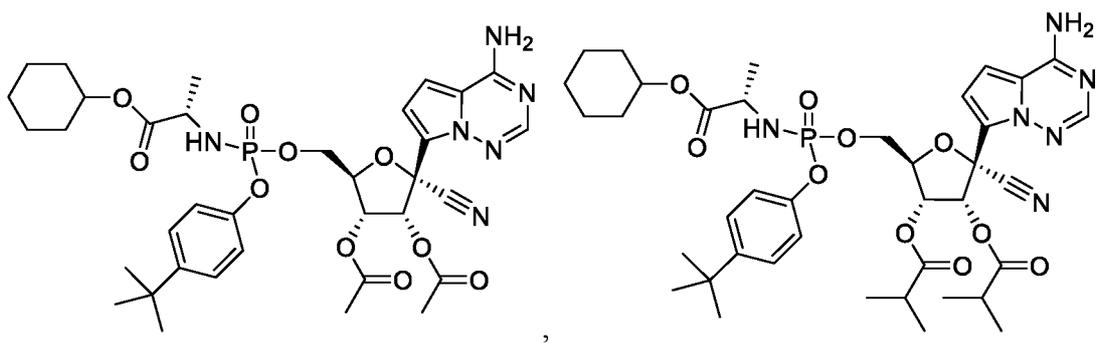
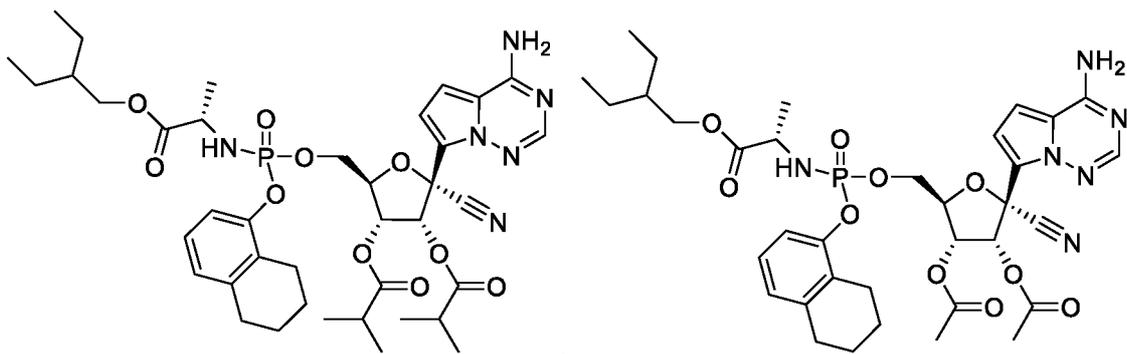
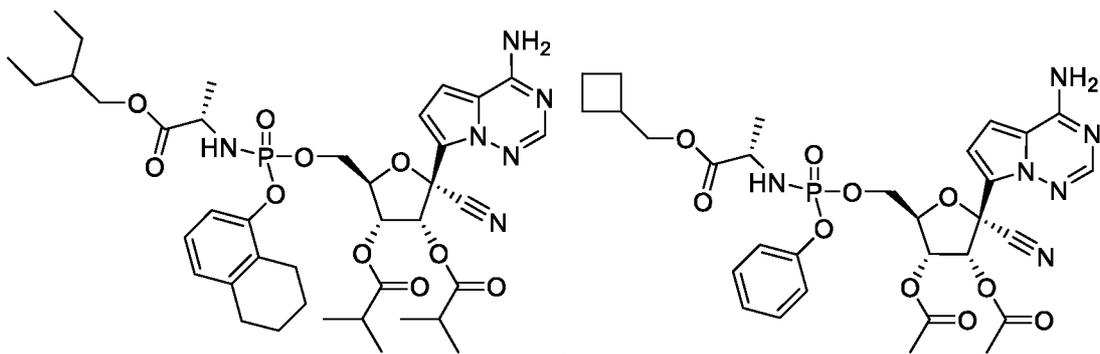
,

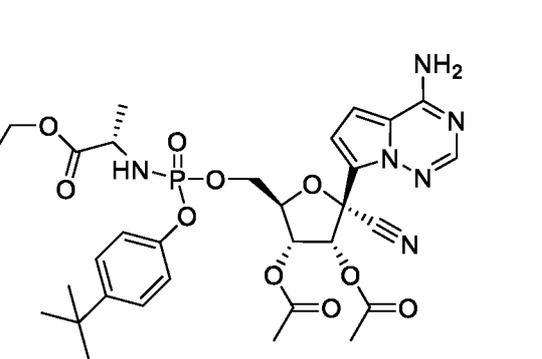
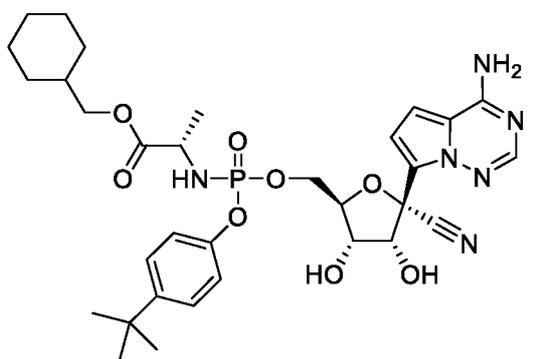
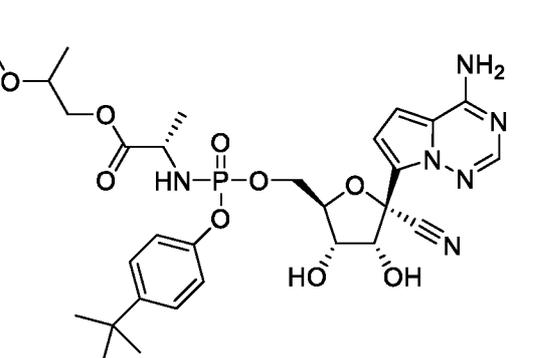
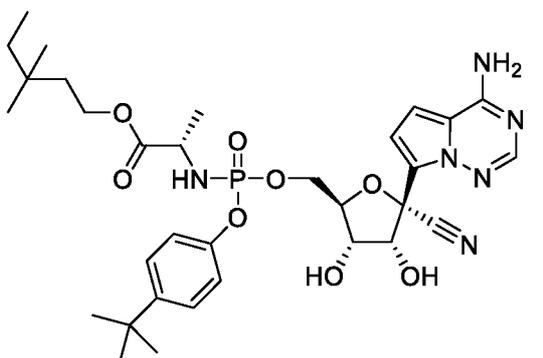
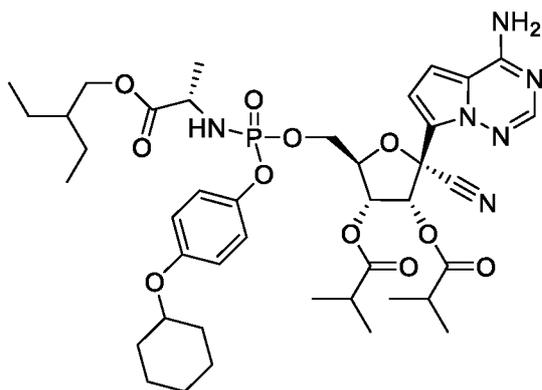
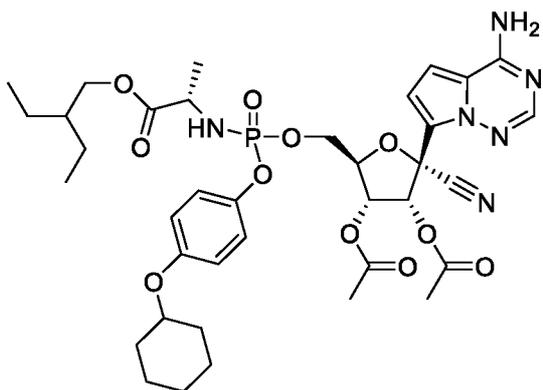
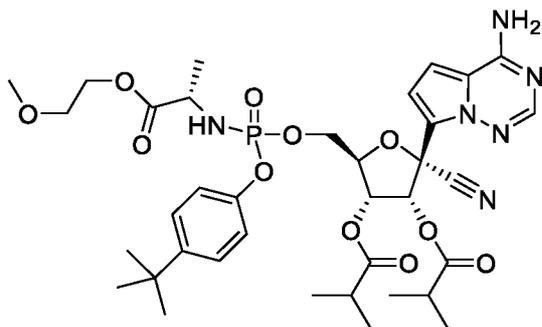
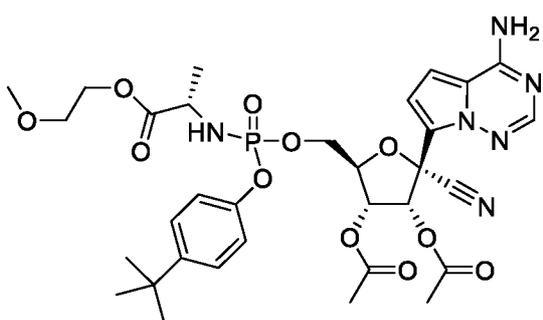


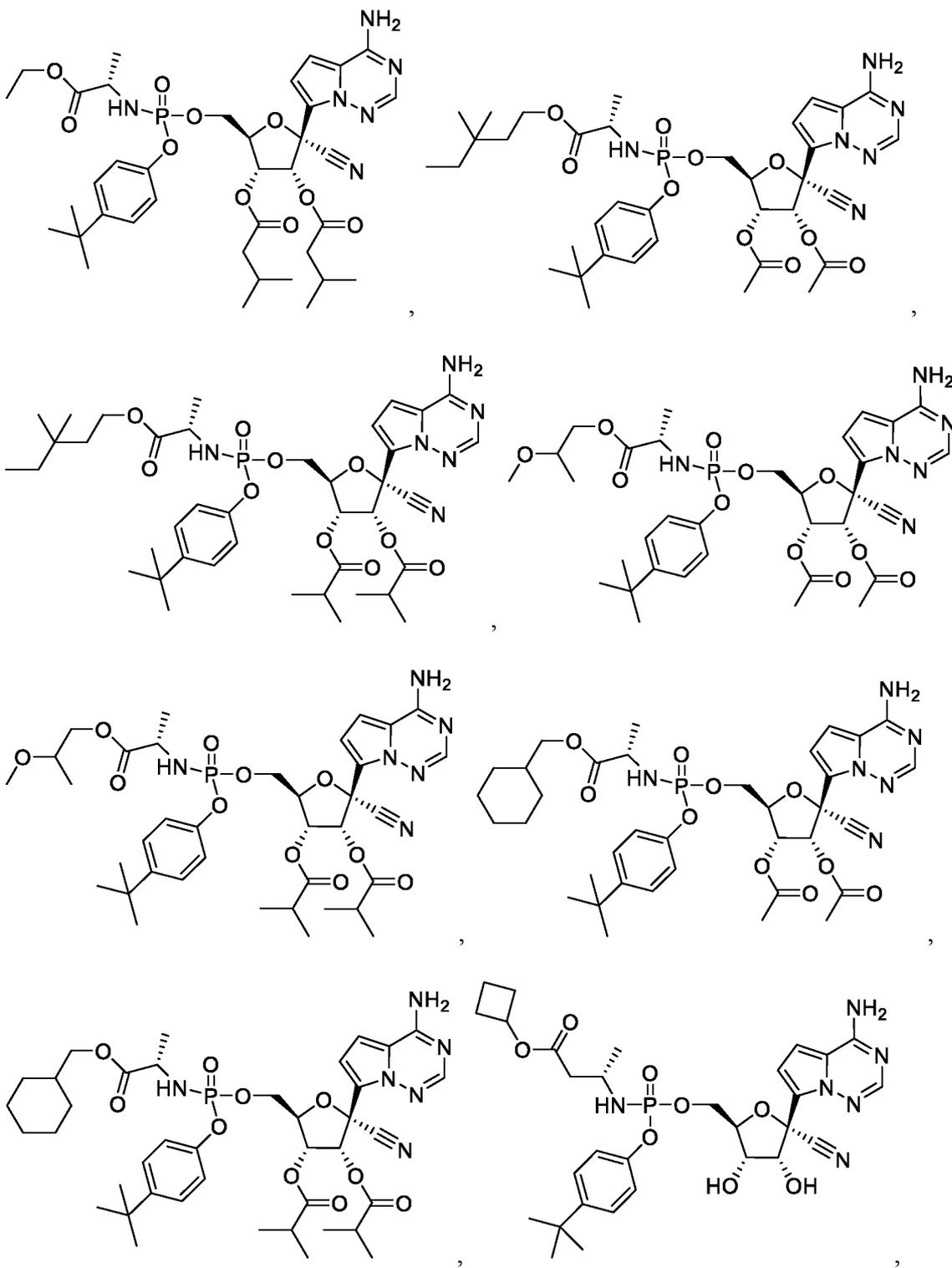
,

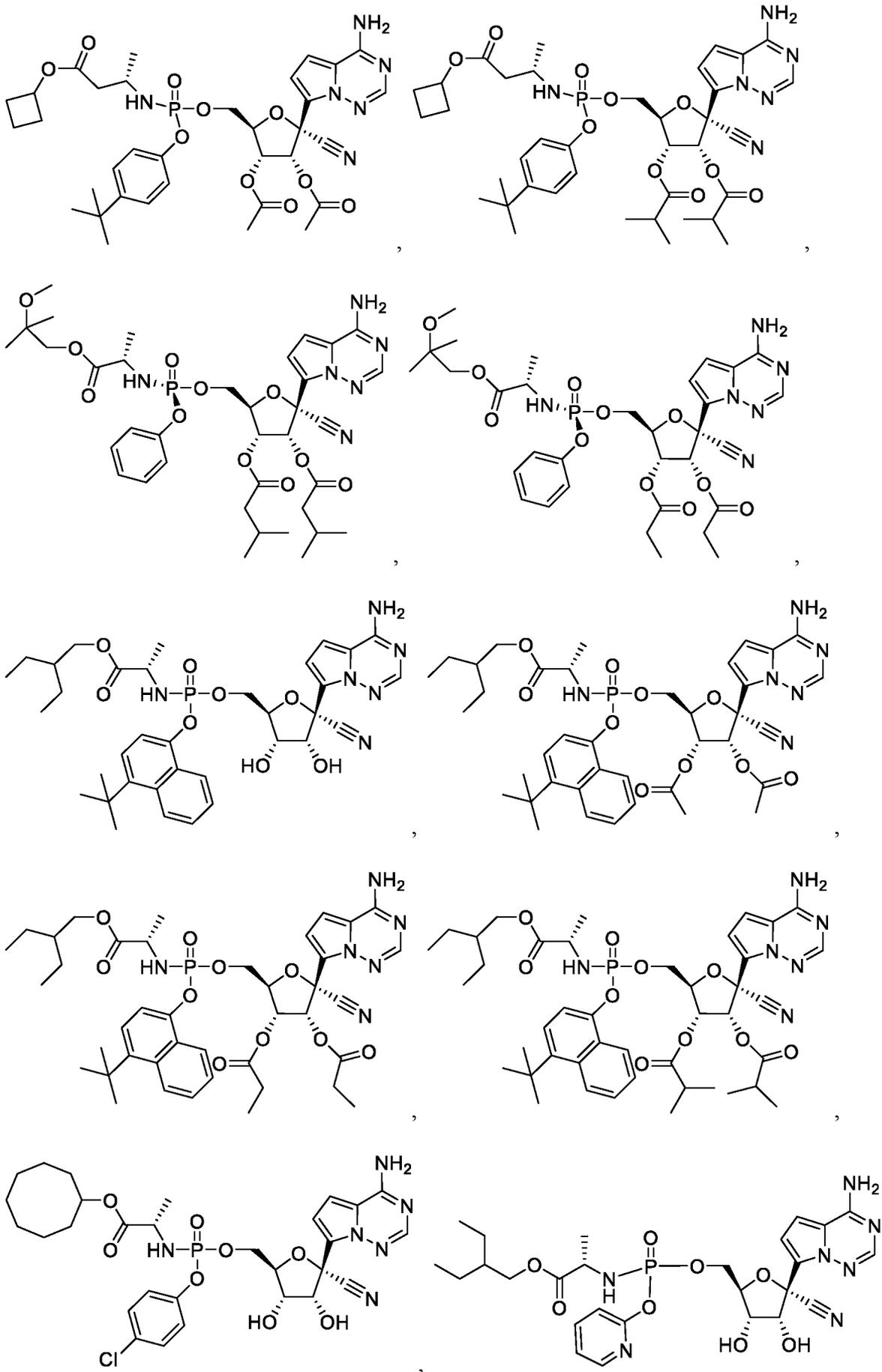


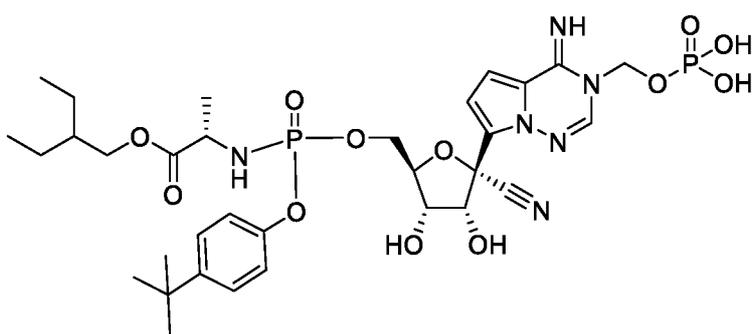
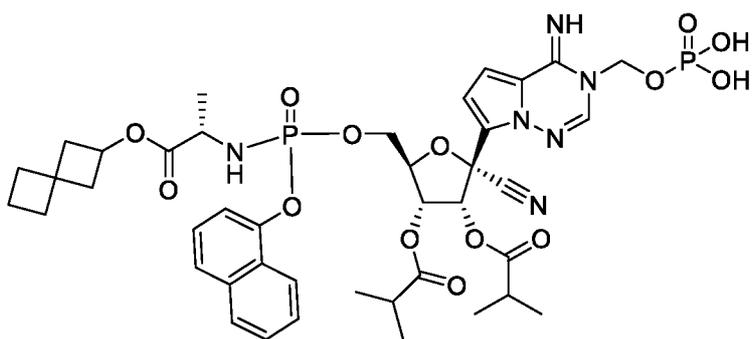
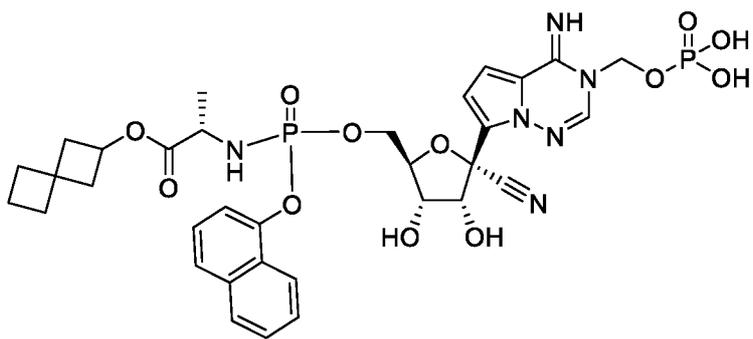
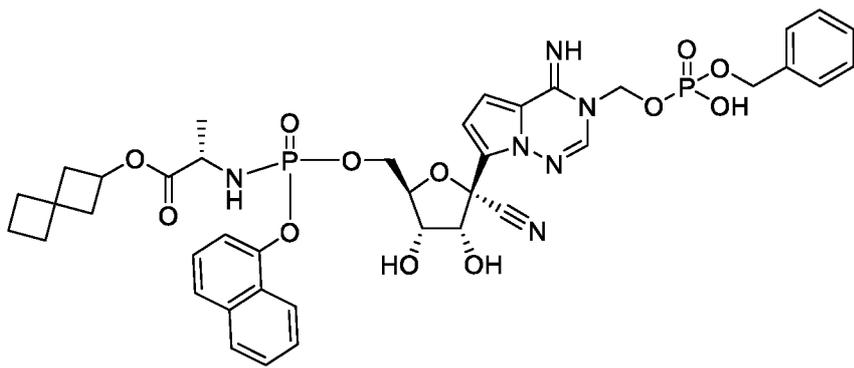
,











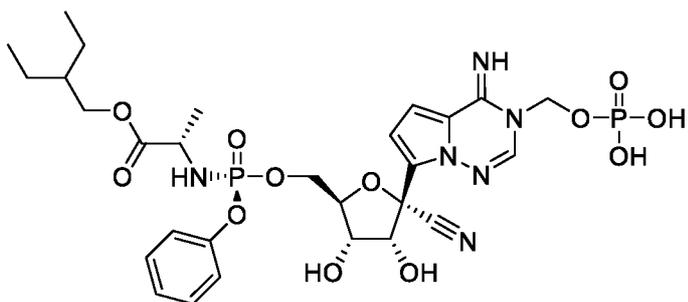
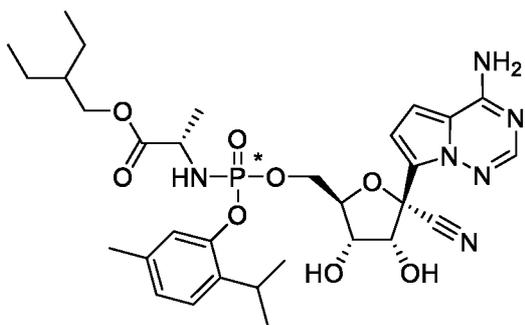
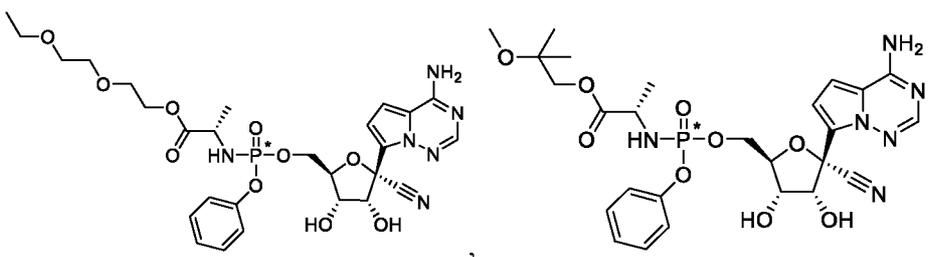
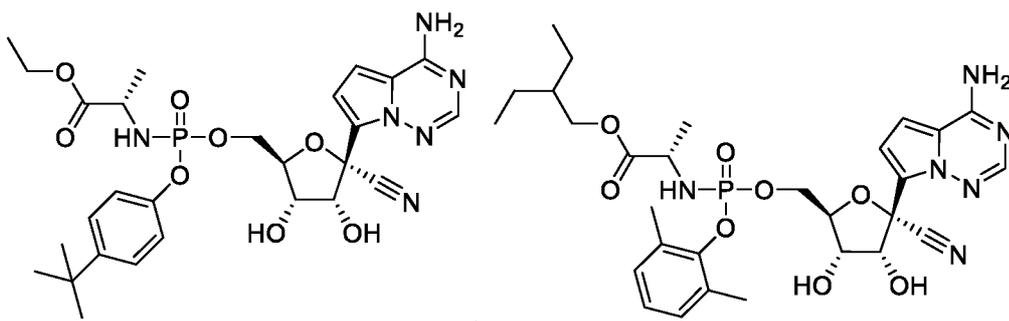
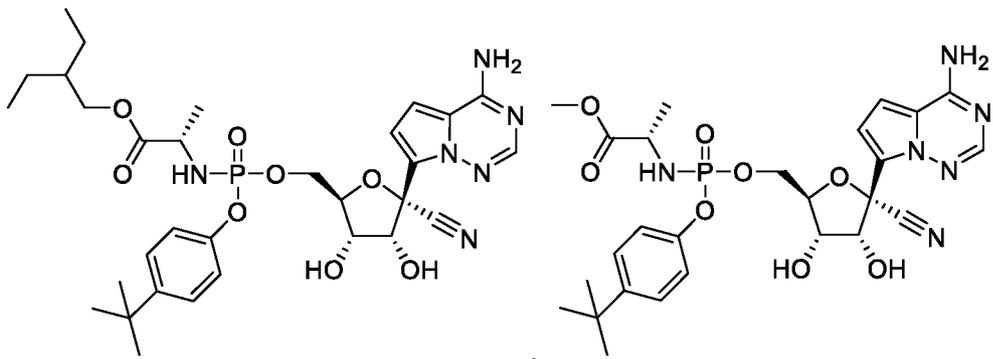
и

или их фармацевтически

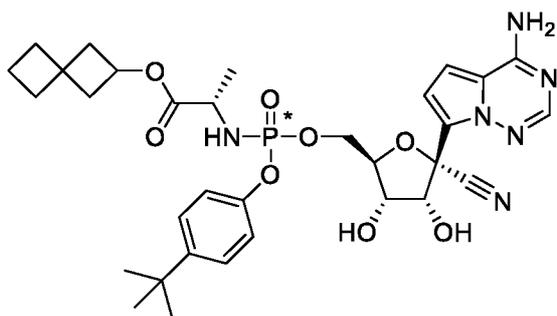
приемлемой соли.

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III,

IIIa, IIIb или IIIc выбрано из группы, состоящей из:



И



[0096] Любая ссылка на соединения изобретения, описанные в данном документе, также включает ссылку на их фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения включают соли, полученные из соответствующего основания, например щелочного металла или щелочноземельного металла (например,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  и  $\text{Mg}^{+2}$ ), аммония и  $\text{NR}_4^+$  (где R определено в настоящем документе). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают (а) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, например соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовыми кислотами, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т. п.; (b) соли, образованные с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, изэтионовая кислота, лактобионовая кислота, галлодубильная кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, полигалактурононая кислота, малоновая кислота, сульфосалициловая кислота, гликолевая кислота, 2-гидрокси-3-нафтоат, памоат, салициловая кислота, стеариновая кислота, фталевая кислота, миндальная кислота, молочная кислота, этансульфоновая кислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин,

лейцин и т. п.; и (с) соли, образованные из элементных анионов, например хлора, брома и йода. Фармацевтически приемлемые соли соединения гидроксигруппы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как  $\text{Na}^+$  и  $\text{NR}_4^+$ .

**[0097]** Соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc), и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде различных полиморфов или псевдополиморфов. В настоящем документе кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в различных кристаллических структурах. Кристаллический полиморфизм может быть результатом различий в упаковке кристаллов (полиморфизм упаковки) или различий в упаковке между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм). В настоящем документе кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в различных кристаллических структурах. Псевдополиморфы настоящего изобретения могут существовать из-за различий в упаковке кристаллов (псевдополиморфизм упаковки) или из-за различий в упаковке между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный псевдополиморфизм). Настоящее изобретение включает все полиморфы и псевдополиморфы соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc и их фармацевтически приемлемых солей.

**[0098]** Соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc), и их фармацевтически приемлемые соли также могут существовать в виде аморфного твердого вещества. В контексте настоящего документа аморфное твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором не существует дальнего порядка положений атомов в твердом веществе. Это определение также применимо, когда размер кристалла составляет два нанометра или менее. Для

создания аморфных форм настоящего изобретения можно использовать добавки, включая растворители. Настоящее изобретение включает все аморфные формы соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc и их фармацевтически приемлемых солей.

**[0099]** Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений изобретения должны быть фармацевтически приемлемыми, т. е. они должны представлять собой соли, полученные из фармацевтически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, получены ли они из фармацевтически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

**[00100]** Наконец, следует понимать, что композиции, описанные в настоящем документе, содержат соединения изобретения в их неионизированной, а также цвиттерионной форме, и комбинации со стехиометрическими количествами воды, как в гидратах.

**[00101]** Следует отметить, что настоящее изобретение охватывает все энантиомеры, диастереомеры и рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы соединений в рамках формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Все смеси таких энантиомеров и диастереомеров входят в объем настоящего изобретения.

**[00102]** Соединения изобретения, представленные в качестве примера формулой I, могут иметь хиральные центры, например хиральные атомы углерода или фосфора. Таким образом, соединения изобретения включают рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантиомеры, диастереомеры и атропизомеры. Кроме того,

соединения изобретения включают обогащенные или разделенные оптические изомеры при любом или всех асимметричных хиральных атомах. Другими словами, хиральные центры, очевидные из описаний, представлены как хиральные изомеры или рацемические смеси. Как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу свободны от своих энантиомерных или диастереомерных партнеров, и все они входят в объем изобретения. Рацемические смеси разделяют на их отдельные по существу оптически чистые изомеры с помощью подходящих методик, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных с оптически активными вспомогательными агентами, например кислотами или основаниями, с последующим обратным превращением в оптически активные вещества. В большинстве случаев желаемый оптический изомер синтезируют с помощью стереоспецифических реакций, начиная с соответствующего стереоизомера желаемого исходного материала.

**[00103]**       Сtereoхимические определения и обозначения, используемые в настоящем документе, по существу соответствуют словарю S. P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, inc., New York. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т. е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения используют приставки D и L или R и S, чтобы обозначить абсолютную конфигурацию молекулы относительно ее хирального (-ых) центра (-ов). Приставки d и l, D и L или (+) и (-) используют для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем S, (-) или l означает, что соединение является левовращающим, тогда как соединение с приставкой R, (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за

исключением того, что они представляют собой зеркальные изображения друг друга.

Конкретный стереоизомер также может называться энантиомером, а смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50 : 50 называется рацемической смесью или рацематом, который может образовываться, когда в химической реакции или процессе отсутствует стереоселекция или стереоспецифичность.

Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных форм, не имеющей оптической активности.

**[00104]** В определенных случаях соединения изобретения могут также существовать в виде таутомерных изомеров. Хотя может быть описана только одна делокализованная резонансная структура, все такие формы предусмотрены в рамках объема изобретения. Например, могут существовать енаминные таутомеры пуриновой, пиримидиновой, имидазольной, гуанидиновой, амидиновой и татразольной систем, и все их возможные таутомерные формы входят в объем изобретения.

**[00105]** Любая приведенная в настоящем документе формула или структура, включая соединения формулы I, предназначена также для представления не меченых и меченых изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений,  $^2\text{H}$  (дейтерий, D),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ . Кроме того, включаются различные меченные изотопами соединения настоящего описания, например те, в которые включаются радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие меченные изотопами соединения могут быть использованы для исследований метаболизма, кинетики реакций, методик

обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиотерапии пациентов.

**[00106]** Настоящее изобретение включает также соединения формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещены дейтерием, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму, и поэтому их используют для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют известными в отрасли способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием.

**[00107]** Меченые или замещенные дейтерием терапевтические соединения по изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например больший период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное  $^{18}\text{F}$ , может быть использовано для исследований способами ПЭТ или SPECT. Меченные изотопами соединения настоящего описания и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замены не меченного изотопами реагента

легко доступным реагентом, мечеными изотопами. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I.

**[00108]** Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью фактора изотопного обогащения. В соединениях настоящего описания любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда позиция обозначена конкретно как «H» или «водород», следует понимать, что в данной позиции водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях настоящего описания любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), должен представлять дейтерий.

**[00109]** Если соединение, описанное в настоящем документе, замещено более чем одной из одинаково обозначенных групп, например “R” или “R’”, следует понимать, что группы могут быть одинаковыми или разными, т. е. каждая группа выбрана независимо.

**[00110]** Волнистые линии, , обозначают место присоединения ковалентных связей к смежным структурам, группам, фрагментам или атомам.

#### **IV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ**

**[00111]** Соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc), можно включать в состав вместе с обычными носителями и эксципиентами. Например, таблетки могут содержать эксципиенты, скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и т. п. Водные составы получают в стерильной форме и, если они предназначены для доставки посредством введения, отличного от перорального, они обычно могут быть изотоническими. Все составы могут необязательно содержать эксципиенты, такие как указанные в «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (1986). Эксципиенты могут включать

аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т. п. Значение рН составов находится в диапазоне от около 3 до около 11, например от около 7 до около 10. В некоторых вариантах осуществления значения рН составов находятся в диапазоне от около 2 до около 5, но обычно они составляют от около 3 до около 4.

**[00112]** Несмотря на то, что соединения описания («активные ингредиенты») можно вводить отдельно, может быть предпочтительным представить их в виде фармацевтических составов. Составы изобретения, как для применения в ветеринарии, так и для людей, содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, вместе с одним или более приемлемыми носителями и необязательно другими терапевтическими ингредиентами, в частности, такими дополнительными терапевтическими ингредиентами, которые описаны в настоящем документе. Носитель (-и) должен (должны) быть приемлемым (-ыми) в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредным (-ыми) для его (их) реципиента.

**[00113]** Составы включают составы, подходящие для вышеупомянутых путей введения. Обычно составы могут быть представлены в виде единичной дозированной формы и могут быть получены любым из способов, известных в фармацевтической отрасли. Методики и составы можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают, например, этап объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или более вспомогательных ингредиентов. В целом, составы получают посредством непрерывного и равномерного приведения активного ингредиента во взаимодействие с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими типами носителей и последующего (при необходимости) формования продукта.

**[00114]** Составы настоящего изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Активный ингредиент также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

**[00115]** Таблетку получают путем прессования или формовки необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента, находящегося в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, и необязательно перемешанного со связующим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки можно получать, например, путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного активного ингредиента, смоченной инертным жидким разбавителем. На таблетки может быть необязательно нанесено покрытие или риска, и они могут быть необязательно выполнены с возможностью обеспечения медленного или контролируемого высвобождения из них активного ингредиента.

**[00116]** При инфекциях глаз или других внешних тканей, например рта и кожи, составы предпочтительно наносят в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный (-е) ингредиент (-ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масс./масс. (включая активный (-е) ингредиент (-ы) в диапазоне от 0,1% до 20% с шагом 0,1% масс./масс., например 0,6% масс./масс., 0,7% масс./масс. и т. д.), предпочтительно от 0,2 до 15% масс./масс. и наиболее предпочтительно от 0,5 до 10% масс./масс. При получении состава мази активные ингредиенты можно использовать либо с парафиновой,

либо со смешиваемой с водой основной мази. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть включены в состав крема на основе крема типа «масло в воде».

**[00117]** При необходимости водная фаза основы крема может содержать, например, по меньшей мере 30% масс./масс. многоатомного спирта, т. е. спирта, содержащего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. Композиции для местного применения могут при необходимости включать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких веществ, способствующих проникновению в кожу, включают диметилсульфоксид и близкие аналоги.

**[00118]** Масляная фаза эмульсий настоящего изобретения может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя данная фаза может содержать только лишь эмульгатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), она может содержать, например, смесь из по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и жиром и маслом. Гидрофильный эмульгатор предпочтительно включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Он также предпочтительно включает как масло, так и жир. Эмульгатор (-ы) со стабилизатором (-ами) вместе или без составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую основу для мази, которая образует масляную дисперсионную фазу составов крема.

**[00119]** Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для применения в составе изобретения, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия.

Дополнительные эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе изобретения, включают Tween® 80.

**[00120]** Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых свойств. Крем предпочтительно должен быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, помогающей избежать вытекания из тубиков или других контейнеров. Можно использовать моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры с линейной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, сложный диэфир пропиленгликоля кокосовых жирных кислот, изопропилмирикат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известную как Crodamol CAP. Их можно использовать отдельно или в комбинации в зависимости от необходимых свойств. В альтернативном варианте осуществления используют липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

**[00121]** Фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение в соответствии с изобретением вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут иметь любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть получены таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать в соответствии с любым способом, известным в данной области для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более

агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для обеспечения приятного на вкус препарата. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым эксципиентом, которые подходят для получения таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия, или на них известными методиками, включая микрокапсулирование, может быть нанесено покрытие, замедляющее распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может быть использован замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат с воском или без.

**[00122]** Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

**[00123]** Водные суспензии изобретения содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для производства водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие

или смачивающие агенты, такие как фосфатид природного происхождения (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с уксусной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксиэтанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил или н-пропил п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин. Дополнительные не имеющие ограничительного характера примеры суспендирующих агентов включают циклодекстрин и Captisol (сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрин; SEB-beta-CD).

**[00124]** Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как приведенные выше, и ароматизаторы можно добавлять, чтобы получить приятный на вкус пероральный препарат. Эти композиции можно консервировать путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

**[00125]** Диспергируемые порошки и гранулы изобретения, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты проиллюстрированы описанными выше. Также могут

присутствовать дополнительные эксципиенты, например подсластители, ароматизаторы и красители.

**[00126]** Фармацевтические композиции изобретения также могут присутствовать в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгирующие агенты включают камеди природного происхождения, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, фосфатиды природного происхождения, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситоловых ангидридов, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут находиться в составе с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

**[00127]** Фармацевтические композиции изобретения могут находиться в виде стерильной инъекционной формы, такой как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эта суспензия может быть получена в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле, или они могут быть получены в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно

использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и гипертонический раствор хлорида натрия.

**[00128]** Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от организма-хозяина, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от около 1 до около 1000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и подходящим количеством материала-носителя, которое может варьироваться от около 5 до около 95% от общей композиции (масса : масса). Фармацевтическую композицию можно получать так, чтобы обеспечивать легко отмеряемые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от около 3 до около 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора, чтобы могла происходить инфузия подходящего объема при скорости около 30 мл/ч.

**[00129]** Составы, подходящие для местного глазного введения, также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, в частности в водном растворителе для данного активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких составах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10% и, в частности, около 1,5% масс./масс.

**[00130]** Составы, подходящие для местного применения в полости рта, включают леденцы, содержащие активный ингредиент во вкусоароматической основе, такой как сахароза и аравийская или трагакантовая камедь; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин, или глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

**[00131]** Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

**[00132]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят посредством ингаляции. В некоторых вариантах осуществления составы, подходящие для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм, например 0,5, 1, 30 или 35 и т. д., и их вводят посредством быстрого вдыхания через носовые проходы или посредством вдыхания через рот так, чтобы состав достиг альвеолярных мешочков. Подходящие составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для введения в виде аэрозоля или сухого порошка, могут быть получены в соответствии с традиционными способами и могут быть доставлены с другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава и дозируют в виде сухого порошка. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава и дозируют как небулизированный состав. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава для доставки посредством лицевой маски. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава для доставки посредством маски для небулайзера.

**[00133]** Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как подходящие.

**[00134]** Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность раствора с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители.

**[00135]** Составы могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или несколькими дозами, например герметично закрытых ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительные единичные дозированные составы представляют собой составы, содержащие суточную дозу или единичную суточную субдозу, описанную выше в настоящем документе, или ее соответствующую часть активного ингредиента.

**[00136]** Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы изобретения могут включать другие агенты, распространенные в данной области, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например те, которые подходят для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

**[00137]** В изобретении дополнительно предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один определенный выше активный ингредиент вместе с подходящим для него ветеринарным носителем.

**[00138]** Ветеринарные носители представляют собой материалы, используемые для введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или любым другим желаемым путем.

**[00139]** Соединения изобретения применяют, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение фармацевтических составов, содержащих в качестве активного ингредиента одно или более соединений изобретения («составы с контролируемым высвобождением»), в которых высвобождение активного ингредиента контролируется и регулируется, что дает возможность реже вводить дозы или улучшать фармакокинетический или токсический профиль данного активного ингредиента.

## **V. НАБОРЫ**

**[00140]** Также предложен набор, включающий соединение, описанное в настоящем документе (например, соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc), его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер. В некоторых вариантах осуществления наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать этикетку и/или инструкции по применению соединения при лечении заболевания или состояния у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

**[00141]** В некоторых вариантах осуществления набор может также содержать один или более дополнительных терапевтических агентов и/или инструкции по применению дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединением формулы I при лечении заболевания или состояния у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом.

**[00142]** В некоторых вариантах осуществления наборы, предложенные в настоящем документе, содержат отдельные дозированные единицы соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. Примеры отдельных дозированных единиц могут включать пилюли, таблетки, капсулы, предварительно заполненные шприцы или шприцевые картриджи, пакеты для внутривенного вливания, ингаляторы, небулайзеры и т. д., каждый из которых содержит терапевтически эффективное количество рассматриваемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. В некоторых вариантах осуществления набор может содержать единственную дозированную единицу, а в других множество дозированных единиц, такое как количество дозированных единиц, необходимое для назначенной схемы или периода.

**[00143]** Также предложены промышленные изделия, которые включают соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер; и контейнер. В некоторых вариантах осуществления контейнер промышленного изделия представляет собой вialу, баночку, ампулу, предварительно заполненный шприц, блистерную упаковку, консервную банку, банку, бутылку, коробку, пакет для внутривенного вливания, ингалятор или небулайзер.

## **VI. ВВЕДЕНИЕ**

**[00144]** Одно или более соединений изобретения вводят любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят ингаляцией или внутривенно. Следует понимать, что предпочтительный способ может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента.

**[00145]** В способах настоящего изобретения для лечения вирусной инфекции соединения настоящего изобретения можно вводить в любое время человеку, который может вступить в контакт с вирусом или уже страдать от вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения могут быть введены профилактически людям, вступающим в контакт с людьми, страдающими от вирусной инфекции, или подверженным риску вступления в контакт с людьми, страдающими от вирусной инфекции, например поставщикам медицинских услуг. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно вводить людям с положительным результатом теста на вирусную инфекцию, но у которых еще не проявились симптомы вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно вводить людям после появления симптомов вирусной инфекции.

**[00146]** В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли на основе наступления событий.

**[00147]** В контексте настоящего документа термины «на основе наступления событий» или «введение на основе наступления событий» относятся к введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (1) перед событием (например, за 2 часа, 1 день, 2 дня, 5 дней или 7 или более дней до события), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения индивидуума вирусной инфекцией); и/или (2) во время события (или более одного повторяющегося события), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения индивидуума вирусной инфекцией); и/или (3) после события (или после последнего события в серии повторяющихся событий), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения индивидуума вирусной инфекцией). В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют перед контактом субъекта с вирусом. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют после контакта субъекта с вирусом. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют до контакта субъекта с вирусом и после контакта субъекта с вирусом.

**[00148]** В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение до и/или после события, которое может привести к контакту индивидуума с вирусом или иным образом повысить риск заражения индивидуума вирусной инфекцией, например в качестве доконтактной профилактики (PrEP) и/или в качестве постконтактной профилактики (PEP). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают доконтактную профилактику (PrEP). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают постконтактную профилактику (PEP).

**[00149]** В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до контакта субъекта с вирусом.

**[00150]** В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят до и после контакта субъекта с вирусом.

**[00151]** В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят после контакта субъекта с вирусом.

**[00152]** Пример схемы введения доз на основе наступления событий включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в течение от 24 до 2 часов до контакта с вирусом с последующим введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждые 24 часа в течение периода контакта, с последующим дополнительным введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли после последнего контакта и одним последним введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли еще через 24 часа.

**[00153]** Дополнительный пример схемы введения доз на основе наступления событий включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в течение 24 часов до контакта с вирусом, затем ежедневное введение в течение периода контакта с последующим введением последней дозы приблизительно через 24 часа после последнего контакта (которая может представлять собой повышенную дозу, такую как двойная доза).

**[00154]** Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от характера состояния, подлежащего лечению, токсичности, того, используется ли соединение профилактически или против активной вирусной инфекции, способа доставки и фармацевтического состава и должна определяться лечащим врачом с помощью

традиционных исследований с повышением дозы. Согласно ожиданиям, она может составлять от около 0,0001 до около 100 мг/кг массы тела в день; как правило, она может составлять от около 0,01 до около 10 мг/кг массы тела в день; чаще от около ,01 до около 5 мг/кг массы тела в день; наиболее часто от около ,05 до около 0,5 мг/кг массы тела в день. Например, суточная потенциальная доза для взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг может находиться в диапазоне от 1 мг до 1000 мг, предпочтительно от 5 мг до 500 мг, и может быть представлена в виде одной или множества доз.

**[00155]** Предусмотрен любой подходящий период времени для продолжительности введения соединений настоящего изобретения. Например, продолжительность введения может составлять от 1 дня до 100 дней, включая 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 дней. Продолжительность введения может также составлять от 1 недели до 15 недель, включая 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 недель.

Предусмотрены также более продолжительные периоды введения.

**[00156]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз через день. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят два раза в неделю.

**[00157]** В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в день. Однократную суточную дозу можно вводить столько времени, сколько потребуется, например до 5 дней, до 7 дней, до 10 дней, до 15 дней, до 20 дней, до 25 дней, до месяца или дольше. В некоторых вариантах осуществления однократную суточную дозу вводят в течение до 20 дней, до 15

дней, до 14 дней, до 13 дней, до 12 дней, до 10 дней, до 8 дней, до 6 дней, до 4 дней, до 3 дней, до 2 дней или в течение одного дня.

**[00158]** В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в день в течение от около 6 до 12 дней, например в течение около 8–10 дней. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений вводят один раз в день в течение около 9 дней. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений вводят один раз в день в течение около 10 дней. В некоторых вариантах осуществления около 50–150 мг одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в день в течение от около 5 до 12 дней, например в течение около 10 дней. В некоторых вариантах осуществления около 100 мг одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в день в течение от около 5 до 12 дней, например в течение около 10 дней.

## **VII. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

**[00159]** В настоящем изобретении предложен также способ лечения или профилактики вирусной инфекции у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе.

**[00160]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения вирусной инфекции у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе.

**[00161]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения или профилактики вирусной инфекции у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, описанного в

настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента.

**[00162]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения вирусной инфекции у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента.

**[00163]** В одном варианте осуществления в настоящем описании предложены способы ингибирования полимеразы вируса в клетке, включающие приведение инфицированной вирусом клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, посредством чего ингибируют полимеразу вируса.

**[00164]** В одном варианте осуществления в настоящем описании предложены способы ингибирования полимеразы вируса в клетке, включающие приведение инфицированной вирусом клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, и по меньшей мере одним дополнительным активным терапевтическим агентом, посредством чего ингибируют полимеразу вируса.

**[00165]** В настоящем документе предложены также варианты применения соединений, описанных в настоящем документе, при лечении или профилактике вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Например, в настоящем документе предложены варианты применения соединений, описанных в настоящем документе, при лечении вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом.

**[00166]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой парамиксовирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения парамиксовирусной инфекции у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом, включающие введение

субъекту соединения, описанного в настоящем документе. Вирусы из семейства парамиксовирусов (Paramyxoviridae) включают, без ограничений, вирус Нипах, вирус Хендра, вирус кори, вирус паротита и вирус парагриппа.

**[00167]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой пневмовирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения пневмовирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, предложенного в настоящем документе. Вирусы из семейства пневмовирусов (Pneumoviridae) включают, без ограничений, респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус человека. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой метапневмовирусную инфекцию человека.

**[00168]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение, описанное в настоящем документе, для применения при лечении пневмовирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой *метапневмовирусную* инфекцию человека.

**[00169]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения инфекции респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) у нуждающегося в этом человека, включающие введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от

хронической респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления у человека наблюдается острое инфицирование РСВ.

**[00170]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования репликации РСВ, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе, причем введение представляет собой ингаляцию.

**[00171]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ снижения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией РСВ, включающий введение человеку, инфицированному РСВ, соединения, описанного в настоящем документе.

**[00172]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой пикорнавирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения пикорнавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения настоящего описания. Вирусы из семейства пикорнавирусов (*Picornaviridae*) представляют собой энтеровирусы, вызывающие гетерогенную группу инфекций, включая герпетическую ангину, асептический менингит, простудный синдром (вирусный ринофарингит человека), непаралитический полиомиелитоподобный синдром, эпидемическую плевродинию (острое лихорадящее инфекционное заболевание, обычно встречающееся при эпидемиях), вирусную пузырчатку полости рта и конечностей, детский и взрослый панкреатит и тяжелый миокардит. В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызванная пикорнавирусом (*Picornaviridae*), представляет собой риновирусную инфекцию человека.

**[00173]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении пикорнавирусной инфекции у человека,

нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию человека.

**[00174]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой флавивирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения флавивирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. Типичные флавивирусы включают, без ограничений, лихорадку денге, желтую лихорадку, лихорадку Западного Нила, вирус Зика, вирус японского энцефалита и вирус гепатита С (HCV). В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом японского энцефалита. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита С.

**[00175]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для лечения флавивирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки. В некоторых вариантах

осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита С.

**[00176]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой филовирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения филовирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. Типичные филовирусы включают, без ограничений, вирус Эбола (варианты Заир, Бундибугио, Судан, леса Таи или Рестон) и вирус Марбург. В некоторых вариантах осуществления филовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления филовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Марбург.

**[00177]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении филовирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления филовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления филовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Марбург.

**[00178]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения коронавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, предложенного в

настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS), инфекцию SARS-CoV-2, инфекцию другими коронавирусами человека (229E, NL63, OC43, HKU1 или WIV1), зоонозные коронавирусные (изоляты CoV PEDV или HKU, такие как HKU3, hKU5 или HKU9) инфекции. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2.

**[00179]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении коронавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS), инфекцию SARS-CoV-2, инфекцию другими коронавирусами человека (229E, NL63, OC43, HKU1 или WIV1), зоонозные коронавирусные (изоляты CoV PEDV или HKU, такие как HKU3, hKU5 или HKU9) инфекции. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2 (COVID19).

**[00180]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой аренавирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в

настоящем описании предложен способ лечения аренавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления аренавирусная инфекция представляет собой инфекцию Ласса или инфекцию Хунин.

**[00181]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении аренавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления аренавирусная инфекция представляет собой инфекцию Ласса или инфекцию Хунин.

**[00182]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой ортомиксовирусную инфекцию, например инфекцию вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа А, инфекцию вируса гриппа В или инфекцию вируса гриппа С.

**[00183]** Как более подробно описано в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами индивидууму (например, человеку), инфицированному вирусной инфекцией. Дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) можно вводить инфицированному индивиду (например, человеку) одновременно с соединением настоящего описания или до, или после введения соединения настоящего описания.

## **VIII. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

**[00184]** Соединения, описанные в настоящем документе, можно также применять в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Таким образом, в настоящем документе предложены также способы лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения,

описанного в настоящем документе, и терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов.

**[00185]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусный агент. Любой подходящий противовирусный агент можно использовать в способах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из 5-замещенных аналогов 2'-дезоксинуридина, аналогов нуклеозида, аналогов пирофосфата, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы, ингибиторов интегразы, ингибиторов входа, аналогов ациклического гуанозина, аналогов ациклического нуклеозидфосфоната, ингибиторов NS5A/NS5B HCV, ингибиторов вируса гриппа, интерферонов, иммуностимуляторов, олигонуклеотидов, антимитотических ингибиторов и их комбинаций.

**[00186]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой 5-замещенный аналог 2'-дезоксинуридина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из идоксуридина, трифлуридина, бривудина [BVDU] и их комбинаций.

**[00187]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог нуклеозида. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из видарабина, энтекавира (ETV), телбивудина, ламивудина, адефовира дипивиоксила, тенофовира дисопроксила фумарата (TDF) и их комбинаций. В некоторых вариантах

осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фавипиравир, рибавирин, галидесивир,  $\beta$ -D-N4-гидроксицитидин или их комбинацию.

**[00188]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог пирофосфата. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фоскарнет или фосфоноуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фоскарнет.

**[00189]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин и их комбинации.

**[00190]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из невирапина, делавирдина, эфавиренца, этравирина, рилпивирина и их комбинаций.

**[00191]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеазы представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавири, фосампренавира, дарунавира, типранавири, кобицистата и их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент

выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеазы представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A HCV. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из воксилапревира, асунапревира, боцепревира, паритапревира, симепревира, теллапревира, ванипревира, grazопревира, рибавирин, данопревира, фалдапревира, ведропревира, совапревира, делдепревира, нарлапревира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из воксилапревира, асунапревира, боцепревира, паритапревира, симепревира, теллапревира, ванипревира, grazопревира и их комбинаций.

**[00192]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор интегразы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ралтегравира, долутегравира, элвитегравира, абакавира, ламивудина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегравира, ралтегравира, долутегравира, каботегравира, элвитегравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегравира, долутегравира, каботегравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой биктегравир.

**[00193]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор входа. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из докозанола, энфувиртида, маравирока, ибализумаба, фостемсавира, леронлимаба,

ибализумаба, фостемсавира, леронлимаба, паливизумаба, иммуноглобулина к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулина для внутривенного введения [RSV-IGIV], иммуноглобулина к вирусу Варицелла-Зостер [VariZIG], иммуноглобулина к вирусу Варицелла-Зостер [VZIG]) и их комбинаций.

**[00194]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог гуанозина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ацикловира, ганцикловира, валацикловира (также известного как валацикловир), валганцикловира, пенцикловира, фамцикловира и их комбинаций.

**[00195]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог нуклеозидфосфоната. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира, адефовира дипивоксила, тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), эмтрицитабина, эфавиренца, рилпивирина, элвитегравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира, адефовира дипивоксила, тенофовира, TDF и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира дипивоксила, TDF и их комбинаций.

**[00196]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор NS5A/NS5B HCV. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор белка NS5A. В некоторых

вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы NS5B нуклеозидного/нуклеотидного типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы NS5B нуклеозидного типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из даклатасвира, ледипасвира, велпатасвира, омбитасвира, элбасвира, софосбувира, дасабувира, рибавирин, асунапревира, симепревира, паритапревира, ритонавира, элбасвира, гразопревира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из даклатасвира, ледипасвира, велпатасвира, омбитасвира, элбасвира, софосбувира, дасабувира и их комбинаций.

**[00197]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор матричной 2. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амантадина, римантадина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор нейраминидазы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из занамивира, осельтамивира, перамивира, ланинамивира октаноата и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирин, фавипиравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амантадина, римантадина, арбидола (умифеновир), балоксавира марбоксила, осельтамивира,

перамивира, ингавирина, октаноата ланинамивира, занамивира, фавипиравира, рибавирина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амантадина, римантадина, занамивира, осельтамивира, перамивира, октаноата ланинамивира, рибавирина, фавипиравира и их комбинаций.

**[00198]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой интерферон. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, интерферона альфа-1, интерферона альфа-1b, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфакон-1, пегилированного интерферона альфа-1b, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN $\alpha$ -2a) и PegIFN $\alpha$ -2b. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, интерферона-альфа 1b, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN $\alpha$ -2a) и PegIFN $\alpha$ -2b. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN $\alpha$ -2a), pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирина. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой пегилированный интерферон альфа-2a, пегилированный интерферон альфа-2b или их комбинацию.

**[00199]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антимиотический ингибитор. Например, в

некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из фомивирсена, подофилокса, имиквимода, синектехинов и их комбинаций.

**[00200]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бесифовира, нитазоксанида, REGN2222, доравирина, софосбувира, велпатасвира, даклатасвира, асунапревира, беклабувира, FV100, летермовира и их комбинаций.

**[00201]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения РСВ. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой рибавирин, ALS-8112 или пресатовир. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой ALS-8112 или пресатовир.

**[00202]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения пикорнавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из гидантоина, гуанидина гидрохлорида, 1-бутионинсульфоксимины, Ру-11 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы пикорнавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой рупинтривир.

**[00203]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения малярии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой хлорохин.

**[00204]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из гидроксихлорохина, хлорохина, артемедера,

люмефантрина, атоваквона, прогуанила, тафенохина, пиронаридина, артесуната, артенимола, пипераквина, артесуната, амодиахина, пиронаридина, артесуната, галофантрина, сульфата хинина, мефлохина, солитромицина, приметамина, MMV-390048, феррохина, артефеномела мезилата, ганаплацида, DSM-265, ципаргамина, артемизона и их комбинаций.

**[00205]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения коронавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ранпирназы, нафамостата, LB-2, AM-1, антивиропоринов и их комбинаций.

**[00206]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, паливизумаба, мотавизумаба, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарона, дронедарона, верапамила, плазмы крови пациентов, выздоровевших от вируса Эбола (ЕСР), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диола), фавипиравира (также известного как Т-705 или Avigan), монофосфата Т-705, дифосфата Т-705, трифосфата Т-705, FGI-106 (1-N,7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамина), JK-05, ТКМ-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN-Filo, бринцидофовира, вакцины против вируса Эбола на основе аденовирусного вектора типа 5 компании Vaxart, Ad26-ZEBOV, вакцины FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, ингибиторов входа вируса Эбола (ингибиторы NPC1), rVSV-EBOV и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный

терапевтический агент представляет собой ZMapp, mAB114, REGEN-EB3 и их комбинации.

**[00207]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения HCV. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы HCV. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из софосбувира, GS-6620, PSI-938, рибавирина, теобувира, радалбувира, МК-0608 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы HCV. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из, например, GS-9256, ведропревира, воксилапревира и их комбинаций.

**[00208]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор NS5A. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ледипасвира, велпатасвира и их комбинаций.

**[00209]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения вируса гепатита В (HBV). Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин или их комбинацию. Примеры дополнительных лекарственных средств для лечения HBV включают, без ограничений, альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, антрохинонол, бета-гидроксцитозинозные нуклеозиды, ARB-199, CCC-0975, ссс-R08, эльвудитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), НН-003, гепалатид, JNJ-

56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, ВAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловая кислота, HepB-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, QL-007 софосбувир, ледипасвир, UB-551, и ZH-2N, и соединения, описанные в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) и US2015031687A (Roche). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы HBV. Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы HBV включают, без ограничений, адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, тенофовира эксалидекс, бесифовир, энтекавир (BARACLUDE®), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA®), филоциловир, прадефовир, клевудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида HBV.

**[00210]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов входа, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ациклических аналогов нуклеозидфосфонатов и их комбинаций.

**[00211]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ (или аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, генов-модификаторов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с «цинковыми пальцами», хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN) и агентов клеточной терапии (таких как Т-клетка с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, агенты аутологичной Т-клеточной терапии).

**[00212]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ (или аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа (слияния) ВИЧ, ингибиторов

созревания ВИЧ, агентов, выводящих ВИЧ из латентного состояния, ингибиторов капсида, агентов иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

**[00213]** В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой комбинированное лекарственное средство для лечения ВИЧ. Примеры комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ включают, без ограничений, ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); BIKTARVY® (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); COMPLERA®(EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); SYMTUZA® (дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат); SYMFI™ (эфавиренц, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат;); CIMDU™ (ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); тенофовир и ламивудин; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин-; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавир и кобицистат; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир;

дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивириин; долутегравир и рилпивирина гидрохлорид; долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; дапивириин + левоноргестрел, долутегравир + ламивудин, долутегравир + эмбрицитабин + тенофовира алафенамид, элсульфавирин+ эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирина гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин.

**[00214]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира, кобицистата, ASC-09, AEBL-2, MK-8718, GS-9500, GS-1156 и их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира, кобицистата. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, брекканавира, дарунавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата, лопинавира, нелфинавира, нелфинавира мезилата, ритонавира, саквинавира, саквинавира

мезилата, типранавира, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, МК-8122, TMB-607, TMC-310911 и их комбинаций.

**[00215]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор интегразы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ралтегавира, элвитегавира, долутегавира, абакавира, ламивудина, биктегавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой биктегавир. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегавира, элвитегавира, куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, производных 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтилового эфира кофейной кислоты, производных фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, ралтегавира, долутегавира, JTK-351, биктегавира, AVX-15567, BMS-986197, каботегавира (инъекционный препарат длительного действия), производных дикетохинолина-4-1, ингибитора взаимодействия интегразы с фактором роста эпителия хрусталика (LEDGF), ледгинов, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновой кислоты, T-169, VM-3500, каботегавира и их комбинаций.

**[00216]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор входа ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из энфувиртида, маравирока и их комбинаций. Примеры ингибиторов входа ВИЧ включают,

без ограничений, ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, DS-003 (BMS-599793), ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4. Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевинок (TD-0232), биспецифические антитела к GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimiru). Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Himiru).

**[00217]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог нуклеозидфосфоната. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида ВИЧ.

**[00218]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Например, дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из адефовира, адефовира дипивоксила, азвудина, эмтрицитабина, тенофовира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddI), абакавира, абакавира сульфата, аловудина, априцитабина, ценсавудина, диданозина, эльвудитабина, фестинавира, фосальвудина тидоксила, CMX-157, дапивирина, доравирина, этравирина, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротата, фозивудина

тидоксила, ислатравира, ламивудина, фосфазида, ставудина, залцитабина, зидовудина, ровафовира эталафенамида (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-858, VM-2500, КР-1461 и их комбинаций.

**[00219]** В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Например, дополнительный агент выбран из группы, состоящей из дапивирина, делавирина, делавирина мезилата, доравирина, эфавиренца, этравирина, лентинана, МК-8583, невирапина, рилпивирина, ТМС-278LA, АСС-007, АС-292, КМ-023, РС-1005, элсульфавирина рилп (VM-1500), их комбинаций.

**[00220]** В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты выбраны из ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA®(EVIPLERA®; рилпивирина, тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирирн); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; ралтегравир и ламивудин; маравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и

ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирина; рилпивирина гидрохлорида; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавир и кобицистат; дарунавир и кобицистат; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальциевого эфавиренца; этравирина; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; альдеслейкина; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

**[00221]** В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из колистина, валрубидина, икатибанта, белотастина, эпирубицина, эпопростенола, апрепитанта, каспофунгина, перфеназина, атазанавира, эфавиренца, ритонавира, ацикловира, ганцикловира, пенцикловира, прулифлоксацина, биктегравира, нелфинавира, тегобуви, празиквантела, питавастатина, перампанела, эсзопиклона и зопиклона.

**[00222]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; № гена в NCBI: 695). Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-она, акалбрутиниба (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниб (Imbruvica), M-2951 (эвобрутиниб), M7583, тирабрутиниба (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниба (CC-292), TAK-020, векабрутиниба, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12,

TAS-5315, AZD6738, калквенса, данватирсена и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тирабрутиниба, ибрутиниба, акалабрутиниба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тирабрутиниба, ибрутиниба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой тирфостин А9 (А9).

**[00223]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор KRAS. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединение 3144 (G12D), Kобe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) и K-Ras(G12D)-селективные ингибирующие пептиды, включая KRper-2 (Ac-RRRCPLYISYDPVCRR-NH<sub>2</sub>), KRper-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH<sub>2</sub>) и их комбинации.

**[00224]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеосом. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из иксазомиба, карфилзомиба, маризомиба, бортезомиба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой карфилзомиб.

**[00225]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ДНК-вакцину, РНК-вакцину, живую ослабленную вакцину, терапевтическую вакцину, профилактическую вакцину,

белковую вакцину или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой mRNA-1273. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой INO-4800 или INO-4700. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой живую ослабленную вакцину против РСВ — MEDI-559, моноклональное антитело человека REGN2222 против РСВ, паливизумаб, иммуноглобулин к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулин к РСВ для внутривенного введения [RSV-IGIV] и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против HBV, например педиарикс, энджерикс-В и рекомбивакс HB. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса варицелла-зостер (VZV), например зоставакс и варивакс. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ВПЧ, например церварикс, гардасил 9 и гардасил. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гриппа. Например, (i) одновалентная вакцина против гриппа А (например, одновалентная вакцина против вируса гриппа А [H5N1] и одновалентные вакцины против вируса гриппа А [H1N1] 2009), (ii) трехвалентная вакцина против вирусов гриппа А и В (например, Afluria, Agriflu, Flud, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin и Fluzone) и (iii) четырехвалентная вакцина против вирусов гриппа А и В (FluMist, Fluarix, Fluzone и FluLaval). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против аденовируса человека (например, живую вакцину для перорального приема против аденовируса типа 4 и типа 7). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ротавируса (например, Rotarix против ротавируса

серотипов G1, G3, G4 или G9 и RotaTeq против ротавируса серотипов G1, G2, G3 или G4). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита А (например, Havrix и Vaqta). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцины против полиовируса (например, Kinrix, Quadracel и Ipol). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса желтой лихорадки (например, YF-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцины против вируса японского энцефалита (например, Ixiaro и JE-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против кори (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против паротита (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против краснухи (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ветряной оспы (например, ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против бешенства (например, Imovax и RabAvert). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса натуральной оспы (ACAM2000). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита Е (HEV) (например, HEV239). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину 2019-nCov.

**[00226]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, например моноклональное антитело. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к 2019-nCov, выбранное из группы, состоящей из антител Regeneron, антител Wuxi, антител Vir Biotechnology, антител, нацеленных на шипиковый белок SARS-CoV-2, антител, которые могут нейтрализовать SARS-CoV-2 (антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело CR-3022 к SARS CoV. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к aPD-1.

**[00227]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой инъекцию рекомбинантного белка-производного от цитокина.

**[00228]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ДНК. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой цидофовир. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы РНК. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, фавипиравира, ламивудина, пимодивира и их комбинации.

**[00229]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из лопинавира, ритонавира, интерферона-альфа-2b, ритонавира, арбидола, гидроксихлорохина, дарунавира и кобицистата, абидола

гидрохлорида, осельтамивира, литонавира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида fumarата, балоксавира марбоксила, руксолитиниба и их комбинаций.

**[00230]** В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из б'-фторированных аналогов аристеромицина, аналогов флексимера ацикловира, дисульфирама, аналогов тиопурина, ASC09F, GC376, GC813, производных фенилизосерина, аналогов ингибитора нейраминидазы, производных пиритиобака, производных бананинс и 5-гидроксихромона, SSYA10-001, гриффитсина, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, дигидротаншинона E-64-C и E-64-D, OC43-HR2P, MERS-5HB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, ресвератрола, производных 1-тиа-4-азаспиро[4.5]декан-3-она, гемцитабина гидрохлорида, лоперамида, рекомбинантных интерферонов, циклоспорина А, алиспоривира, иматиниба мезилата, дазатиниба, селуметиниба, траметиниба, рапамицина, саракатиниба, хлорпромазина, трифлупромазина, флуфеназина, тиэтилперазина, прометазина, ингибиторов циклофилина, K11777, камостата, k22, производных тейкопланина, производных бензогетероциклического амина N30, микофеноловой кислоты, силвестрола и их комбинаций.

**[00231]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, которое связывается с коронавирусом, например антитело, которое связывается с SARS или MERS. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к вирусу 2019-nCoV.

**[00232]** Композиции изобретения используются также в комбинации с другими активными ингредиентами. Для лечения вирусных инфекций 2019-nCoV

предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент являлся активным против коронавирусных инфекций, например вирусных инфекций 2019-nCoV.

Соединения и композиции настоящего изобретения предназначены также для применения при общем уходе за пациентами с вирусными инфекциями 2019-nCoV, включая парентеральные жидкости (включая солевой раствор декстрозы и лактат Рингера) и питание, антибиотики (включая метронидазоловые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающие и обезболивающие, противорвотные средства (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные средства, витаминные и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные средства (такие как ибупрофен или стероиды), кортикостероиды, такие как метилпреднизолон, иммуномодуляторы (например, интерферон), другие низкомолекулярные соединения или биологические противовирусные агенты, нацеленные на 2019-nCoV (такие как, без ограничений, лопинавир/ритонавир, EIDD-1931, фавипиравир, рибавирин, нейтрализующие антитела и т. д.), вакцины, обезболивающие средства и средства от других распространенных заболеваний у популяции пациентов, такие как противомаларийные средства (включая артемизинин и артемизинин-люмефантрин для комбинированной терапии), средства против брюшного тифа (включая хинолоновые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромициновые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или средства против бактериальной дизентерии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой дигидроартемизинин/пипераквин.

**[00233]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулятор. Примеры терапевтических средств на основе

иммунной терапии включают toll-подобные рецепторы, как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-1); модуляторы лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-L1); модуляторы IL-15; DermaVir; интерлейкин-7; плакенил (гидроксихлорохин); пролейкин (алдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон  $\alpha$ -2b; интерферон  $\alpha$ -n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевину; микофенолата мофетил (MPA) и производное сложного эфира микофенолата мофетила (MMF); рибавирин; полимерный полиэтиленимин (PEI); гепон; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, интерлейкин-15 / Fc-слитый белок, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, нормферон, пэгинтерферон альфа-2a, пэгинтерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, Xmab-24306, RPI-MN, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2, SB-9200 и IR-103. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой финголимод, лефлуномид или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой талидомид.

**[00234]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор IL-6, например тоцилизумаб, сарилумаб или их комбинацию.

**[00235]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор анти-ФНО. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб или их комбинацию.

**[00236]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор JAK, например дополнительный терапевтический агент представляет собой барицитиниб, филготиниб, олумиант или их комбинацию.

**[00237]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор воспаления, например пирфенидон.

**[00238]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик для лечения вторичной бактериальной пневмонии. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой макролидные антибиотики (например, азитромицин, кларитромицин и микоплазму пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), фторхинолоны (например, цiproфлоксацин и левофлоксацин), тетрациклины (например, доксициклин и тетрациклин) или их комбинацию.

**[00239]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации со стандартным лечением пневмонии (см., например, Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (1 October)). Лечение пневмонии обычно включает лечение инфекции и предотвращение осложнений. Конкретное лечение будет зависеть от нескольких факторов, включая тип и тяжесть пневмонии, возраст и общее состояние здоровья индивидуумов. Варианты включают: (i) антибиотики, (ii) лекарство от кашля и (iii) жаропонижающие/обезболивающие средства (например, аспирин, ибупрофен (Advil, Motrin IB, другие) и ацетаминофен (Tylenol, другие)). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой лекарство от кашля бромгексин.

**[00240]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации с иммуноглобулином от пациентов, излеченных от COVID-19. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем

документе, используют в комбинации с переливанием плазмы. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации со стволовыми клетками.

**[00241]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист TLR. Примеры агонистов TLR включают, без ограничений, везатолимод (GS-9620), GS-986, IR-103, лефитолимод, тилсотолимод, рингатолимод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимод, AST-008, мотолимод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимод, RO-7020531.

**[00242]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бортезомида, флуразепама, понатиниба, сорафениба, параметазона, клокортолона, флуклоксациллина, сертиндола, клеvidипина, аторвастатина, цинолазепама, клофазимины, фосапрепитанта и их комбинаций.

**[00243]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой карримидин, сурамин, триазавирин, дипиридамол, бевацизумаб, меплазумаб, gD31 (ризобиум), ингибитор инфламмосомы NLRP или  $\alpha$ -аминокетон. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой рекомбинантный человеческий ангиотензин-превращающий фермент 2 (rhACE2). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вирусный воспалительный белок макрофагов (vMIP).

**[00244]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтический анти-виropорин. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой ВИТ-314 или ВИТ-225. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор

белка Е коронавируса. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой ВIT-009. Другие примеры дополнительных терапевтических агентов включают описанные в WO-2004112687, WO-2006135978, WO-2018145148 и WO-2009018609.

**[00245]** Также можно комбинировать любое соединение изобретения с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами в единичной дозированной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированную терапию можно осуществлять по одновременной или последовательной схеме введения. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

**[00246]** Совместное введение соединения изобретения с одним или более другими терапевтическими агентами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения изобретения и одного или более других активных терапевтических агентов таким образом, чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества и соединения изобретения, и одного или более других активных терапевтических агентов.

**[00247]** Совместное введение включает введение единичных доз соединений изобретения до или после введения единичных доз одного или более других активных терапевтических агентов, например введение соединений изобретения в течение секунд, минут или часов после введения одного или более других активных терапевтических агентов. Например, первой можно ввести единичную дозу соединения изобретения, с последующим введением в течение секунд или минут единичной дозы одного или более других активных терапевтических агентов. В альтернативном варианте осуществления сначала можно ввести единичную дозу одного или более других активных терапевтических агентов, с последующим введением в течение секунд или минут

единичной дозы соединения изобретения. В некоторых случаях, может быть желательным сначала вводить единичную дозу соединения изобретения с последующим введением через несколько часов (например, 1–12 часов) единичной дозы одного или более других активных терапевтических агентов. В других случаях, может быть желательным сначала вводить единичную дозу одного или более других активных терапевтических агентов с последующим введением через несколько часов (например, 1–12 часов) единичной дозы соединения изобретения.

**[00248]** Комбинированная терапия может обеспечивать «синергию» и оказываться «синергетической», т. е. эффект, достигаемый при совместном использовании активных ингредиентов, оказывается больше суммы эффектов от использования соединений по отдельности. Синергетический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) объединены и вводятся или доставляются одновременно в комбинированном лекарственном составе; (2) добавляются с чередованием или параллельно в виде отдельных составов; или (3) по какой-либо другой схеме. При доставке по схеме чередующейся терапии синергетический эффект может быть достигнут, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или в разных инъекциях в отдельных шприцах. В целом, во время чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т. е. одну за другой, а во время комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Синергетический противовирусный эффект обозначает противовирусный эффект, который больше предсказанных чисто аддитивных эффектов отдельных соединений в комбинации.

## **1. Комбинированная терапия для лечения пневмовируса (*Pneumoviridae*)**

**[00249]** Соединения, предложенные в настоящем документе, также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных пневмовирусом (*Pneumoviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекций, вызванных пневмовирусом (*Pneumoviridae*), в частности респираторно-синцитиальных вирусных инфекций и/или метапневмовирусных инфекций. Не имеющими ограничительного характера примерами указанных других активных терапевтических агентов, активных против РСВ, являются рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (также известный как RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 и их смеси. Другие не имеющие ограничительного характера примеры других активных терапевтических агентов, активных против респираторно-синцитиальных вирусных инфекций, включают ингибиторы белка F респираторно-синцитиального вируса, такие как АК-0529; RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585 и пресатовир; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как люмицитабин и ALS-8112; антитела к белку G РСВ, такие как mAb к белку G; ингибиторы вирусной репликации, такие как нитазоканид.

**[00250]** В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики РСВ, включая, без ограничений, MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, вакцину RSV-MEDI deltaM2-2, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2 и субъединичную вакцину против вируса РСВ, содержащую слитые гликопротеины.

**[00251]** Не имеющие ограничительного характера примеры других активных терапевтических агентов, активных против метапневмовирусных инфекций, включают модуляторы сиалидазы, такие как DAS-181; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как ALS-8112; и антитела для лечения метапневмовирусных инфекций, такие как EV-046113.

[00252] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики метапневмовирусных инфекций, включая, без ограничений, вакцину mRNA-1653 и rHMPV-Pa.

## 2. Комбинированная терапия для лечения пикорнавируса (*Picornaviridae*)

[00253] Соединения, предложенные в настоящем документе, также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных пикорнавирусом (*Picornaviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекций, вызванных пикорнавирусом (*Picornaviridae*), в частности инфекций, вызванных энтеровирусом. Не имеющими ограничительного характера примерами указанных других активных терапевтических агентов являются ингибиторы связывания капсида, такие как плеконарил, BTA-798 (вапендавир) и другие соединения, описанные Wu, et al. (US 7078403) и Watson (US 7166604); слитый белок сиалидазы, такой как DAS-181; ингибитор капсидного белка VP1, такой как VVX-003 и AZN-001; ингибитор вирусной протеазы, такой как CW-33; ингибитор фосфатидилинозитол-4-киназы бета, такой как GSK-480 и GSK-533; антитело к EV71.

[00254] В некоторых вариантах осуществления другим активным терапевтическим агентом может быть вакцина для лечения или профилактики инфекций, вызванных пикорнавирусом (*Picornaviridae*), включая, без ограничений, вакцины EV71, TAK-021 и вакцину на основе аденовектора EV-D68.

## 3. Комбинированная терапия для респираторных инфекций

[00255] Многие инфекции, вызванные пневмовирусами и пикорнавирусами, являются респираторными инфекциями. Следовательно, дополнительные активные

терапевтические агенты, используемые для лечения респираторных симптомов и последствий инфекции, могут быть использованы в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе. Дополнительные агенты предпочтительно вводят перорально или посредством прямой ингаляции. Например, другие предпочтительные дополнительные терапевтические агенты в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций включают, без ограничений, бронходилататоры и кортикостероиды.

#### *Глюкокортикоиды*

**[00256]** Глюкокортикоиды, которые впервые были введены для лечения астмы в 1950 г. (Carruyer, *Journal of Allergy*, 21, 282–287, 1950), остаются наиболее сильнодействующим и стабильно эффективным средством для лечения данного заболевания, хотя механизм их действия еще полностью не изучен (Morris, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75 (1 Pt) 1–13, 1985). К сожалению, пероральная терапия глюкокортикоидами связана с серьезными нежелательными побочными эффектами, такими как ожирение туловища, гипертония, глаукома, непереносимость глюкозы, ускорение образования катаракты, потеря минеральных веществ костной ткани и психологические эффекты, что ограничивает их применение в качестве долгосрочных терапевтических средств (Goodman and Gilman, 10 edition, 2001). Решение системных побочных эффектов заключается в доставке стероидных лекарственных средств непосредственно к очагу воспаления. Ингаляционные кортикостероиды (ICS) были разработаны для смягчения тяжелых побочных эффектов пероральных стероидов. Не имеющими ограничительного характера примерами кортикостероидов, которые можно использовать в комбинациях с соединениями, предложенными в настоящем документе, являются дексаметазон, дексаметазона фосфат натрия, фторметолон, ацетат фторметолон, лотепреднол,

лотепреднола этабонат, гидрокортизон, преднизолон, флудрокортизоны, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, бетаметазон, беклометазона дипропионат, метилпреднизолон, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флунизолид, флуокортин-21-бутилат, флуметазон, флуметазона пивалат, будесонид, галобетазола пропионат, мометазона фураат, флутиказон, AZD-7594, циклесонид или их фармацевтически приемлемые соли.

#### *Противовоспалительные агенты*

**[00257]** Другие противовоспалительные агенты, действующие посредством противовоспалительных каскадных механизмов, также используют в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций. Применение «модуляторов передачи противовоспалительного сигнала» (называемых в настоящем документе AISTM), таких как ингибиторы фосфодиэстеразы (например, специфичных к PDE-4, PDE-5 или PDE-7), ингибиторы фактора транскрипции (например, блокирующие NFκB посредством ингибирования IKK) или ингибиторы киназ (например, блокирующие P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR или Syk), является логичным подходом к выключению воспаления, поскольку данные низкомолекулярные соединения нацелены на ограниченное число общих внутриклеточных путей — тех путей передачи сигнала, которые являются критическими точками для противовоспалительного терапевтического вмешательства (см. обзор P.J. Barnes, 2006). Данные не имеющие ограничительного характера дополнительные терапевтические агенты включают: 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (2-диметиламиноэтил)-амид (ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы P38 ARRY-797); 3-циклопропилметокси-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-дифторметоксибензамид (ингибитор PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтил]-пиридин (ингибитор PDE-4 CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-(дифторметокси)-8-

[(метилсульфонил)амино]-1-добензофуранкарбоксамид (ингибитор PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (ингибитор PDE-4 AWD-12-281); 8-метокси-2-трифторметилхинолин-5-карбоновой кислоты (3,5-дихлор-1-оксипиридин-4-ил)-амид (ингибитор PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-фторфенил)-2-(4-метансульфинилфенил)-1H-имидазол-4-ил]-пиридин (ингибитор P38 SB-203850); 4-[4-(4-фторфенил)-1-(3-фенилпропил)-5-пиридин-4-ил-1H-имидазол-2-ил]-бут-3-ин-1-ол (ингибитор P38 RWJ-67657); 4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-циклогексанкарбоновой кислоты 2-диэтиламиноэтиловый эфир (пролекарство Cilomilast на основе 2-диэтилэтилового эфира, ингибитор PDE-4); (3-хлор-4-фторфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (Gefitinib, ингибитор EGFR); и 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-иламино)-фенил]-бензамид (Imatinib, ингибитор EGFR).

*Бронходилататоры на основе агонистов  $\beta$ 2-адренорецепторов*

**[00258]** Комбинации, содержащие ингаляционные бронходилататоры на основе агонистов  $\beta$ 2-адренорецепторов, такие как формотерол, альбутерол или салметерол, с соединениями, предложенными в настоящем документе, также являются подходящими, но не имеющими ограничительного характера комбинациями, используемыми для лечения респираторных вирусных инфекций.

**[00259]** Комбинации ингаляционных бронходилататоров на основе агонистов  $\beta$ 2-адренорецепторов, таких как формотерол или салметерол, с ICS также применяют для лечения как бронхоконстрикции, так и при воспалении (Симбикорт® и Адваир® соответственно). Комбинации, содержащие данные комбинации ICS и агонистов  $\beta$ 2-адренорецепторов, вместе с соединениями, предложенными в настоящем документе,

также являются подходящими, но не имеющими ограничительного характера комбинациями, используемыми для лечения респираторных вирусных инфекций.

**[00260]** Другими примерами агонистов бета-2-адренорецепторов являются бедорадин, вилантерол, индакатерол, олодатерол, тулобутерол, формотерол, абедитерол, сальбутамол, арформотерол, левалбутерол, фенотерол и TD-5471.

#### *Антихолинергические агенты*

**[00261]** В рамках лечения или профилактики легочной бронхоконстрикции антихолинергические агенты потенциально применимы и, следовательно, полезны в качестве дополнительного терапевтического агента в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций. Данные антихолинергические агенты включают, без ограничений, антагонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M3), которые показали терапевтическую эффективность у человека для контроля холинергического тонуса при ХОБЛ (Witek, 1999); 1-{4-гидрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фторфенил)-пропионил]-пирролидин-2-карбонил}-пирролидин-2-карбоновой кислоты (1-метилпиперидин-4-илметил)-амид; 3-[3-(2-диэтиламиноацетокси)-2-фенилпропионилокси]-8-изопропил-8-метил-8-азониа-бицикло[3.2.1]октан (ипратропий-N,N-диэтилглицинат); 1-циклогексил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир (солифенацин); 2-гидроксиметил-4-метансульфонил-2-фенил-масляной кислоты 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (реватропат); 2-{1-[2-(2,3-дигидро-бензофуран-5-ил)-этил]-пирролидин-3-ил}-2,2-дифенилацетамид (дарифенацин); 4-азепан-1-ил-2,2-дифенилбутирамид (бузепид); 7-[3-(2-диэтиламиноацетокси)-2-фенилпропионилокси]-9-этил-9-метил-3-окса-9-азониа-трицикло[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]нонан (окситропий-N,N-диэтилглицинат); 7-[2-(2-диэтиламиноацетокси)-2,2-дитиофен-2-ил-ацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониа-трицикло[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]нонан (тиотропий-N,N-диэтилглицинат);

диметиламиноуксусной кислоты 2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-метилфениловый эфир (толтеродин-N,N-диметилглицинат); 3-[4,4-бис-(4-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-1-метил-1-(2-оксо-2-пиридин-2-илэтил)-пирролидиний; 1-[1-(3-фторбензил)-пиперидин-4-ил]-4,4-бис-(4-фторфенил)-имидазолидин-2-он; 1-циклооктил-3-(3-метокси-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-ол; 3-[2-(2-диэтиламиноацетокси)-2,2-дитиофен-2-ил-ацетокси]-1-(3-феноксипропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан (аклидиний-N,N-диэтилглицинат); или (2-диэтиламиноацетокси)-дитиофен-2-илуксусной кислоты 1-метил-1-(2-феноксиэтил)-пиперидин-4-иловый сложный эфир; ревефенацин, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид, тиотропия бромид, аклидиния бромид, бенциклоквидия бромид.

#### *Муколитические агенты*

**[00262]** Соединения, предложенные в настоящем документе, также могут быть скомбинированы с муколитическими агентами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторных инфекций. Не имеющим ограничительного характера примером муколитического агента является амброксол. Аналогичным образом соединения можно комбинировать с отхаркивающими средствами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторных инфекций. Не имеющим ограничительного характера примером отхаркивающего средства является гвайфенезин.

**[00263]** Распыляемый гипертонический солевой раствор применяют для улучшения немедленной и долгосрочной очистки мелких дыхательных путей у пациентов с заболеваниями легких (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). Таким образом, соединения, предложенные в настоящем документе, можно также комбинировать с распыляемым гипертоническим солевым раствором, в частности, если вирусная инфекция осложнена бронхиолитом. Комбинация соединения, предложенного в настоящем документе, с гипертоническим солевым раствором может также содержать любые дополнительные

агенты, рассмотренные выше. В одном варианте осуществления применяют распыляемый гипертонический солевой раствор с концентрацией около 3%.

#### **4. Комбинированная терапия для лечения инфекций, вызванных флавивирусом (*Flaviviridae*)**

**[00264]** Предложенные в настоящем документе соединения и композиции также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных флавивирусом (*Flaviviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекций, вызванных флавивирусом (*Flaviviridae*).

**[00265]** Не имеющими ограничительного характера примерами других активных терапевтических агентов для лечения вирусной инфекции денге являются модуляторы фактора клетки-хозяина, такие как GBV-006; фенретинид ABX-220, BRM-211; ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, такие как целгозивир; антагонисты рецептора фактора активации тромбоцитов (PAFR), такие как модипафант; модуляторы кадгерина-5/фактора 1а, такие как FX-06; ингибиторы NS4B, такие как JNJ-8359; модуляторы сплайсинга вирусной РНК, такие как ABX-202; ингибитор полимеразы NS5; ингибитор протеазы NS3; и модулятор TLR.

**[00266]** В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики лихорадки денге, включая, без ограничений, TetraVax-DV, Dengvaxia®, DPIV-001, TAK-003, живую аттенуированную вакцину против лихорадки денге, четырехвалентную вакцину против лихорадки денге, четырехвалентную ДНК-вакцину, rDEN2delta30-7169; и DENV-1 PIV.

#### **5. Комбинированная терапия для лечения инфекций, вызванных филовиром (*Filoviridae*)**

**[00267]** Соединения, предложенные в настоящем документе, также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных филовирусом (*Filoviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен в отношении инфекций, вызванных филовирусом (*Filoviridae*), в частности инфекций, вызванных вирусом Марбург, вирусом Эбола и вирусом Куэва. Не имеющими ограничительного характера примерами этих других активных терапевтических агентов являются: рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарон, дронедарон, верапамил, реконвалесцентная плазма Эболы (ECP), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диол), ТКМ-Ebola, монофосфат T-705, дифосфат T-705, T-705 трифосфат, FGI-106 (1-N,7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамин), rNAPc2, OS-2966, бринцидофовир, ремдесивир; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как галидесивир, фавипиравир (известный также как T-705 или Avigan), JK-05; модуляторы фактора клетки-хозяина, такие как GMV-006; модуляторы кадгерина-5/фактора Ia, такие как FX-06; и антитела для лечения лихорадки Эбола, такие как REGN-3470-3471-3479 и ZMapp.

**[00268]** Другие не имеющие ограничительного характера активные терапевтические агенты, активные против лихорадки Эбола, включают ингибитор альфа-глюкозидазы 1, ингибитор катепсина В, антагонист CD29, дендритный ингибитор неинтегрин 1, захватывающий ICAM-3, антагонист эстрогенового рецептора, антагонист фактора VII, модулятор антигена HLA класса II, модулятор фактора клетки-хозяина, лиганд интерферона-альфа, ингибитор нейтральной альфа-глюкозидазы АВ, ингибитор белка Ниманна-Пика С1, ингибитор нуклеопротеина, ингибитор кофактора полимеразы VP35, ингибитор сериновой протеазы, ингибитор тканевого фактора, агонист TLR-3, ингибитор

гликопротеина оболочки вируса и ингибиторы проникновения вируса Эбола (ингибиторы NPC1).

**[00269]** В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики лихорадки Эбола, включая, без ограничений, VRC-EBOADC076-00-VP, вакцину против лихорадки Эбола на основе аденовируса, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, схему MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, вакцину GamEvac-combi, вектор SRC VB, вакцину HPIV3/EboGP, MVA-EBOZ, рекомбинантную гликопротеиновую вакцину против вируса Эбола, вакцину против вируса Эбола на основе аденовирусного вектора Vaxart 5, вакцину FiloVax, GOVX-E301 и GOVX-E302.

**[00270]** Соединения, предложенные в настоящем документе, также можно использовать в комбинации с фосфорамидатными морфолиноолигомерами (РМО), которые представляют собой синтетические аналоги антисмысловых олигонуклеотидов, выполненные с возможностью вмешательства в процессы трансляции посредством образования дуплексов пар оснований со специфическими последовательностями РНК. Примеры РМО включают, без ограничений, AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002 и AVI-6003.

**[00271]** Соединения, предложенные в настоящем документе, также предназначены для применения при общем уходе за пациентами с инфекциями, вызванными филовирусом (*Filoviridae*), включая парентеральные жидкости (включая солевой раствор декстрозы и лактат Рингера) и питание, антибиотики (включая метронидазоловые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающие и обезболивающие, противорвотные средства (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные средства,

витаминовые и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные средства (такие как ибупрофен), обезболивающие и лекарства от других распространенных заболеваний у пациентов, такие как противомаларийные средства (включая артемизинин и комбинированную терапию артемизинина-люмефантрина), средства против брюшного тифа (включая хинолоновые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромицин, цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или против бактериальной дизентерии.

## **IX. ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ**

**[00272]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы и промежуточные соединения, используемые для получения соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

**[00273]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия.

**[00274]** Во время любого из процессов получения соединений, предложенных в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из участвующих молекул. Это можно обеспечить с помощью традиционных защитных групп, описанных в

стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts «Protective Groups in Organic Synthesis», 4<sup>th</sup> ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

**[00275]** В настоящем документе ниже будут описаны примеры химических соединений, используемых в способах вариантов осуществления, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В альтернативном варианте осуществления может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

**[00276]** В способах настоящего описания обычно получают конкретный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера не была определена во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение изображено без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или дисатериомерно чистым.

**[00277]** Типовые варианты синтеза соединений по настоящему изобретению описаны на схемах ниже и в следующих за ними конкретных примерах.

#### Общие схемы синтеза

**[00278]** Общие схемы реакций I, II и III представлены в качестве дополнительных вариантов осуществления настоящего описания и иллюстрируют общие способы, которые были использованы для получения определенных соединений настоящего описания и которые можно использовать для получения дополнительных соединений настоящего описания. Каждая из переменных (например,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^4$  и  $R^5$ ) формул (i) – (xiv) является такой, как определено в настоящем документе.

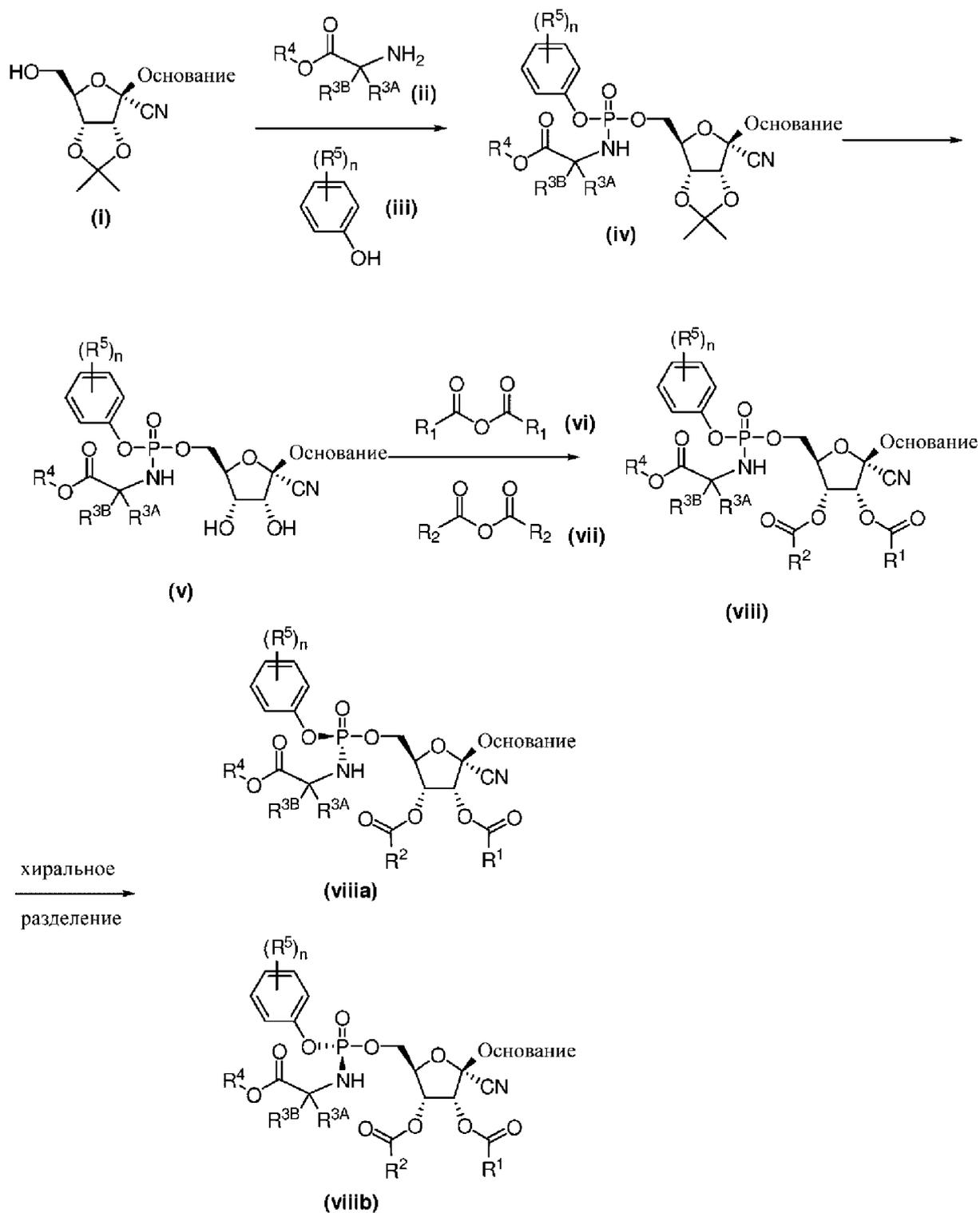
**[00279]** Соединения настоящего описания могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны специалистам в данной области с учетом приведенного в настоящем документе описания, и способов, хорошо известных в данной области. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. При наличии реагенты можно приобрести на коммерческих условиях, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, обычно являются стабильными и выделяемыми при комнатной температуре и давлении. Соединения, полученные в настоящем документе, можно очищать с использованием способов, известных специалисту в данной области, включая описанные в настоящем документе. Специалисту в данной области будет понятно, что когда в растворителях для очистки присутствуют кислоты (например, трифторуксусная кислота (TFA)), конечный продукт может быть выделен в виде соли (например, соли TFA).

**[00280]** Типичные варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, можно синтезировать с использованием общих схем реакции, описанных ниже. С учетом описания, приведенного в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для получения продуктов, которые различаются соответствующим образом. Описания синтезов приведены для демонстрации многочисленных примеров того, как можно варьировать исходные материалы для получения соответствующих продуктов. С учетом желаемого продукта, для которого определены группы заместителей, необходимые исходные материалы обычно могут быть определены путем подбора. Исходные материалы обычно получают из коммерческих источников или синтезируют с использованием опубликованных способов. Для синтеза соединений, которые представляют собой варианты осуществления, описанные в настоящем описании, подбор структуры соединения, которое предстоит синтезировать, будет задавать особенности каждой замещающей группы. Особенности конечного продукта обычно делают очевидными особенности необходимых исходных материалов путем простого процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе.

**[00281]** Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описанной с указанием на его присутствие (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран (ТНФ, ТГФ), диметилформамид (ДМФ), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол и т. п.). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях настоящего описания, представляют собой инертные органические растворители, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота или аргона.

Схема реакции I

[00282] Типичные соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib могут быть получены с использованием способов, аналогичных схеме реакции I, показанной ниже.



**[00283]** Фенол (**iii**) и оксихлорид фосфора (V) смешивают в присутствии основания (например, N,N-диизопропилэтиламина) в подходящем растворителе (например, дихлорметане) при подходящей температуре (например, от -78 °С до комнатной температуры). После завершения реакции добавляют природный или синтезированный сложный эфир (**ii**) аминокислоты вместе с подходящим основанием при подходящей температуре (например, при -78 °С). После завершения реакции добавляют пентафторфенол и подходящее основание для получения фосфорамидатного реагента. В альтернативном варианте осуществления проводят реакцию природного или синтезированного сложного эфира (**ii**) аминокислоты с фенилдихлорфосфатом в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина) при подходящей температуре (например, от -78 °С до комнатной температуры). После завершения реакции добавляют пентафторфенол вместе с подходящим основанием для получения фосфорамидатного реагента. Фосфорамидатные реагенты могут быть очищены с использованием любого подходящего способа, например хроматографии (например, ВЭЖХ).

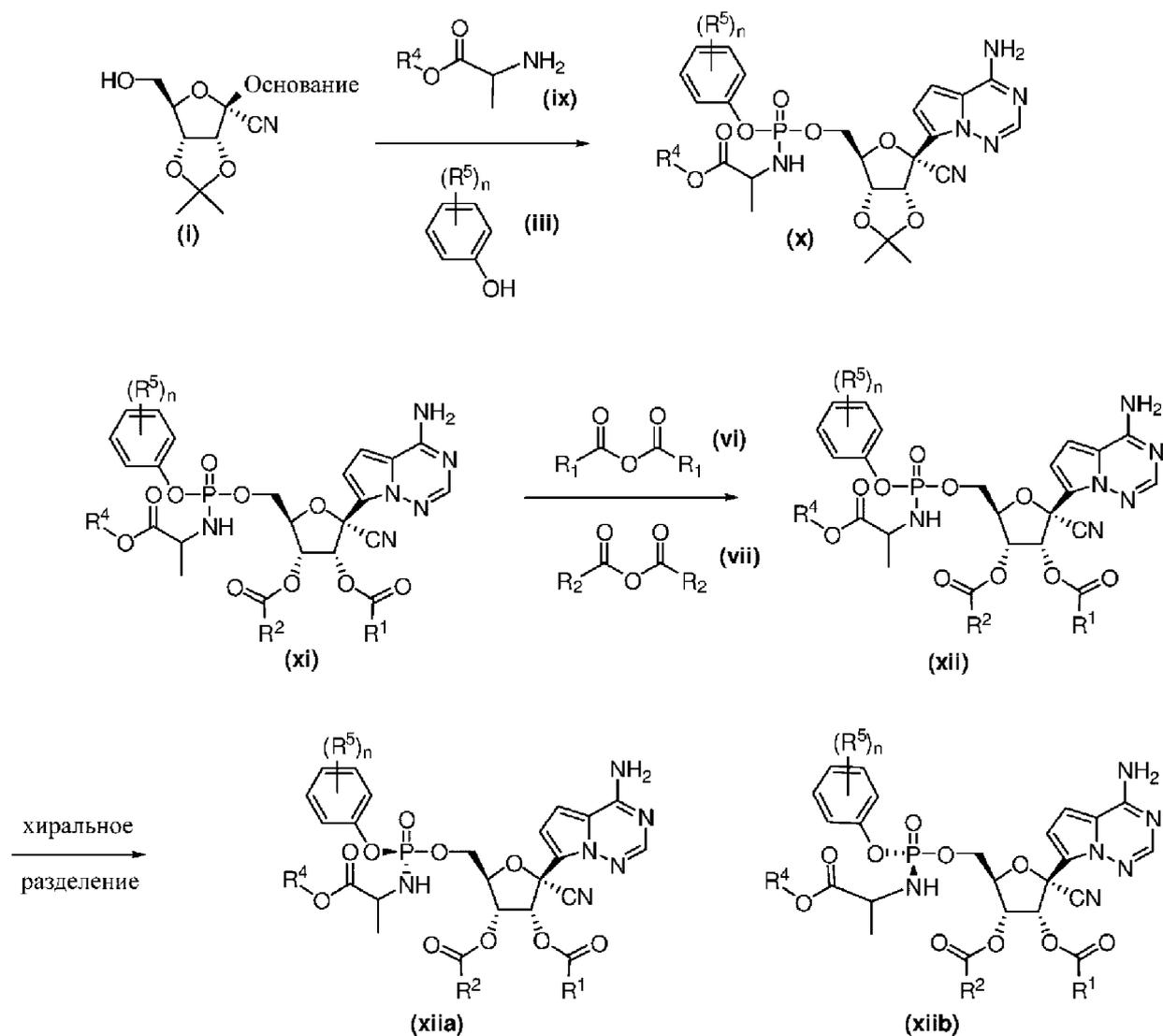
**[00284]** Нуклеозид (**i**) преобразуют в (**iv**) путем добавления к (**i**) фосфорамидатного реагента, описанного выше, в подходящем растворителе (например, ацетонитриле), затем добавляют хлорид магния и основание (например, N,N-диизопропиламин). Эту реакцию проводят при любой подходящей температуре (например, при от 0 °С до комнатной температуры). Затем промежуточное соединение (**iv**) обрабатывают кислотой, например (HCl), с получением фосфорамидатного нуклеозида (**v**). Разделение изомеров по фосфору можно проводить с использованием ВЭЖХ, способов хиральной ВЭЖХ или других подходящих способов.

Промежуточное соединение (**v**) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране) обрабатывают ангидридом (например, изомасляным ангидридом,

уксусным ангидридом или пропионовым ангидридом и т. п.) в присутствии подходящего основания (например, 4-диметиламинопиридина) с образованием соединения **(viii)**. Затем можно использовать подходящие способы, например хиральную хроматографию или другие способы хроматографии, например ВЭЖХ, для выделения соединений **(viiia)** и **(viiib)**.

Схема реакции II

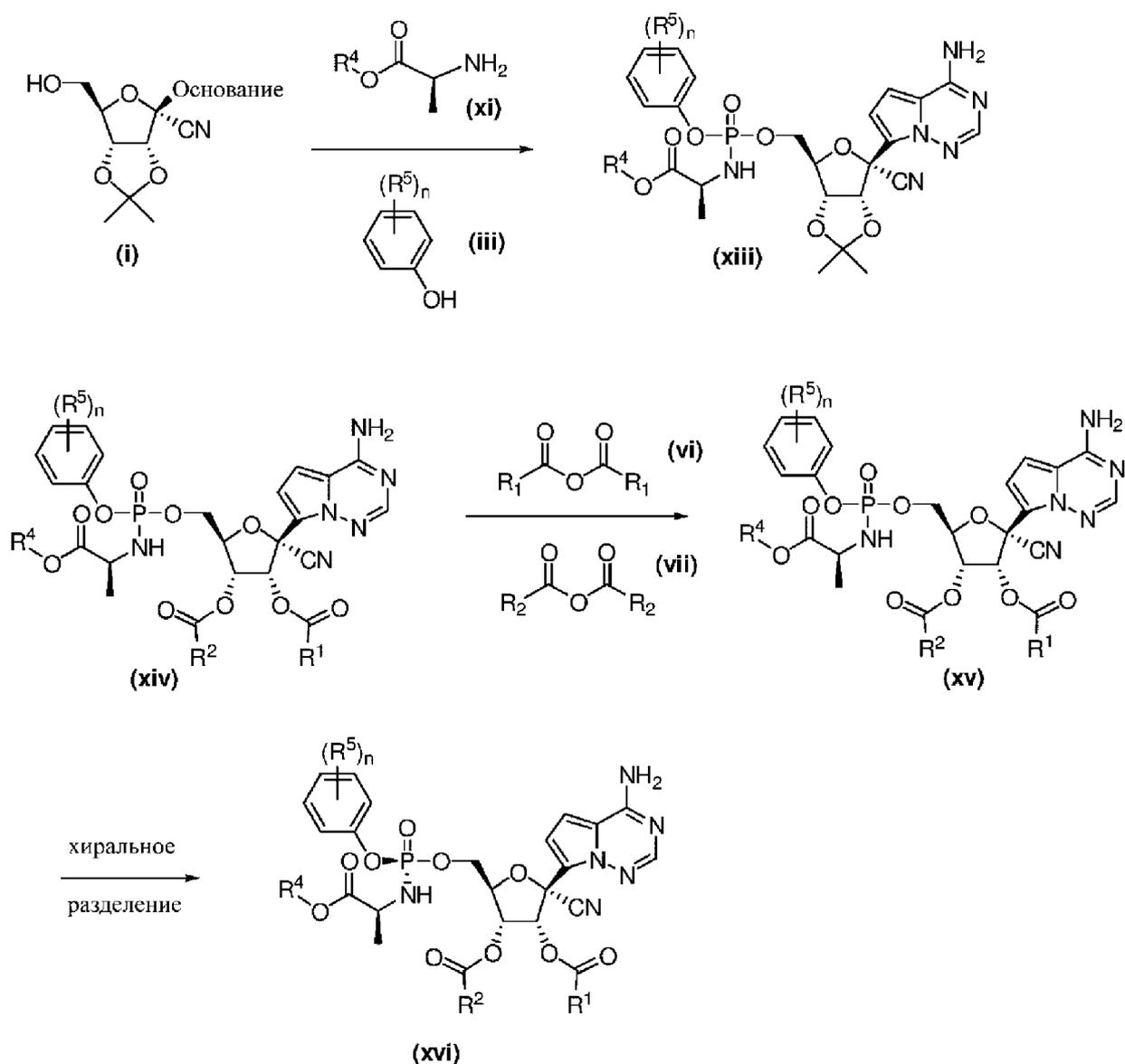
**[00285]** Типичные соединения формулы III, формулы IIIa и формулы IIIb могут быть получены с использованием способов, аналогичных схеме реакции II, показанной ниже.



**[00286]** Схема реакции II соответствует тому же общему способу, описанному для схемы реакции I, за исключением того, что сложный эфир аминокислоты представляет собой сложный эфир аминокислоты *D* или *L* аланина или смесь сложных эфиров аминокислоты *D* или *L* аланина.

Схема реакции III

**[00287]** Типичные соединения формулы IIIc могут быть получены с использованием способов, аналогичных схеме реакции III, показанной ниже.



**[00288]** Схема соответствует тому же общему способу, описанному для схемы реакции I, за исключением того, что сложный эфир аминокислоты представляет собой сложный эфир аминокислоты *L* аланина.

## **X. ПРИМЕРЫ**

**[00289]** Иллюстративные химические структуры настоящего описания предложены в приведенных ниже конкретных примерах. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В альтернативном варианте осуществления может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

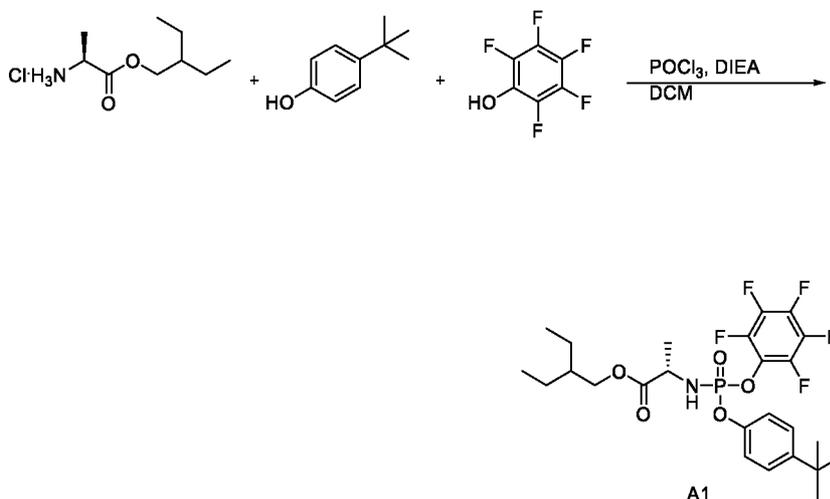
**[00290]** В примерах, представленных в настоящем документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что можно комбинировать отдельные стадии, описанные в настоящем документе. Также следует понимать, что можно комбинировать отдельные партии соединения и затем использовать их на следующей стадии синтеза.

**[00291]** В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать

возможность специалистам в данной области реализовать на практике определенные варианты осуществления настоящего описания. Можно использовать другие варианты осуществления и вносить логические и другие изменения, не выходя за рамки объема описания. Таким образом, подразумевается, что нижеприведенное описание не ограничивает объем настоящего описания.

### Промежуточные соединения

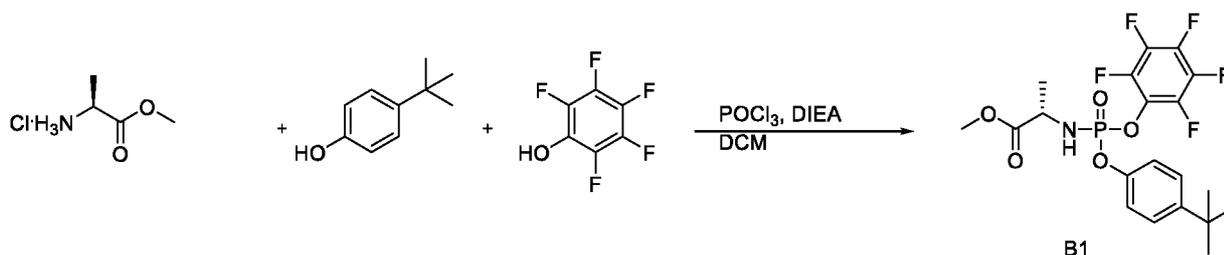
#### Промежуточное соединение А1. 2-Этилбутил(2*S*)-2-[[4-*трет*-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат



**[00292]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (5,00 г, 32,6 ммоль) в дихлорметане (80 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-*трет*-бутилфенол (4,90 г, 32,6 ммоль) при -78 °С. В течение 5 минут добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,68 мл, 32,6 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Через 15 минут реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Добавляли 2-этилбутил (2*S*)-2-аминопропаноата гидрохлорид (6,84 г, 32,6 ммоль). В течение 5 минут добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (11,4 мл, 65,2 ммоль). Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (6,0 г, 32,6 ммоль). В течение 5 минут добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,68 мл, 32,6 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут

реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой (5 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, (0–20% этилацетата в гексанах) с получением промежуточного соединения А1. ЖХМС: МС  $m/z = 551,8$  [M+1],  $t_R = 1,39$  мин; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; Система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (1 : 1 смесь диастереомеров) 7,44–7,39 (м, 2H), 7,22–7,11 (м, 2H), 6,96–6,81 (м, 1H), 4,09–3,91 (м, 3H), 1,54–1,40 (м, 1H), 1,36–1,22 (м, 16H), 0,90–0,77 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,82–0,49 (м).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -153,93 – -154,64 (м, 2F), -160,57 – -161,18 (м, 1F), -163,37 – -163,90 (м, 2F).

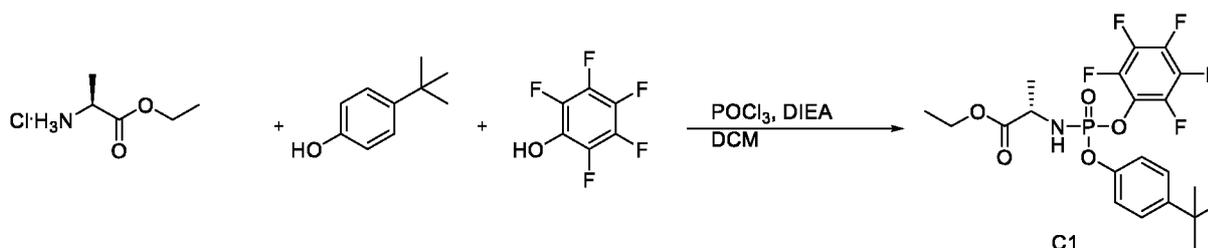
**Промежуточное соединение В1. Метил (2S)-2-[[[4-(*трет*-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00293]** Промежуточное соединение В1 получали аналогично промежуточному соединению А1, за исключением того, что использовали метил(2S)-2-аминопропаноата гидрохлорид вместо 2-этилбутил(2S)-2-аминопропаноата гидрохлорида. ЖХМС: МС  $m/z = 481,8$  и  $481,8$  [M+1],  $t_R = 1,23$  и  $1,29$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; Система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18,

100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (1 : 1 смесь диастереомеров) 7,45–7,40 (м, 2H), 7,23–7,11 (м, 2H), 6,96–6,84 (м, 1H), 4,08–3,94 (м, 1H), 3,61–3,58 (м, 3H), 1,34–1,23 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,67 – -3,80 (м).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -154,04 – -154,40 (м, 2F), -160,57 – -160,99 (м, 1F), -163,41 – -163,87 (м, 2F).

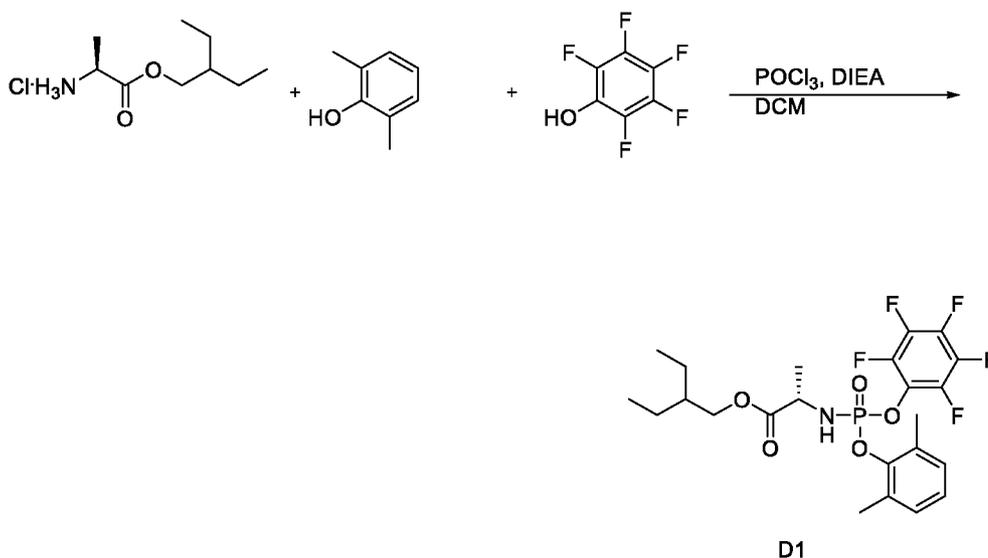
**Промежуточное соединение С1. Этил(2*S*)-2-[[4-(*трет*-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00294]** Промежуточное соединение С1 получали аналогично промежуточному соединению А1, за исключением того, что использовали этил(2*S*)-2-аминопропаноата гидрохлорид вместо 2-этилбутил(2*S*)-2-аминопропаноата гидрохлорида. ЖХМС: МС  $m/z$  = 495,8 и 495,8 [M+1],  $t_{\text{R}}$  = 1,23 и 1,20 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; Система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (1 : 1 смесь диастереомеров) 7,47–7,38 (м, 2H), 7,21–7,11 (м, 2H), 6,93–6,81 (м, 1H), 4,10–4,02 (м, 2H), 4,00–3,90 (м, 1H), 1,32–1,24 (м, 12H), 1,19–1,11 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР

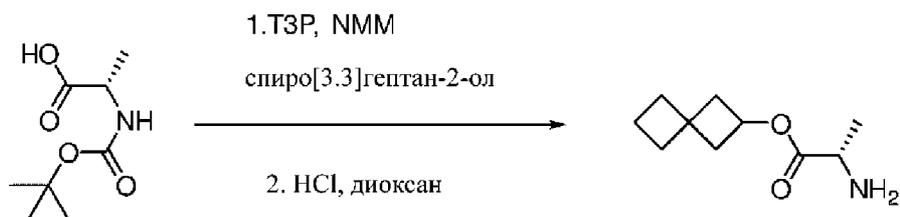
(162 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 0,98–0,49 (м). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -153,96 – -154,41 (м, 2F), -160,63 – -160,98 (м, 1F), -163,35 – -163,82 (м, 2F).

**Промежуточное соединение D1. 2-Этилбутил(2*S*)-2-[[2,6-диметилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00295]** Промежуточное соединение D1 получали аналогично промежуточному соединению A1, за исключением того, что вместо 4-*tert*-бутилфенола использовали 2,6-диметилфенол (выход 43%). ЖХМС: МС  $m/z$  = 523,8 [M+1],  $t_R$  = 1,29 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (смесь диастереомеров 1 : 1) 6,97–6,89 (м, 2H), 6,86–6,76 (м, 1H), 4,15–4,07 (м, 1H), 4,05–3,91 (м, 2H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,38–1,20 (м, 7H), 0,91–0,80 (м, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -4,16 – -4,87 (м). <sup>19</sup>F ЯМР(376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -163,11 – -163,56 (м, 2F), -166,91 – -167,32 (м, 2F), -175,35 – -176,22 (м 1F).

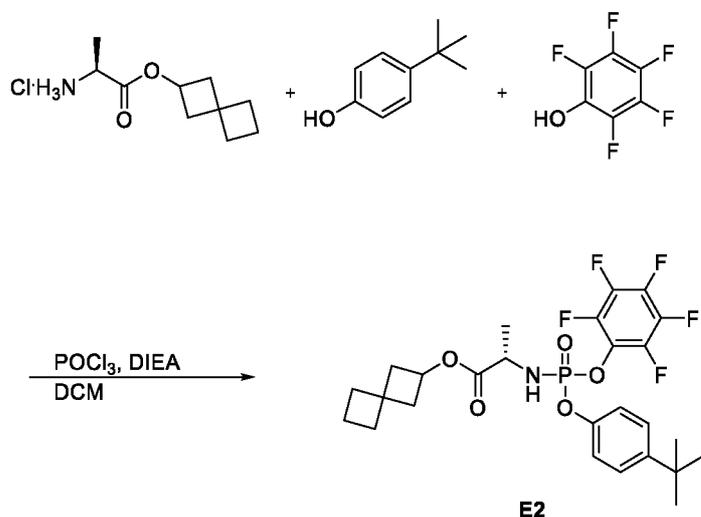
### Промежуточное соединение E1. Spiро[3.3]гептан-2-ил-L-аланината гидрохлорид



**[00296]** К перемешанному раствору (*tert*-бутоксикарбонил)-L-аланина (2,5 г, 13,2 ммоль) и спиро[3,3]гептан-2-ола (1,48 г, 13,2 ммоль) в сухом дихлорметане (35 мл) добавляли *N*-метилморфолин (2,9 мл, 26,4 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (0,016 г, 0,13 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (ТЗР, 10,3 г, 16,1 ммоль, 50% в этилацетате) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой (50 мл), дважды 10% раствором лимонной кислоты (2 x 40 мл), дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 40 мл) и один раз солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой силикагеля толщиной 3 см, который промывали дополнительным количеством дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с дихлорметаном и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения. Остаток использовали без дополнительной очистки.

**[00297]** Затем остаток растворяли в 10 мл 4 М HCl в 1,4 диоксане и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали ее при пониженном давлении и перегоняли совместно с толуолом с получением продукта, который сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. Остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХМС:  $MSm/z = 184,1 [M+1]$ .

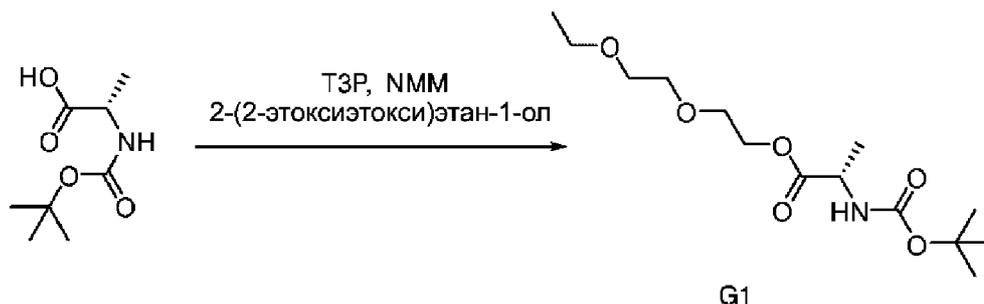
**Промежуточное соединение E2. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00298]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (0,33 г, 2,16 ммоль) в дихлорметане (8 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-трет-бутилфенол (0,325 г, 2,16 ммоль) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . *N,N*-диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,16 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Через 15 минут реакционную смесь охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Добавляли гидрохлорид спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-аминопропаноата (0,475 г, 2,16 ммоль). В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,75 мл, 4,32 ммоль). Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (0,40 г, 2,16 ммоль). В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,16 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой (3 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 562,5$  [M+1]; система

ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты.

**Промежуточное соединение G1. 2-(2-Этоксиэтокси)этил(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-аланинат**

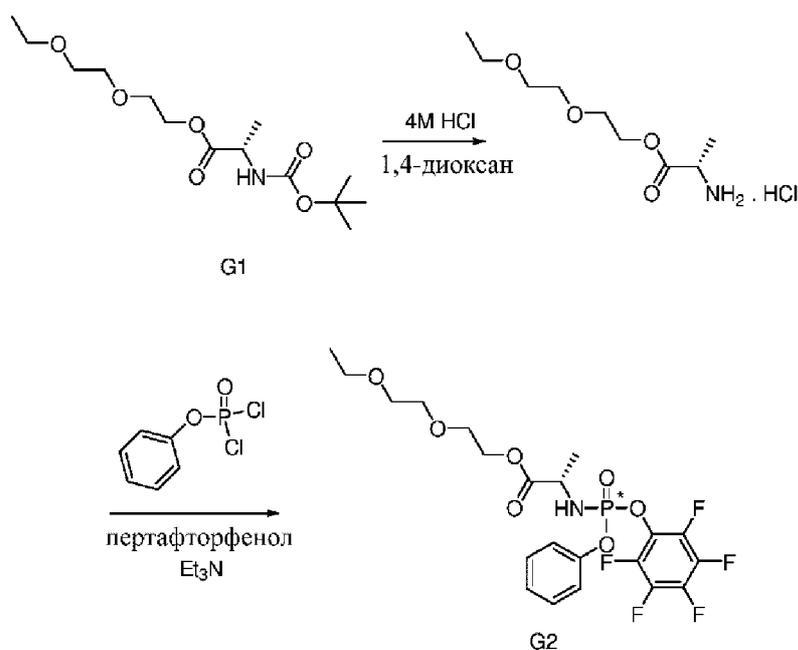


[00299] К перемешанному раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-аланина (12,41 г, 66 ммоль) и 2-(2-этоксиэтокси)этан-1-ола (8,00 г, 60 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) добавляли *N*-метилморфолин (19,67 мл, 179 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (0,15 г, 1,2 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (ТЗР, 42,6 мл, 72 ммоль, 50% в этилацетате) при 0 °С в атмосфера аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой (50 мл), дважды 10%-м раствором лимонной кислоты (2 x 40 мл), дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 40 мл) и один раз солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали через слой силикагеля толщиной 3 см, который промывали дополнительным количеством дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с дихлорметаном и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,27 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,23–4,14 (м, 1H), 4,14–4,06 (м, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H),

3,64–3,56 (м, 2H), 3,55–3,49 (м, 2H), 3,49–3,39 (м, 4H), 1,38 (с, 9H), 1,23 (д,  $J = 7,4$  Гц, 3H), 1,09 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

### Промежуточное соединение G2. 2-(2-

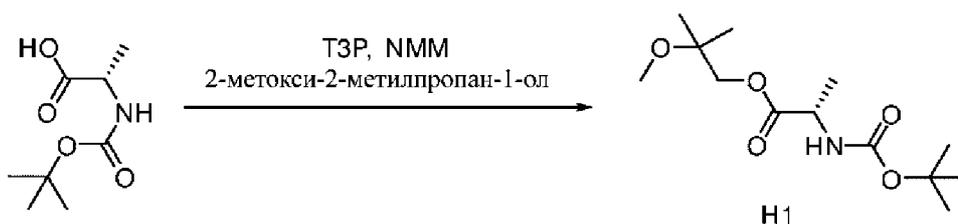
### Этоксизэтокси)этил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



[00300] Промежуточное соединение G1 (18,3 г, 59,93 ммоль) растворяли в 50 мл 4 М HCl в 1,4-диоксане и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и перегоняли совместно с толуолом с получением отвержденного твердого вещества, которое сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. Твердые вещества суспендировали в дихлорметане (100 мл) с последующим добавлением фенилдихлорфосфата (9,81 мл, 65,92 ммоль) и триэтиламина (18,28 мл, 131,84 ммоль) при  $-78$  °C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до  $0$  °C, затем последовательно добавляли пентафторфенол (11,03 г, 59,93 ммоль) и триэтиламин (10,80 мл, 78,05 ммоль), после чего полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до  $0$  °C

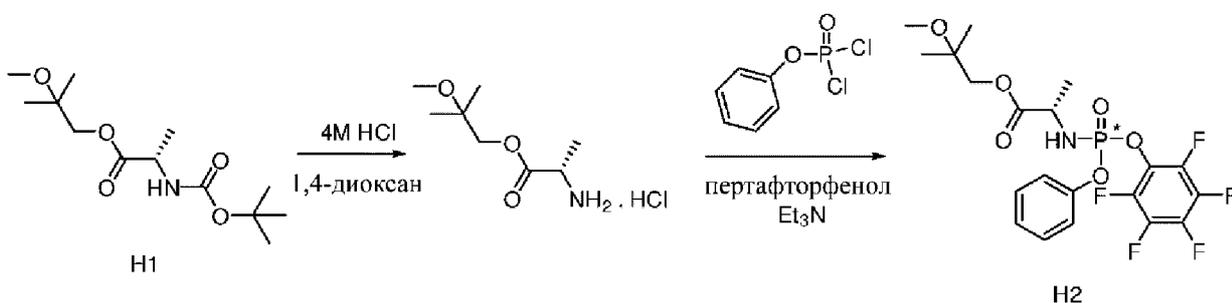
и фильтровали твердые вещества, фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали через слой силикагеля толщиной 3 см, который промывали смесью 1 : 1 этилацетата и дихлорметана (100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Твердые вещества растворяли в минимальном количестве кипящего диизопропилового эфира и смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт фильтровали и промывали холодным простым диизопропиловым эфиром (2 x 20 мл) и гексаном (3x 40 мл) с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,47–7,36 (м, 2H), 7,30–7,20 (м, 3H), 6,92 (дд, *J* = 14,2, 9,9 Гц, 1H), 4,21–4,08 (м, 2H), 4,07–3,92 (м, 1H), 3,62–3,56 (м, 2H), 3,53–3,47 (м, 2H), 3,45–3,36 (м, 4H), 1,29 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,07 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -154,24 (д, *J* = 21,5 Гц, 2F), -160,86 (т, *J* = 23,1 Гц, 1F), -163,68 (т, *J* = 21,7 Гц, 2F). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,40. ЖХМС: МС *m/z* = 528,06 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 1,64 мин.; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм ХВ-С18 100А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–0,2 мин. 2% ацетонитрила, 0,2–1,5 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,5–2,2 мин. 100% ацетонитрила, 2,2–2,4 мин. 100–2% ацетонитрила, 2,4–2,5 мин. 2% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

**Промежуточное соединение Н1. 2-Метокси-2-метилпропил(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-аланинат**



**[00301]** К перемешанному раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-аланина (4,00 г, 21 ммоль) и 2-метокси-2-метилпропан-1-ола (2,00 г, 19 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли *N*-метилморфолин (6,33 мл, 58 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (0,05 г, 0,4 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (ТЗР, 13,72 мл, 23 ммоль, 50% в этилацетате) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой (30 мл), дважды 10%-м раствором лимонной кислоты (2 x 20 мл), дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 20 мл) и один раз соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой силикагеля толщиной 3 см, который промывали смесью 3 : 1 дихлорметана и этилацетата. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с дихлорметаном и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,30 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,10–3,77 (м, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,24 (д, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,10 (с, 6H).

**Промежуточное соединение Н2. 2-(Метокси)-2-метилпропил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-*L*-аланинат**

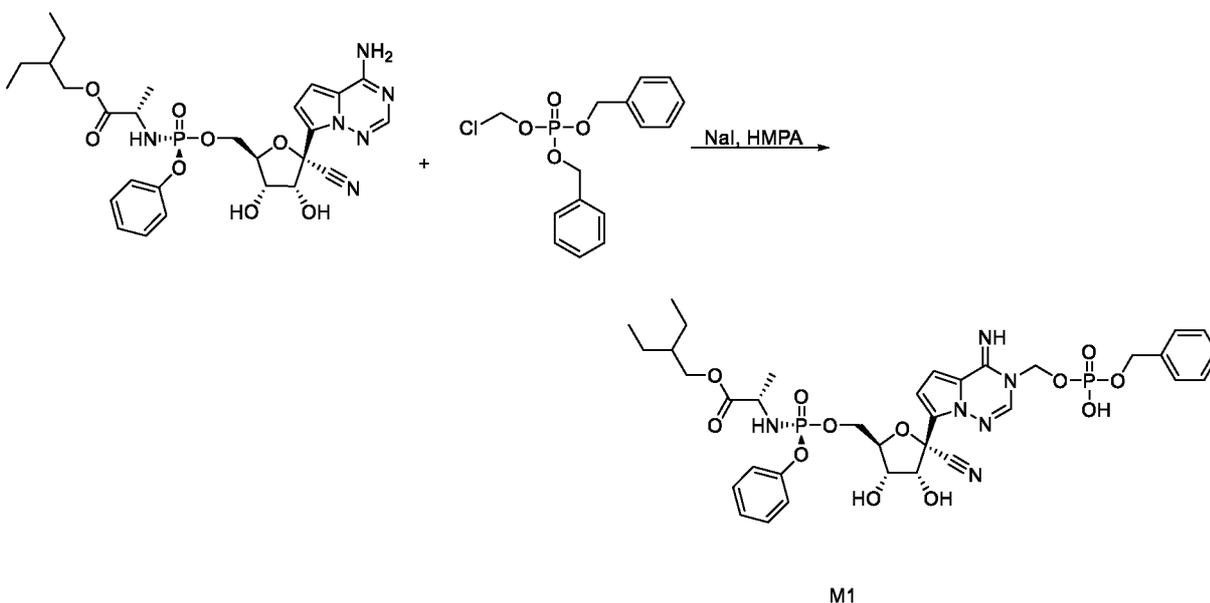


**[00302]** Промежуточное соединение Н1 (5,1 г, 18,52 ммоль) растворяли в 15 мл 4 М HCl в 1,4-диоксане и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и перегоняли

совместно с толуолом с получением отвержденного твердого вещества, которое сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. Твердые вещества суспендировали в дихлорметане (100 мл) с последующим добавлением фенилдихлорфосфата (3,03 мл, 20,37 ммоль) и триэтиламина (5,65 мл, 40,75 ммоль) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем последовательно добавляли пентафторфенол (3,41 г, 18,52 ммоль) и триэтиламин (3,59 мл, 25,93 ммоль), после чего полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и фильтровали твердые вещества, фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали через слой силикагеля толщиной 3 см, который промывали смесью 1 : 3 этилацетата и дихлорметана (100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (в виде смеси обоих изомеров фосфора на основе ЯМР). Твердые вещества растворяли в кипящем диизопропиловом эфире (50 мл) и смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали и промывали холодным диизопропиловым эфиром (2 x 10 мл) и гексаном (3 x 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (одиночный изомер фосфора на основании ЯМР).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,46–7,36 (м, 2H), 7,29–7,16 (м, 3H), 6,92 (дд,  $J = 14,2, 9,9$  Гц, 1H), 4,12–3,86 (м, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,31 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,09 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -154,22 (д,  $J = 21,4$  Гц, 2F), -160,89 (тд,  $J = 23,4, 3,2$  Гц, 1F), -163,69 (тд,  $J = 23,4, 4,0$  Гц, 2F).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,43. ЖХМС: МС  $m/z = 497,9$  [M+1],  $t_{\text{R}} = 1,65$  мин.; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты;

градиент: 0–0,2 мин. 2% ацетонитрила, 0,2–1,5 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,5–2,2 мин. 100% ацетонитрила, 2,2–2,4 мин. 100–2% ацетонитрила, 2,4–2,5 мин. 2% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

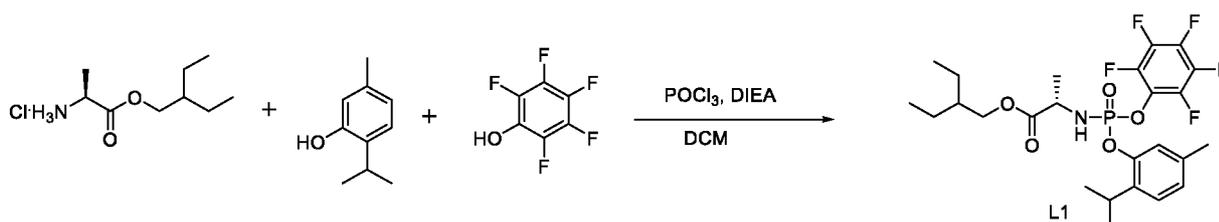
**Промежуточное соединение М1. 2-Этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)метил)-4-имино-3,4-дигидропирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00303]** К раствору 2-этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2016069825, 300 мг, 0,498 ммоль) и йодида натрия (224 мг, 1,49 ммоль) в НМРА (5,50 мл) добавляли дибензилхлорметилфосфат (0,244 г, 0,747 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали бикарбонатом натрия, водой, затем солевым раствором. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (используя градиент 0–100% ацетонитрила в воде) с получением промежуточного соединения М1.

ЖХМС: МС  $m/z = 803,2 [M+1]$ ,  $t_R = 0,85$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. ---<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,54 (с, 1H), 7,48–7,15 (м, 11H), 7,01 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,65–6,60 (м, 1H), 6,15–6,06 (м, 1H), 5,72–5,64 (м, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,79 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 4,54–4,48 (м, 1H), 4,32–4,22 (м, 2H), 4,16–4,07 (м, 1H), 4,03–3,78 (м, 5H), 1,48–1,39 (м, 1H), 1,32–1,20 (м, 7H), 0,85–0,77 (м, 6H). <sup>31</sup>Р ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  4,17–3,77 (м), 0,33 – -0,08 (м).

**Промежуточное соединение L1. 2-Этилбутил(2-изопропил-5-метилфенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**

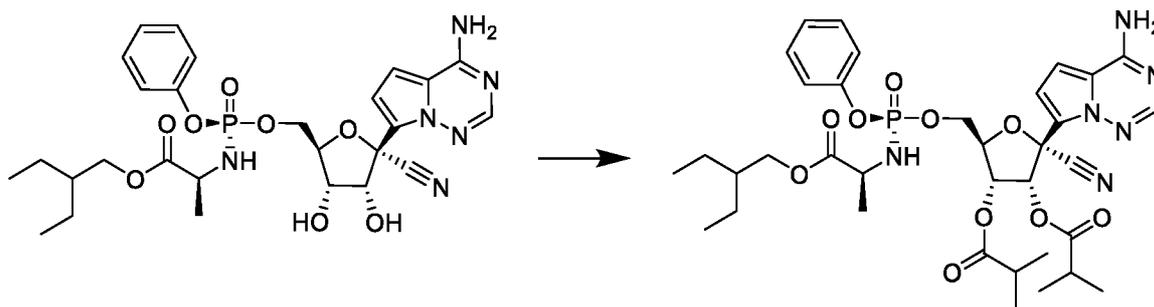


**[00304]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (5,30 г, 34,6 ммоль) в сухом дихлорметане (75 мл) в атмосфере аргона добавляли 2-изопропил-5-метилфенол (5,19 г, 34,6 ммоль) при -78 °С. В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,02 мл, 34,6 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Через 15 минут реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Добавляли 2-этилбутил(2*S*)-2-аминопропаноата гидрохлорид (7,25г, 34,6 ммоль). В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (12,04 мл, 69,2 ммоль). Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (6,36 г, 34,6 ммоль). В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,02 мл, 34,6 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь

подкисляли уксусной кислотой (5 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением промежуточного соединения L1. ЖХМС: МС  $m/z$  = 551,7 [M+1],  $t_R$  = 1,34 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,27–7,13 (м, 2H), 7,03–6,99 (м, 1H), 6,98–6,88 (м, 1H), 4,13–3,80 (м, 3H), 3,23–2,98 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,51–1,37 (м, 1H), 1,37–1,19 (м, 7H), 1,18–1,05 (м, 6H), 0,85–0,74 (м, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -153,87 – -154,49 (м, 2F), -160,25 – -161,26 (м, 1F), -163,46 – -164,19 (м, 2F).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 0,40–0,15 (м, 1P), 0,09 – -0,35 (м, 1P).

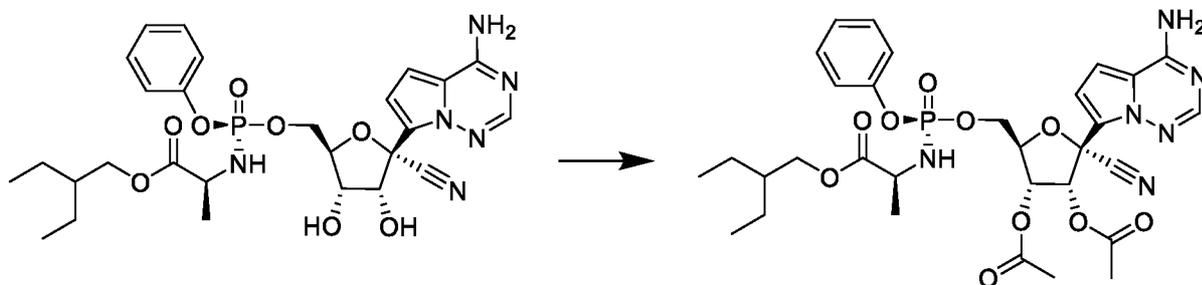
## Примеры

**Пример 1. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-этилбутоксифосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



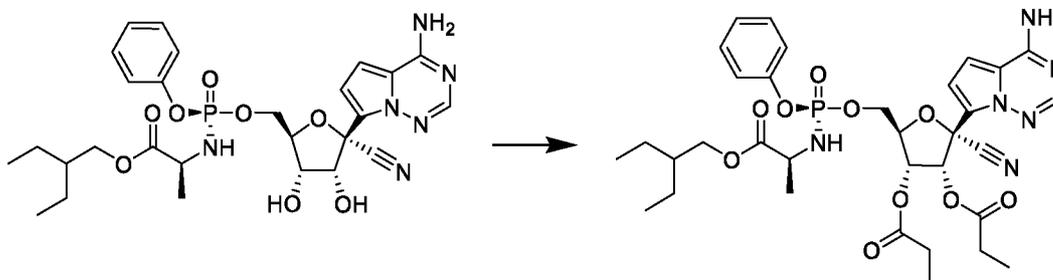
**[00305]** К смеси 2-этилбутил ((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2016/069826 или WO2016069825, 500 мг, 0,83 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридина (15,2 мг, 0,124 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли изомасляный ангидрид (275 мкл, 1,66 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах (0–100%), с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,32–7,24 (м, 2H), 7,21–7,12 (м, 3H), 6,88–6,81 (м, 2H), 6,20 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,8, 3,7$  Гц, 1H), 4,64–4,59 (м, 1H), 4,47–4,34 (м, 2H), 4,07 (дд,  $J = 10,9, 5,8$  Гц, 1H), 3,98 (дд,  $J = 10,9, 5,7$  Гц, 1H), 3,95–3,86 (м, 1H), 2,75–2,58 (м, 2H), 1,55–1,45 (м, 1H), 1,41–1,22 (м, 13H), 1,20 (д,  $J = 7,0$  Гц, 6H), 0,89 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,51. МС  $m/z = 743,20$  [M+1].

**Пример 2. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)(феноксид)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



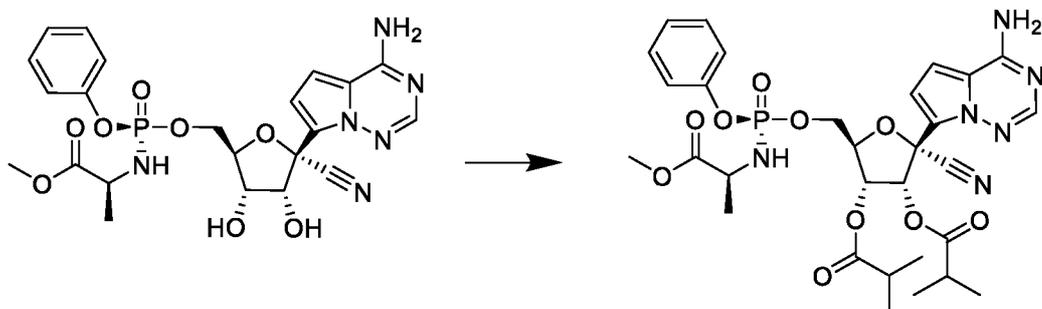
**[00306]** К смеси 2-этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксид)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2016/069826, WO2016/069825 или WO2016069825, 500 мг, 0,83 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (15,2 мг, 0,124 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (157 мкл, 1,66 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах (0–100%), с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,33–7,24 (м, 2H), 7,20–7,11 (м, 3H), 6,89–6,81 (м, 2H), 6,21 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J = 5,9, 4,3$  Гц, 1H), 4,65–4,59 (м, 1H), 4,46–4,33 (м, 2H), 4,06 (дд,  $J = 11,0, 5,8$  Гц, 1H), 3,97 (дд,  $J = 10,9, 5,6$  Гц, 1H), 3,94–3,86 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,54–1,43 (м, 1H), 1,41–1,28 (м, 7H), 0,89 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,53. МС  $m/z = 687,20$  [M+1].

**Пример 3. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-этилбутоксид)пропан-2-ил)амино)феноксид)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



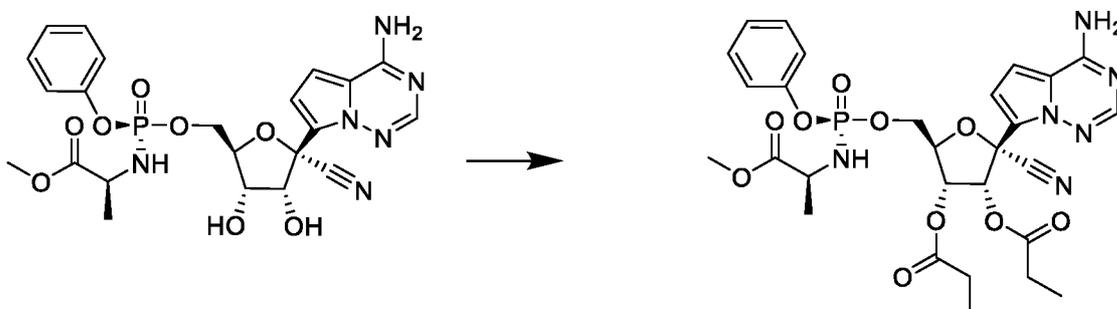
**[00307]** К смеси 2-этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксид)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2016/069826, WO2016/069825 или WO2016069825, 500 мг, 0,83 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (15,2 мг, 0,124 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли пропионовый ангидрид (214 мкл, 1,66 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах (0–100%), с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,32–7,25 (м, 2H), 7,20–7,12 (м, 3H), 6,88–6,82 (м, 2H), 6,22 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,58 (дд,  $J = 5,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,65–4,59 (м, 1H), 4,47–4,33 (м, 2H), 4,06 (дд,  $J = 10,9, 5,8$  Гц, 1H), 3,97 (дд,  $J = 10,9, 5,7$  Гц, 1H), 3,95–3,85 (м, 1H), 2,52–2,37 (м, 4H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,41–1,28 (м, 8H), 1,20 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 1,16 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 0,89 (т,  $J = 7,4$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,53. МС  $m/z = 715,20$  [M+1].

**Пример 4. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



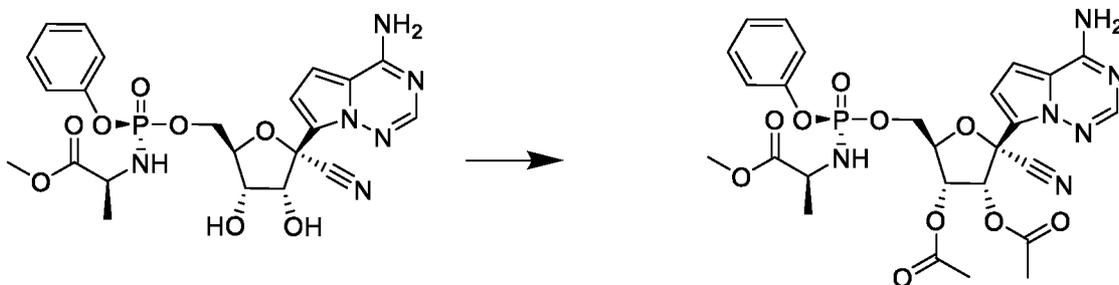
**[00308]** К смеси метил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 100 мг, 0,18 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (3,4 мг, 0,028 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли изомасляный ангидрид (62 мкл, 0,376 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,31–7,25 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 3H), 6,86 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,21 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,60–5,57 (м, 1H), 4,66–4,60 (м, 1H), 4,45–4,34 (м, 2H), 3,93–3,83 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,77–2,57 (м, 2H), 1,30–1,16 (м, 15H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,54. МС  $m/z = 673,20$  [M+1].

**Пример 5. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



**[00309]** К смеси метил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 100 мг, 0,188 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридина (3,4 мг, 0,028 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли пропионовый ангидрид (48 мкл, 0,376 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,36–7,25 (м, 3H), 7,22–7,12 (м, 3H), 6,88–6,83 (м, 2H), 6,22 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,62–5,56 (м, 1H), 4,68–4,61 (м, 1H), 4,49–4,33 (м, 2H), 3,93–3,82 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,54–2,35 (м, 4H), 1,29 (дд, J = 7,1, 1,0 Гц, 3H), 1,24–1,12 (м, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,53. МС *m/z* = 645,10 [M+1].

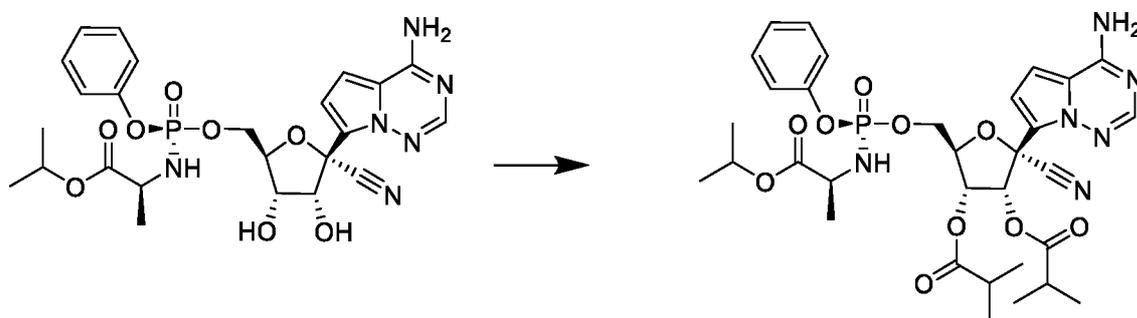
**Пример 6. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00310]** К смеси метил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 100 мг, 0,188 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридина (3,4 мг, 0,028 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (35 мкл, 0,376 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 3H), 6,88–6,84 (м, 2H), 6,21 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,68–4,60 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 3,93–3,82 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,28 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,54. МС  $m/z = 617,20$  [M+1].

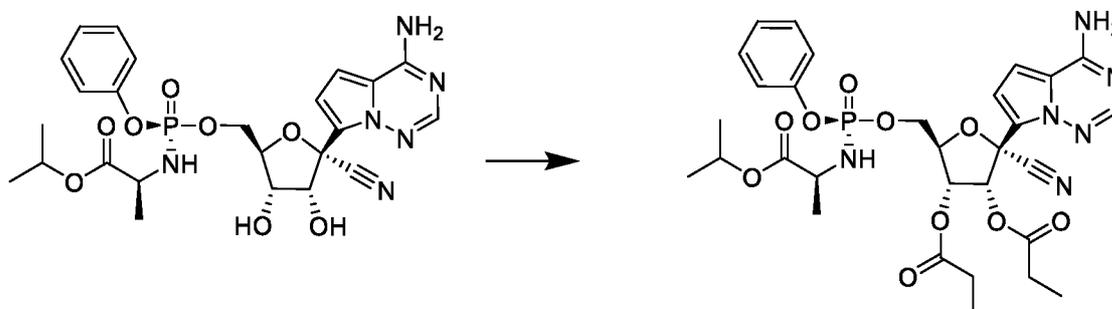
**Пример 7. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-изопропокси-1-оксопропан-2-**

**ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



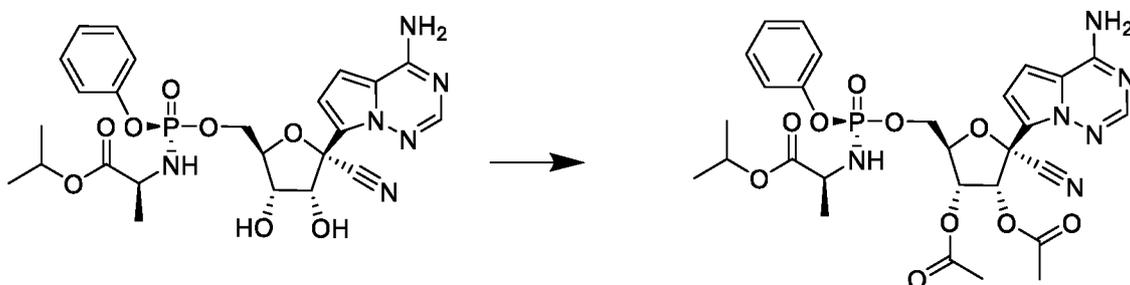
**[00311]** К смеси изопропил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 100 мг, 0,18 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (3,3 мг, 0,027 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли изомасляный ангидрид (59,2 мкл, 0,36 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,33–7,25 (м, 2H), 7,21–7,11 (м, 3H), 6,86 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,22 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,58 (дд, *J* = 5,8, 3,7 Гц, 1H), 5,00–4,90 (м, 1H), 4,68–4,59 (м, 1H), 4,50–4,32 (м, 2H), 3,91–3,77 (м, 1H), 2,78–2,55 (м, 2H), 1,35–1,14 (м, 21H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  3,64. МС *m/z* = 700,80 [M+1].

**Пример 8. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-изопропокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



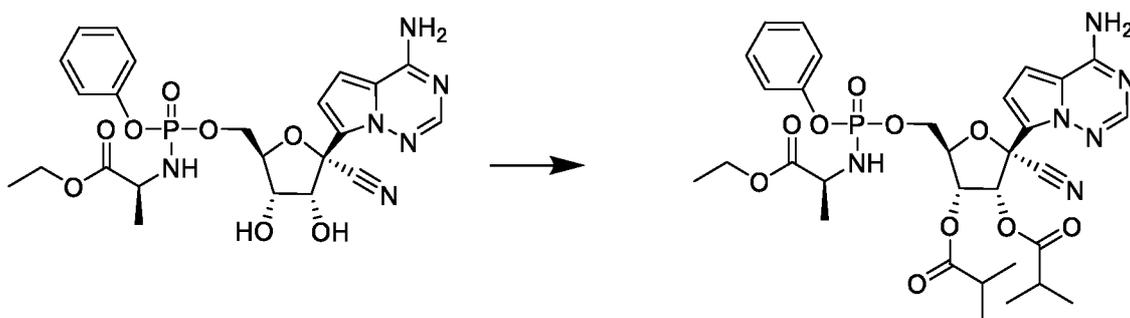
**[00312]** К смеси изопропил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 100 мг, 0,18 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (3,3 мг, 0,027 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли пропионовый ангидрид (46 мкл, 0,36 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A LC 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,33–7,25 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 3H), 6,88–6,82 (м, 2H), 6,23 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,62–5,55 (м, 1H), 5,00–4,90 (м, 1H), 4,66–4,59 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 3,90–3,77 (м, 1H), 2,53–2,37 (м, 4H), 1,28 (дд,  $J = 7,1, 1,1$  Гц, 3H), 1,23–1,13 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,60. MS  $m/z = 672,80$  [M+1].

**Пример 9. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-изопропокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



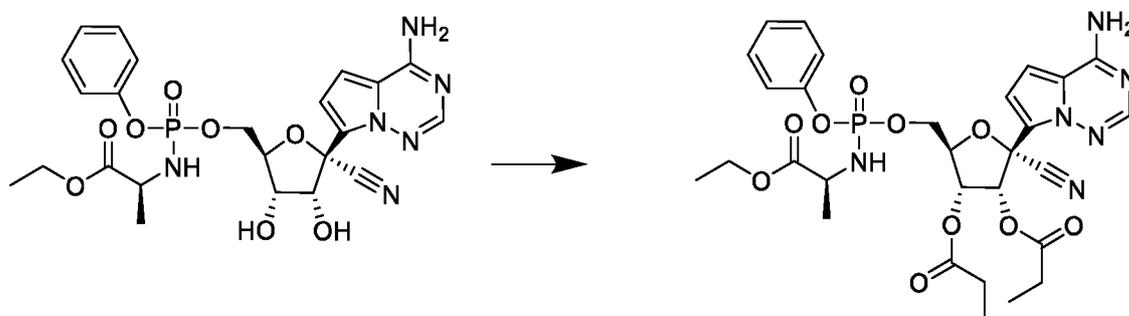
**[00313]** К смеси изопропил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 100 мг, 0,18 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (3,3 мг, 0,027 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (36 мкл, 0,36 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,32–7,24 (м, 2H), 7,21–7,12 (м, 3H), 6,89–6,81 (м, 2H), 6,22 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 4,2$  Гц, 1H), 5,01–4,90 (м, 1H), 4,66–4,60 (м, 1H), 4,48–4,31 (м, 2H), 3,88–3,78 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,28 (дд,  $J = 7,1, 1,1$  Гц, 3H), 1,21 (дд,  $J = 6,3, 1,4$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,64. МС  $m/z = 644,80$  [M+1].

**Пример 10. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



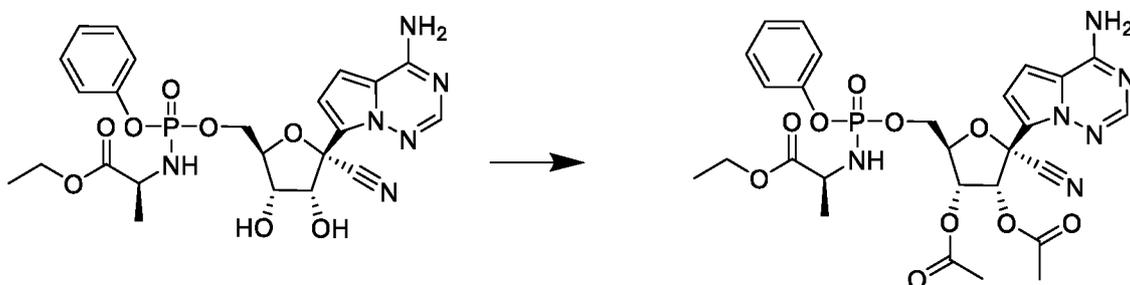
**[00314]** К смеси этил (((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 200 мг, 0,37 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (6,7 мг, 0,055 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли изомасляный ангидрид (121 мкл, 0,73 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 7,23–7,12 (м, 3H), 6,94–6,81 (м, 2H), 6,30 (д, *J* = 5,9 Гц, 0,5H), 6,21 (д, *J* = 5,9 Гц, 0,5H), 5,62–5,55 (м, 1H), 4,69–4,59 (м, 1H), 4,54–4,33 (м, 2H), 4,19–4,03 (м, 2H), 3,92–3,70 (м, 1H), 2,77–2,55 (м, 2H), 1,36–1,10 (м, 18H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,60. МС *m/z* = 686,80 [M+1].

**Пример 11. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



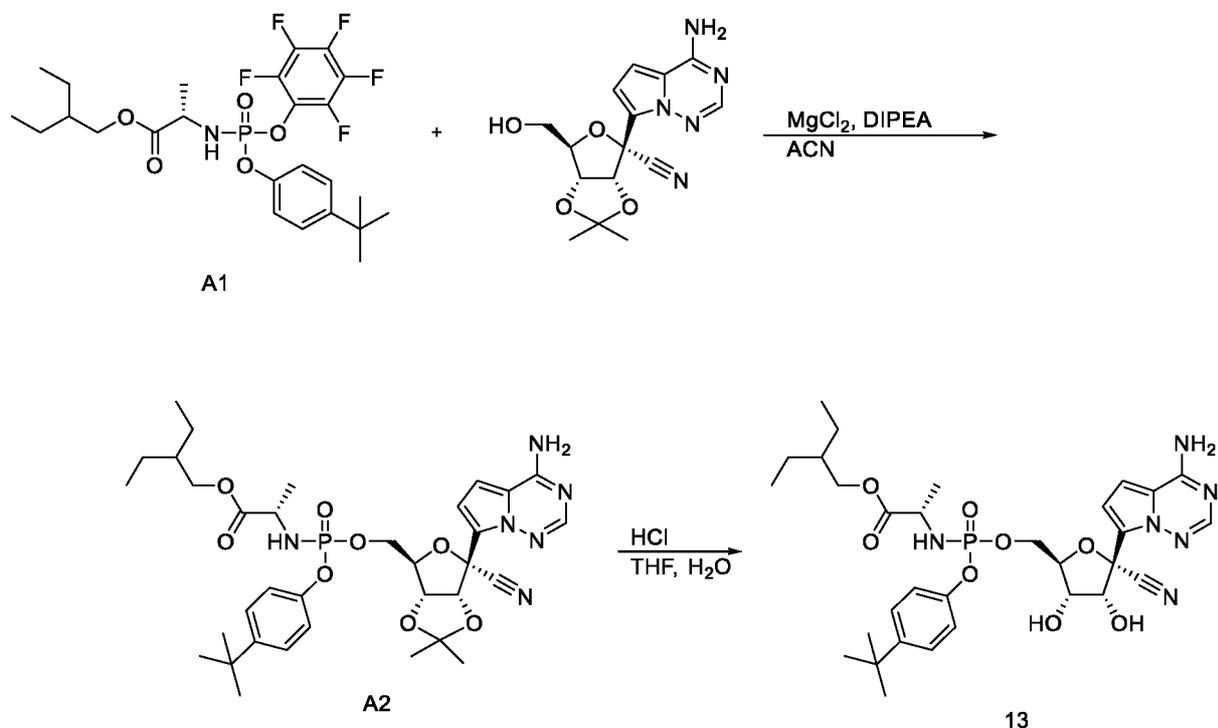
**[00315]** К смеси этил (((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 200 мг, 0,37 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (6,7 мг, 0,055 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли пропионовый ангидрид (94 мкл, 0,73 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,84 (м, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 7,22–7,12 (м, 3H), 6,94–6,82 (м, 2H), 6,32 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0H), 6,23 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 5,64–5,54 (м, 1H), 4,68–4,61 (м, 1H), 4,54–4,31 (м, 2H), 4,20–4,02 (м, 2H), 3,94–3,70 (м, 1H), 2,55–2,37 (м, 4H), 1,33–1,10 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,60. МС  $m/z = 658,80$  [M+1].

**Пример 12. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00316]** К смеси этил (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (полученного в соответствии с WO2017049060, 200 мг, 0,37 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (6,7 мг, 0,055 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (69 мкл, 0,73 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,22–7,13 (м, 3H), 6,93–6,90 (м, 1H), 6,88–6,84 (м, 1H), 6,30 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,21 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,62–5,52 (м, 1H), 4,69–4,59 (м, 1H), 4,53–4,29 (м, 2H), 4,18–4,01 (м, 2H), 3,91–3,70 (м, 1H), 2,19–2,12 (м, 6H), 1,31–1,15 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,60. МС  $m/z = 630,80$  [M+1].

**Пример 13. 2-Этилбутил (2S)-2-[[[(2R, 5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00317]** К суспензии 2-этилбутил-(2S)-2-[[[(4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (промежуточное соединение A1, 0,366 г, 0,664 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3] диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,200 г, 0,604 ммоль) и хлорида магния (0,058г, 0,604 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,263 мл, 1,51 ммоль) при 0 °С. Через 10 мин. реакцию смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения A2 (ЖХМС: MS  $m/z$  = 698,8 и 698,8 [M+1],  $t_R$  = 1,13 и 1,16 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II

ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.).

**[00318]** Промежуточное соединение А2 помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения (**13**). ЖХМС: МС  $m/z$  = 658,9 и 658,9 [M+1],  $t_R$  = 1,00 и 1,01 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 3 : 2) 7,89 (с, 0,6H), 7,87 (с, 0,4H), 7,36–7,28 (м, 2H), 7,14–7,09 (м, 1H), 7,09–7,04 (м, 1H), 6,98–6,91 (м, 2H), 4,82–4,79 (м, 1H), 4,48–4,26 (м, 3H), 4,20–4,16 (м, 1H), 4,10–3,83 (м, 3H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,40–1,25 (м, 16H), 0,95–0,85 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,99–3,73 (м). ВЭЖХ:  $t_R$  = 3,10 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

[00319] Отдельные изомеры **соединения 13** разделяли препаративной ВЭЖХ

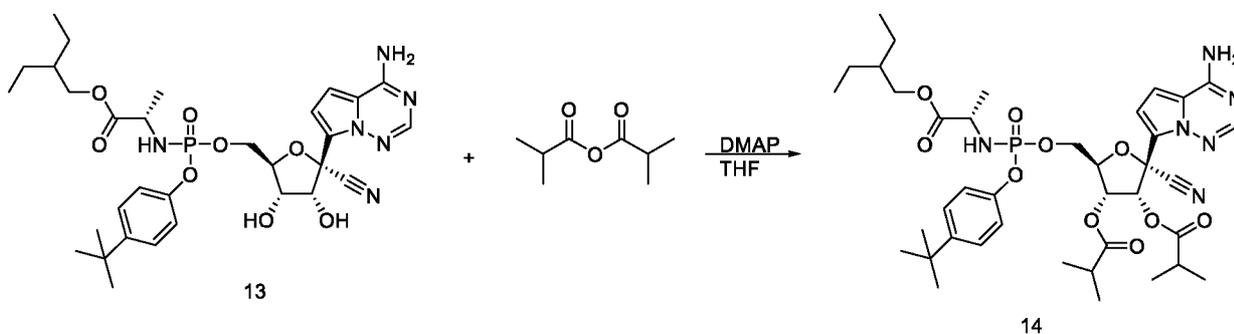
(колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0%

вода/ацетонитрил).

[00320] Пик 1 (пример 13а). ЖХМС: МС  $m/z = 659,3$  [M+1],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,09–7,02 (м, 2H), 6,93 (д,  $J = 1,2$  Гц, 2H), 4,80 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,48–4,36 (м, 2H), 4,32 (ддд,  $J = 11,0, 5,7, 3,8$  Гц, 1H), 4,17 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,08–3,95 (м, 2H), 3,88 (дк,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 1,50 (дт,  $J = 12,4, 6,2$  Гц, 1H), 1,35 (пд,  $J = 7,4, 1,2$  Гц, 4H), 1,30–1,25 (м, 12H), 0,89 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,85.

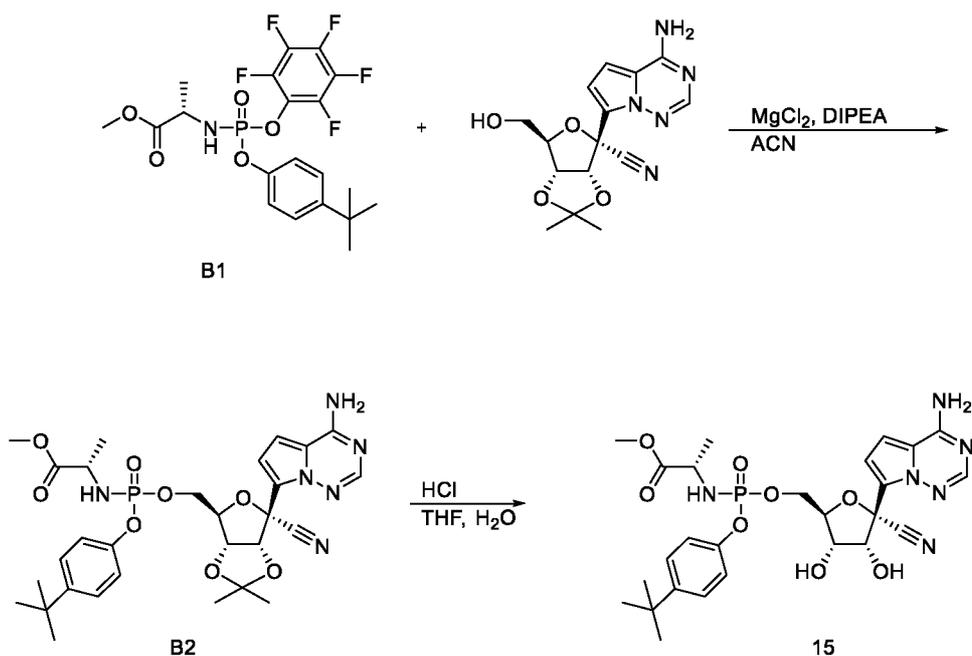
[00321] Пик 2 (пример 13b). ЖХМС: МС  $m/z = 659,3$  [M+1],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,36–7,29 (м, 2H), 7,14–7,08 (м, 2H), 6,98–6,88 (м, 2H), 4,81 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,47–4,33 (м, 2H), 4,33–4,24 (м, 1H), 4,18 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,04 (дд,  $J = 10,9, 5,8$  Гц, 1H), 3,93 (ддд,  $J = 19,5, 10,3, 6,4$  Гц, 2H), 1,48 (дт,  $J = 12,4, 6,1$  Гц, 1H), 1,41–1,20 (м, 16H), 0,87 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,81.

**Пример 14. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси))((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00322]** К раствору 2-этилбутил-(2S)-2-[[[(2R, 5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (пример 13, 50 мг, 0,0759 ммоль) и 2-метилпропаноил-2-метилпропаноата (26,4 мг, 0,167 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (1,4 мг, 0,011 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь очищали ВЭЖХ (25–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения 14. ЖХМС: МС  $m/z$  = 798,8 и 798,8 [M+1],  $t_R$  = 1,23 и 1,29 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,89–7,87 (м, 1H), 7,41–7,24 (м, 2H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,96–6,82 (м, 2H), 6,28 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,15 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,66–5,51 (м, 1H), 4,68–4,57 (м, 1H), 4,49–4,33 (м, 2H), 4,12–3,79 (м, 3H), 2,79–2,56 (м, 2H), 1,60–1,46 (м, 1H), 1,43–1,11 (м, 28H), 0,93–0,84 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85–3,55 (м). ВЭЖХ:  $t_R$  = 3,71 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 15. Метил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

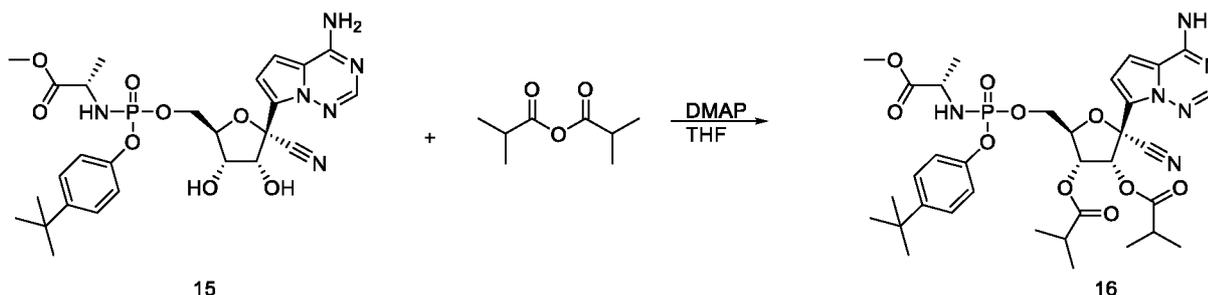


**[00323]** Промежуточное соединение B2 получали аналогично промежуточному соединению A2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A1 использовали промежуточное соединение B1. ЖХМС: МС  $m/z = 628,9$  и  $628,9 [M+1]$ ,  $t_R = 0,94$  и  $0,97$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

**[00324]** Соединение 15 получали аналогично соединению 13, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A2 использовали промежуточное соединение B2. ЖХМС: МС  $m/z = 588,8$  и  $588,8 [M+1]$ ,  $t_R = 0,80$  и  $0,82$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,34–7,29 (м, 2H), 7,13–7,08 (м, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 6,98–6,90 (м, 2H), 4,83–4,80 (м, 1H), 4,46–4,37 (м, 2H), 4,36–4,27 (м, 1H), 4,23–4,16 (м, 1H), 3,95–3,79 (м, 1H), 3,68–3,63 (м, 3H), 1,38–1,23 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,84. ВЭЖХ:  $t_{\text{R}}$  = 2,62 и 2,65 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

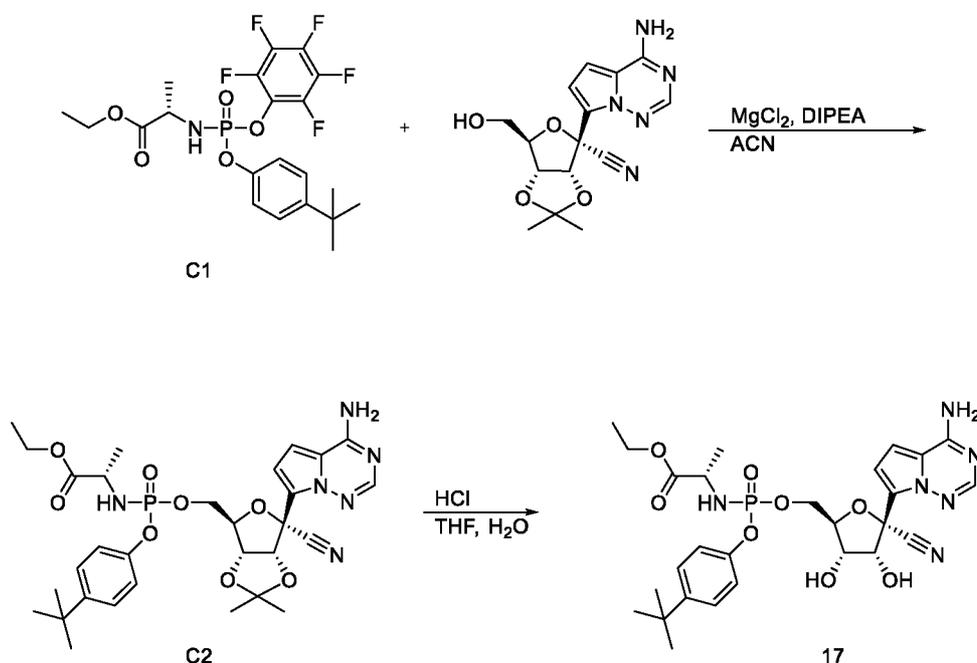
**Пример 16. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



[00325] Соединение 16 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 15. ЖХМС: МС  $m/z$  = 728,8 [M+1],  $t_{\text{R}}$  = 1,09 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,17–7,01 (м, 2H), 6,98–6,84 (м, 2H), 6,29 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,16 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,62–5,54 (м, 1H), 4,71–4,61 (м, 1H), 4,51–4,32 (м, 2H), 3,93–3,83 (м, 0,5H),

3,82–3,72 (м, 0,5Н), 3,69–3,62 (м, 3Н), 2,82–2,57 (м, 2Н), 1,39–1,15 (м, 24Н). <sup>31</sup>Р ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,84–3,56 (м). ВЭЖХ: *t*<sub>R</sub> = 3,29 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФА, вода с 0,1% ТФА; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% АСН, 5,0–6,0 мин. 98% АСН при 2 мл/мин.

**Пример 17. Этил (((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00326]** Промежуточное соединение C2 получали аналогично промежуточному соединению A2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A1 использовали промежуточное соединение C1. ЖХМС: МС *m/z* = 642,8 и 642,8 [M+1], *t*<sub>R</sub> = 0,98 и 1,00 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной

кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100%

ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

**[00327]** Соединение 17 получали аналогично соединению 13, за исключением того, что вместо промежуточного соединения А2 использовали промежуточное соединение С2.

ЖХМС: МС  $m/z$  = 602,8 и 602,8 [M+1],  $t_R$  = 0,84 и 0,86 мин.; система ЖХ: Agilent 1260

Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка:

Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной

кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила,

1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H),

7,36–7,28 (м, 2H), 7,13–7,08 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,98–6,90 (м, 2H), 4,84–4,79 (м, 1H),

4,48–4,36 (м, 2H), 4,35–4,25 (м, 1H), 4,21–4,17 (м, 1H), 4,15–4,05 (м, 2H), 3,92–3,78 (м, 1H),

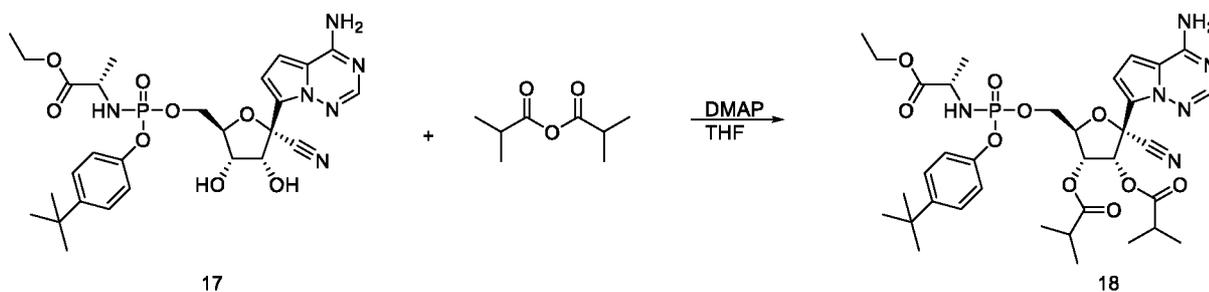
1,36–1,14 (м, 15H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,04, 3,76 (м). ВЭЖХ:  $t_R$  = 2,78 мин.;

система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм;

растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98%

ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 18. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-этокси-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



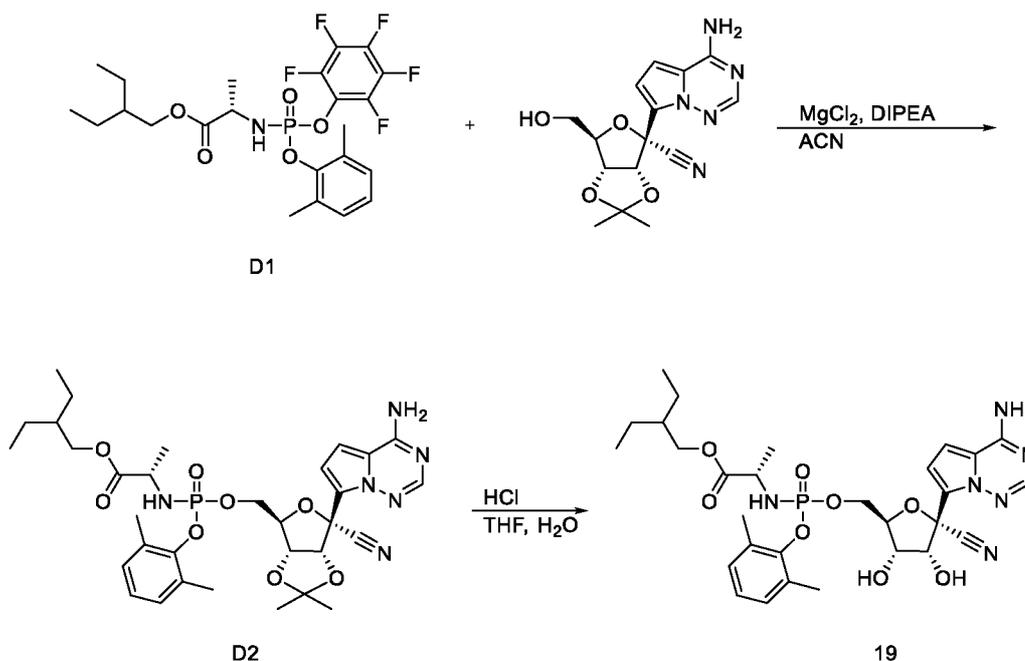
**[00328]** Соединение 18 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 17. ЖХМС: МС  $m/z = 742,8$  и  $742,8$   $[M+1]$ ,  $t_R = 1,12$  и  $1,13$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,89–7,87 (м, 1H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,94–6,85 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,17 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,60–5,54 (м, 1H), 4,68–4,60 (м, 1H), 4,48–4,34 (м, 2H), 4,18–4,05 (м, 2H), 3,93–3,83 (м, 0,5H), 3,81–3,71 (м, 0,5H), 2,74–2,57 (м, 2H), 1,34–1,16 (м, 27H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,84–3,59 (м). ВЭЖХ:  $t_R = 3,37$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**[00329]** Отдельные изомеры соединения 18 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00330]** Пик 1. Пример 18а. ЖХМС: МС  $m/z = 743,3$   $[M+1]$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,37–7,31 (м, 2H), 7,14–7,06 (м, 2H), 6,96–6,85 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 3,9$  Гц, 1H), 4,64 (дт,  $J = 5,8, 2,8$  Гц, 1H), 4,42 (кдд,  $J = 11,6, 5,6, 3,5$  Гц, 2H), 4,10 (кд,  $J = 7,2, 2,5$  Гц, 2H), 3,77 (дк,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 3,62 (к,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 2,66 (дп,  $J = 20,9, 7,0$  Гц, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,29–1,22 (м, 8H), 1,19 (дт,  $J = 6,9, 2,0$  Гц, 13H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,69.

[00331] Пик 2. Пример 18b. ЖХМС: МС  $m/z = 743,3[M+1]$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,12–7,04 (м, 2H), 6,93–6,84 (м, 2H), 6,17 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,62 (кд,  $J = 3,8, 1,8$  Гц, 1H), 4,48–4,32 (м, 2H), 4,12 (кд,  $J = 7,1, 3,1$  Гц, 2H), 3,88 (дк,  $J = 9,8, 7,1$  Гц, 1H), 3,62 (к,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,66 (дп,  $J = 23,6, 7,0$  Гц, 2H), 1,33–1,27 (м, 14H), 1,26 (с, 3H), 1,25–1,22 (м, 4H), 1,22–1,17 (м, 8H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81–3,56 (м).

Пример 19. 2-Этилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(2,6-диметилфенокси)фосфорил)-L-аланинат



[00332] Промежуточное соединение D2 получали аналогично промежуточному соединению A2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A1 использовали промежуточное соединение D1. ЖХМС: МС  $m/z = 670,8$  и  $670,8 [M+1]$ ,  $t_R = 1,08$  и  $1,11$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной

кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100%

ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

**[00333]** Соединение 19 получали аналогично соединению 13, за исключением того, что вместо промежуточного соединения А2 использовали промежуточное соединение D2.

ЖХМС: МС  $m/z$  = 630,8 и 630,8 [M+1],  $t_R$  = 0,92 и 0,94 мин.; система ЖХ: Agilent 1260

Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка:

Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной

кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила,

1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 5 : 2) 7,89 (с, 0,7H), 7,88 (с, 0,3H),

7,01–6,88 (м, 5H), 4,70 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 0,3H), 4,67 (д,  $J$  = 5,4 Гц, 0,7H), 4,40–4,19 (м, 3H),

4,15–4,11 (м, 1H), 4,09–3,89 (м, 3H), 2,33–2,27 (м, 6H), 1,53–1,45 (м, 1H), 1,41–1,26 (м, 7H),

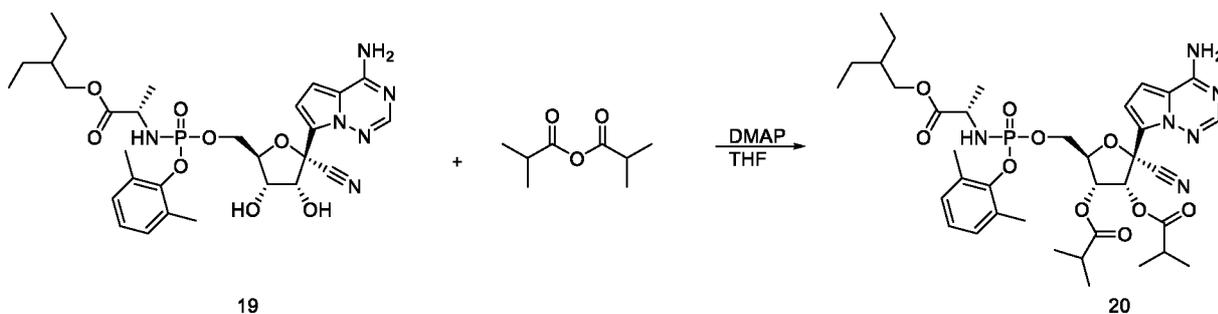
0,91–0,84 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 5 : 2) 4,29–4,08

(м, 0,3P), 3,92–3,64 (м, 0,7P). ВЭЖХ:  $t_R$  = 2,91 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100;

колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA,

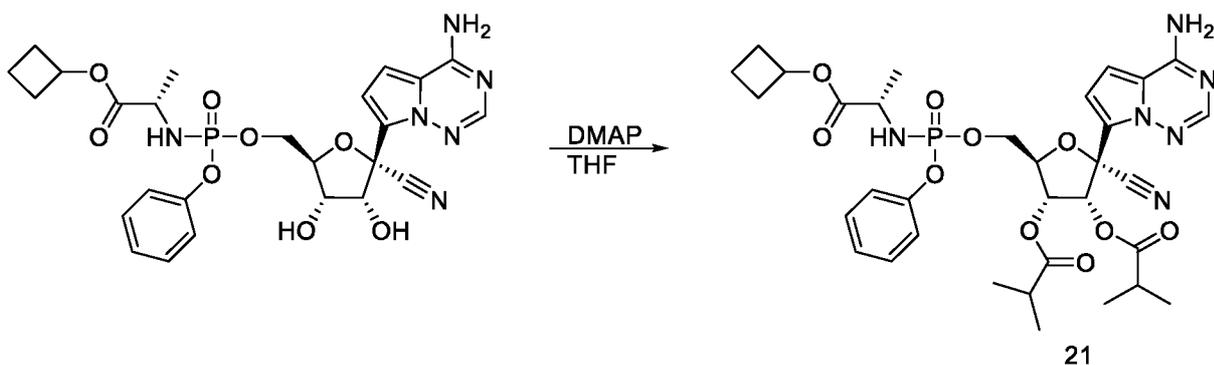
вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% АСН, 5,0–6,0 мин. 98% АСН при 2 мл/мин.

**Пример 20. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((2,6-диметилфенокси)((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00334]** Соединение 20 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 19. ЖХМС: МС  $m/z = 770,8$  и  $770,8$   $[M+1]$ ,  $t_R = 1,19$  и  $1,21$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,88 (с, 1H), 7,03–6,92 (м, 3H), 6,89–6,87 (м, 1H), 6,83–6,79 (м, 1H), 6,12 (с, 0,5H), 6,11 (с, 0,5H), 5,53–5,49 (м, 1H), 4,56–4,51 (м, 1H), 4,37–4,33 (м, 2H), 4,10–4,04 (м, 1H), 4,01–3,91 (м, 2H), 2,73–2,57 (м, 2H), 2,36–2,22 (м, 6H), 1,56–1,45 (м, 1H), 1,41–1,31 (м, 7H), 1,29–1,22 (м, 6H), 1,20–1,16 (м, 6H), 0,92–0,87 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,80–3,55 (м). ВЭЖХ:  $t_R = 3,57$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 21. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутокси-1-оксoproпан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00335]** Соединение 21 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали циклобутил((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-*L*-аланинат (полученный в соответствии с US 2015 14926062). ЖХМС: МС  $m/z$  = 712,8 и 712,8 [M+1],  $t_R$  = 1,05 и 1,06 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,89–7,85 (м, 1H), 7,36–7,26 (м, 2H), 7,22–7,15 (м, 3H), 6,93–6,89 (м, 1H), 6,88–6,81 (м, 1H), 6,30 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,22 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,61–5,54 (м, 1H), 4,92–4,89 (м, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,50–4,32 (м, 2H), 3,92–3,73 (м, 1H), 2,76–2,58 (м, 2H), 2,37–2,25 (м, 2H), 2,11–1,98 (м, 2H), 1,85–1,72 (м, 1H), 1,71–1,60 (м, 1H), 1,34–1,15 (м, 15H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  3,60. ВЭЖХ:  $t_R$  = 3,17 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

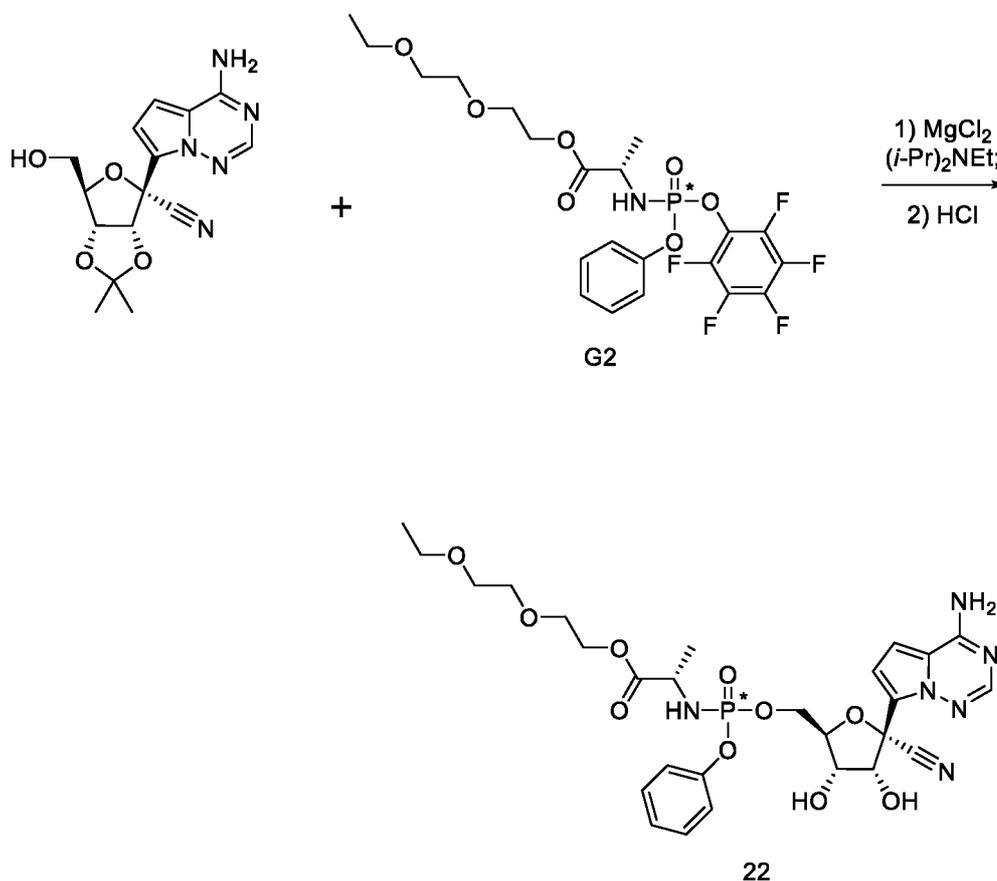
**[00336]** Отдельные изомеры соединения 21 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00337]** Пик 1. Пример 21а. ЖХМС: МС  $m/z$  = 713,3 [M+1], <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,32–7,25 (м, 2H), 7,22–7,12 (м, 3H), 6,89–6,81 (м, 2H), 6,22 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,58 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 1H), 4,98–4,89 (м, 1H), 4,61 (кд, J = 3,9, 1,7 Гц, 1H), 4,40 (кдд, J = 11,5, 6,2, 3,9 Гц, 2H), 3,85 (дк, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 2,66 (дп, J = 24,1, 7,0 Гц,

2H), 2,37–2,23 (м, 1H), 2,12–1,95 (м, 1H), 1,85–1,72 (м, 1H), 1,71–1,58 (м, 1H), 1,34–1,22 (м, 9H), 1,19 (д, J = 7,0 Гц, 6H), 1,11 (д, J = 6,9 Гц, 1H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,55.

**[00338]**      **Пик 2. Пример 21в.** ЖХМС: МС  $m/z = 713,3$  [M+1], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,87 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 8,8, 7,1 Гц, 2H), 7,19 (дд, J = 8,0, 1,3 Гц, 3H), 6,91 (с, 2H), 6,30 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,58 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 1H), 4,92 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 4,65 (кд, J = 3,7, 1,9 Гц, 1H), 4,53–4,34 (м, 2H), 3,78 (дк, J = 9,3, 7,1 Гц, 1H), 2,66 (дп, J = 22,4, 7,0 Гц, 2H), 2,36–2,23 (м, 2H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,85–1,73 (м, 1H), 1,70–1,58 (м, 1H), 1,25 (дд, J = 9,1, 7,0 Гц, 7H), 1,19 (ддд, J = 7,1, 3,7, 1,2 Гц, 10H), 1,15 (д, J = 7,0 Гц, 1H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,61.

**Пример 22. 2-(2-Этоксипропилокси)этил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

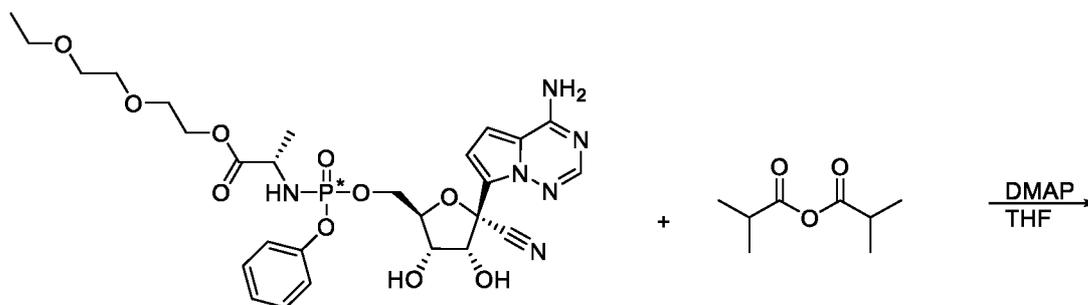


**[00339]** Тетрагидрофуран (14 мл) добавляли к смеси (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2016069825, 2,00 г, 6,04 ммоль), промежуточного соединения G2 (4,14 г, 7,85 ммоль) и хлорида магния (862 мг, 9,05 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 40 °С, выдерживали при этой температуре в течение 10 мин. и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,63 мл, 15,1 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 40 °С реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), а

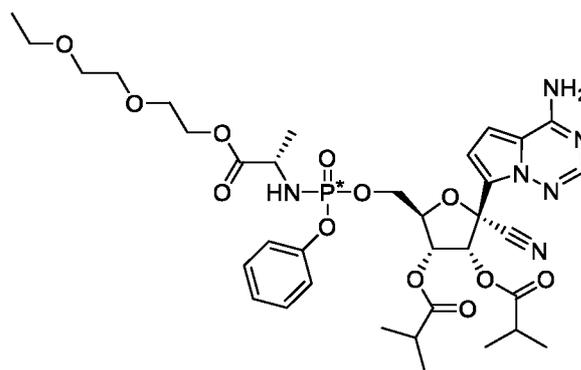
полученную смесь промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (100 мл) и добавляли по каплям концентрированный водный раствор соляной кислоты (5,03 мл) при 0 °С. Через 4 ч при 0 °С реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) при 0 °С и полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, используя градиент 0–10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: МС  $m/z = 634,8 [M+1]$ ,  $t_R = 0,71$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,03–7,83 (м, 3H), 7,40–7,29 (м, 2H), 7,22–7,09 (м, 3H), 6,88 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,35 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 6,17–5,98 (м, 1H), 5,39 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,70–4,54 (м, 1H), 4,29–4,19 (м, 2H), 4,18–4,02 (м, 3H), 4,00–3,91 (м, 1H), 3,88–3,73 (м, 1H), 3,60–3,51 (м, 2H), 3,50–3,44 (м, 2H), 3,45–3,36 (м, 4H), 1,20 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,07 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,81. ВЭЖХ:  $t_R = 2,36$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 23. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(2-(-2-этоксиэтокси)этокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



22

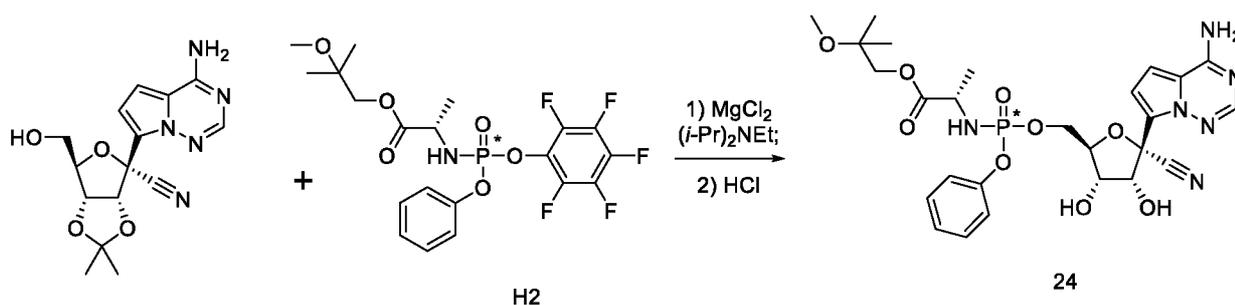


23

**[00340]** Соединение 23 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 22. ЖХМС: МС  $m/z = 774,8$   $[M+1]$ ,  $t_R = 1,00$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 3H), 6,86 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,83

(д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,20 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 5,59 (дд,  $J = 5,8, 3,6$  Гц, 1H), 4,67–4,61 (м, 1H), 4,47–4,36 (м, 2H), 4,27–4,16 (м, 2H), 3,95–3,84 (м, 1H), 3,69–3,65 (м, 2H), 3,62–3,59 (м, 2H), 3,58–3,48 (м, 4H), 2,76–2,57 (м, 2H), 1,34–1,24 (м, 9H), 1,21–1,15 (м, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,62–3,33 (м). ВЭЖХ:  $t_R = 3,02$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

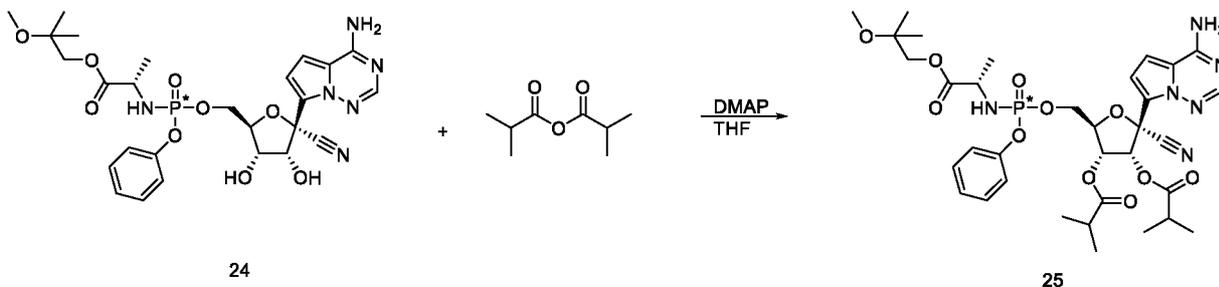
**Пример 24. 2-(Метокси)-2-метилпропил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрохитетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00341]** Тетрагидрофуран (11 мл) добавляли к смеси (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2016069825, 1500 мг, 4,53 ммоль), промежуточного соединения H2 (2480 мг, 4,98 ммоль) и хлорида магния (647 мг, 6,79 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 40 °С, выдерживали при этой температуре в течение 10 мин. и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,97 мл, 11,3 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 40 °С реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), а полученную смесь промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл).

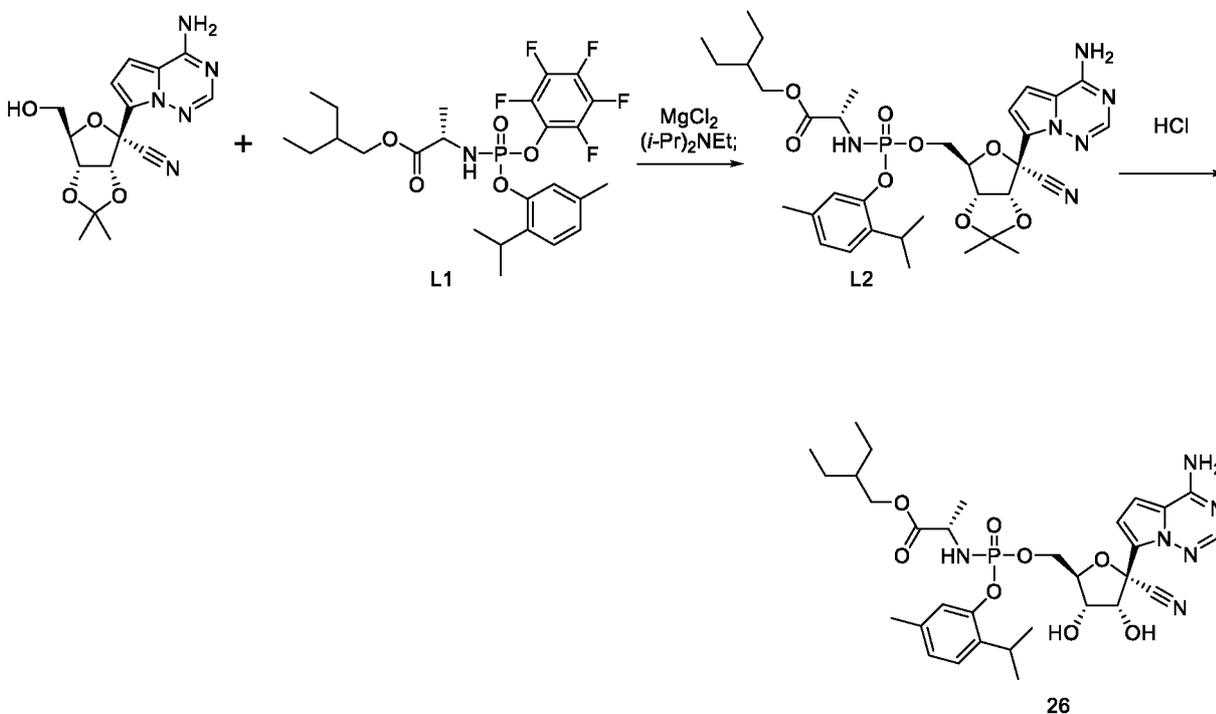
Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (75 мл) и добавляли по каплям концентрированный водный раствор соляной кислоты (3,77 мл) при 0 °С. Через 4 ч при 0 °С реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) при 0 °С и полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, используя градиент 0–10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: МС  $m/z = 604,8 [M+1]$ ,  $t_R = 0,72$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,17–7,81 (м, 3H), 7,41–7,27 (м, 2H), 7,27–7,06 (м, 3H), 6,89 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,36 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 6,21–5,97 (м, 1H), 5,39 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,71–4,51 (м, 1H), 4,35–4,18 (м, 2H), 4,14–4,03 (м, 1H), 4,01–3,89 (м, 2H), 3,90–3,74 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 1,22 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,06 (с, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,83. ВЭЖХ:  $t_R = 2,36$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 25. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00342]** Соединение 25 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 24. ЖХМС: МС  $m/z = 744,8$  [M+1],  $t_R = 1,01$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадропольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,31–7,26 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 3H), 6,86 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,19 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,70–4,58 (м, 1H), 4,52–4,34 (м, 2H), 4,07 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 4,00–3,90 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,75–2,57 (м, 2H), 1,36–1,31 (м, 3H), 1,29–1,23 (м, 6H), 1,21–1,16 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,63–3,28 (м). ВЭЖХ:  $t_R = 3,04$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФА, вода с 0,1% ТФА; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% АСН, 5,0–6,0 мин. 98% АСН при 2 мл/мин.

**Пример 26. 2-Этилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(2-изопропил-5-метилфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00343]** Тетрагидрофуран (11 мл) добавляли к смеси (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2016069825, 1000 мг, 3,02 ммоль), промежуточного соединения L1 (2160 мг, 3,92 ммоль) и хлорида магния (431 мг, 4,53 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 40 °С, выдерживали при этой температуре в течение 10 мин. и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,55 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 40 °С реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (30 мл), а полученную смесь промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении с получением промежуточного соединения L2. ЖХМС: МС  $m/z = 698,8$  и  $698,8 [M+1]$ ,  $t_R = 1,15$  и  $1,17$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.

**[00344]** Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли по каплям концентрированный водный раствор соляной кислоты (2,52 мл) при 0 °С. Через 4 часа при 0 °С реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл) при 0 °С и полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, используя градиент 0–10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения 26. Отдельные изомеры соединения 26 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

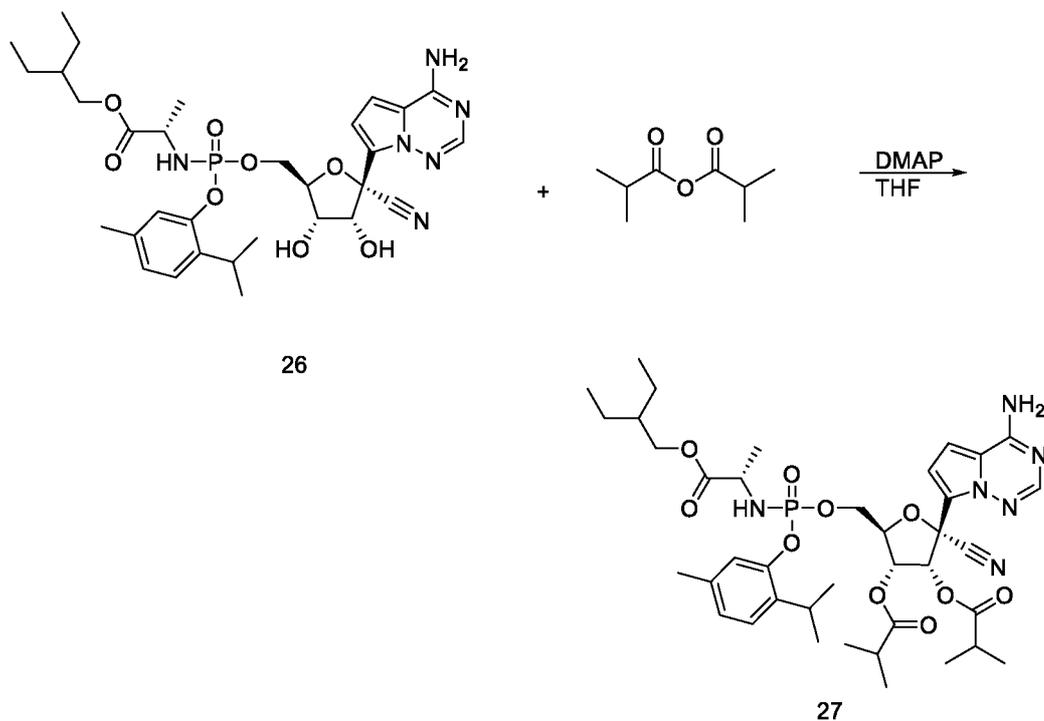
**[00345]** Данные по пику 1 (26а) (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 658,9 [M+1]$ ,  $t_R = 0,99$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07–7,83 (м, 3H), 7,14 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,80 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,34 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 6,13–6,01 (м, 1H), 5,41 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,67–4,53 (м, 1H), 4,29–4,21 (м, 2H), 4,16–4,04 (м, 1H), 4,02–3,85 (м,

3H), 3,82–3,64 (м, 1H), 3,23–3,10 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,51–1,36 (м, 1H), 1,31–1,22 (м, 4H), 1,19 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,13–1,06 (м, 6H), 0,85–0,74 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,69. ВЭЖХ:  $t_{\text{R}} = 3,03$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**[00346]** Данные по пику 2 (26b) (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z = 658,9$  [M+1],  $t_{\text{R}} = 1,01$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,01–7,81 (м, 3H), 7,16 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,93 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,36 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 6,17–5,87 (м, 1H), 5,38 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,71–4,54 (м, 1H), 4,29–4,16 (м, 2H), 4,12–4,01 (м, 1H), 4,00–3,72 (м, 4H), 3,27–3,11 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,54–1,31 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 7H), 1,12 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 0,79 (т,  $J = 7,4$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,74. ВЭЖХ:  $t_{\text{R}} = 3,04$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 27. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)(2-изопропил-5-**

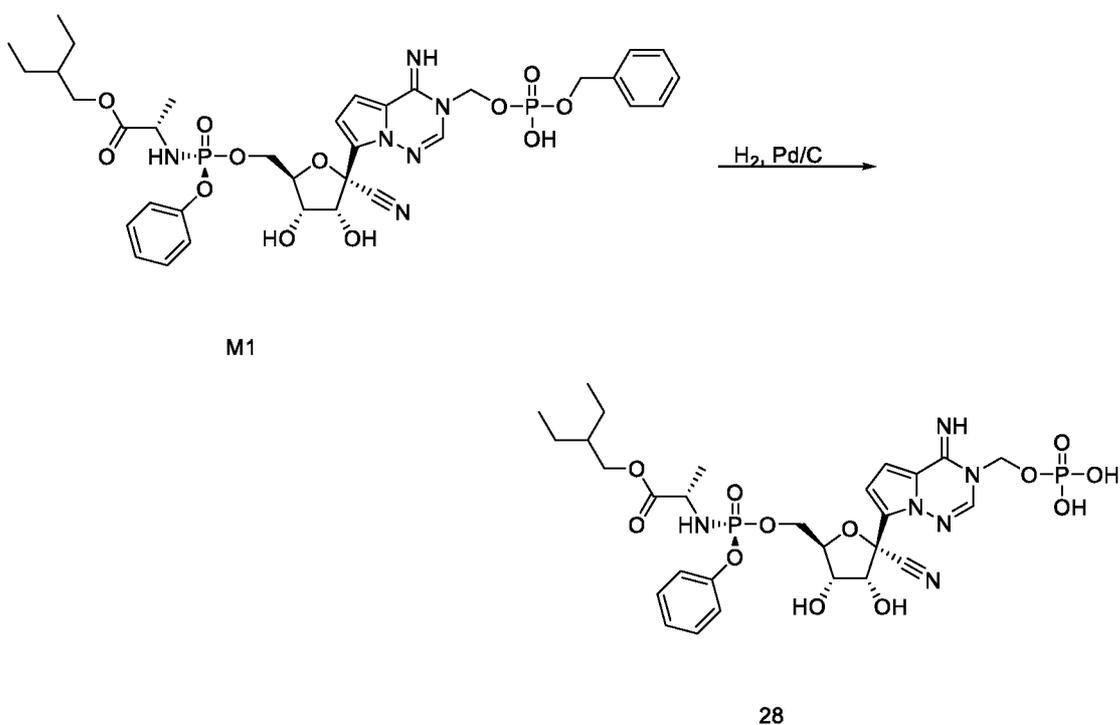
метилфенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)



[00347] Соединение 27 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 26. ЖХМС: МС  $m/z$  = 798,8 и 798,8 [M+1],  $t_R$  = 1,24 и 1,26 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  (смесь диастереомеров 1 : 1) 7,86 (с, 0,5H), 7,85 (с, 0,5H), 7,19–7,10 (м, 2H), 6,97–6,92 (м, 1H), 6,91–6,87 (м, 1H), 6,86–6,80 (м, 1H), 6,29 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 0,5H), 6,20 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 0,5H), 5,65–5,59 (м, 0,5H), 5,59–5,52 (м, 0,5H), 4,70–4,64 (м, 0,5H), 4,64–4,59 (м, 0,5H), 4,51–4,35 (м, 2H), 4,10–3,79 (м, 3H), 3,30–3,22 (м, 1H), 2,73–2,58 (м, 2H), 2,26–2,18 (м, 3H), 1,55–1,45 (м, 1H), 1,39–1,29 (м, 5H), 1,29–1,12 (м, 20H), 0,93–0,85 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР

(162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ (смесь диастереомеров 1 : 1) 3,69–3,47 (м, 0,5P), 3,44–3,27 (м, 0,5P). ВЭЖХ: *t*<sub>R</sub> = 3,71 мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

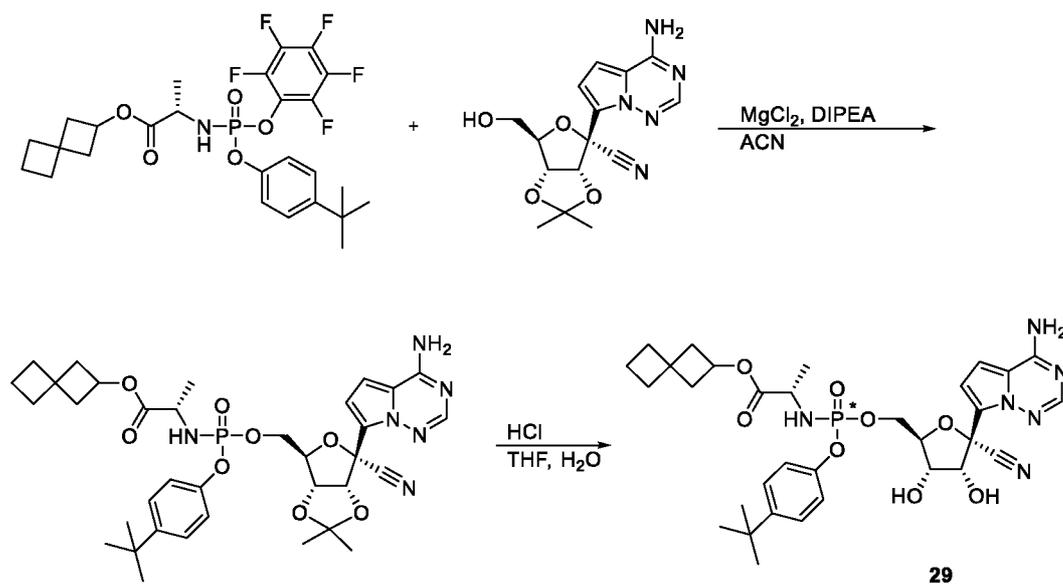
**Пример 28.** 2-Этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-циано-3,4-дигидрокси-5-(4-имино-3-((фосфонокси)метил)-3,4-дигидропирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенокси)фосфорил)-L-аланинат



**[00348]** Раствор промежуточного соединения M1 (0,130 г, 0,162 ммоль) в этаноле вакуумировали при пониженном давлении и заполняли аргоном 3 раза. Добавляли палладий (10,0% на угле, 17,2 мг, 0,0162 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали при пониженном давлении и заполняли водородом 5 раз. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере газообразного водорода. Через 4 ч реакцию смесь вакуумировали и заполняли газообразным аргоном 2 раза. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (используя градиент 0–100%

ацетонитрила в воде) с получением соединения 28. ЖХМС: МС  $m/z = 713,1$  [ $M+1$ ],  $t_R = 0,78$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,37 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,44 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,39–7,33 (м, 2H), 7,22–7,15 (м, 3H), 6,99 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,61–6,56 (м, 1H), 6,17–6,02 (м, 1H), 5,69–5,59 (м, 2H), 5,54–5,45 (м, 1H), 4,55–4,46 (м, 1H), 4,31–4,21 (м, 2H), 4,14–4,04 (м, 1H), 4,02–3,79 (м, 4H), 1,51–1,38 (м, 1H), 1,34–1,20 (м, 7H), 0,87–0,78 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4,18–3,79 (м), 0,59–0,35 (м). ВЭЖХ:  $t_R = 2,78$  мин.; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин. 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин. 98% ACN при 2 мл/мин.

**Пример 29. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**

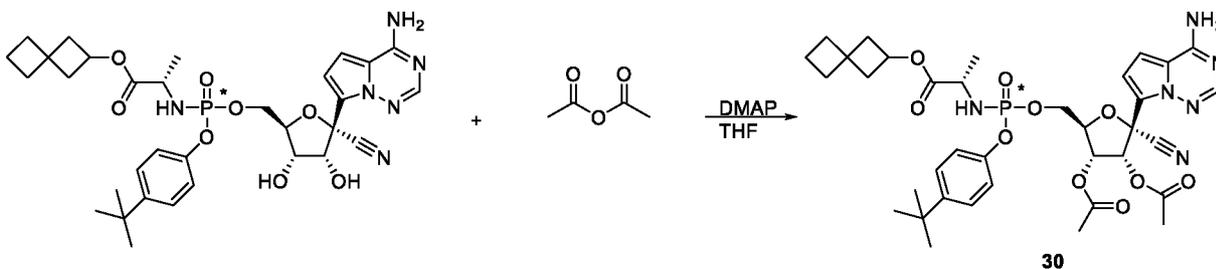


**[00349]** К суспензии спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (промежуточное соединение **E2**, 0,110 г, 0,020 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,065 г, 0,20 ммоль) и хлорида магния (0,019г, 0,0,20 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) в атмосфере аргона добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,07 мл, 0,39 ммоль) при 0 °С. Через 10 мин. реакционную смесь нагревали до 50 °С. Через 30 мин. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (ЖХМС: МС  $m/z$  = 709,7 и 709,7 [M+1],  $t_R$  = 1,13 и 1,16 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.).

**[00350]** Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия,

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: МС  $m/z = 669,7 [M+1]$ ,  $t_R = 1,01$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,31 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,09 (дд,  $J = 8,8, 1,3$  Гц, 2H), 6,96–6,86 (м, 2H), 4,81–4,74 (м, 2H), 4,43–4,32 (м, 2H), 4,27 (ддд,  $J = 10,3, 5,8, 4,1$  Гц), 4,15 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 3,81 (дк,  $J = 9,7, 7,1$  Гц, 1H), 2,42–2,31 (м, 2H), 2,03–1,97 (м, 2H), 1,92 (кд,  $J = 7,9, 7,1, 3,4$  Гц, 4H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,83 (с).

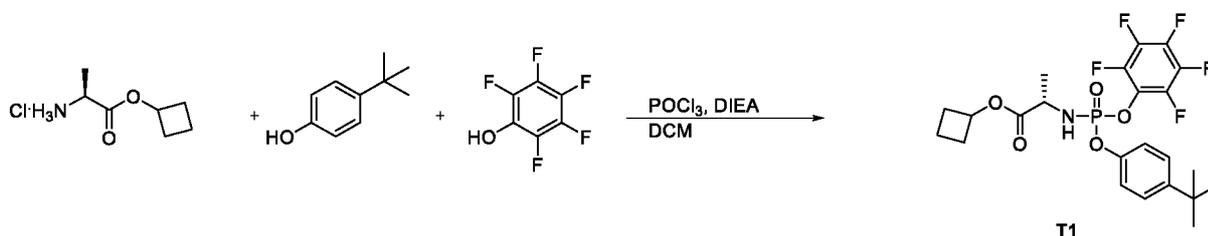
**Пример 30. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[(4-трет-бутилфенокси)-[[2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]фосфорил]амино]пропаноат**



**[00351]** К раствору спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (**29**, 25 мг, 0,04 ммоль) и уксусного ангидрида (0,12 мл, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (1,4 мг, 0,011 ммоль). Через 30 мин. реакцию смесь очищали ВЭЖХ (25–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке

соединения. ЖХМС: МС  $m/z = 753,8$  [M+1],  $t_R = 1,11$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,84 (с, 1H), 7,32 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,10–7,04 (м, 2H), 6,90 (д,  $J = 1,0$  Гц, 2H), 6,26 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,53 (дд,  $J = 6,0, 4,2$  Гц, 1H), 4,75 (п,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 4,63 (с, 1H), 4,44–4,34 (м, 2H), 3,74 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 2,37 (дд,  $J = 11,7, 7,6$  Гц, 2H), 2,14 (д,  $J = 12,2$  Гц, 6H), 1,96 (дд,  $J = 15,9, 9,1$  Гц, 5H), 1,83 (к,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 1,33 (с, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,17–1,14 (м, 1H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,70 (с).

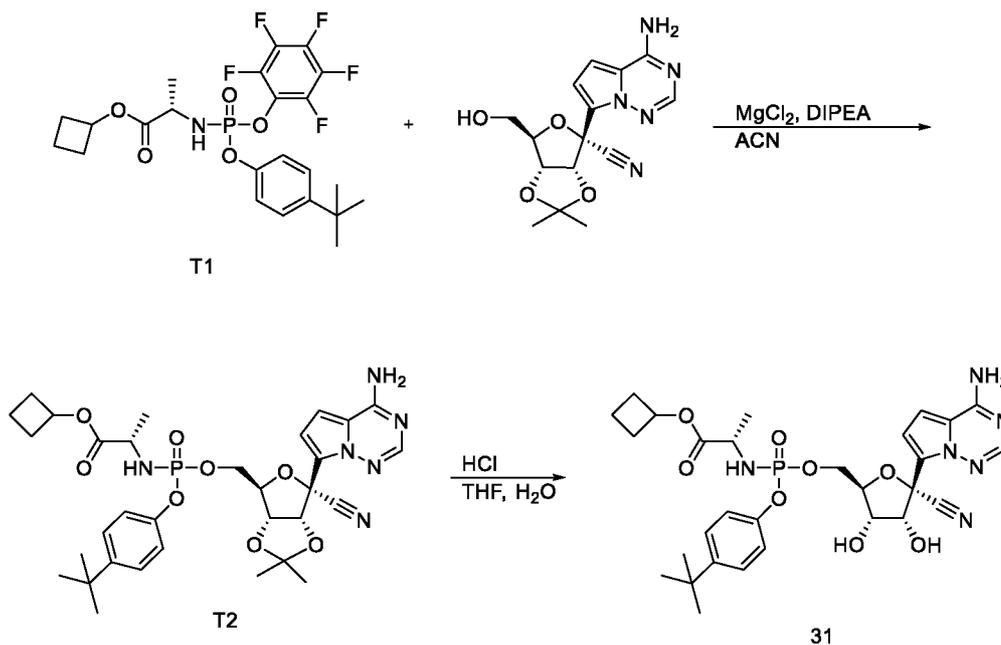
**Промежуточное соединение Т1. Циклобутил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



[00352] Промежуточное соединение Т1 (2,52 г, 42%) получали аналогично промежуточному соединению Е2, за исключением того, что вместо спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-аминопропаноата гидрохлорида использовали циклобутил-L-аланината (1,76 г, 9,78 ммоль) гидрохлорид. ЖХМС: МС  $m/z = 522,1$  [M+1],  $t_R = 1,25$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (дд,  $J = 8,7, 1,7$  Гц, 2H), 7,16 (ддд,  $J = 14,9, 8,7, 1,1$  Гц, 2H), 6,86 (тд,  $J = 13,9, 9,9$  Гц, 1H), 4,87 (к,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 3,94 (ддд,  $J = 10,4, 6,8, 3,6$  Гц, 1H), 2,23 (дтк,  $J = 10,2, 8,0, 2,3$  Гц, 2H), 1,98–1,87 (м, 2H), 1,75–1,53 (м, 2H), 1,34–1,23 (м, 12H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -154,23 (дд,  $J = 26,2, 21,0$  Гц, 2F), -160,49 – -161,47 (м,

1F), -163,73 (тд, J = 24,0, 19,7 Гц, 2F). <sup>13</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,70, (дд, J = 27,6, 13,5 Гц).

**Пример 31. Циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00353]** Промежуточное соединение T2 получали аналогично промежуточному соединению A2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A1 использовали промежуточное соединение T1 (389 мг, 0,746 ммоль). T2 выделяли после колоночной хроматографии, элюируя смесью этилацетат/гексан (0–100%). ЖХМС: МС  $m/z = 669,2$  и  $669,2 [M+1]$ ,  $t_R = 1,02$  мин. и  $1,05$  мин.

**[00354]** Соединение 31 получали аналогично соединению 13, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A2 использовали промежуточное соединение T2 (346 мг, 0,517 ммоль). Смесь диастереомеров 1 : 1 выделяли колоночной хроматографией с использованием 10%-го метанола в дихлорметане в качестве элюирующей смеси растворителей. 50 мг соединения 31 дополнительно очищали с помощью препаративной

ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил). ЖХМС: МС  $m/z = 629,2$  и  $629,2 [M+1]$ ,  $t_R = 0,89$  и  $0,90$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (д,  $J = 3,0$  Гц, 3H), 7,38–7,26 (м, 2H), 7,12–6,99 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,85 (дд,  $J = 5,9, 4,5$  Гц, 1H), 6,35 (дд,  $J = 9,1, 6,1$  Гц, 1H), 6,04–5,93 (м, 1H), 5,42 (дд,  $J = 5,7, 3,8$  Гц, 1H), 4,89–4,75 (м, 1H), 4,65 (тд,  $J = 5,5, 2,9$  Гц, 1H), 4,31–4,18 (м, 2H), 4,18–4,02 (м, 1H), 3,96 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,82–3,62 (м, 1H), 2,27–2,11 (м, 2H), 1,92 (дтт,  $J = 9,9, 4,8, 2,4$  Гц, 2H), 1,56 (с, 2H), 1,25 (д,  $J = 5,7$  Гц, 9H), 1,21–1,08 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,16–3,73 (м).

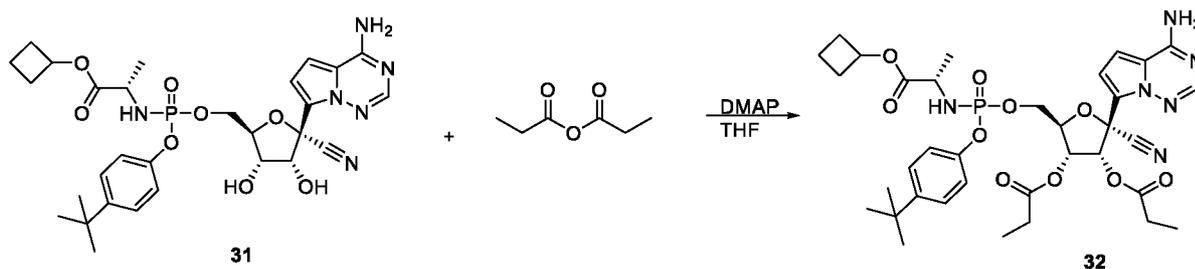
**[00355]** Отдельные изомеры соединения 31 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A LC 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00356]** Данные по пику 1 (**31a**) (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 629,2 [M+1]$ ,  $t_R = 0,89$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (с, 3H), 7,35–7,22 (м, 2H), 7,09–6,99 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,84 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,33 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 6,00 (дд,  $J = 13,1, 10,0$  Гц, 1H), 5,41 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,87–4,74 (м, 1H), 4,65 (дд,  $J = 6,2, 5,0$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 4,16–4,06 (м, 1H), 3,99–3,90 (м, 1H), 3,76–3,61 (м, 1H), 2,26–2,13 (м, 2H), 1,92 (ддк,  $J = 11,9, 7,3, 2,5, 2,0$  Гц, 2H), 1,74–1,62 (м, 1H), 1,58–1,47 (м, 1H), 1,25 (с, 10H), 1,18–1,06 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,84.

**[00357]** Данные по пику 2 (**31b**) (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z = 629,2 [M+1]$ ,  $t_R = 0,90$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05–7,83 (м, 3H), 7,38–7,26 (м, 2H), 7,14–7,03 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,35 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 6,00 (дд,  $J = 13,1, 10,0$  Гц, 1H), 5,41 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,83 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,69–4,61 (м, 1H), 4,24 (тт,  $J = 5,7, 2,9$  Гц, 2H), 4,14–4,02 (м, 1H), 3,96 (к,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 3,81–3,67 (м, 1H), 2,20 (ддт,  $J = 10,0, 7,5, 2,5$  Гц, 2H), 1,91 (дддд,  $J = 9,7, 7,1, 4,8,$

2,2 Гц, 2H), 1,75–1,47 (м, 2H), 1,26 (с, 9H), 1,19 (д, J = 7,1 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,00.

**Пример 32. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-циклобутокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



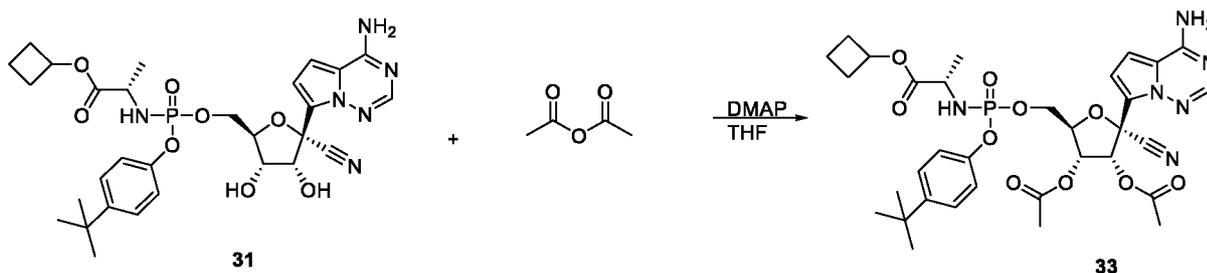
**[00358]** Соединение **32** получали аналогично примеру 5, за исключением того, что вместо метил ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали соединение **31** (42,5 мг, 0,068 ммоль).

**[00359]** Отдельные изомеры соединения **32** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00360]** Данные по пику **1 (32a)** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 741,2 [M+1]$ ,  $t_R = 1,09$  мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (с, 3H), 7,38–7,24 (м, 2H), 7,10–6,99 (м, 2H), 6,95 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,05 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,97 (дд, J = 13,3, 10,1 Гц, 1H), 5,45 (дд, J = 5,9, 4,1 Гц, 1H), 4,86–4,76 (м, 1H), 4,64 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,47–2,31 (м, 4H), 2,29–2,13 (м, 2H), 1,99–1,83 (м, 2H), 1,69 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 1,61–1,49 (м, 1H), 1,25 (с, 7H), 1,15–1,02 (м, 7H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,65.

[00361] Данные по пику 1 (**32b**) (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z = 741,2$  [M+1],  $t_R = 1,10$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08–7,87 (м, 3H), 7,34–7,21 (м, 2H), 7,11–6,98 (м, 2H), 6,94 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,78 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,09–5,96 (м, 2H), 5,46 (дд,  $J = 6,0, 4,1$  Гц, 1H), 4,90–4,78 (м, 1H), 4,60 (д,  $J = 4,3$  Гц, 1H), 4,31–4,15 (м, 2H), 3,81–3,65 (м, 1H), 2,46–2,33 (м, 4H), 2,27–2,15 (м, 2H), 1,92 (к,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 1,70 (д,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 1,62–1,50 (м, 1H), 1,25 (с, 7H), 1,18 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,07 (дт,  $J = 17,1, 7,5$  Гц, 5H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,90.

**Пример 33. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси))((S)-1-циклобутокси)-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



[00362] Соединение **33** получали аналогично примеру 30, за исключением того, что вместо соединения **29** использовали соединение **31** (42,5 мг, 0,068 ммоль).

[00363] Отдельные изомеры соединения **33** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

[00364] Данные по пику 1 (**33a**) (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 713,2$  [M+1],  $t_R = 1,02$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (д,  $J = 31,4$  Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,30 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,03 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,95 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,78 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,05–5,95 (м, 2H), 5,41 (дд,  $J = 5,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,86–4,74 (м, 1H), 4,64 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 4,26 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,64 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 2,19 (дт,  $J = 12,3,$

4,2 Гц, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,99–1,83 (м, 2H), 1,69 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,55 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H), 1,09 (д, J = 7,0 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,64.

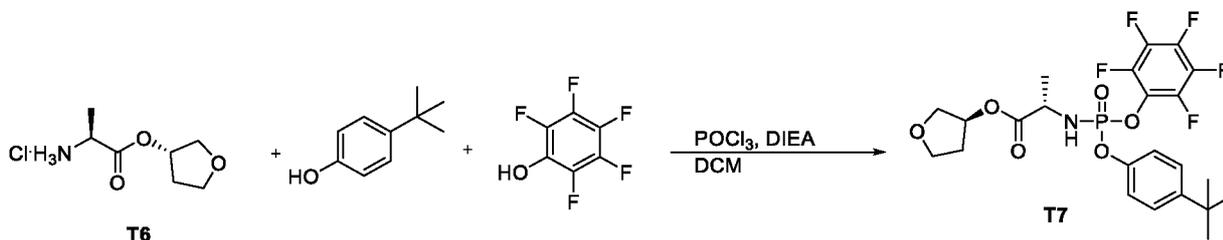
**[00365]** Данные по пику **1 (33b)** (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС *m/z* = 713,2 [M+1], t<sub>R</sub> = 1,03 мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13–7,89 (м, 3H), 7,33–7,21 (м, 2H), 7,03 (дт, J = 9,6, 2,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,12–5,94 (м, 2H), 5,42 (дд, J = 6,0, 4,3 Гц, 1H), 4,88–4,76 (м, 1H), 4,60 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,23 (ддд, J = 18,8, 6,4, 4,4 Гц, 2H), 3,72 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 2,21 (тд, J = 7,8, 2,8 Гц, 2H), 2,12 (д, J = 3,7 Гц, 6H), 1,99–1,86 (м, 2H), 1,75–1,63 (м, 1H), 1,56 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H), 1,17 (д, J = 7,1 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,90.

**Промежуточное соединение Т6. (S)-Тетрагидрофуран-3-ил-L-аланината гидрохлорид**



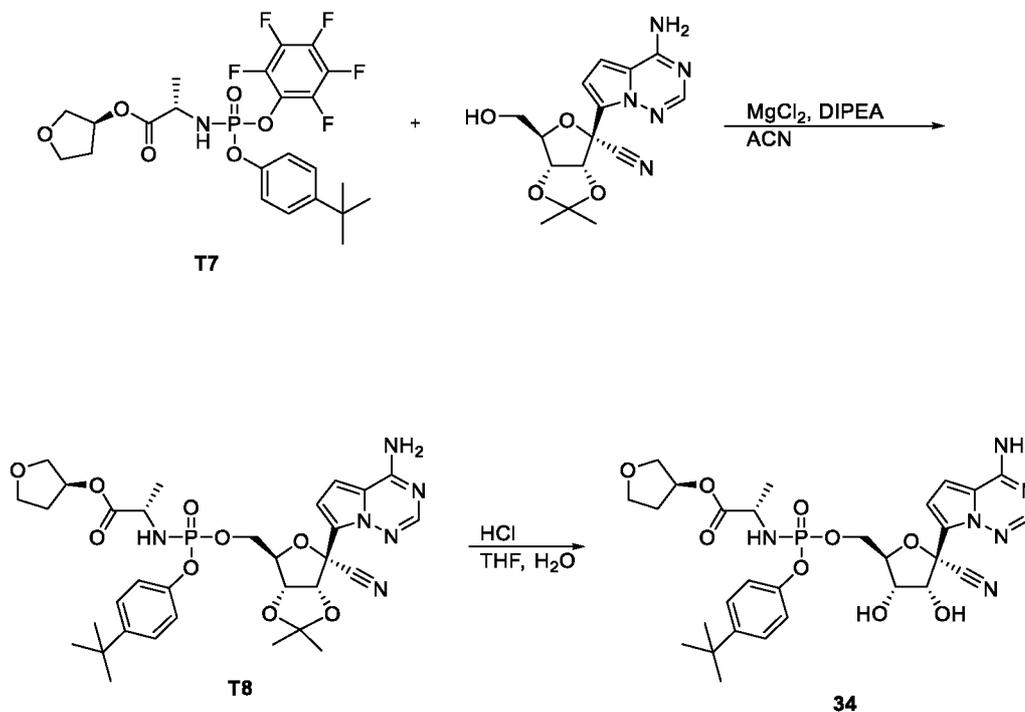
**[00366]** Промежуточное соединение Т6 получали аналогично промежуточному соединению Е1, за исключением того, что вместо спиро[3.3] гептан-2-ола использовали (3S)-тетрагидрофуран-3-ол (500 мг, 5,68 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 5,55–5,37 (м, 1H), 4,13 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,00–3,79 (м, 4H), 2,37–2,22 (м, 1H), 2,17–2,00 (м, 1H), 1,56 (д, J = 7,3 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение Т7. (S)-Тетрагидрофуран-3-ил-((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00367]** Промежуточное соединение **Т7** получали аналогично промежуточному соединению **Е2**, за исключением того, что вместо спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-аминопропаноата гидрохлорида использовали **Т6** (467 мг, 3,26 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 538,1 [M+1],  $t_R$  = 1,15 мин.

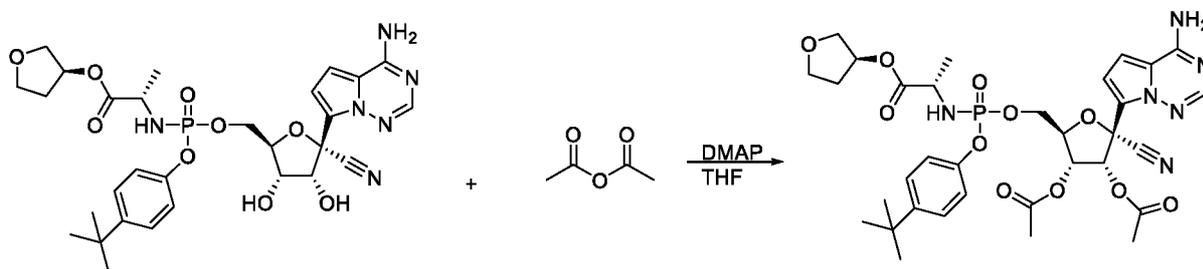
**Пример 34. (S)-Тетрагидрофуран-3-ил-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00368]** Промежуточное соединение **T8** получали аналогично промежуточному соединению **A2**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A1** использовали промежуточное соединение **T7** (520 мг, 0,968 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 685,2 и 685,2 [M+1],  $t_R$  = 0,939 мин. и 0,963 мин.

**[00369]** Соединение **34** получали аналогично соединению **13**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A2** использовали промежуточное соединение **T8** (516 мг, 0,754 ммоль). Смесь диастереомеров 1 : 1 выделяли колоночной хроматографией с использованием 10%-го метанола в дихлорметане в качестве элюирующей смеси растворителей. Смесь изомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 645,2 [M+1],  $t_R$  = 0,803 мин. и 0,814 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J$  = 5,7 Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J$  = 10,5, 7,8 Гц, 2H), 7,16–7,03 (м, 2H), 6,99–6,90 (м, 2H), 5,25 (тд,  $J$  = 6,6, 4,6 Гц, 1H), 4,81 (дд,  $J$  = 9,2, 5,4 Гц, 1H), 4,48–4,26 (м, 3H), 4,19 (тд,  $J$  = 5,6, 3,5 Гц, 1H), 3,91–3,70 (м, 5H), 2,14 (ддд,  $J$  = 14,0, 9,1, 7,0 Гц, 1H), 1,96 (дд,  $J$  = 13,3, 6,4 Гц, 1H), 1,35–1,22 (м, 12H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,83.

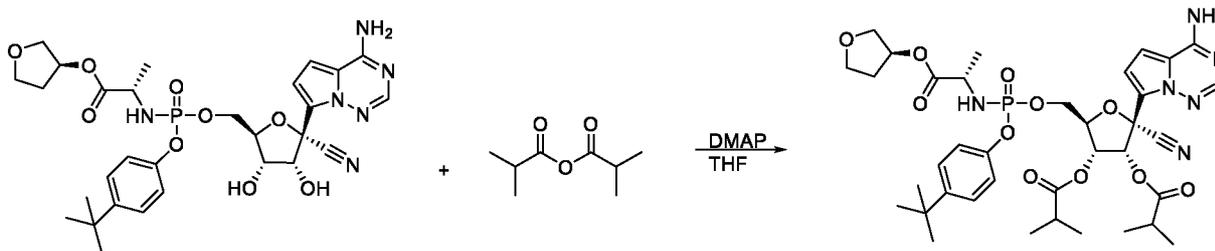
**Пример 35. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси))((S)-1-оксо-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00370]** Соединение **35** получали аналогично примеру 30, за исключением того, что вместо соединения **29** использовали соединение **34** (43,6 мг, 0,064 ммоль). Желаемый аналог выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18

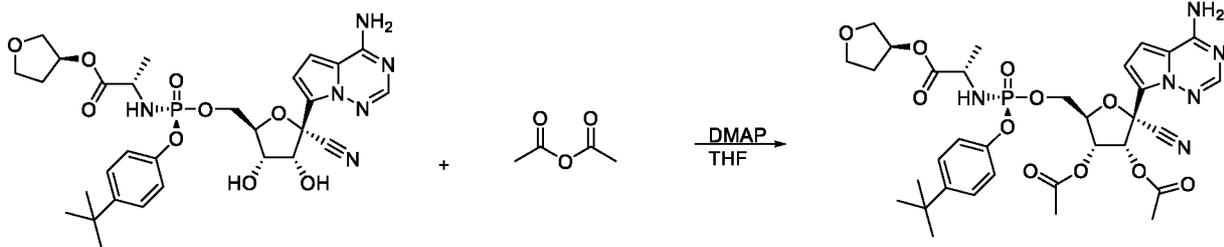
110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил). Смесь стереоизомеров:  
 ЖХМС: МС  $m/z = 729,2$  и  $729,2$  [M+1],  $t_R = 0,924$  мин. и  $0,934$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,39–7,23 (м, 2H), 7,12–7,04 (м, 2H), 6,96–6,86 (м, 2H), 6,23 (дд,  $J = 36,9, 6,0$  Гц, 1H), 5,55 (ддд,  $J = 5,9, 4,2, 1,4$  Гц, 1H), 5,30–5,19 (м, 1H), 4,70–4,59 (м, 1H), 4,41 (ттд,  $J = 11,6, 5,7, 3,2$  Гц, 2H), 3,95–3,68 (м, 5H), 2,23–2,09 (м, 7H), 2,03–1,91 (м, 1H), 1,38–1,23 (м, 12H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,69.

**Пример 36. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-оксо-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



[00371] **Соединение 36** получали аналогично примеру 14, за исключением того, что вместо соединения **A3** использовали соединение **34** (51,5 мг, 0,080 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z = 785,2$  [M+1],  $t_R = 1,07$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,94–6,84 (м, 2H), 6,22 (дд,  $J = 47,4, 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дт,  $J = 6,0, 3,6$  Гц, 1H), 5,31–5,21 (м, 1H), 4,67–4,58 (м, 1H), 4,49–4,36 (м, 2H), 3,93–3,71 (м, 5H), 2,75–2,56 (м, 2H), 2,15 (ддд,  $J = 13,9, 6,4, 1,4$  Гц, 1H), 2,03–1,93 (м, 1H), 1,36–1,13 (м, 24H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,67.

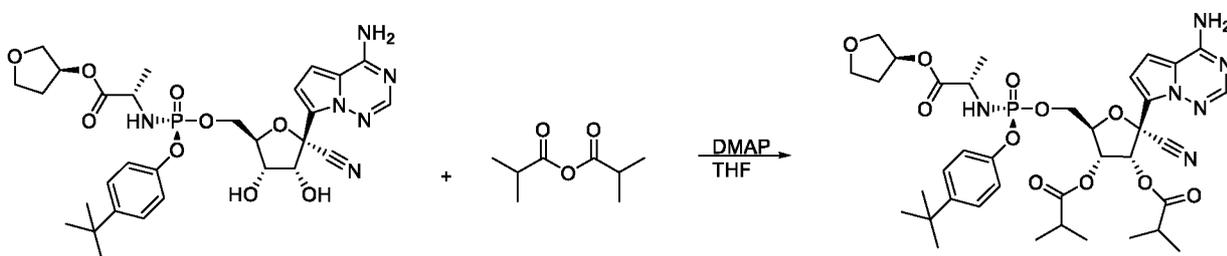
**Пример 37. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-оксо-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



[00372] **Соединение 37** получали аналогично примеру 30, за исключением того, что вместо соединения **29** использовали отдельный изомер соединения **34** (52,5 мг, 0,081 ммоль).

[00373] Отдельный изомер: ЖХМС: МС  $m/z = 729,2$  [M+1],  $t_R = 0,925$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,35 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,97–6,87 (м, 2H), 6,27 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 4,2$  Гц, 1H), 5,28–5,19 (м, 1H), 4,70–4,62 (м, 1H), 4,42 (ддд,  $J = 15,0, 5,6, 3,6$  Гц, 2H), 3,90–3,70 (м, 5H), 2,16 (д,  $J = 11,6$  Гц, 7H), 2,01–1,92 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,18 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,67.

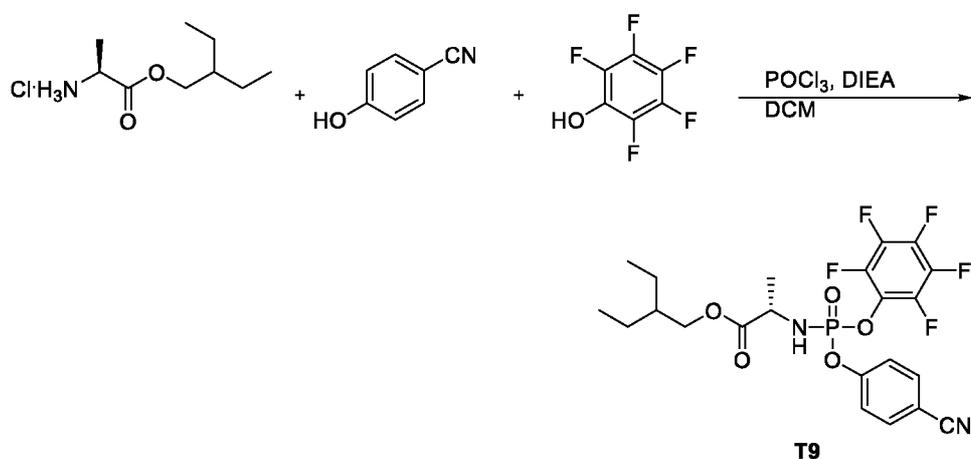
**Пример 38. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-оксо-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



[00374] **Соединение 38** получали аналогично примеру 14, за исключением того, что вместо соединения **A3** использовали отдельный изомер соединения **34** (52,5 мг, 0,081 ммоль). Отдельный изомер: ЖХМС: МС  $m/z = 785,2$  [M+1],  $t_R = 1,07$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР

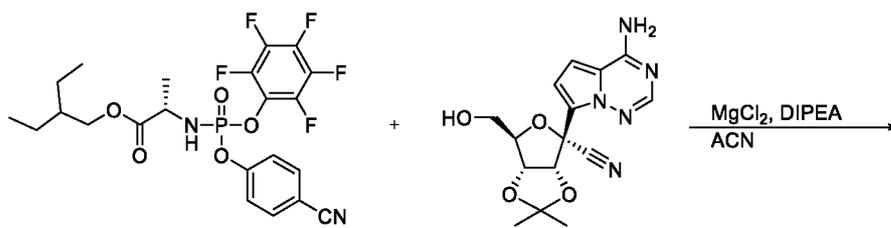
(400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,37–7,32 (м, 2H), 7,13–7,08 (м, 2H), 6,95–6,87 (м, 2H), 6,27 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,56 (дд, J = 6,0, 3,7 Гц, 1H), 5,24 (ддд, J = 6,2, 4,0, 1,8 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 3,7, 2,4 Гц, 1H), 4,50–4,36 (м, 2H), 3,91–3,72 (м, 6H), 2,66 (дп, J = 22,3, 7,0 Гц, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 1,97 (дд, J = 13,0, 6,5 Гц, 1H), 1,34–1,16 (м, 28H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,66.

**Промежуточное соединение Т9. 2-Этилбутил((4-цианофенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**

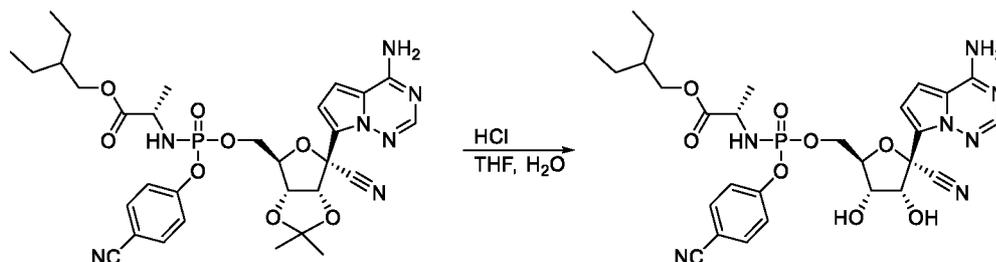


**[00375]** Промежуточное соединение Т9 (682 мг, 34%) получали аналогично промежуточному соединению А1, за исключением того, что вместо 4-(трет-бутил)фенола использовали 4-гидроксibenзонитрил (388 мг, 3,26 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 521,1 [M+1],  $t_R$  = 1,16 мин.

**Пример 39. 2-Этилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-цианофенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**T9**

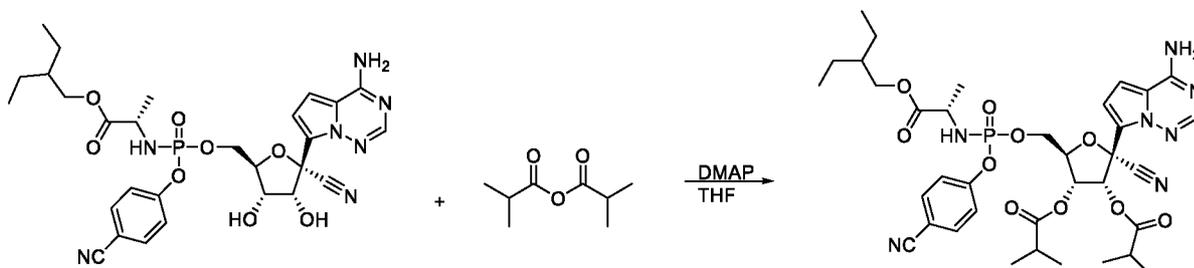


**T10**

**[00376]** Промежуточное соединение **T10** получали аналогично промежуточному соединению **A2**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A1** использовали промежуточное соединение **T9** (340 мг, 0,653 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 668,2 [M+1],  $t_R$  = 0,994 мин.

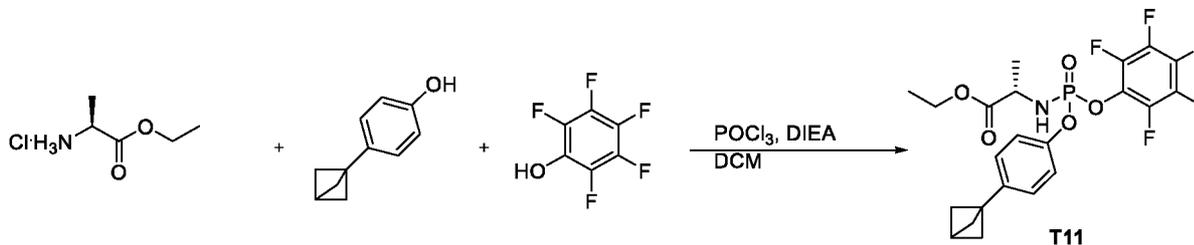
**[00377]** Соединение **39** получали аналогично соединению **13**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A2** использовали промежуточное соединение **T10** (140 мг, 0,210 ммоль). Смесь диастереомеров 1 : 1 выделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил). Смесь изомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 628,2 [M+1],  $t_R$  = 0,856 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (д,  $J$  = 6,3 Гц, 1H), 7,68 (дд,  $J$  = 10,3, 8,7 Гц, 2H), 7,35 (ддд,  $J$  = 19,8, 8,9, 1,1 Гц, 2H), 6,98–6,84 (м, 2H), 4,84 (т,  $J$  = 5,8 Гц, 1H), 4,51–4,31 (м, 3H), 4,22 (д,  $J$  = 5,4 Гц, 1H), 4,07–3,88 (м, 3H), 1,48 (д,  $J$  = 6,1 Гц, 1H), 1,33 (ддд,  $J$  = 13,4, 8,6, 5,4, 1,5 Гц, 8H), 0,88 (тд,  $J$  = 7,4, 3,6 Гц, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,34.

**Пример 40. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((4-цианофенокси)((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00378]** Соединение **40** получали аналогично примеру 14, за исключением того, что вместо соединения **A3** использовали соединение **39** (38 мг, 0,061 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 768,4 и 768,4 [M+1],  $t_R$  = 1,10 мин. и 1,11 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (д,  $J$  = 3,3 Гц, 1H), 7,71–7,59 (м, 2H), 7,33 (тд,  $J$  = 9,0, 1,1 Гц, 2H), 6,95–6,79 (м, 2H), 6,22 (дд,  $J$  = 35,5, 5,9 Гц, 1H), 5,56 (ддд,  $J$  = 6,8, 6,0, 3,7 Гц, 1H), 4,64 (ддд,  $J$  = 12,8, 3,8, 2,0 Гц, 1H), 4,46 (ддд,  $J$  = 18,7, 6,1, 3,8 Гц, 2H), 4,12–3,84 (м, 3H), 2,75–2,57 (м, 2H), 1,49 (дт,  $J$  = 12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,41–1,13 (м, 19H), 0,89 (тд,  $J$  = 7,5, 4,4 Гц, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,22.

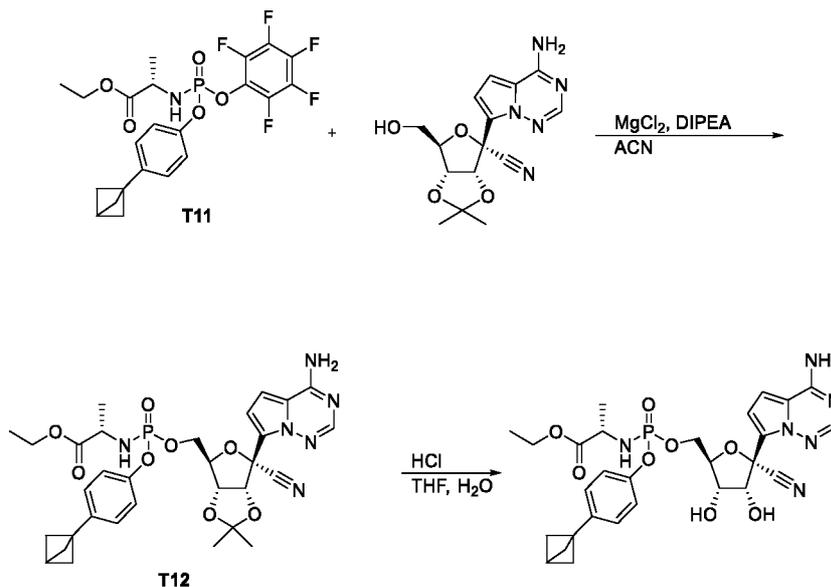
**Промежуточное соединение T11. Этил((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00379]** Промежуточное соединение **T11** получали аналогично промежуточному соединению **C1**, за исключением того, что вместо 4-(трет-бутил)фенола использовали 4-

(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)фенол (522 мг, 3,26 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 506,1 [M+1],  $t_R$  = 1,19 мин.

**Пример 41.** Этил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат

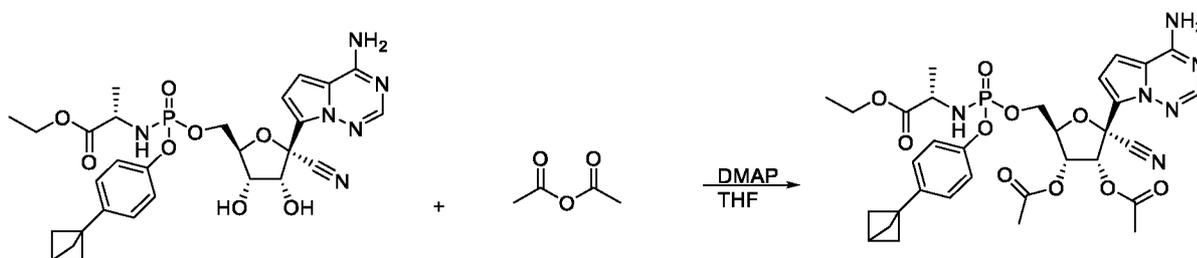


[00380] Промежуточное соединение **T12** получали аналогично промежуточному соединению **A2**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A1** использовали промежуточное соединение **T11** (377 мг, 0,746 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 653,2 [M+1].

[00381] Соединение **41** получали аналогично соединению **13**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A2** использовали промежуточное соединение **T12** (318 мг, 0,487 ммоль). Смесь диастереомеров 1 : 1 выделяли колоночной хроматографией с использованием 10%-го метанола в дихлорметане в качестве элюирующей смеси растворителей. 50 мг соединения **41** дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 613,2 и 613,2

[M+1],  $t_R = 0,99$  мин. и  $1,02$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,15–7,02 (м, 4H), 6,99–6,88 (м, 2H), 4,81 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,46–4,36 (м, 2H), 4,31 (ддд,  $J = 10,8, 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,20 (тд,  $J = 5,5, 1,8$  Гц, 1H), 4,15–4,05 (м, 2H), 3,90–3,77 (м, 1H), 2,53 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 2,07 (д,  $J = 3,1$  Гц, 6H), 1,35–1,14 (м, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,78.

**Пример 42. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенокси)((S)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



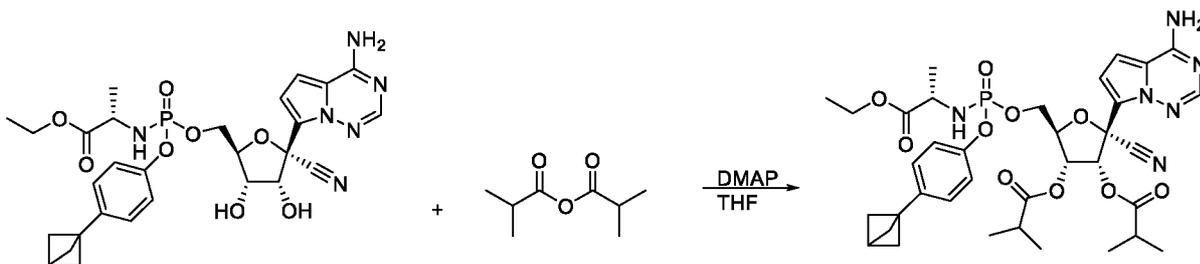
**[00382]** Соединение **42** получали аналогично примеру 30, за исключением того, что вместо соединения **29** использовали соединение **41** (48 мг, 0,078 ммоль).

**[00383]** Отдельные изомеры соединения **42** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00384]** Пик **1 (42a)** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 697,2$  [M+1],  $t_R = 0,97$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,18–7,02 (м, 4H), 6,96–6,87 (м, 2H), 6,27 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 6,0, 4,3$  Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J = 4,0, 2,3$  Гц, 1H), 4,50–4,34 (м, 2H), 4,09 (кд,  $J = 7,2, 3,2$  Гц, 2H), 3,76 (дд,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,31–1,84 (м, 12H), 1,28–1,06 (м, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,64.

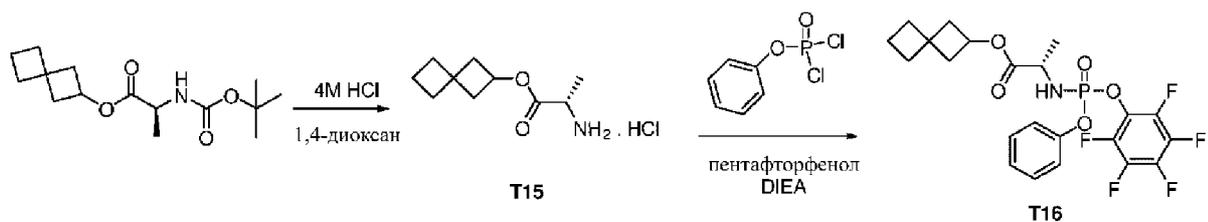
**[00385]** Пик 2 (42b) (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z$  = 697,2 [M+1],  $t_R$  = 0,99 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,87 (д,  $J$  = 3,9 Гц, 1H), 7,14–7,02 (м, 4H), 6,93–6,86 (м, 2H), 6,17 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J$  = 6,0, 4,3 Гц, 1H), 4,62 (дд,  $J$  = 3,8, 1,9 Гц, 1H), 4,39 (ддд,  $J$  = 12,2, 6,1, 3,7 Гц, 2H), 4,11 (кд,  $J$  = 7,2, 3,6 Гц, 2H), 3,86 (дд,  $J$  = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,16 (д,  $J$  = 12,7 Гц, 6H), 2,07 (д,  $J$  = 5,7 Гц, 6H), 1,32–1,15 (м, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,66.

**Пример 43. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенокси) (((S)-1-этокси-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



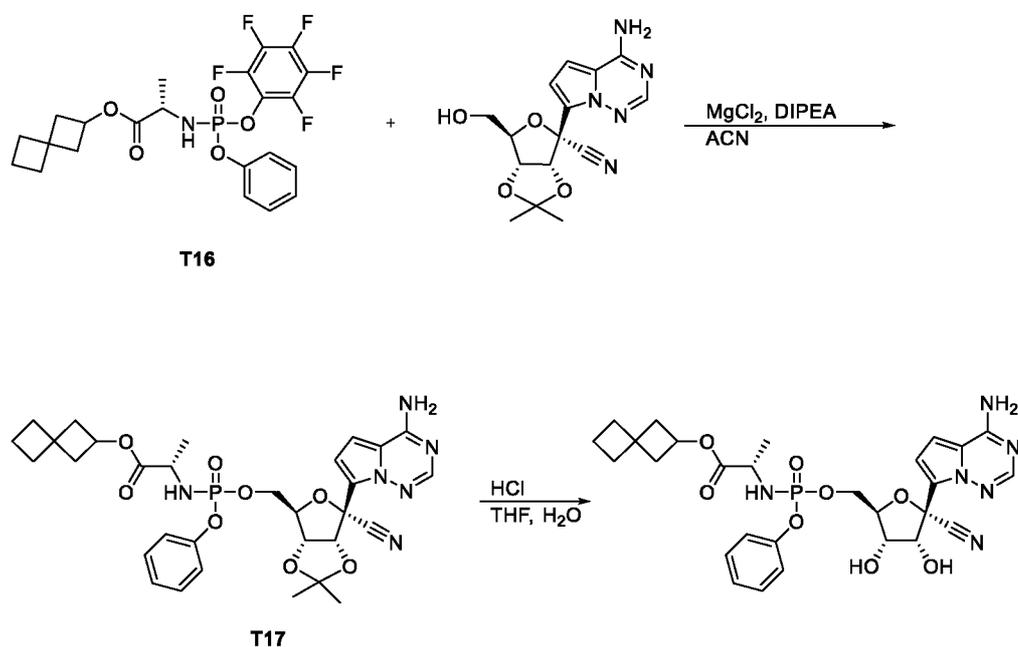
**[00386]** Соединение 43 получали аналогично примеру 14, за исключением того, что вместо соединения А3 использовали соединение 41 (48 мг, 0,078 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 753,2 и 753,2 [M+1],  $t_R$  = 1,11 мин. и 1,13 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,19–7,00 (м, 4H), 6,95–6,81 (м, 2H), 6,21 (дд,  $J$  = 46,8, 5,9 Гц, 1H), 5,57 (ддд,  $J$  = 5,8, 3,9, 1,4 Гц, 1H), 4,69–4,56 (м, 1H), 4,49–4,33 (м, 2H), 4,11 (дкд,  $J$  = 9,4, 7,1, 2,6 Гц, 2H), 3,82 (ддд,  $J$  = 40,8, 9,5, 7,1 Гц, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 2,53 (д,  $J$  = 3,0 Гц, 1H), 2,07 (д,  $J$  = 6,4 Гц, 6H), 1,38–1,12 (м, 18H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,62.

**Промежуточное соединение Т16. Spiро[3.3]гептан-2-ил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00387]** Промежуточное соединение **T16** получали аналогично промежуточному соединению **H2** за исключением того, что вместо 2-метокси-2-метилпропил-L-аланината гидрохлорида использовали промежуточное соединение **T15** (590 мг, 2,69 ммоль), а вместо триэтиламина в качестве основания использовали N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (1,4 мл, 8,06 ммоль, 3 экв.). ЖХМС: МС  $m/z = 506,0$  [M+1],  $t_R = 1,19$  мин.

**Пример 44. Спиро[3.3]гептан-2-ил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00388]** Промежуточное соединение **T17** получали аналогично промежуточному соединению **A2**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A1**

использовали промежуточное соединение **T16** (408 мг, 0,808 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 653,2 и 653.2 [M+1],  $t_R$  = 0,997 мин. и 1,01 мин.

**[00389]**      **Соединение 44** получали аналогично соединению 13, за исключением того, что вместо промежуточного соединения А2 использовали промежуточное соединение **T17** (431 мг, 0,662 ммоль). Смесь диастереомеров 1 : 1 выделяли колоночной хроматографией с использованием 10%-го метанола в дихлорметане в качестве элюирующей смеси растворителей. Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 613,2 и 613,2 [M+1],  $t_R$  = 0,859 мин. и 0,870 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,32 (дт, J = 8,7, 7,0 Гц, 2H), 7,24–7,13 (м, 3H), 6,98–6,84 (м, 2H), 4,83–4,75 (м, 2H), 4,41 (ддд, J = 11,5, 5,4, 2,3 Гц, 2H), 4,35–4,27 (м, 1H), 4,20 (дт, J = 14,0, 5,5 Гц, 1H), 3,90–3,77 (м, 1H), 2,45–2,34 (м, 2H), 2,07–1,90 (м, 6H), 1,89–1,79 (м, 2H), 1,25 (ддд, J = 17,4, 7,1, 1,1 Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,67.

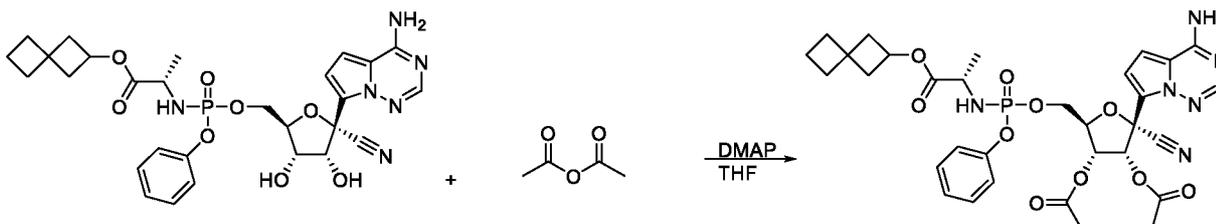
**[00390]**      **Соединение 44** дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) для разделения отдельных изомеров.

**[00391]**      **Пик 1 (44a)** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z$  = 613,2 [M+1],  $t_R$  = 0,86 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,31 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,20–7,12 (м, 3H), 6,98–6,88 (м, 2H), 4,83–4,75 (м, 2H), 4,46–4,37 (м, 2H), 4,32 (ддд, J = 10,7, 5,7, 3,7 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,88–3,75 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 9,4, 7,2, 2,6 Гц, 2H), 2,09–1,78 (м, 9H), 1,23 (дд, J = 7,1, 1,2 Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,70.

**[00392]**      **Пик 2 (44b)** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z$  = 613,2 [M+1],  $t_R$  = 0,87 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,21 (дд, J = 7,6, 1,1 Гц, 3H), 6,96–6,86 (м, 2H), 4,84–4,75 (м, 2H), 4,45–4,35 (м, 2H),

4,34–4,25 (м, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,84 (дк, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 2,42–2,32 (м, 2H), 2,04–1,81 (м, 8H), 1,28 (дд, J = 7,1, 1,1 Гц, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,65.

**Пример 45. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)пропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00393]** Соединение **45** получали аналогично примеру 30, за исключением того, что вместо соединения **29** использовали соединение **44** (50 мг, 0,082 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 697,2 и 697,2 [M+1],  $t_R$  = 0,975 мин. и 0,990 мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,87 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J = 15,5, 8,8, 7,3 Гц, 2H), 7,17 (к, J = 7,5 Гц, 3H), 6,96–6,81 (м, 2H), 6,26 (дд, J = 33,3, 5,9 Гц, 1H), 5,56 (ддд, J = 7,9, 5,9, 4,2 Гц, 1H), 4,85–4,75 (м, 1H), 4,64 (ддт, J = 9,6, 3,9, 1,9 Гц, 1H), 4,48–4,32 (м, 2H), 3,81 (ддд, J = 26,1, 9,5, 7,1 Гц, 1H), 2,43–2,35 (м, 2H), 2,16 (дд, J = 12,8, 2,0 Гц, 6H), 2,08–1,77 (м, 7H), 1,33–1,24 (м, 2H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,54 (д, J = 11,9 Гц).

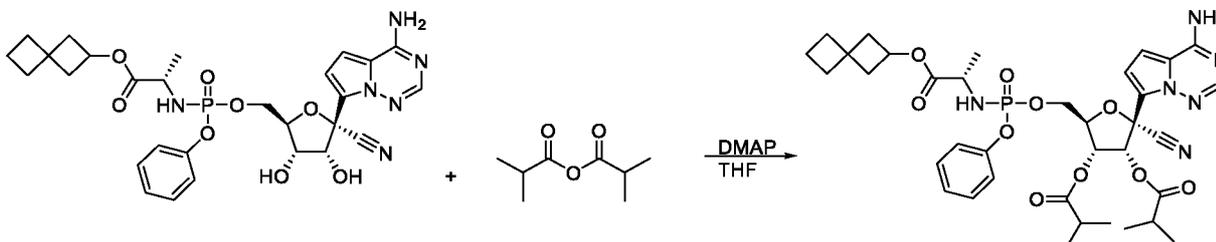
**[00394]** Соединение **45** дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) для разделения отдельных изомеров.

**[00395]** Пик **1 (45a)** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z$  = 697,2 [M+1],  $t_R$  = 0,98 мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,86 (с, 1H), 7,37–7,29 (м, 2H), 7,19 (дк, J = 8,1, 1,1 Гц, 3H), 6,98–6,89 (м, 2H), 6,30 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,57 (дд, J = 6,0, 4,2 Гц, 1H), 4,83–4,73 (м, 1H), 4,65 (дк, J = 3,8, 1,7 Гц, 1H), 4,49–4,34 (м, 2H), 3,77 (дд, J =

9,2, 7,1 Гц, 1H), 2,45–2,31 (м, 2H), 2,15 (д,  $J = 12,5$  Гц, 6H), 2,05–1,77 (м, 8H), 1,18 (дд,  $J = 7,1, 1,2$  Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,63.

**[00396]** Пик 2 (45b) (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z = 697,2$  [M+1],  $t_R = 1,00$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,29 (дд,  $J = 8,7, 7,1$  Гц, 2H), 7,17 (дт,  $J = 8,0, 1,1$  Гц, 3H), 6,87 (с, 2H), 6,21 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J = 5,9, 4,3$  Гц, 1H), 4,84–4,76 (м, 1H), 4,62 (дд,  $J = 3,9, 1,7$  Гц, 1H), 4,42–4,27 (м, 2H), 3,84 (дд,  $J = 9,8, 7,1$  Гц, 1H), 2,45–2,33 (м, 2H), 2,16 (д,  $J = 13,2$  Гц, 6H), 2,07–1,77 (м, 8H), 1,28 (дд,  $J = 7,1, 1,1$  Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,54.

**Пример 46. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-илокси)пропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00397]** Соединение 46 получали аналогично примеру 14, за исключением того, что вместо соединения А3 использовали соединение 44 (54 мг, 0,078 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z = 753,4$  и  $753,4$  [M+1],  $t_R = 1,12$  мин. и  $1,13$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 7,24–7,13 (м, 3H), 6,97–6,81 (м, 2H), 6,25 (дд,  $J = 36,6, 5,9$  Гц, 1H), 5,58 (тд,  $J = 5,6, 3,7$  Гц, 1H), 4,80 (дт,  $J = 18,8, 7,4$  Гц, 1H), 4,68–4,58 (м, 1H), 4,49–4,34 (м, 2H), 3,81 (ддд,  $J = 23,0, 9,5, 7,1$  Гц, 1H), 2,73–2,59 (м, 2H), 2,44–2,34 (м, 2H), 2,07–1,77 (м, 8H), 1,32–1,16 (м, 15H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,53.

[00398] **Соединение 46** дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) для разделения отдельных изомеров.

[00399] **Пик 1 (46a)** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z$  = 753,2 [M+1],  $t_R$  = 1,14 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,39–7,27 (м, 2H), 7,26–7,05 (м, 3H), 6,91 (с, 2H), 6,30 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 1H), 5,58 (дд,  $J$  = 5,9, 3,8 Гц, 1H), 4,78 (п,  $J$  = 7,4 Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J$  = 3,8, 2,0 Гц, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 4,12 (дд,  $J$  = 24,1, 5,3 Гц, 1H), 3,87–3,74 (м, 1H), 3,65–3,45 (м, 1H), 2,66 (дп,  $J$  = 23,0, 7,0 Гц, 2H), 2,45–2,34 (м, 2H), 2,10–1,56 (м, 8H), 1,35–1,18 (м, 15H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,63.

[00400] **Пик 2 (46b)** (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z$  = 753,2 [M+1],  $t_R$  = 1,00 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,29 (дд,  $J$  = 8,7, 7,0 Гц, 2H), 7,17 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 3H), 6,91–6,80 (м, 2H), 6,21 (д,  $J$  = 5,8 Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J$  = 5,9, 3,7 Гц, 1H), 4,61 (дд,  $J$  = 4,1, 1,8 Гц, 2H), 4,40 (пд,  $J$  = 11,1, 4,2 Гц, 2H), 4,19–4,03 (м, 1H), 3,90–3,79 (м, 1H), 3,62–3,45 (м, 1H), 2,67 (дп,  $J$  = 24,1, 7,0 Гц, 2H), 2,39 (тд,  $J$  = 12,5, 12,0, 7,1 Гц, 2H), 2,09–1,77 (м, 8H), 1,36–1,19 (м, 15H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,48.

### Промежуточное соединение P1. 1-Пропил-*L*-аланината гидрохлорид

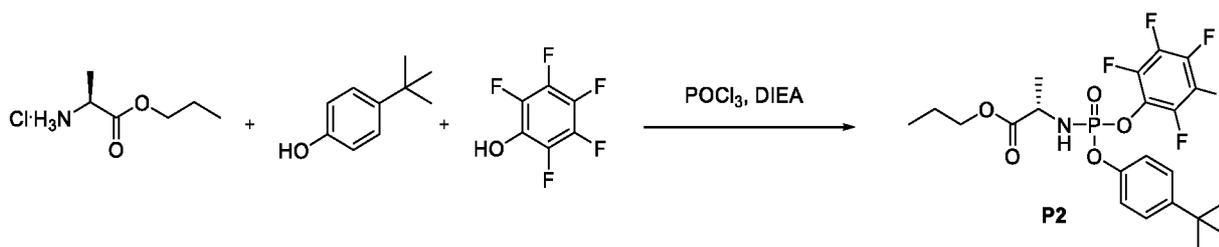


[00401] К перемешанному раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-аланина (7,5 г, 39,6 ммоль) и 1-пропанола (2,74 мл, 36,6 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли *N*-метилморфолин (12,1 мл, 110 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (90 мг, 0,73 ммоль) и

циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (ТЗР, 26,2 мл, 50% в этилацетате) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой (2x50 мл) и один раз насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через слой силикагеля 3 см, который промывали дополнительным количеством дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сушили в условиях высокого вакуума.

**[00402]** Затем остаток растворяли в 30 мл 4 М НСl в 1,4 диоксане и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали ее при пониженном давлении и перегоняли совместно с толуолом с получением продукта, который сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. Остаток использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): □ 8,62 (уш. с, 3H), 4,20–4,01 (м, 3H), 1,67–1,57 (м, 2H), 1,42 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,91 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

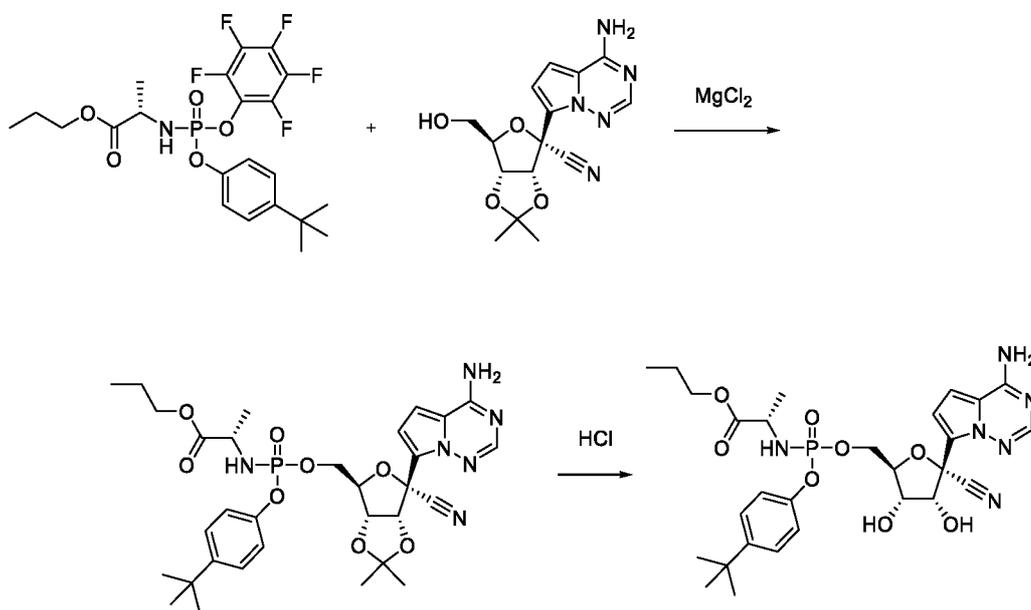
**Промежуточное соединение P2. 1-Пропил (2S)-2-[[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00403]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (0,572 мл, 6,14 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-трет-бутилфенол (0,922г, 6,14 ммоль) при -78 °С. *N,N*-диизопропилэтиламин (1,07 мл, 6,14 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Добавляли 1-пропил-аланината гидрохлорид (1,03 г, 6,14 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (2,14 мл, 12,3 ммоль) в

течение 5 минут. Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (1,13 г, 6,14 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (1,07 мл, 6,14 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой с использованием индикаторной бумаги для измерения pH. Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением **P2**, 1-пропил(2*S*)-2-[[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 1041,1 [2M+Na^+]$ .

**Пример 47. 1-Пропил(2*S*)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00404]** К суспензии 1-пропил(2*S*)-2-[[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (0,332 г, 0,554 ммоль), (3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии

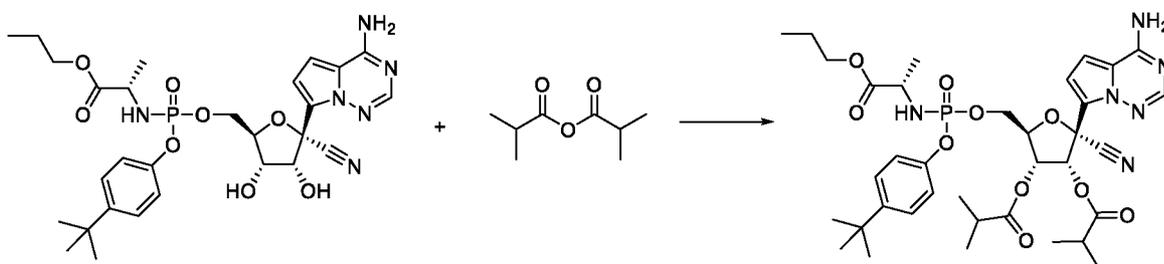
с WO2017049060, 0,184 г, 0,554 ммоль) и хлорида магния (0,057 г, 0,594 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,10 мл, 0,594 ммоль). Через 10 мин. реакционную смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-пропил(2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6*a*-дигидро-3*aH*-фууро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 657,2 [M+H^+]$ .

**[00405]** 1-Пропил(2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6*a*-дигидро-3*aH*-фууро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукты разделяли ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения.

**[00406]** Пик 1. Соединение 47а (первый элюируемый изомер): ЖХМС: МС  $m/z = 617,2 [M+H^+]$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,35–7,23 (м, 2H), 7,11–7,00 (м, 2H), 7,00–6,88 (м, 2H), 4,81 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,50–4,36 (м, 2H), 4,32 (ддд,  $J = 11,0, 5,6, 3,7$  Гц, 1H), 4,19 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,12–3,94 (м, 2H), 3,84 (дк,  $J = 9,1, 7,1$  Гц, 1H), 1,73–1,54 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,28–1,21 (м, 3H), 0,93 (т,  $J = 7,4$  Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,70 (с).

[00407] Пик 2. Соединение 47b второй элюируемый изомер: ЖХМС: МС  $m/z$  = 617,2 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,89 (с, 1H), 7,35–7,25 (м, 2H), 7,12–7,00 (м, 2H), 6,97–6,90 (м, 2H), 4,82 (д,  $J$  = 5,4 Гц, 1H), 4,45–4,35 (м, 2H), 4,35–4,25 (м, 1H), 4,19 (т,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 4,10–3,95 (м, 2H), 3,93–3,82 (м, 1H), 1,67–1,55 (м, 2H), 1,32–1,28 (м, 12H), 0,92 (т,  $J$  = 7,4 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,67 (с).

Пример 48. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-оксо-1-пропоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)



[00408] Соединение 48 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 48. Отдельные изомеры соединения 48 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

[00409] Пик 1. Соединение 48a. Первый элюируемый изомер ЭР/МС. ЖХМС: МС  $m/z$  = 757,3 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (д,  $J$  = 2,9 Гц, 1H), 7,38–7,25 (м, 2H), 7,09 (ддд,  $J$  = 10,3, 8,7, 1,3 Гц, 2H), 6,95–6,83 (м, 2H), 5,56 (ддд,  $J$  = 6,0, 3,8, 2,7 Гц, 1H), 4,51–4,34 (м, 2H), 4,15–3,93 (м, 2H), 3,84 (ддд,  $J$  = 38,2, 9,4, 7,1 Гц, 1H), 2,76–2,56 (м, 2H), 1,71–1,55 (м, 2H), 1,34–1,09 (м, 24H), 0,93 (к,  $J$  = 7,4 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,57 (с).

[00410] Пик 2. Соединение 48b. Второй элюируемый изомер. ЖХМС: МС  $m/z$  = 757,3 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,10–7,04

(м, 2H), 6,92–6,84 (м, 2H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,70–4,56 (м, 1H), 4,48–4,32 (м, 2H), 4,11–3,97 (м, 2H), 3,89 (дк,  $J = 9,9, 7,1$  Гц, 1H), 2,67 (дп,  $J = 24,1, 7,0$  Гц, 2H), 1,64 (гепт,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 1,36–1,22 (м, 21H), 1,20 (д,  $J = 7,0$  Гц, 6H), 0,94 (т,  $J = 7,4$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,57–3,51 (м).

### Промежуточное соединение P3. Циклобутил-*L*-аланината гидрохлорид

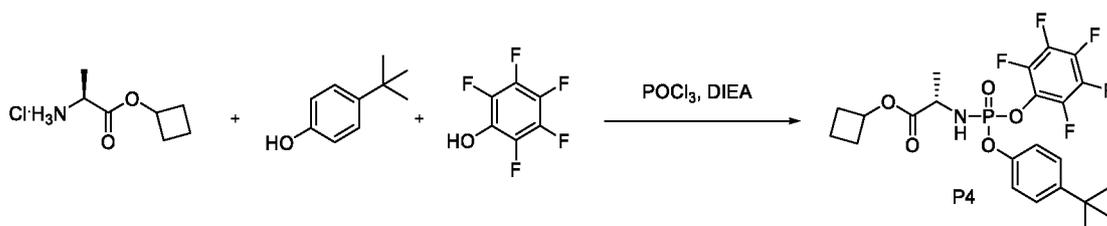


**[00411]** К перемешанному раствору (*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-аланина (4,91 г, 26,0 ммоль) и циклобутанола (1,70 г, 23,6 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли *N*-метилморфолин (7,78 мл, 70,7 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (57,6 мг, 0,47 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (ТЗР, 16,8 мл, 50% в этилацетате, 28,3 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (2 x 50 мл) и один раз насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через слой силикагеля 3 см, который промывали дополнительным дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи.

**[00412]** Затем остаток растворяли в 30 мл 4 М HCl в 1,4 диоксане и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали ее при пониженном давлении и перегоняли совместно с толуолом с получением продукта, который сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. Остаток использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,38 (уш. с, 3H), 5,01 (пд,  $J = 7,5,$

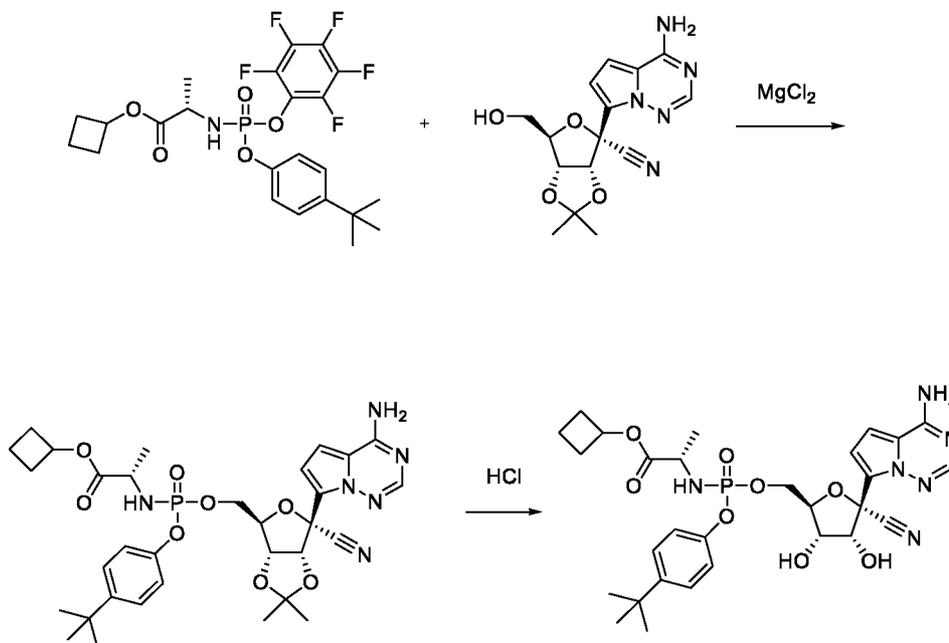
7,1, 0,9 Гц, 1H), 4,08 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 2,40–2,22 (м, 2H), 2,07 (дкд,  $J = 12,6, 10,0, 7,9$  Гц, 2H), 1,87–1,70 (м, 1H), 1,70–1,54 (м, 1H), 1,39 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

**Промежуточное соединение P4. Циклобутил(2S)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00413]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (0,534 мл, 5,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-трет-бутилфенол (0,769 г, 5,12 ммоль) при -78 °С. *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,73 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Добавляли циклопропил-L-аланината гидрохлорид (1,03 г, 6,14 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (2,0 мл, 11,5 ммоль) в течение 5 минут. Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (1,054 г, 5,73 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,73 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой с использованием индикаторной бумаги для измерения pH. Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт **P4** очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением циклобутил(2S)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 521,8$  [M+H<sup>+</sup>].

**Пример 49. Циклобутил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**

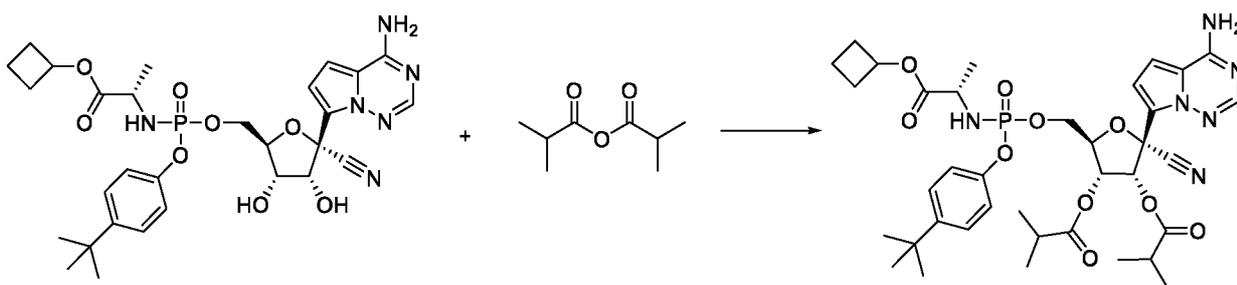


**[00414]** К суспензии циклобутил(2S)-2-[[[(4-трет-бутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (0,292 г, 0,477 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуран-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,158 г, 0,477 ммоль) и хлорида магния (0,049 г, 0,511 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (89 мкл, 0,511 ммоль). Через 10 мин. реакцию смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением циклобутил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-

фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 668,9 [M+H^+]$ .

**[00415]** Циклобутил (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3] диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси стереоизомеров. ЖХМС: МС  $m/z = 628,8 [M+H^+]$ .

**Пример 50. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-оксо-циклобутоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**

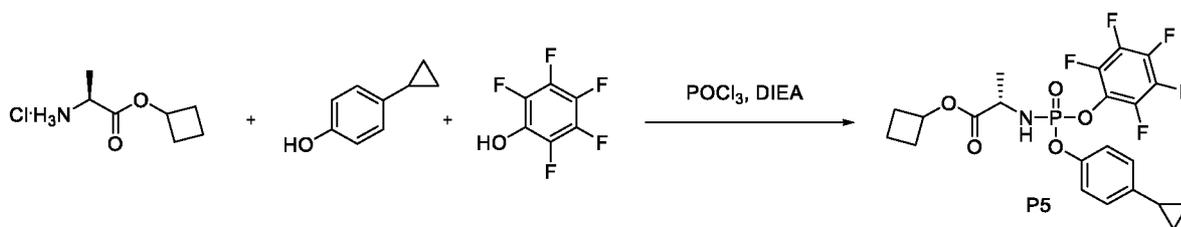


**[00416]** Соединение 50 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 49. Отдельные изомеры соединения 50 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

[00417] Пик 1. Первый элюируемый изомер. Соединение 50a. ЖХМС: МС  $m/z$  = 768,8 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (д,  $J$  = 2,7 Гц, 1H), 7,38–7,31 (м, 2H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,97–6,84 (м, 2H), 6,28 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J$  = 5,9, 3,8 Гц, 1H), 4,77–4,57 (м, 2H), 4,41 (с, 1H), 3,82–3,69 (м, 1H), 2,66 (дт,  $J$  = 22,2, 7,0 Гц, 1H), 2,39–2,21 (м, 2H), 2,11–1,90 (м, 2H), 1,86–1,74 (м, 1H), 1,72–1,56 (м, 1H), 1,38–1,06 (м, 24H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,53 (с).

[00418] Пик 2. Второй элюируемый изомер. Соединение 50b. ЖХМС: МС  $m/z$  = 768,8 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (д,  $J$  = 2,9 Гц, 1H), 7,38–7,25 (м, 2H), 7,09 (ддд,  $J$  = 10,3, 8,7, 1,3 Гц, 2H), 6,95–6,83 (м, 2H), 5,56 (ддд,  $J$  = 6,0, 3,8, 2,7 Гц, 1H), 4,51–4,34 (м, 2H), 4,15–3,93 (м, 2H), 3,84 (ддд,  $J$  = 38,2, 9,4, 7,1 Гц, 1H), 2,76–2,56 (м, 2H), 1,71–1,55 (м, 2H), 1,34–1,09 (м, 24H), 0,93 (к,  $J$  = 7,4 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,57 (с).

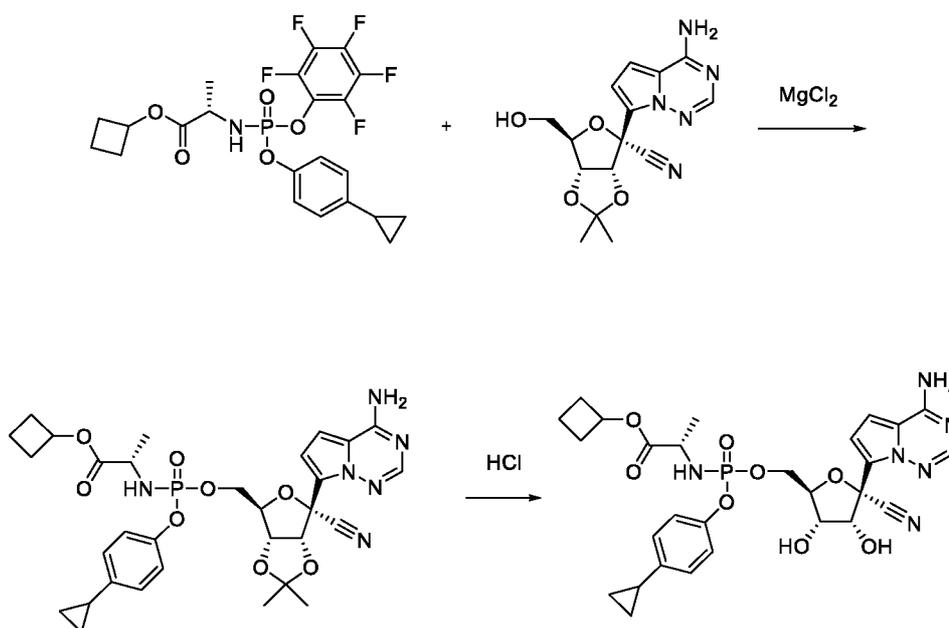
**Промежуточное соединение P5. Циклобутил((4-(циклопропил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



[00419] К раствору оксихлорида фосфора (V) (0,878 мл, 5,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли циклопропилфенол (0,769 г, 5,73 ммоль) при -78 °С. *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,73 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Добавляли циклопропил-L-аланината гидрохлорид (1,03 г, 6,14 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (2,0 мл, 11,5 ммоль) в течение 5 минут. Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (1,054 г,

5,73 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,73 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой с использованием индикаторной бумаги для измерения pH. Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением циклобутил(2*S*)-2-[[[(циклопропилбутилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 505,8$   $[M+H^+]$ .

**Пример 51. Циклобутил(2*S*)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси-(циклопропилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00420]** К суспензии циклобутил(2*S*)-2-[[[(циклопропилфенокси)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)фосфорил]амино]пропаноата (0,314 г, 0,546 ммоль), (3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии

с WO2017049060, 0,181 г, 0,546 ммоль) и хлорида магния (0,057 г, 0,601 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (105 мкл, 0,601 ммоль). Через 10 мин. реакцию смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением циклобутил(2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6*a*-дигидро-3*aH*-фууро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(циклопропилфеноксифосфорил)амино]пропаноата. ЖХМС: МС  $m/z = 652,8 [M+H^+]$ .

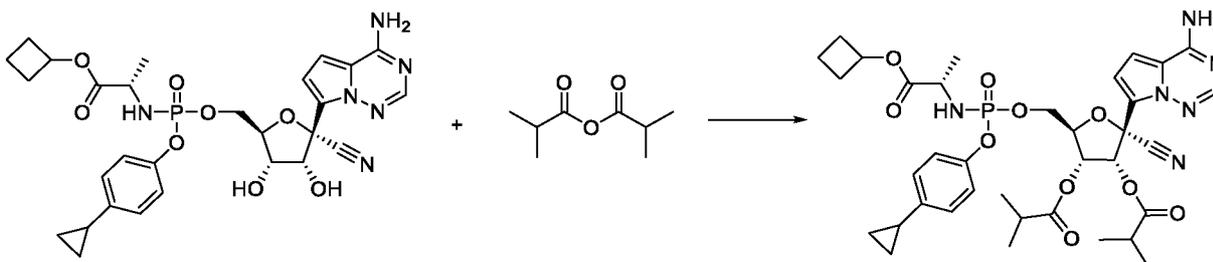
**[00421]** Циклобутил(2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6*a*-дигидро-3*aH*-фууро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(циклопропилфеноксифосфорил)амино]пропаноат помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукты разделяли ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного (-ых) в заголовке соединения (соединений). Отдельные изомеры **соединения 51** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00422]** **Пик 1.** Первый элюируемый изомер. **Соединение 51a.** ЖХМС: МС  $m/z = 612,8 [M+H^+]$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,04–6,96 (м, 4H), 6,93 (с, 2H), 4,90 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 4,78 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,46–4,35 (м, 2H), 4,31 (ддд, *J* = 10,8, 5,6, 3,5 Гц, 1H), 4,20 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,85–3,73 (м, 1H), 2,30 (дддд, *J* = 14,9, 9,9, 5,3, 2,6 Гц,

2H), 2,11–1,95 (м, 2H), 1,88 (тт, J = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,84–1,72 (м, 1H), 1,64 (кт, J = 10,5, 8,1 Гц, 1H), 1,34–1,15 (м, 3H), 0,99–0,89 (м, 2H), 0,68–0,56 (м, 2H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,69 (с).

**[00423]** Пик 2. Второй элюируемый изомер. Соединение 51b. ЖХМС: МС *m/z* = 612,8 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,89 (с, 1H), 7,10–7,00 (м, 2H), 7,04–6,87 (м, 4H), 4,98–4,83 (м, 2H), 4,80 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,45–4,34 (м, 2H), 4,33–4,23 (м, 1H), 4,19 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,83 (дк, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 2,35–2,21 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 1H), 1,88 (тт, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,84–1,70 (м, 1H), 1,71–1,54 (м, 1H), 1,30–1,22 (м, 1H), 1,28 (дд, J = 7,1, 1,1 Гц, 3H), 1,02–0,89 (м, 2H), 0,70–0,56 (м, 2H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,70–3,65 (м).

**Пример 52. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(циклопропилфенокси))((S)-1-оксо-циклобутокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)оксиметил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



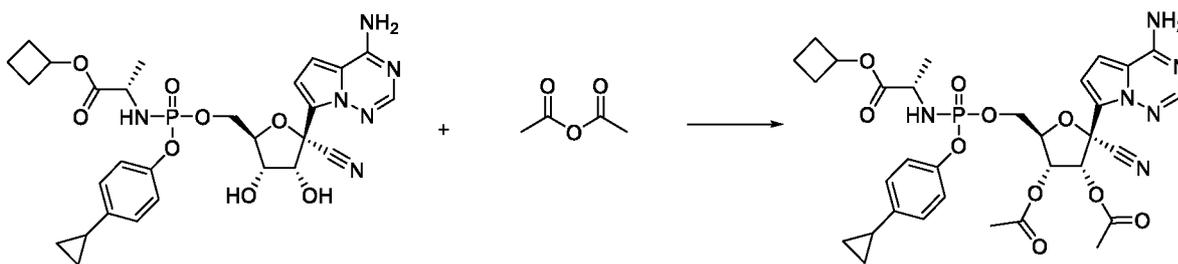
**[00424]** Соединение 52 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 51. Отдельные изомеры **соединения 52** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00425]** Пик 1. Первый элюируемый изомер. Соединение 52a. ЖХМС: МС *m/z* = 753,4 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,10–6,97 (м, 4H), 6,99–6,85

(м, 2H), 6,27 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,98–4,84 (м, 1H), 4,64 (дт,  $J = 5,7, 2,8$  Гц, 1H), 4,41 (кдд,  $J = 11,5, 5,7, 3,6$  Гц, 2H), 3,75 (дк,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,66 (дгепт,  $J = 21,0, 7,0$  Гц, 2H), 2,35–2,23 (м, 2H), 2,12–1,94 (м, 2H), 1,89 (тт,  $J = 8,4, 5,0$  Гц, 1H), 1,85–1,72 (м, 1H), 1,72–1,57 (м, 1H), 1,33–1,22 (м, 6H), 1,26–1,15 (м, 9H), 1,00–0,89 (м, 2H), 0,70–0,58 (м, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,55 (с).

**[00426]** Пик 2. Второй элюируемый изомер. Соединение 52b. ЖХМС: МС  $m/z = 753,4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,07–7,00 (м, 2H), 7,00–6,93 (м, 2H), 6,88 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,15 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,98–4,84 (м, 1H), 4,61 (кд,  $J = 3,8, 1,8$  Гц, 1H), 4,39 (кдд,  $J = 11,4, 8,1, 3,8$  Гц, 2H), 3,91–3,77 (м, 1H), 2,67 (дп,  $J = 22,7, 7,0$  Гц, 2H), 2,38–2,23 (м, 2H), 2,12–1,94 (м, 2H), 1,87 (ддт,  $J = 13,6, 10,3, 5,1$  Гц, 1H), 1,82–1,71 (м, 1H), 1,71–1,53 (м, 1H), 1,34–1,22 (м, 9H), 1,20 (д,  $J = 7,0$  Гц, 6H), 0,94 (ддд,  $J = 8,5, 4,3, 2,3$  Гц, 2H), 0,69–0,53 (м, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,54 (с).

**Пример 53. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(4-циклопропилфенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



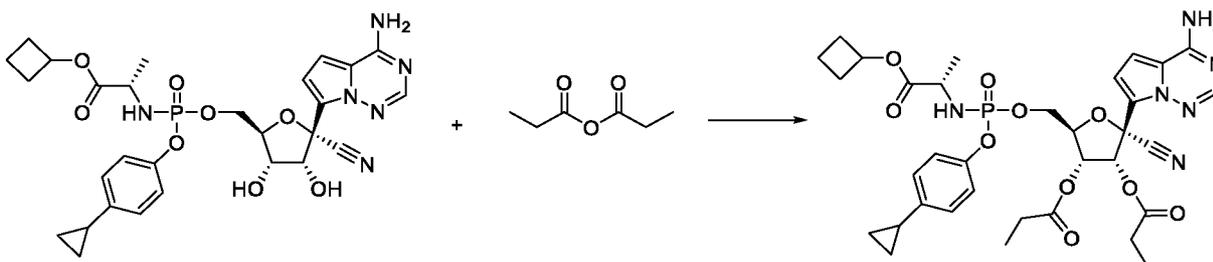
**[00427]** Соединение 53 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 51, а вместо изомаляного ангидрида использовали уксусный ангидрид. Отдельные изомеры **соединения 53** разделяли

препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00428] Пик 1.** Первый элюируемый изомер. **Соединение 53a.** ЖХМС: МС  $m/z$  = 696,8  $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,10–6,98 (м, 4H), 6,92 (д,  $J$  = 1,0 Гц, 2H), 6,27 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J$  = 6,0, 4,2 Гц, 1H), 4,71–4,55 (м, 1H), 4,52–4,32 (м, 2H), 3,86–3,65 (м, 1H), 2,39–2,22 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,03 (дддд,  $J$  = 14,5, 9,8, 7,3, 5,0 Гц, 2H), 1,97–1,86 (м, 1H), 1,86–1,73 (м, 1H), 1,72–1,53 (м, 1H), 1,18 (дд,  $J$  = 7,2, 1,2 Гц, 3H), 1,01–0,88 (м, 2H), 0,70–0,57 (м, 2H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,58 (с).

**[00429] Пик 2.** Второй элюируемый изомер. **Соединение 53b.** ЖХМС: МС  $m/z$  = 696,8  $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,03 (дд,  $J$  = 8,8, 1,2 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 6,90–6,82 (м, 2H), 6,17 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 1H), 5,54 (дд,  $J$  = 6,0, 4,2 Гц, 1H), 4,96–4,90 (м, 1H), 4,66–4,55 (м, 1H), 4,37 (дддд,  $J$  = 21,5, 11,5, 6,1, 3,8 Гц, 2H), 3,94–3,77 (м, 1H), 2,39–2,24 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 2H), 1,94–1,83 (м, 1H), 1,78 (к,  $J$  = 10,2 Гц, 1H), 1,72–1,55 (м, 1H), 1,28 (дд,  $J$  = 7,2, 1,1 Гц, 3H), 0,95 (дд,  $J$  = 8,4, 2,0 Гц, 2H), 0,62 (дт,  $J$  = 5,1, 1,4 Гц, 2H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,59 (с).

**Пример 54. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(4-циклопропилфенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**

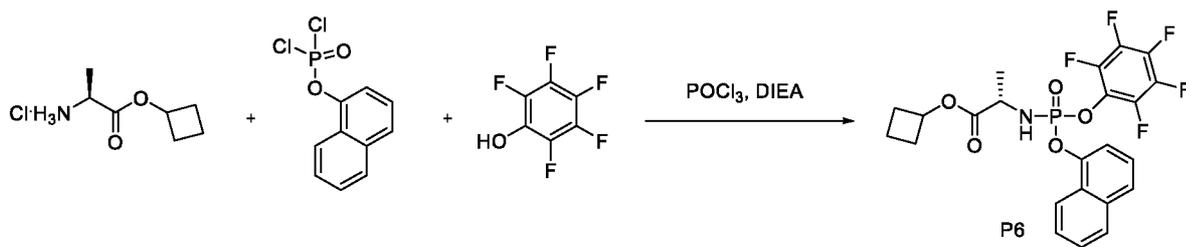


**[00430]** Соединение 54 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 51, а вместо изомаляного ангидрида использовали пропионовый ангидрид. Отдельные изомеры **соединения 54** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00431]** **Пик 1.** Первый элюируемый изомер. **Соединение 54a.** ЖХМС: МС  $m/z = 724,8 [M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,12–6,98 (м, 4H), 6,91 (д,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 6,29 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,71–4,57 (м, 1H), 4,53–4,29 (м, 2H), 3,85–3,66 (м, 1H), 2,61–2,39 (м, 4H), 2,29 (дтт,  $J = 12,4, 4,8, 2,6$  Гц, 2H), 2,12–1,96 (м, 2H), 1,89 (ддд,  $J = 13,4, 8,5, 5,0$  Гц, 1H), 1,84–1,73 (м, 1H), 1,63 (кт,  $J = 10,5, 8,0$  Гц, 1H), 1,25–1,08 (м, 9H), 0,95 (дд,  $J = 8,5, 2,1$  Гц, 2H), 0,64 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,59 (с).

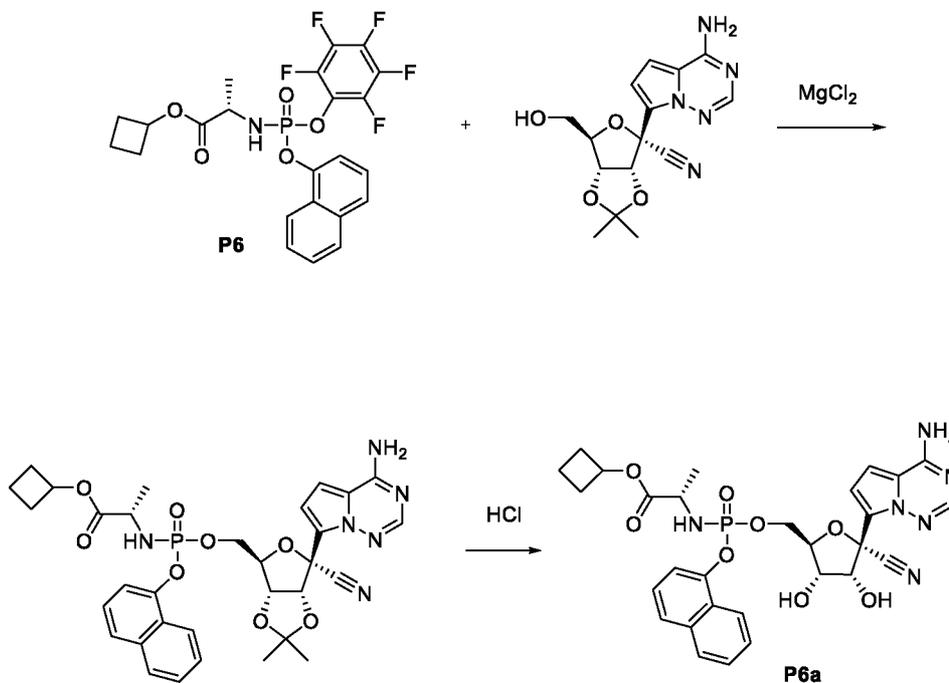
**[00432]** **Пик 2.** Второй элюируемый изомер. **Соединение 54b.** ЖХМС: МС  $m/z = 724,8 [M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,03 (дд,  $J = 8,8, 1,2$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,18 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,71–4,55 (м, 1H), 4,38 (кдд,  $J = 11,4, 6,0, 3,8$  Гц, 2H), 3,94–3,69 (м, 1H), 2,57–2,36 (м, 4H), 2,36–2,19 (м, 2H), 2,04 (дтдд,  $J = 13,4, 12,2, 6,7, 3,7$  Гц, 2H), 1,94–1,72 (м, 2H), 1,72–1,52 (м, 1H), 1,29 (дд,  $J = 7,1, 1,1$  Гц, 3H), 1,18 (дт,  $J = 17,6, 7,5$  Гц, 6H), 1,00–0,86 (м, 2H), 0,71–0,54 (м, 2H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,57 (с).

**Промежуточное соединение Р6. Циклобутил((нафтаген-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00433]** К раствору 1-дихлорфосфорилноксинафтадена (0,925г, 3,54 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона добавляли циклобутил-L-аланината гидрохлорид (0,451г, 3,54 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (1,23 мл, 7,09 ммоль) в течение 5 минут. Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (625 мг, 3,54 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (0,62 мл, 3,54 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой с использованием индикаторной бумаги для измерения pH. Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт **P6** очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением циклобутил((нафтаден-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината. ЖХМС: МС  $m/z = 1052,3 [2M+Na^+]$ .

**Промежуточное соединение P6a. Циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(нафтален-1-илокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00434]** К суспензии циклобутил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (0,610 г, 1,07 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,353 г, 1,07 ммоль) и хлорида магния (0,101 г, 1,07 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (204 мкл, 1,17 ммоль). Через 10 мин. реакционную смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением циклобутил((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафтален-1-илокси)фосфорил)-L-аланината. ЖХМС: МС  $m/z = 662,8 [M+H^+]$ .

**[00435]** Циклобутил((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафтален-1-илокси)фосфорил)-L-аланинат помещали в ацетонитрил (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукты разделяли ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного (-ых) в заголовке соединения (соединений).

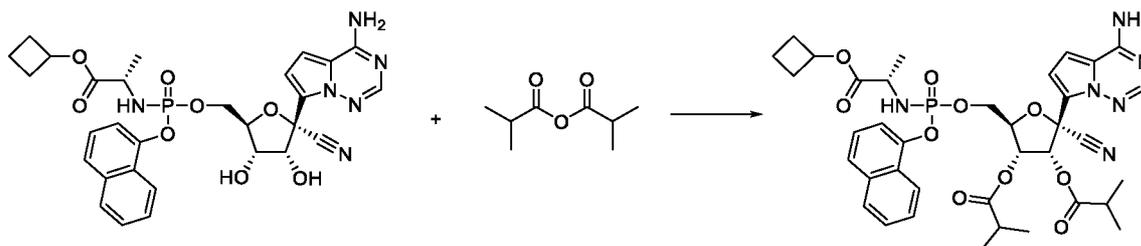
**[00436]** Отдельные изомеры **промежуточного соединения Р6а** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00437]** **Пик 1.** Первый элюируемый изомер. **Промежуточное соединение Р6а-1.**  
ЖХМС: МС  $m/z = 622,8$  [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (дт, *J* = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,93–7,85 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,59–7,30 (м, 3H), 6,88 (д, *J* = 0,5 Гц, 2H), 4,89–4,79 (м, 3H), 4,70 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 4,21 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,94–3,77 (м, 1H), 2,34–2,13 (м, 2H), 2,04–1,86 (м, 2H), 1,81–1,68 (м, 1H), 1,67–1,49 (м, 1H), 1,21 (дд, *J* = 7,1, 1,3 Гц, 2H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,97 (с).

**[00438]** **Пик 2.** Второй элюируемый изомер. **Промежуточное соединение Р6а-2.**  
ЖХМС: МС  $m/z = 622,8$  [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,20–8,08 (м, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,74–7,65 (м, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,46 (дт, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,40–7,31 (м, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,92–4,84 (м, 1H), 4,73 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,54–4,29 (м, 3H), 4,22 (с, 1H), 3,93 (дк, *J* = 9,8, 7,0 Гц, 1H), 2,35–2,15 (м, 2H), 2,09–1,89 (м, 2H),

1,82–1,68 (м, 1H), 1,68–1,52 (м, 1H), 1,27 (дд,  $J = 7,1, 1,1$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,97 (с).

**Пример 55. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(нафтален1-илокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



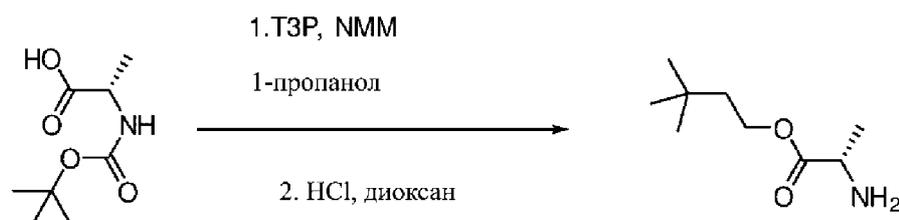
**[00439]** Соединение 55 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали **промежуточное соединение Р6а**. Отдельные изомеры **соединения 55** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00440]** **Пик 1.** Первый элюируемый изомер. **Соединение 55а.** ЖХМС: МС  $m/z = 762,8$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,17–8,11 (м, 1H), 7,90 (дд,  $J = 7,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73–7,68 (м, 1H), 7,54 (тт,  $J = 7,0, 5,3$  Гц, 2H), 7,47 (дт,  $J = 7,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,39 (к,  $J = 7,9, 7,2$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 0,9$  Гц, 2H), 6,30 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,81 (дд,  $J = 7,9, 7,0$  Гц, 1H), 4,70–4,61 (м, 1H), 4,57–4,43 (м, 2H), 3,81 (дд,  $J = 9,3, 7,1$  Гц, 1H), 2,65 (дп,  $J = 23,0, 7,0$  Гц, 2H), 2,33–2,14 (м, 2H), 2,03–1,84 (м, 2H), 1,80–1,67 (м, 1H), 1,67–1,50 (м, 1H), 1,24 (дд,  $J = 9,9, 6,8$  Гц, 6H), 1,20–1,14 (м, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,76 (с).

**[00441]** **Пик 2.** Второй элюируемый изомер. **Соединение 55b.** ЖХМС: МС  $m/z = 762,8$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,13–8,07 (м, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,69 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,58–7,39 (м, 4H), 7,33 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,77–6,70 (м,

2H), 6,20 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,61 (дд,  $J = 5,9, 3,6$  Гц, 1H), 4,65 (дт,  $J = 5,7, 2,9$  Гц, 1H), 4,55–4,37 (м, 2H), 3,93 (дк,  $J = 9,9, 7,1$  Гц, 1H), 2,66 (дп,  $J = 19,6, 7,0$  Гц, 2H), 2,35–2,19 (м, 2H), 2,10–1,88 (м, 2H), 1,84–1,69 (м, 1H), 1,69–1,55 (м, 1H), 1,29–1,22 (м, 9H), 1,20 (д,  $J = 7,0$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81 (с).

### Промежуточное соединение Р7. 3,3-Диметилбутил-*L*-аланината гидрохлорид



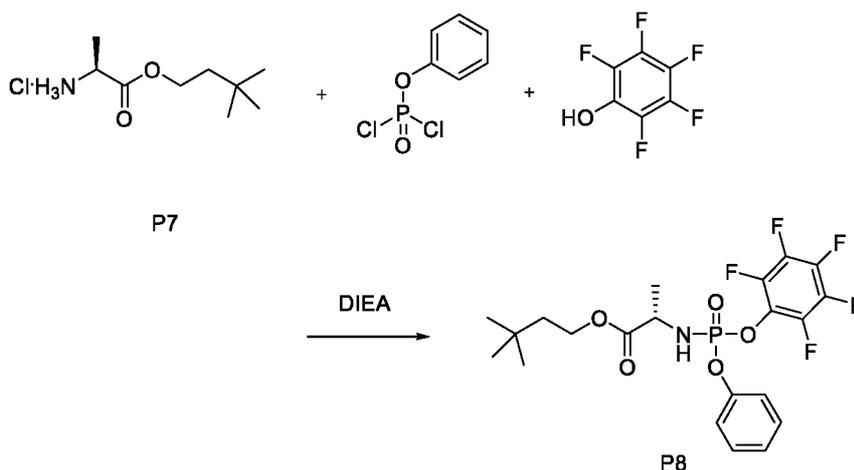
**[00442]** К перемешанному раствору (*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-аланина (4,56 г, 24,1 ммоль) и 3,3-диметилбутан-1-ола (2,2 г, 21,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли *N*-метилморфолин (7,1 мл, 64,6 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (52,6 мг, 0,258 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (ТЭР, 15,4 мл, 50% в этилацетате) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой (2х50 мл) и один раз насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через слой силикагеля 3 см, который промывали дополнительным количеством дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи.

**[00443]** Затем остаток растворяли в 30 мл 4 М HCl в 1,4 диоксане и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали ее при пониженном давлении и перегоняли совместно с толуолом с получением продукта, который сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. Остаток использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (с, 3H), 4,21 (кт,  $J = 11,0$ ,

7,3 Гц, 2H), 4,06 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 1,55 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,40 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 0,93 (с, 9H).

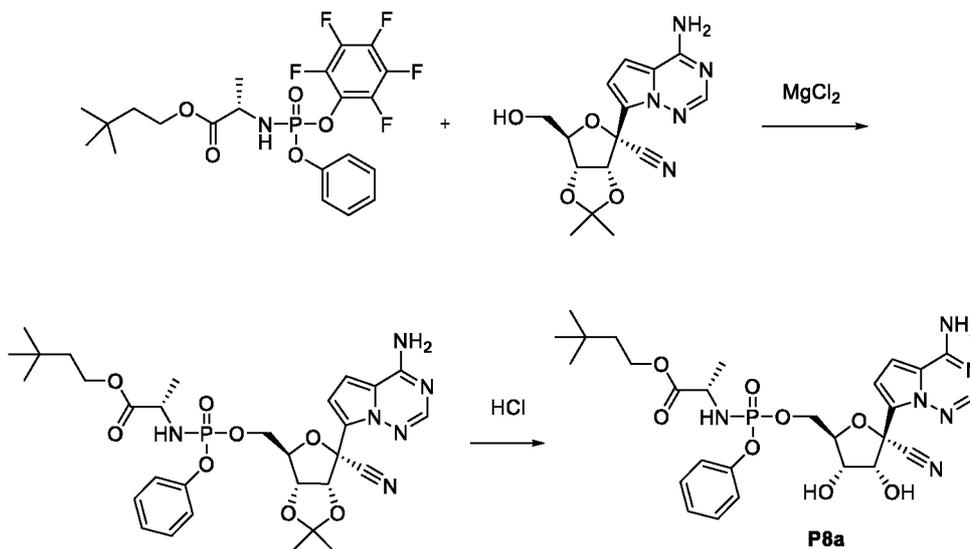
### Промежуточное соединение P8. 3,3-

#### Диметилбутил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



**[00444]** К раствору дихлорфосфорилоксибензола (0,544 мл, 3,64 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли 3,3-диметилбутил-L-аланината гидрохлорид (1,03 г, 6,14 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (1,27 мл, 7,29 ммоль) в течение 5 минут. Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (0,67 г, 7,29 ммоль). В течение 5 минут добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,64 мл, 3,64 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой с использованием индикаторной бумаги для измерения pH. Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением 3,3-диметилбутил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината. ЖХМС: MS  $m/z = 496,2$  [M+H<sup>+</sup>].

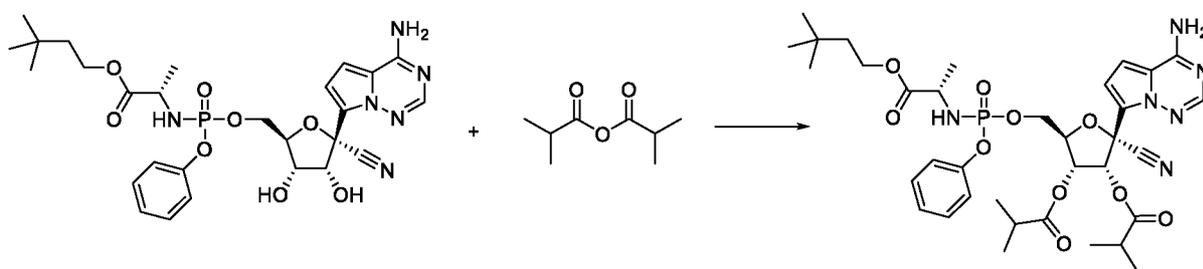
**Промежуточное соединение P8a. 3,3-Диметилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00445]** К суспензии 3,3-диметилбутил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (0,333 г, 0,471 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,156 г, 0,471 ммоль) и хлорида магния (0,057 г, 0,601 ммоль) в ацетонитриле в атмосфере аргона при комнатной температуре (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,105 мл, 0,601 ммоль). Через 10 мин. реакционную смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3,3-диметилбутил((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано [3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината. Продукт очищали с использованием хроматографии (этилацетат/гексаны), продукт элюировали в чистом этилацетате. ЖХМС: МС  $m/z = 642,9$  [M+H<sup>+</sup>].

**[00446]** 3,3-Диметилбутил((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт, **промежуточное соединение P8a**, очищали ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров. ЖХМС: МС  $m/z = 602,9$   $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,38–7,27 (м, 2H), 7,25–7,13 (м, 3H), 6,98–6,87 (м, 2H), 4,82 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 4,44 (дддд,  $J = 17,1, 11,4, 5,7, 2,6$  Гц, 2H), 4,33 (ддд,  $J = 11,0, 5,6, 3,9$  Гц, 1H), 4,27–4,14 (м, 1H), 4,17–4,01 (м, 2H), 3,83 (дк,  $J = 9,1, 7,3$  Гц, 1H), 1,56–1,44 (м, 2H), 1,34–1,13 (м, 3H), 0,92 (д,  $J = 5,5$  Гц, 9H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,55 (с).

**Пример 56. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((((S)-1-(3,3-диметилбутокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



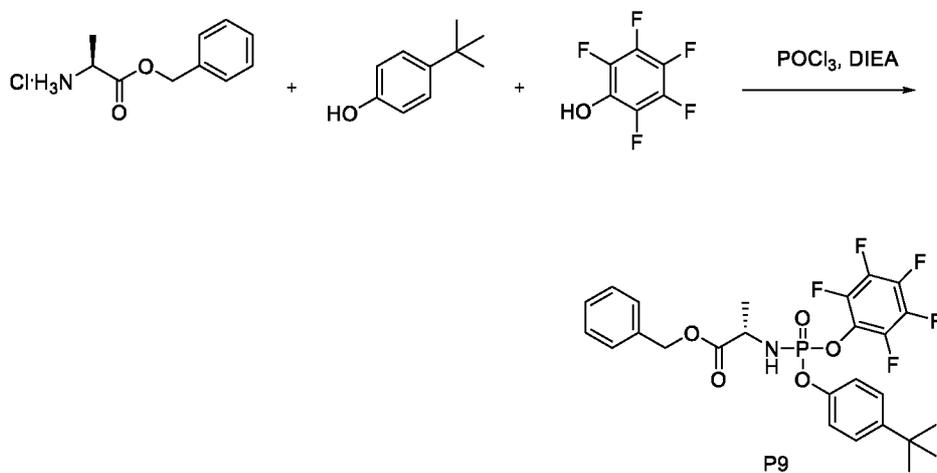
**[00447]** Соединение 56 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали промежуточное соединение P8a. Отдельные

изомеры **соединения 56** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00448]** Пик 1. Первый элюируемый изомер. **Соединение 56a**. ЖХМС: МС  $m/z$  = 742,8  $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,33 (дд,  $J$  = 8,7, 7,1 Гц, 2H), 7,23–7,14 (м, 3H), 6,91 (с, 2H), 6,30 (д,  $J$  = 5,8 Гц, 1H), 5,59 (дд,  $J$  = 5,9, 3,8 Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J$  = 3,7, 2,2 Гц, 1H), 4,53–4,36 (м, 2H), 4,19–4,03 (м, 2H), 3,81 (дт,  $J$  = 9,3, 7,2 Гц, 1H), 2,66 (дд,  $J$  = 22,4, 7,0 Гц, 2H), 1,51 (т,  $J$  = 7,4 Гц, 2H), 1,25 (дд,  $J$  = 9,9, 7,0 Гц, 6H), 1,20 (ддд,  $J$  = 7,0, 3,8, 1,4 Гц, 9H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,51 (с).

**[00449]** Пик 2. Второй элюируемый изомер. **Соединение 56b**. ЖХМС: МС  $m/z$  = 742,8  $[M+H^+]$ .

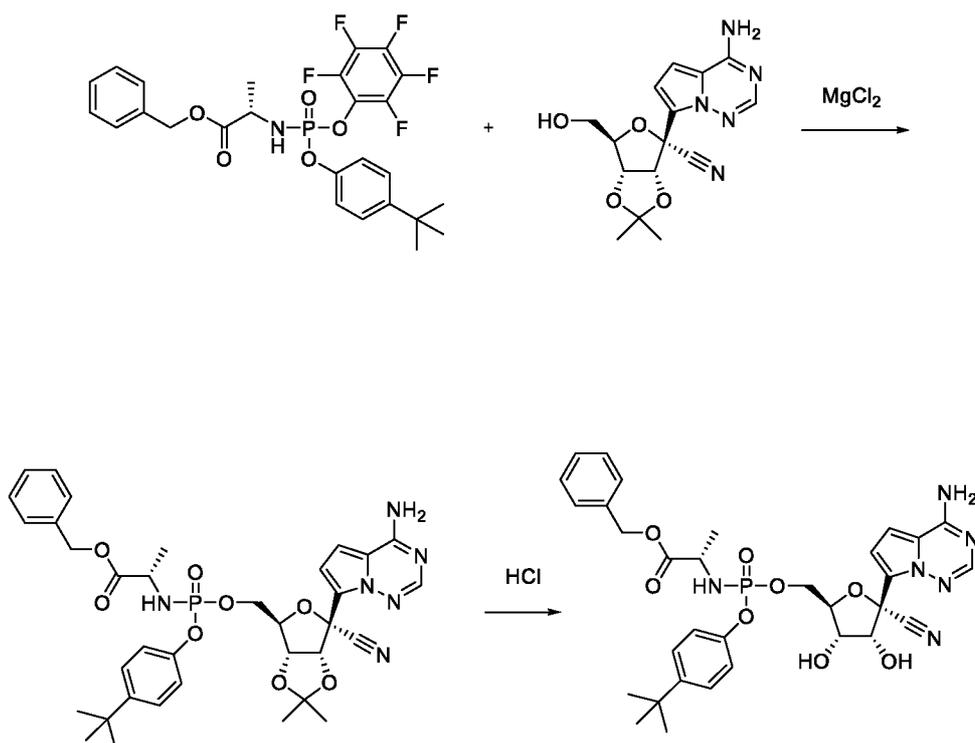
**Промежуточное соединение P9. Бензил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00450]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (0,711 мл, 4,64 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-*трет*-бутилфенол (0,696 г, 4,64 ммоль) при -78 °С. *N,N*-диизопропилэтиламин (0,808 мл, 4,84 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Добавляли коммерческий бензил-*L*-аланината гидрохлорид (1,00 г, 4,64 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (1,62 мл,

9,27 ммоль) в течение 5 минут. Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (0,853 г, 9,27 ммоль). *N,N*-диизопропилэтиламин (0,808 мл, 4,64 ммоль) в течение 5 минут. Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой с использованием индикаторной бумаги для измерения pH. Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт **P9** очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением бензил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42–7,27 (м, 7H), 7,17–7,07 (м, 2H), 6,92 (ддд, *J* = 13,5, 10,0, 3,1 Гц, 1H), 5,11 (д, *J* = 3,6 Гц, 2H), 4,05 (дддд, *J* = 15,6, 9,2, 7,2, 4,7 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 1,33 (дд, *J* = 7,1, 1,1 Гц, 3H), 1,26 (д, *J* = 2,3 Гц, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 0,48 (с), 0,40 (с). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -153,36 – -153,88 (м, 2F), -160,33 (тдд, *J* = 24,1, 13,8, 3,3 Гц, 1F), -163,13 (тдд, *J* = 23,6, 19,3, 4,0 Гц, 2F).

**Пример 57. Бензил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

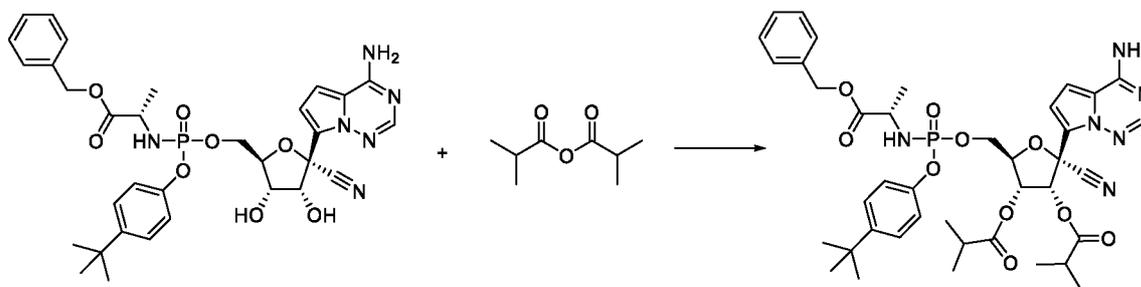


**[00451]** К суспензии бензил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (0,305 г, 0,546 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,181 г, 0,546 ммоль) и хлорида магния (0,057 г, 0,594 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,105 мл, 0,601 ммоль). Через 10 мин. реакцию смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бензил(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината. ЖХМС: МС  $m/z = 705,2$  [M+H<sup>+</sup>].

**[00452]** Бензил(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-(трет-

бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке **соединения 57** в виде смеси стереоизомеров. ЖХМС: МС  $m/z = 665,2$   $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 7,39–7,22 (м, 7H), 7,13–6,98 (м, 2H), 6,98–6,88 (м, 2H), 5,17–5,02 (м, 2H), 4,79 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,43–4,33 (м, 2H), 4,32–4,20 (м, 1H), 4,17 (тд,  $J = 5,6, 2,7$  Гц, 1H), 4,00–3,84 (м, 1H), 1,36–1,22 (м, 12H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,70 (с).

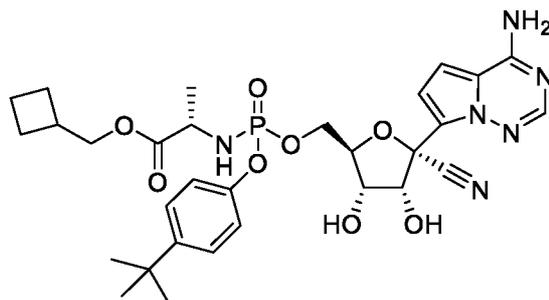
**Пример 58. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((((S)-1-бензилокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(4-трет-бутил)фенокси)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00453]** Соединение 58 получали аналогично соединению 14, за исключением того, что вместо соединения 13 использовали соединение 57. Продукт, **соединение 58**, получали в виде смеси стереоизомеров. ЖХМС: МС  $m/z = 805,3$   $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,33 (дддт,  $J = 8,4, 6,6, 5,5, 1,7$  Гц, 6H), 7,28–7,21 (м, 1H), 7,05 (ддт,  $J = 7,6, 6,3, 1,3$  Гц, 2H), 6,92–6,82 (м, 2H), 6,27 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,17 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,55 (тд,  $J = 5,7, 3,7$  Гц, 1H), 5,17–5,05 (м, 2H), 4,58 (ддд,  $J$

= 5,7, 3,8, 2,1 Гц, 1H), 4,44–4,25 (м, 2H), 3,90 (ддд,  $J = 34,9, 9,6, 7,1$  Гц, 1H), 2,76–2,56 (м, 2H), 1,40–1,11 (м, 24H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,51 (с).

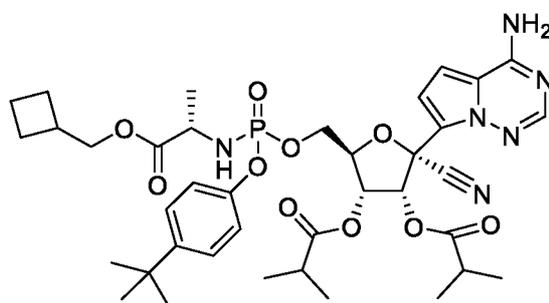
**Пример 59. Циклобутилметил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00454]** Это соединение получали из циклобутилметил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. Циклобутилметил(4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из циклобутилметил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2. Циклобутилметил-L-аланинат получали из циклобутилметанола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. ЖХМС: MS  $m/z = 643,6$  [M+1],  $t_R = 0,94$  мин., 643,6 [M+1], 0,96 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; Система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,11 (дд,  $J = 8,8, 1,3$  Гц, 1H), 7,06 (дд,  $J = 8,8, 1,3$  Гц, 1H), 6,98–6,90 (м, 2H), 4,81 (т,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 4,47–4,36 (м, 2H), 4,32 (ддд,  $J = 10,9, 5,9, 3,9$  Гц, 1H), 4,19 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H),

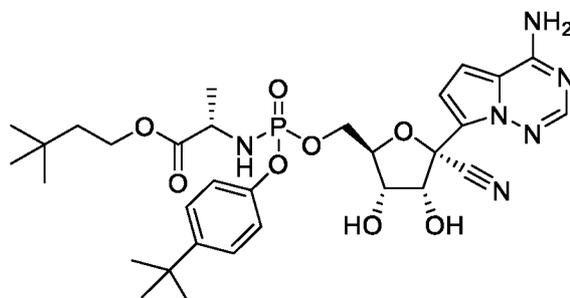
4,10–3,96 (м, 2H), 3,87 (ддд,  $J = 12,3, 9,4, 7,0$  Гц, 1H), 2,65–2,54 (м, 1H), 2,08–1,97 (м, 2H), 1,96–1,82 (м, 2H), 1,81–1,71 (м, 2H), 1,30 (д,  $J = 4,3$  Гц, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,82 (уш. с).

**Пример 60.** [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-[(1S)-2-(циклобутилметокси)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]2-метилпропаноат



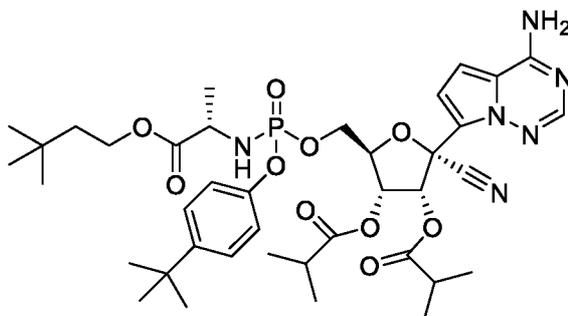
**[00455]** Это соединение получали из **примера 59** (10 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 783,8$  [M+1],  $t_R = 1,19$  мин., 783,8 [M+1],  $t_R = 1,21$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,09 (ддд,  $J = 10,4, 8,7, 1,3$  Гц, 2H), 6,94–6,85 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,17 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,56 (ддд,  $J = 6,3, 3,8, 2,6$  Гц, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,48–4,35 (м, 2H), 4,04 (кдд,  $J = 10,9, 8,2, 6,7$  Гц, 2H), 3,86 (ддд,  $J = 32,8, 9,5, 7,2$  Гц, 1H), 2,75–2,54 (м, 3H), 2,10–1,96 (м, 2H), 1,97–1,83 (м, 2H), 1,83–1,71 (м, 2H), 1,31–1,19 (м, 24H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,66 (с).

**Пример 61. 3,3-Диметилбутил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси)(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



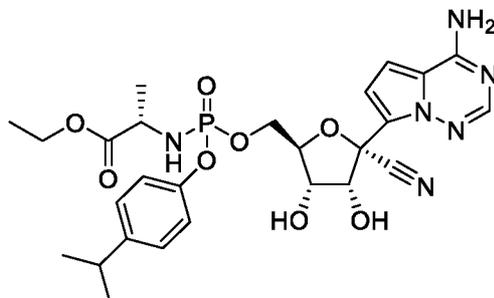
**[00456]** Это соединение получали из 3,3-диметилбутил(4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. 3,3-Диметилбутил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из 3,3-диметилбутил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2. 3,3-Диметилбутил-L-аланинат получали из 3,3-диметилбутан-1-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. ЖХМС: МС  $m/z$  = 659,7 [M+1],  $t_R$  = 1,01 мин., 659,7 [M+1],  $t_R$  = 1,02 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J$  = 10,5, 8,7 Гц, 2H), 7,14–7,03 (м, 2H), 6,98–6,90 (м, 2H), 4,81 (д,  $J$  = 5,4 Гц, 1H), 4,43 (ддд,  $J$  = 14,0, 10,7, 5,7 Гц, 2H), 4,32 (тт,  $J$  = 10,9, 5,9 Гц, 1H), 4,20–4,06 (м, 3H), 3,85 (ддд,  $J$  = 13,2, 9,4, 7,0 Гц, 1H), 1,52 (к,  $J$  = 7,4 Гц, 2H), 1,35–1,23 (м, 13H), 0,92 (д,  $J$  = 5,2 Гц, 8H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85 (с).

**Пример 62. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-[[(1S)-2-(3,3-диметилбутоксид)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат**



**[00457]** Это соединение получали из **примера 61** (10 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 799,9$  [M+1],  $t_R = 1,24$  мин., 799,9 [M+1],  $t_R = 1,25$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 7,38–7,32 (м, 1H), 7,32–7,25 (м, 1H), 7,13–7,03 (м, 2H), 6,94–6,84 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,15 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,68–4,58 (м, 1H), 4,41 (ттд,  $J = 11,4, 5,9, 2,8$  Гц, 2H), 4,21–4,07 (м, 2H), 3,83 (ддд,  $J = 30,2, 9,4, 7,1$  Гц, 1H), 2,66 (дтд,  $J = 21,7, 7,0, 3,2$  Гц, 2H), 1,54 (дт,  $J = 13,2, 7,5$  Гц, 2H), 1,33–1,15 (м, 24H), 0,93 (д,  $J = 7,8$  Гц, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,68 (с).

**Пример 63.** Этил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3aH-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-изопропилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат



**[00458]** Это соединение получали из этил(4-изопропилфенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,14 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. Этил((4-изопропилфенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из этил-L-аланината и 4-изопропилфенола в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения H2.

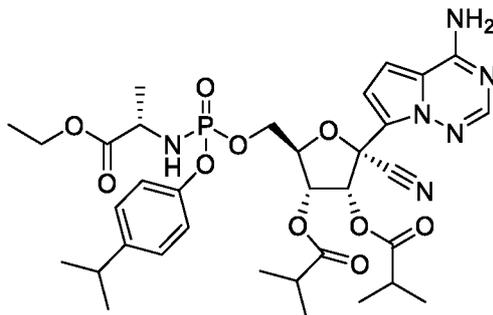
**[00459]** Отдельные изомеры соединения 63 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini5 мкм NX-C18 110A LC 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00460]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 63а.** ЖХМС: МС  $m/z = 589,5$  [M+1],  $t_R = 0,82$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квadrupольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,14 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,09–7,01 (м, 2H), 6,93 (д,  $J = 1,1$  Гц,

2H), 4,80 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,48–4,38 (м, 2H), 4,32 (дд,  $J = 10,3, 5,8$  Гц, 1H), 4,20 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,11 (кд,  $J = 7,1, 1,3$  Гц, 2H), 3,86–3,77 (м, 1H), 2,88 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 1,29–1,13 (м, 11H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,88 (с).

[00461] Второй элюируемый изомер. **Соединение 63b**. ЖХМС: МС  $m/z = 589,5$  [M+1],  $t_R = 0,84$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,22–7,02 (м, 4H), 6,98–6,87 (м, 2H), 4,81 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,44–4,34 (м, 2H), 4,33–4,25 (м, 1H), 4,19 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,16–4,03 (м, 2H), 3,86 (дд,  $J = 9,6, 7,1$  Гц, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 1,29 (дд,  $J = 7,1, 1,0$  Гц, 3H), 1,28–1,14 (м, 8H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,88 (с).

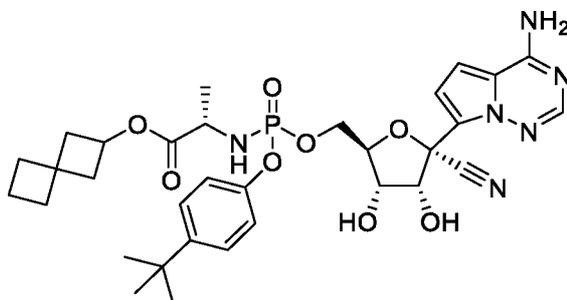
**Пример 64. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-этокси-1-метил-2-оксоэтил]амино]-(4-изопропилфенокси)фосфорил]-оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат**



[00462] Это соединение получали из **примера 63** (10 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 729,7$  [M+1],  $t_R = 1,09$  мин., 729,7 [M+1],  $t_R = 1,10$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС:

одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,21–7,04 (м, 4H), 6,95–6,81 (м, 2H), 6,28 (д, *J* = 5,9 Гц, 0,5H), 6,17 (д, *J* = 5,9 Гц, 0,5H), 5,57 (ддд, *J* = 5,3, 3,8, 1,2 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,68–4,58 (м, 1H), 4,41 (тдд, *J* = 15,2, 7,7, 4,2 Гц, 2H), 4,11 (дкд, *J* = 9,8, 7,1, 3,1 Гц, 2H), 3,86 (дд, *J* = 9,7, 7,0 Гц, 0,5H), 3,76 (дд, *J* = 9,0, 7,0 Гц, 0,5H), 2,94–2,82 (м, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 1,32–1,14 (м, 22H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,73 (с).

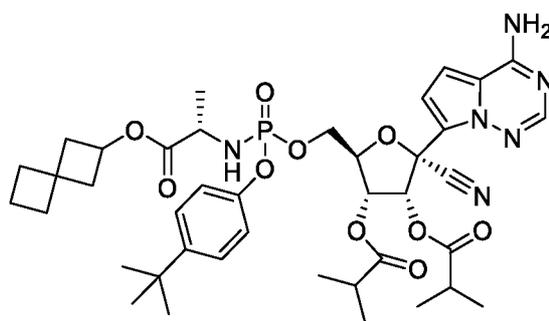
**Пример 65. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00463]** Это соединение выделяли из той же реакционной смеси, что и в **примере 29**. ЖХМС: МС *m/z* = 669,7 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 1,00 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Отдельный изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,34–7,27 (м, 2H), 7,09–7,01 (м, 2H), 6,94 (д, *J* = 1,1 Гц, 2H), 4,83–4,75 (м, 2H), 4,46–4,36 (м, 2H), 4,32 (ддд, *J* =

10,8, 5,6, 3,7 Гц, 1H), 4,18 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,79 (дт,  $J = 9,3, 7,1$  Гц, 1H), 2,40 (ддд,  $J = 10,1, 7,2, 3,2$  Гц, 2H), 2,07–1,93 (м, 6H), 1,90–1,80 (м, 2H), 1,29 (д,  $J = 2,5$  Гц, 9H), 1,24 (дд,  $J = 7,2, 1,2$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85 (с).

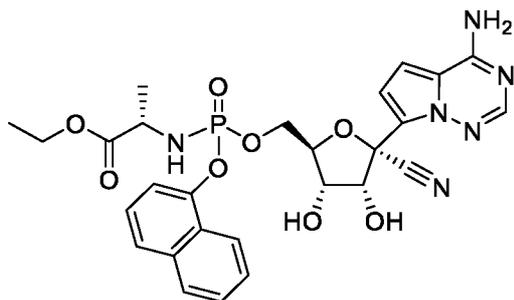
**Пример 66.** [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-[(1S)-1-метил-2-оксо-2-спиро[3.3]гептан-2-илокси-этил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат



**[00464]** Это соединение получали из **примера 65** (11 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 809,9$  [M+1],  $t_R = 1,24$  мин., 809,9 [M+1],  $t_R = 1,26$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм х 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 7,39–7,23 (м, 2H), 7,08 (тд,  $J = 9,0, 1,3$  Гц, 2H), 6,89 (ддд,  $J = 14,5, 9,6, 4,7$  Гц, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,56 (ддд,  $J = 5,7, 3,8, 1,8$  Гц, 1H), 4,80 (дт,  $J = 23,5, 7,3$  Гц, 3H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,41 (дтт,  $J = 14,4, 7,1, 3,4$  Гц, 2H), 3,80 (ддд,  $J = 30,5, 9,4, 7,1$  Гц, 1H), 2,75–2,58 (м, 2H), 2,40 (ддд,  $J = 12,1,$

9,6, 5,7 Гц, 2H), 2,08–1,90 (м, 6H), 1,90–1,80 (м, 2H), 1,35–1,12 (м, 22H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,67 (с).

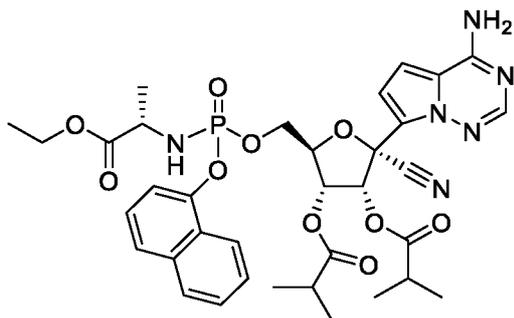
**Промежуточное соединение S1. Этил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси-(1-нафтилокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00465]** Это промежуточное соединение S1 получали из этил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,10 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. Этил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из этил-L-аланината и нафтален-1-ола в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения H2. ЖХМС: МС  $m/z = 597,5$  [M+1],  $t_R = 0,79$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,18–8,10 (м, 1H), 7,91–7,82 (м, 2H), 7,68 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,56–7,48 (м, 2H), 7,46 (дт,  $J = 7,7, 1,3$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,48 (ддд,  $J = 11,0, 6,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,44–4,32 (м, 2H), 4,22 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,07 (кк,  $J = 7,3, 3,6$  Гц, 2H), 3,95 (дк,

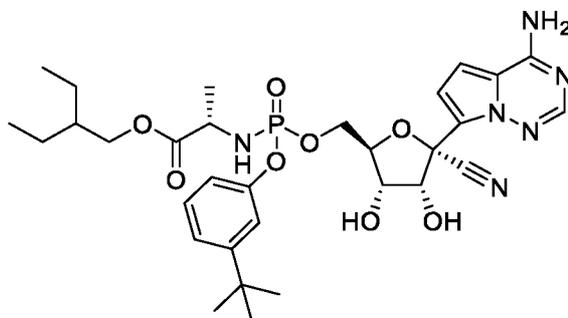
$J = 10,0, 7,2$  Гц, 1H), 1,28 (дд,  $J = 7,2, 1,1$  Гц, 3H), 1,18 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,10 (с).

**Пример 67. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-этокси-1-метил-2-оксо-этил]амино]-(1-нафтилокси)фосфорил]оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат**



**[00466]** Это соединение получали из **промежуточного соединения S1** (10 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 737,7$  [M+1],  $t_R = 1,05$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,91–7,84 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,56–7,39 (м, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,77–6,68 (м, 2H), 6,19 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 5,9, 3,6$  Гц, 1H), 4,92–4,85 (м, 1H), 4,65 (дт,  $J = 5,8, 2,8$  Гц, 1H), 4,55–4,39 (м, 2H), 4,09 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,94 (дк,  $J = 10,0, 7,1$  Гц, 1H), 2,66 (дп,  $J = 20,8, 7,0$  Гц, 2H), 1,30–1,15 (м, 17H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,95 (с).

**Пример 68. 2-Этилбутил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(3-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00467]** Это соединение получали из 2-этилбутил((3-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. 2-Этилбутил((3-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из 2-этилбутил-L-аланината и 3-(трет-бутил)фенола в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения H2.

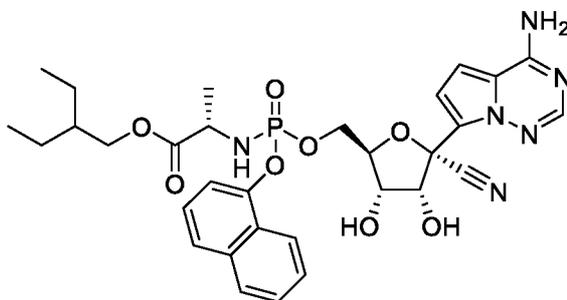
**[00468]** Отдельные изомеры соединения 68 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini5 мкм NX-C18 110A LC 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00469]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 68a.** ЖХМС: МС  $m/z = 659,7$   $[\text{M}+1]$ ,  $t_{\text{R}} = 1,00$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,25–7,19 (м, 3H), 6,99–6,90 (м, 3H), 4,80 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,47

(ддд,  $J = 11,3, 5,6, 2,9$  Гц, 1H), 4,40 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 4,32 (ддд,  $J = 11,2, 5,4, 4,0$  Гц, 1H), 4,21 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,03 (кд,  $J = 10,9, 5,7$  Гц, 2H), 3,89 (дд,  $J = 9,1, 7,1$  Гц, 1H), 1,55–1,46 (м, 1H), 1,40–1,25 (м, 16H), 0,92–0,85 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85 (с).

**[00470]** Второй элюируемый изомер. **Соединение 68b**. ЖХМС: МС  $m/z = 659,7$   $[\text{M}+1]$ ,  $t_{\text{R}} = 1,02$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,29–7,19 (м, 3H), 7,03 (тд,  $J = 4,1, 2,3$  Гц, 1H), 6,96–6,87 (м, 2H), 4,81 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 4,46–4,35 (м, 2H), 4,30 (дт,  $J = 10,5, 5,1$  Гц, 1H), 4,18 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,05 (дд,  $J = 10,9, 5,8$  Гц, 1H), 3,98–3,87 (м, 2H), 1,47 (дт,  $J = 12,2, 6,0$  Гц, 1H), 1,42–1,11 (м, 16H), 0,87 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,66 (с).

**Промежуточное соединение S2. 2-Этилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрохитетрагидрофуран-2-ил)метокси)(нафтален-1-илокси)фосфорил)-L-аланинат**

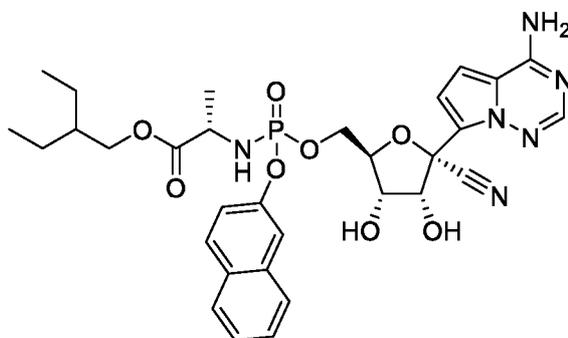


**[00471]** Это соединение получали из 2-этилбутил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с

процедурой, описанной для примера 13. 2-Этилбутил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из 2-этилбутил-L-аланината и нафтален-1-ола в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2.

[00472] Смесь изомеров: **Промежуточное соединение S2**. ЖХМС: МС  $m/z = 653,6$  [M+1],  $t_R = 0,90$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (дд,  $J = 8,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,91–7,86 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,56–7,42 (м, 3H), 7,37 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,90–6,84 (м, 2H), 4,69 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,50 (ддд,  $J = 10,9, 5,7, 2,3$  Гц, 1H), 4,45–4,35 (м, 2H), 4,20 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,02–3,87 (м, 3H), 1,43 (дт,  $J = 12,5, 6,2$  Гц, 1H), 1,37–1,21 (м, 7H), 0,84 (тд,  $J = 7,5, 1,8$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,10 (с).

**Промежуточное соединение S3**. 2-Этилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(нафтален-2-илокси)фосфорил)-L-аланинат



**[00473]** Это соединение получали из 2-этилбутил((нафтален-2-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. 2-Этилбутил((нафтален-2-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из 2-этилбутил-L-аланината и нафтален-2-ола в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения H2.

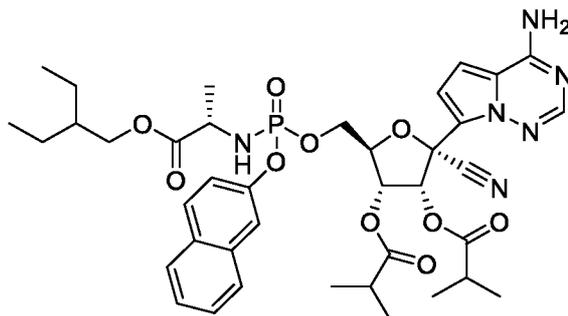
**[00474]** Отдельные изомеры промежуточного соединения S2 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00475]** Первая элюируемая смесь изомеров. **Промежуточное соединение S3-a.** ЖХМС: МС  $m/z = 653,6 [M+1]$ ,  $t_R = 0,94$  мин.,  $653,6 [M+1]$ ,  $t_R = 0,96$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,78 (м, 3H), 7,77–7,59 (м, 2H), 7,47 (тдд,  $J = 7,0, 5,9, 3,6$  Гц, 2H), 7,33 (ддд,  $J = 17,1, 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 6,95–6,82 (м, 2H), 4,79 (дд,  $J = 5,4, 2,9$  Гц, 1H), 4,54–4,32 (м, 3H), 4,23 (тд,  $J = 5,6, 4,2$  Гц, 1H), 4,04–3,86 (м, 3H), 1,44 (дп,  $J = 12,5, 6,3$  Гц, 1H), 1,36–1,25 (м, 6H), 0,85 (дт,  $J = 8,0, 6,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,87 (с).

**[00476]** Второй элюируемый изомер **Промежуточное соединение S3-b:** ЖХМС: МС  $m/z = 653,6 [M+1]$ ,  $t_R = 0,94$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1%

уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19–8,11 (м, 1H), 7,91–7,82 (м, 2H), 7,69 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,56–7,48 (м, 2H), 7,46 (дт,  $J = 7,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,89–6,79 (м, 2H), 4,72 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,48 (ддд,  $J = 10,9, 6,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,44–4,32 (м, 2H), 4,21 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,04–3,89 (м, 3H), 1,48–1,40 (м, 1H), 1,36–1,24 (м, 7H), 0,85 (т,  $J = 7,4$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,09 (с).

**Пример 69.** [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-(2-этилбутокс)-1-метил-2-оксо-этил]амино]-(2-нафтилокси)фосфорил]оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]2-метилпропаноат



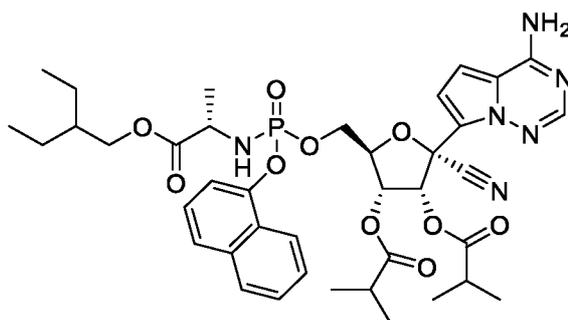
**[00477]** Это соединение получали из **промежуточного соединения S3** (10 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры соединения 69 разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini5 мкм NX-C18 110A LC 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00478]** Первый элюент. **Пример 69а.** ЖХМС: МС  $m/z = 793,8$  [M+1],  $t_R = 1,11$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00

мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,92–7,79 (м, 3H), 7,78–7,72 (м, 1H), 7,66 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,48 (тт,  $J = 6,9, 5,2$  Гц, 2H), 7,34 (дд,  $J = 9,0, 2,4$  Гц, 1H), 6,87 (к,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,67 (дд,  $J = 3,9, 2,3$  Гц, 1H), 4,54–4,42 (м, 2H), 4,04–3,85 (м, 3H), 2,64 (тт,  $J = 14,1, 7,0$  Гц, 2H), 1,49–1,13 (м, 20H), 0,85 (тд,  $J = 7,5, 1,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,76 (с).

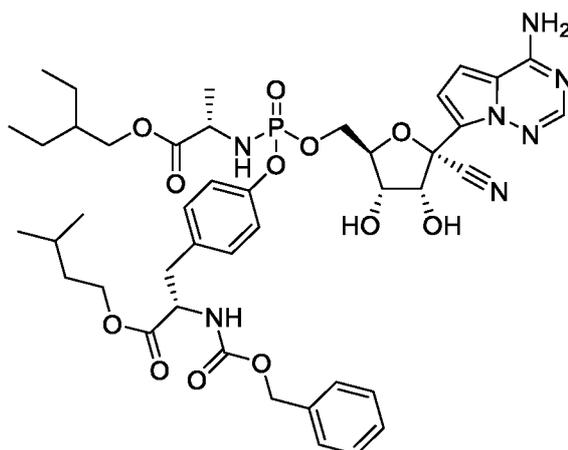
**[00479]** Второй элюент. **Пример 69b.** ЖХМС: МС  $m/z = 793,8$  [M+1],  $t_R = 1,20$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,77 (м, 3H), 7,72–7,65 (м, 1H), 7,63 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,50–7,41 (м, 2H), 7,31 (ддд,  $J = 8,9, 2,5, 0,9$  Гц, 1H), 6,73–6,63 (м, 2H), 6,11 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,61 (дд,  $J = 5,9, 3,5$  Гц, 1H), 4,64 (кд,  $J = 3,6, 2,1$  Гц, 1H), 4,52–4,40 (м, 2H), 4,08–3,94 (м, 3H), 2,73–2,59 (м, 2H), 1,52–1,43 (м, 1H), 1,37–1,18 (м, 19H), 0,90–0,84 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,73 (с).

**Пример 70. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-(2-этилбутоксид)-1-метил-2-оксо-этил]амино]-(1-нафтилокси)фосфорил]оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]2-метилпропаноат**



**[00480]** Это соединение получали из **промежуточного соединения S2** (25 мг, 0,04 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 793,8 [M+1]$ ,  $tR = 1,19$  мин.,  $793,8 [M+1]$ ,  $tR = 1,20$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,16–8,07 (м, 1H), 7,92–7,84 (м, 1H), 7,81 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 7,73–7,64 (м, 1H), 7,59–7,30 (м, 4H), 6,86 (с, 1H), 6,73 (к,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,31 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,17 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,61 (ддд,  $J = 5,9, 4,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,66 (ддд,  $J = 7,7, 3,7, 2,2$  Гц, 1H), 4,49 (ддт,  $J = 16,1, 8,7, 3,3$  Гц, 2H), 4,06–3,84 (м, 3H), 2,73–2,57 (м, 2H), 1,51–1,12 (м, 21H), 0,90–0,79 (м, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,95 (с).

**Пример 71. Изопентил(2S)-3-[4-[[2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил]метокси-[[1S)-2-(2-этилбутоксид)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фосфорил]оксифенил]-2-(бензилоксикарбониламино)пропаноат**



**[00481]** Это соединение получали из изопентил(2S)-2-

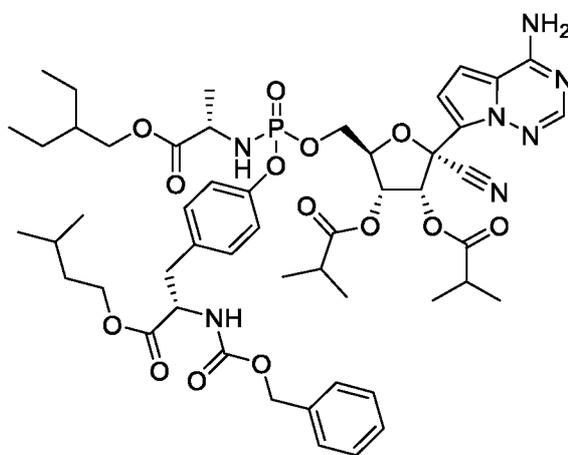
(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-((((S)-1-(2-этилбутокс)-1-оксопропан-2-ил)амино)перфторфенокс)фосфорил)окси)фенил)пропаноата (200 мг, 0,25 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. Изопентил (2S)-2-

(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-((((S)-1-(2-этилбутокс)-1-оксопропан-2-ил)амино)(перфторфенокс)фосфорил)окси)фенил)пропаноат получали из 2-этилбутил-L-аланината и изопентил((бензилокси)карбонил)-L-тирозината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2.

Изопентил(бензилокси)карбонил)-L-тирозинат получали из ((бензилокси)карбонил)-L-тирозина и 3-метилбутан-1-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. ЖХМС: МС  $m/z$  = 894,9 [M+1],  $t_R$  = 1,00 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J$  = 7,7 Гц, 1H), 7,32 (дт,  $J$  = 12,2, 6,2 Гц, 5H), 7,20–7,03 (м, 4H), 6,95–6,85 (м, 2H), 5,05 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 2H), 4,80 (дд,  $J$  = 5,4, 2,7 Гц, 1H), 4,47–4,34 (м, 3H), 4,34–4,25 (м, 1H), 4,17 (дт,  $J$

= 18,0, 6,2 Гц, 3H), 4,09–3,78 (м, 4H), 3,17–3,07 (м, 1H), 2,93 (т,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 1,65 (дт,  $J = 13,4, 6,8$  Гц, 1H), 1,54–1,41 (м, 3H), 1,40–1,21 (м, 7H), 0,96–0,83 (м, 11H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,78 (с).

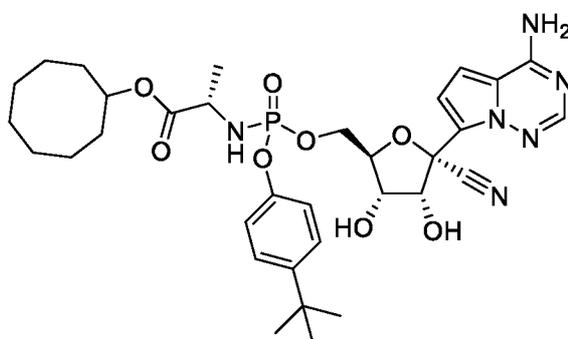
**Пример 72. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((((4-((S)-2-((бензилокси)карбонил)амино)-3-(изопентилокси)-3-оксопропил)фенокси))((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00482]** Это соединение получали из **примера 71** (30 мг, 0,03 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 1035,1$   $[\text{M}+1]$ ,  $t_{\text{R}} = 1,26$  мин., 1035,1  $[\text{M}+1]$ ,  $t_{\text{R}} = 1,28$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,41–7,23 (м, 5H), 7,21–7,03 (м, 4H), 6,93–6,86 (м, 1H), 6,82 (к,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,56 (тд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 5,10–5,00 (м, 2H), 4,92–4,85 (м, 2H), 4,69–4,58 (м, 1H), 4,49–4,32 (м, 3H), 4,15 (тд,  $J = 6,7, 1,7$  Гц, 2H), 4,06 (ддд,  $J = 12,9, 10,9, 5,8$  Гц, 1H), 3,98

(ддд,  $J = 10,9, 5,7, 3,1$  Гц, 1H), 3,86 (ддд,  $J = 27,5, 9,4, 7,1$  Гц, 1H), 3,18–3,06 (м, 1H), 2,93 (дт,  $J = 14,0, 8,6$  Гц, 1H), 2,74–2,57 (м, 2H), 1,65 (дт,  $J = 12,8, 6,5$  Гц, 1H), 1,50 (дк,  $J = 7,7, 5,3, 4,6$  Гц, 3H), 1,41–1,13 (м, 18H), 0,97–0,83 (м, 11H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,64 (с).

**Пример 73. Циклооктил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил)амино)пропаноат**

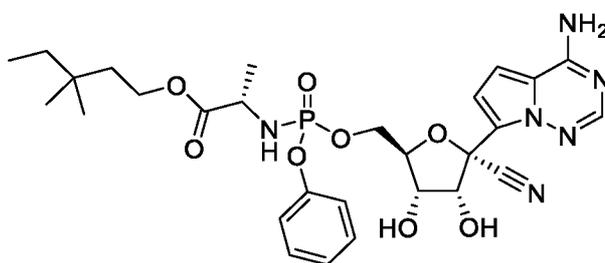


**[00483]** Это соединение получали из циклооктил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (150 мг, 0,26 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. Циклооктил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из циклооктил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2. Циклооктил L-аланинат получали из циклооктанола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. ЖХМС: МС  $m/z = 685,7$  [M+1],  $t_R = 1,04$  мин., 685,7 [M+1],  $t_R = 1,06$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,93 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,33 (ддд, *J* = 8,5, 6,8, 2,9 Гц, 2H), 7,15–6,97 (м, 3H), 5,52 (с, 1H), 4,79 (дд, *J* = 5,4, 4,4 Гц, 1H), 4,48–4,25 (м, 2H), 4,17 (тд, *J* = 5,7, 4,4 Гц, 1H), 3,85 (тдд, *J* = 14,5, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 1,82–1,44 (м, 15H), 1,34–1,23 (м, 13H).

<sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,90 (с), 2,50 (с).

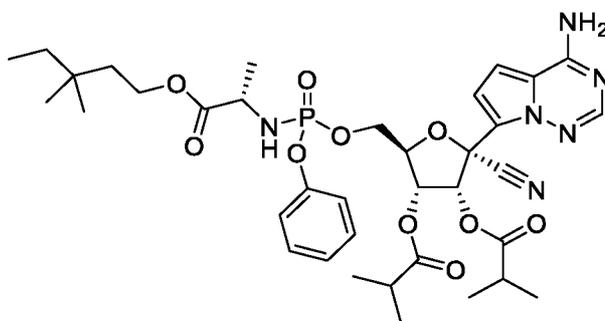
**Промежуточное соединение S4. 3,3-Диметилпентил(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси-фосфорил]амино]пропаноат**



**[00484]** Это промежуточное соединение получали из 3,3-диметилпентил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (150 мг, 0,29 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. 3,3-Диметилпентил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из 3,3-диметилпентил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2. 3,3-Диметилпентил-L-аланинат получали из 3,3-диметилпентан-1-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. ЖХМС: МС *m/z* = 617,6 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 0,90 мин., 617,6 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 0,92 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров: <sup>1</sup>H

ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,32 (к, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,25–7,13 (м, 3H), 6,97–6,87 (м, 2H), 4,81 (дд, *J* = 5,3, 4,2 Гц, 1H), 4,49–4,27 (м, 3H), 4,20 (дт, *J* = 19,1, 5,5 Гц, 1H), 4,15–4,01 (м, 2H), 3,85 (дддд, *J* = 18,6, 9,3, 7,1, 2,4 Гц, 1H), 1,49 (к, *J* = 7,9 Гц, 2H), 1,33–1,19 (м, 5H), 0,92–0,77 (м, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,71 (с).

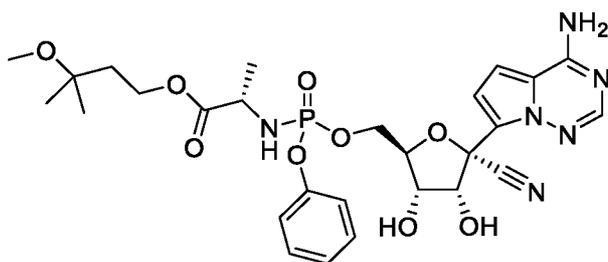
**Пример 74. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-(3,3-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-этил]амино]-феноксифосфорил]оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]2-метилпропаноат**



**[00485]** Это соединение получали из **промежуточного соединения S4** (36 мг, 0,23 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС *m/z* = 757,8 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 1,16 мин., 757,8 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 1,17 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, *J* = 16,4, 8,7, 7,1 Гц, 2H), 7,22–7,13 (м, 3H), 6,91 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 6,88–6,80 (м, 1H), 6,30 (д, *J* = 5,9 Гц, 0,5H), 6,20 (д, *J* = 5,8 Гц, 0,5H), 5,58 (ддд, *J* = 6,5, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 4,63 (дтд, *J* = 11,5, 3,7, 2,0 Гц, 1H), 4,50–4,36 (м, 2H), 4,18–4,05 (м, 2H), 3,84 (ддд, *J* = 26,5, 9,5, 7,1 Гц, 1H), 2,73–

2,58 (м, 2H), 1,51 (дт,  $J = 10,3, 7,6$  Гц, 2H), 1,37–1,18 (м, 17H), 0,85 (дд,  $J = 16,4, 6,4$  Гц, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,65 (с), 3,50 (с).

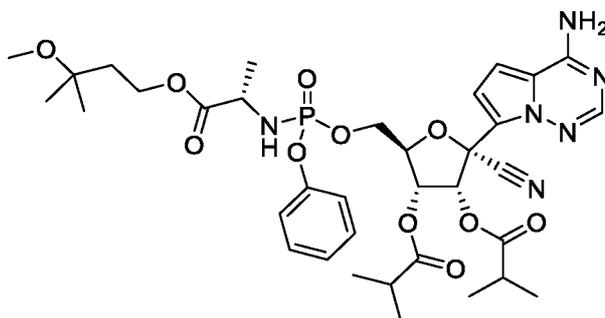
**Пример 75. (3-Метокси-3-метилбутил)(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси-фосфорил]амино]пропаноат**



**[00486]** Это соединение получали из 3-метокси-3-метилбутил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (150 мг, 0,29 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. 3-Метокси-3-метилбутил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из 3-метокси-3-метилбутил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения H2. 3-Метокси-3-метилбутил-L-аланинат получали из 3-метокси-3-метилбутан-1-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения H1. ЖХМС: МС  $m/z = 619,6$  [M+1],  $t_R = 0,77$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 7,33 (дт,  $J = 9,1, 7,0$  Гц, 2H), 7,24–7,15 (м, 3H), 6,96–6,88 (м, 2H), 4,81 (дд,  $J = 5,4, 3,5$  Гц, 1H), 4,46–4,37 (м, 2H), 4,35–4,29 (м, 1H), 4,27–4,04 (м, 4H), 3,90–3,81 (м, 1H), 3,17 (д,  $J = 2,5$  Гц, 3H), 1,79 (к,

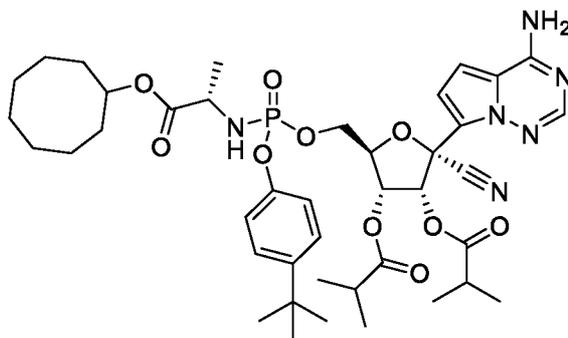
$J = 7,0$  Гц, 2H), 1,27 (ддд,  $J = 20,6, 7,1, 1,1$  Гц, 3H), 1,19–1,12 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,69 (с).

**Пример 76. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-(3-метокси-3-метил-бутоксид)-1-метил-2-оксоэтил]амино]-феноксифосфорил]оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]2-метилпропаноат**



**[00487]** Это соединение получали из **примера 75** (29 мг, 0,05 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 759,8$  [M+1],  $t_R = 1,03$  мин., 759,8 [M+1],  $t_R = 1,05$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,30 (дк,  $J = 14,1, 7,3, 6,6$  Гц, 2H), 7,22–7,07 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 6,88–6,79 (м, 1H), 6,20 (д,  $J = 5,8$  Гц, 0,5H), 5,58 (тд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 0,5H), 4,73–4,57 (м, 2H), 4,50–4,36 (м, 2H), 4,21–4,08 (м, 2H), 3,92–3,75 (м, 1H), 3,18 (д,  $J = 5,5$  Гц, 3H), 2,66 (дддд,  $J = 20,4, 15,0, 7,5, 5,1$  Гц, 2H), 1,79 (дт,  $J = 10,6, 7,3$  Гц, 2H), 1,44–0,98 (м, 20H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,54 (с).

**Пример 77. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-[[(1S)-2-(циклооктоксокси)-1-метил-2-оксоэтил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]2-метилпропаноат**

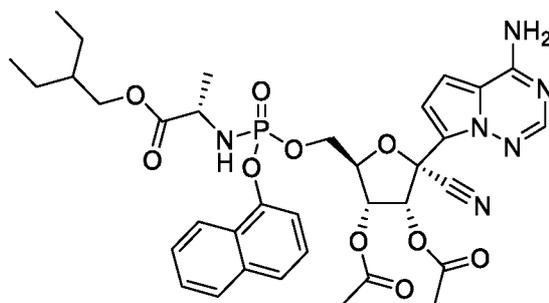


**[00488]** Это соединение получали из **примера 73** (32 мг, 0,20 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 77** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00489]** Первый элюируемый изомер, **Соединение 77а** (ЖХМС: МС  $m/z$  = 825,9 [M+1],  $t_R$  = 1,27 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кврупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,40–7,29 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,96–6,86 (м, 2H), 6,27 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J$  = 5,9, 3,7 Гц, 1H), 4,87 (к,  $J$  = 5,2, 4,7 Гц, 2H), 4,69–4,61 (м, 1H), 4,43 (кдд,  $J$  = 7,9, 5,7, 2,6 Гц, 2H), 3,76 (дк,  $J$  = 9,2, 7,1 Гц, 1H), 2,66 (дп,  $J$  = 21,2, 7,0 Гц, 2H), 2,24 (с, 1H), 1,84–1,46 (м, 14H), 1,42 (с, 3H), 1,39–1,09 (м, 23H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,77 (с).

**[00490]** Второй элюируемый изомер. **Соединение 77b**. ЖХМС: МС  $m/z = 825,9$  [M+1],  $t_R = 1,28$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,31–7,25 (м, 2H), 7,09–7,03 (м, 2H), 6,92–6,83 (м, 2H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,61 (дд,  $J = 3,8, 1,9$  Гц, 1H), 4,47–4,34 (м, 2H), 3,84 (дк,  $J = 9,8, 7,1$  Гц, 1H), 2,67 (дп,  $J = 23,2, 7,0$  Гц, 2H), 2,06 (с, 1H), 1,79–1,47 (м, 14H), 1,42 (с, 1H), 1,32–1,23 (м, 17H), 1,20 (д,  $J = 7,0$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,73 (с).

**Пример 78. 2-Этилбутил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-(1-нафтилокси)фосфорил]амино]пропаноат**

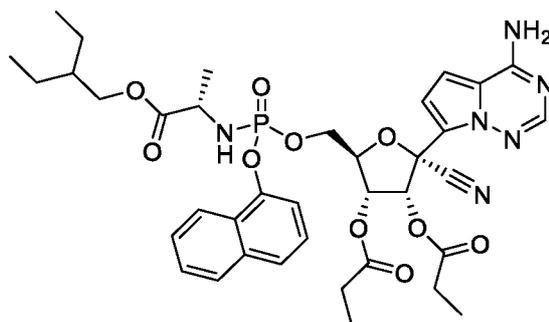


**[00491]** Это соединение получали из **промежуточного соединения S2** (12 мг, 0,12 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 78** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00492]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 78a.** ЖХМС: МС  $m/z = 737,7$   
[M+1],  $t_R = 1,02$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-  
квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм х  
2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной  
кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100%  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,17–8,08 (м,  
1H), 7,93–7,86 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,53 (тт,  $J = 7,4, 5,4$  Гц, 2H),  
7,48–7,42 (м, 1H), 7,38 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,92–6,83 (м, 2H), 6,32 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 5,60  
(дд,  $J = 6,0, 4,3$  Гц, 1H), 4,67 (д,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 4,53 (ддд,  $J = 11,5, 6,2, 3,2$  Гц, 1H), 4,46  
(дт,  $J = 11,6, 4,5$  Гц, 1H), 3,96 (дд,  $J = 10,9, 5,9$  Гц, 1H), 3,93–3,83 (м, 2H), 2,15 (д,  $J =$   
11,9 Гц, 6H), 1,42 (дт,  $J = 12,3, 6,2$  Гц, 1H), 1,33–1,23 (м, 4H), 1,18 (дд,  $J = 7,2, 1,3$  Гц, 3H),  
0,82 (тд,  $J = 7,5, 2,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,98 (с).

**[00493]** Второй элюируемый изомер. **Соединение 78b.** ЖХМС: МС  $m/z = 737,7$   
[M+1],  $t_R = 1,04$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-  
квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм х  
2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной  
кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100%  
ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  
метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (дд,  $J = 8,2, 1,1$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (д,  $J =$   
8,2 Гц, 1H), 7,55–7,38 (м, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,80–6,71 (м, 2H), 6,20 (д,  $J = 5,9$  Гц,  
1H), 5,58 (дд,  $J = 5,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,69–4,62 (м, 1H), 4,47 (кдд,  $J = 11,5, 5,9, 3,6$  Гц, 2H),  
4,07–3,91 (м, 3H), 2,15 (д,  $J = 9,1$  Гц, 6H), 1,47 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 1,37–1,25 (м, 7H), 0,86 (т,  
 $J = 7,4$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,94 (с).

**Пример 79. 2-Этилбутил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-  
f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-ди(пропаноилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метокси-  
(1-нафтилокси)фосфорил]амино]пропаноат**



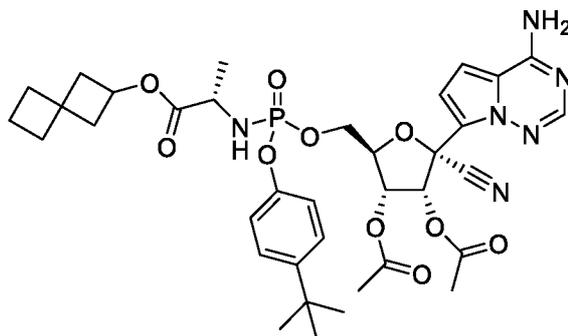
**[00494]** Это соединение получали из **промежуточного соединения S2** (12 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 79** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00495]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 79a**. ЖХМС: МС  $m/z = 765,8$   $[M+1]$ ,  $t_R = 1,11$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19–8,08 (м, 1H), 7,94–7,86 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73–7,66 (м, 1H), 7,58–7,48 (м, 2H), 7,46 (дт,  $J = 7,7, 1,3$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,88 (к,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 6,33 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 6,0, 4,1$  Гц, 1H), 4,67 (дд,  $J = 4,0, 2,2$  Гц, 1H), 4,57–4,41 (м, 2H), 3,96 (дд,  $J = 10,9, 5,9$  Гц, 1H), 3,93–3,83 (м, 2H), 2,54–2,31 (м, 4H), 1,42 (дт,  $J = 12,4, 6,2$  Гц, 1H), 1,34–1,23 (м, 4H), 1,23–1,10 (м, 9H), 0,83 (тд,  $J = 7,4, 2,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,00 (с).

**[00496]** Второй элюируемый изомер, **Соединение 79b**: ЖХМС: МС  $m/z = 765,8$   $[M+1]$ ,  $t_R = 1,13$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x

2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,56–7,39 (м, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,79–6,68 (м, 2H), 6,21 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,61 (дд,  $J = 5,9, 3,9$  Гц, 1H), 4,65 (д,  $J = 3,6$  Гц, 1H), 4,53–4,41 (м, 2H), 4,06–3,91 (м, 3H), 2,52–2,38 (м, 4H), 1,47 (дт,  $J = 12,5, 6,2$  Гц, 1H), 1,40–1,24 (м, 7H), 1,18 (дт,  $J = 12,8, 7,5$  Гц, 6H), 0,87 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,93 (с).

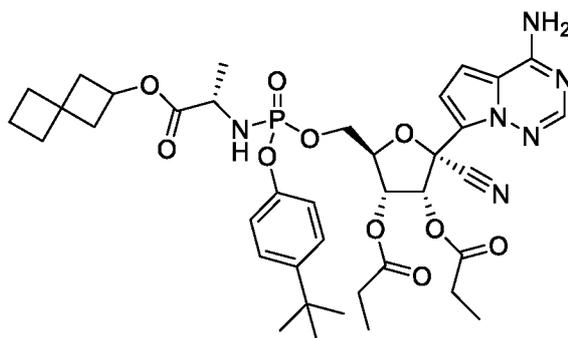
**Пример 80. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[(4-трет-бутилфенокси)-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]фосфорил]амино]пропаноат**



**[00497]** Это соединение получали из **примера 65** (12 мг, 0,12 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 753,8$  [ $M+1$ ],  $t_R = 1,12$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,33–7,25 (м, 2H), 7,11–7,02 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,19 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,54 (дд,  $J$

= 6,0, 4,3 Гц, 1H), 4,82 (п,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,62 (дд,  $J = 4,2, 1,8$  Гц, 1H), 4,47–4,31 (м, 2H), 3,88–3,79 (м, 1H), 2,45–2,35 (м, 2H), 2,16 (д,  $J = 14,0$  Гц, 6H), 2,07–1,92 (м, 6H), 1,90–1,80 (м, 2H), 1,38–1,22 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,72 (с).

**Пример 81. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-ди(пропаноилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



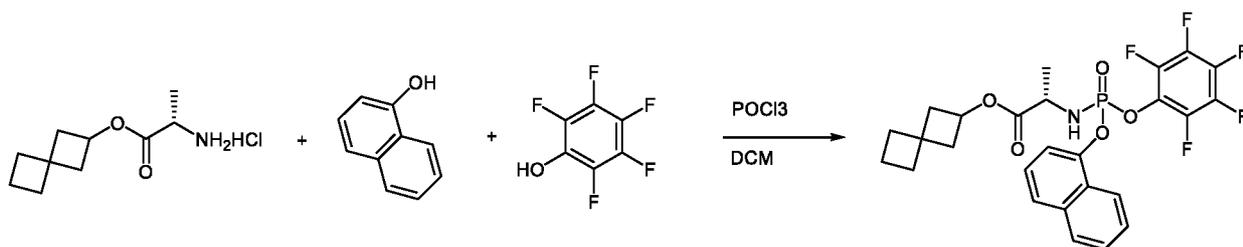
**[00498]** Это соединение получали из **примера 65** (25 мг, 0,37 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 81** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00499]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 81а**. ЖХМС: МС  $m/z = 781,8$   $[M+1]$ ,  $t_R = 1,17$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,34 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,09 (дд,  $J = 8,8, 1,3$  Гц, 2H), 6,91 (к,  $J = 4,6$  Гц, 2H), 6,29 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,77 (п,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,65 (ддд,  $J = 5,7, 4,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,48–4,36 (м, 2H), 3,75 (ддд,  $J = 10,5, 8,1, 4,6$  Гц, 1H),

2,52–2,35 (м, 6H), 2,07–1,90 (м, 6H), 1,90–1,79 (м, 2H), 1,33–1,13 (м, 18H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,70 (с).

**[00500]** Второй элюируемый изомер, **Соединение 81b**: ЖХМС: МС *m/z* = 781,8 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 1,18 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квadrupольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 1H), 7,32–7,24 (м, 2H), 7,11–7,02 (м, 2H), 6,93–6,85 (м, 2H), 6,19 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,57 (дд, *J* = 5,9, 4,1 Гц, 1H), 4,83 (п, *J* = 7,4 Гц, 2H), 4,62 (дд, *J* = 4,0, 1,9 Гц, 1H), 4,39 (дддд, *J* = 21,4, 11,5, 6,0, 3,7 Гц, 2H), 3,89–3,78 (м, 1H), 2,54–2,35 (м, 6H), 2,08–1,92 (м, 6H), 1,91–1,80 (м, 2H), 1,33–1,24 (м, 11H), 1,18 (дт, *J* = 18,7, 7,6 Гц, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,69 (с).

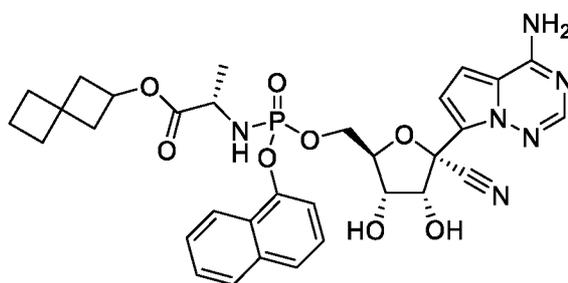
**Промежуточное соединение S5. Spiро[3.3]гептан-2-ил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00501]** Промежуточное соединение **S5** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E2, за исключением того, что вместо 4-*трет*-бутилфенола использовали 1-нафтол. ЖХМС: МС *m/z* = 556,1 [M+1], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,14–8,09 (м, 1H), 7,90–7,85 (м, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,64–7,51 (м, 3H), 7,43 (тд, *J* = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 4,87 (дп, *J* = 32,4, 7,3 Гц, 1H), 4,32–3,90

(м, 2H), 2,52–2,32 (м, 2H), 2,03–1,88 (м, 5H), 1,88–1,77 (м, 2H), 1,44 (дд, J = 7,0, 3,0 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, хлороформ-d) δ -1,14. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -153,60 (ддт, J = 38,4, 22,7, 4,8 Гц, 2F), -159,84 (дтд, J = 47,2, 21,8, 3,6 Гц, 1F), -162,53 (дтд, J = 26,8, 22,5, 4,5 Гц, 2F).

**Пример 82. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(1-нафтилокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00502]** Это соединение получали из спиро[3.3]гептан-2-ил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (**промежуточное соединение S5**) (240 мг, 0,43 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13.

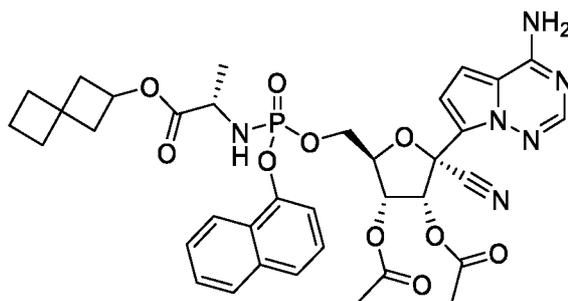
Спиро[3.3]гептан-2-ил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из спиро[3.3]гептан-2-ил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения H2. Спиро[3.3]гептан-2-ил-L-аланинат получали из спиро[3.3]гептан-2-ола и нафтален-1-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения H1. Отдельные изомеры **соединения 82** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00503]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 82a**. ЖХМС: МС  $m/z = 703,7$  [M+1],  $t_R = 0,92$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кврупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x

2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,08 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,54 (ддд, *J* = 8,2, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,50–7,42 (м, 2H), 7,38 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,91–6,84 (м, 2H), 4,71–4,65 (м, 2H), 4,48 (ддд, *J* = 11,0, 5,8, 2,5 Гц, 1H), 4,39 (ддд, *J* = 15,0, 9,5, 4,4 Гц, 2H), 4,20 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,90–3,79 (м, 1H), 2,39–2,27 (м, 2H), 2,00 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,95–1,76 (м, 6H), 1,21 (дд, *J* = 7,2, 1,3 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 4,03 (с).

**[00504]** Второй элюируемый изомер, **Соединение 82b**: ЖХМС: МС *m/z* = 703,7 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 0,94 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кврупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,14 (дд, *J* = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,91–7,84 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,57–7,48 (м, 2H), 7,46 (дт, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,36 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,90–6,80 (м, 2H), 4,80–4,70 (м, 2H), 4,48 (ддд, *J* = 11,0, 6,1, 2,8 Гц, 1H), 4,38 (ддт, *J* = 21,1, 10,5, 5,1 Гц, 2H), 4,21 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,92 (дк, *J* = 9,9, 7,1 Гц, 1H), 2,40–2,30 (м, 2H), 2,00 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,95–1,76 (м, 6H), 1,25 (дд, *J* = 7,2, 1,1 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 4,07 (с).

**Пример 83. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-(1-нафтилокси)фосфорил]амино]пропаноат**



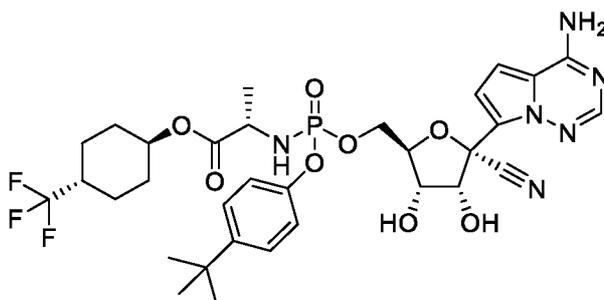
**[00505]** Это соединение получали из **соединения 82** (13 мг, 0,12 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 83** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00506]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 83a**. ЖХМС: МС  $m/z = 747,7$  [M+1],  $t_R = 1,04$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,14–8,09 (м, 1H), 7,90 (дд,  $J = 7,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74–7,67 (м, 1H), 7,54 (ддд,  $J = 7,8, 5,6, 1,6$  Гц, 2H), 7,46 (дт,  $J = 7,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,92–6,84 (м, 2H), 6,32 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,60 (дд,  $J = 6,0, 4,2$  Гц, 1H), 4,69–4,63 (м, 2H), 4,55–4,42 (м, 2H), 3,85–3,75 (м, 1H), 2,37–2,25 (м, 2H), 2,15 (д,  $J = 13,5$  Гц, 6H), 2,02–1,95 (м, 2H), 1,93–1,77 (м, 6H), 1,14 (дд,  $J = 7,1, 1,3$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,92 (с).

**[00507]** Второй элюируемый изомер, **Соединение 83b**: ЖХМС: МС  $m/z = 747,7$  [M+1],  $t_R = 1,05$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной

кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,57–7,40 (м, 3H), 7,32 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,77 (к, *J* = 4,7 Гц, 2H), 6,21 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,58 (дд, *J* = 5,9, 4,2 Гц, 1H), 4,79 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,53–4,39 (м, 2H), 3,96–3,86 (м, 1H), 2,37 (ддд, *J* = 8,9, 7,1, 3,9 Гц, 2H), 2,16 (д, *J* = 9,8 Гц, 5H), 2,05–1,97 (м, 3H), 1,97–1,81 (м, 6H), 1,24 (дд, *J* = 7,2, 1,1 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,96 (с).

**Пример 84. [4-Трифторметил]циклогексил[(2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил)амино]пропаноат**

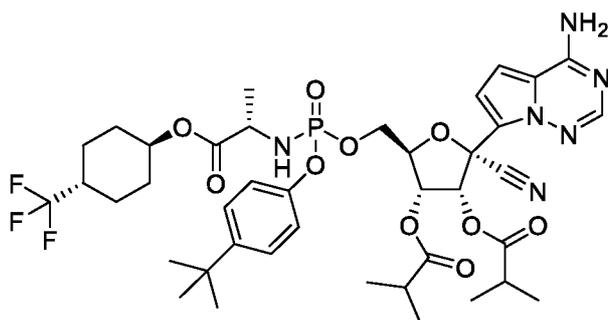


**[00508]** Это соединение получали из (1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (205 мг, 0,33 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 13. (1*r*,4*S*)-4-(Трифторметил)циклогексил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из (1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2. (1*r*,4*S*)-4-(Трифторметил)циклогексил-L-аланинат получали из (1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексан-1-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. Отдельные изомеры **соединения 84** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00509]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 84a.** ЖХМС: МС  $m/z = 725,7$  [M+1],  $t_R = 0,97$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,06 (дд,  $J = 8,7, 1,3$  Гц, 2H), 6,95 (с, 2H), 4,66–4,59 (м, 1H), 4,34–4,20 (м, 4H), 3,84–3,71 (м, 2H), 2,52 (ддд,  $J = 10,0, 7,1, 3,1$  Гц, 1H), 1,23 (дд,  $J = 7,1, 1,2$  Гц, 3H), 0,98–0,86 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,82 (с).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -75,45 (д,  $J = 8,4$  Гц).

**[00510]** Второй элюируемый изомер. **Соединение 84b.** ЖХМС: МС  $m/z = 725,7$  [M+1],  $t_R = 1,00$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,37–7,29 (м, 2H), 7,15–7,08 (м, 2H), 6,99–6,89 (м, 2H), 4,82 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,66–4,59 (м, 1H), 4,44–4,35 (м, 2H), 4,34–4,27 (м, 1H), 4,17 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 3,84 (дд,  $J = 9,6, 7,1$  Гц, 1H), 1,98 (д,  $J = 25,3$  Гц, 3H), 1,30 (д,  $J = 7,5$  Гц, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,80 (с).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -75,46 (д,  $J = 8,5$  Гц).

**Пример 85.** [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[(4-трет-бутилфенокси)-[(1S)-1-метил-2-оксо-2-[4-(трифторметил)циклогексокси]этил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат



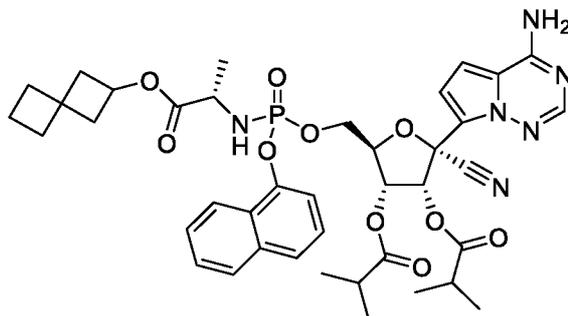
**[00511]** Это соединение получали из **соединения 84** (11 мг, 0,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 85** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00512]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 85a**. ЖХМС: МС  $m/z$  = 865,8 [M+1],  $t_R$  = 1,20 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кврупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,37–7,31 (м, 2H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,94–6,86 (м, 2H), 6,29 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 5,58 (дд,  $J$  = 5,9, 3,7 Гц, 1H), 4,68–4,58 (м, 2H), 4,42 (тт,  $J$  = 6,3, 3,0 Гц, 2H), 3,81–3,70 (м, 1H), 2,66 (дп,  $J$  = 25,9, 7,0 Гц, 2H), 2,14 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 2,05–1,90 (м, 4H), 1,48–1,35 (м, 4H), 1,32–1,23 (м, 15H), 1,19 (дд,  $J$  = 7,0, 2,2 Гц, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  3,68 (с). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  -75,46 (д,  $J$  = 8,3 Гц).

**[00513]** Второй элюируемый изомер. **Соединение 85b**. ЖХМС: МС  $m/z$  = 865,8 [M+1],  $t_R$  = 1,21 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кврупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной

кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,10–7,02 (м, 2H), 6,93–6,82 (м, 2H), 6,14 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,57 (дд, *J* = 5,9, 3,7 Гц, 1H), 4,69–4,59 (м, 2H), 4,41 (дт, *J* = 6,6, 3,7 Гц, 2H), 3,90–3,79 (м, 1H), 2,67 (дп, *J* = 27,5, 7,0 Гц, 2H), 2,18–1,92 (м, 5H), 1,47–1,18 (м, 29H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,61 (с). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ -75,46 (д, *J* = 8,4 Гц).

**Пример 86. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-1-метил-2-оксо-2-спиро[3.3]гептан-2-илокси-этил]амино]-(1-нафтилокси)фосфорил]оксиметил]-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат**



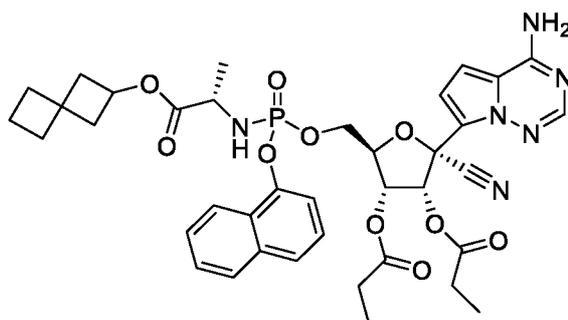
**[00514]** Это соединение получали из **соединения 82** (13 мг, 0,08 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 86** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00515]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 86а**. ЖХМС: МС *m/z* = 803,8 [M+1], *t<sub>R</sub>* = 1,17 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квadrupольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной

кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,90 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,59–7,49 (м, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,30 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 6,0, 3,7$  Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,66 (к,  $J = 7,3$  Гц, 3H), 4,55–4,42 (м, 2H), 3,81 (п,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 2,64 (дк,  $J = 23,3, 7,0$  Гц, 2H), 2,38–2,25 (м, 2H), 1,99 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,94–1,78 (м, 5H), 1,29–1,11 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,93 (с).

**[00516]** Второй элюируемый изомер, **Соединение 86b**: ЖХМС: МС  $m/z = 803,8$  [M+1],  $t_R = 1,19$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кврупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,92–7,85 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,56–7,38 (м, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,76–6,69 (м, 2H), 6,18 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,60 (дд,  $J = 5,8, 3,5$  Гц, 1H), 4,83–4,78 (м, 1H), 4,70–4,61 (м, 2H), 4,54–4,39 (м, 2H), 3,96–3,86 (м, 1H), 2,66 (дп,  $J = 19,5, 7,0$  Гц, 2H), 2,42–2,32 (м, 2H), 2,06–1,79 (м, 8H), 1,33–1,15 (м, 14H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,91 (с).

**Пример 87. Спиро[3.3]гептан-2-ил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-ди(пропаноилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метокси(1-нафтилокси)фосфорил]амино]пропаноат**



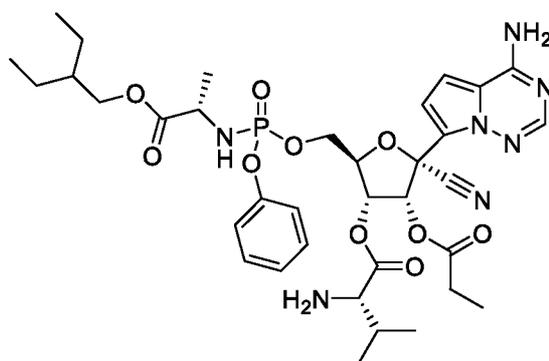
**[00517]** Это соединение получали из **соединения 82** (13 мг, 0,10 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. Отдельные изомеры **соединения 87** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00518]** Первый элюируемый изомер. **Соединение 87a**. ЖХМС: МС  $m/z = 775,8$  [M+1],  $t_R = 1,11$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,16–8,09 (м, 1H), 7,93–7,86 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,54 (ддд,  $J = 7,6, 5,5, 1,7$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,88 (к,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 6,33 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,63 (дд,  $J = 5,9, 4,0$  Гц, 1H), 4,69–4,62 (м, 2H), 4,56–4,41 (м, 2H), 3,85–3,74 (м, 1H), 2,51–2,38 (м, 4H), 2,38–2,24 (м, 2H), 1,99 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,85 (ддд,  $J = 25,8, 13,6, 7,4$  Гц, 6H), 1,33–1,10 (м, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,93 (с).

**[00519]** Второй элюируемый изомер, **Соединение 87b**: ЖХМС: МС  $m/z = 775,8$  [M+1],  $t_R = 1,13$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм x

2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,69 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,57–7,38 (м, 3H), 7,32 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,81–6,71 (м, 2H), 6,22 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,61 (дд,  $J = 5,9, 3,9$  Гц, 1H), 4,80 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 4,68–4,64 (м, 1H), 4,53–4,39 (м, 2H), 3,90 (дт,  $J = 9,9, 7,1$  Гц, 1H), 2,52–2,32 (м, 6H), 2,03 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,98–1,78 (м, 6H), 1,26–1,12 (м, 8H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,94 (с).

**Пример 88. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-[[[(1S)-2-(2-этилбутоксид)-1-метил-2-оксоэтил]амино]-феноксифосфорил]оксиметил]-4-пропаноилокси-тетрагидрофуран-3-ил](2R)-2-амино-3-метилбутаноат**

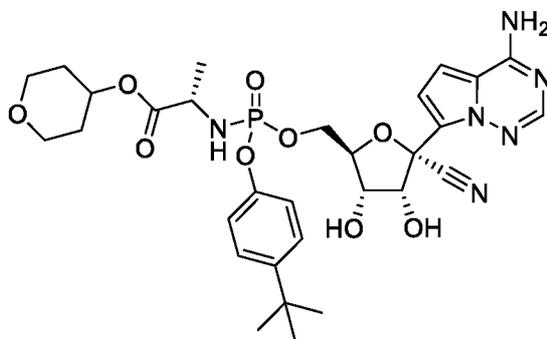


**[00520]** В высушенный в печи 2-драхмовый флакон помещали 2-этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат (полученный в соответствии с WO2016069825) с последующим добавлением ДМФ (0,1 М), 1,2 экв. L-валина, 1,1 экв. 1,3-диизопропил-карбодиимида (DIC) и 2 экв. диизопропилэтиламина при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа и добавляли 2,0 экв.

пропионового ангидрида. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

**[00521]** ЖХМС: МС  $m/z = 758,8 [M+1]$ ,  $t_R = 1,00$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,29 (дд,  $J = 8,7, 7,1$  Гц, 2H), 7,21–7,12 (м, 3H), 6,86 (к,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 6,24 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 5,8, 3,4$  Гц, 1H), 4,91–4,86 (м, 1H), 4,65 (дд,  $J = 3,7, 1,9$  Гц, 1H), 4,49–4,37 (м, 2H), 4,07 (дд,  $J = 10,9, 5,8$  Гц, 1H), 4,00–3,93 (м, 1H), 3,93–3,84 (м, 1H), 3,40 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 2,47 (к,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 2,16 (тд,  $J = 7,0, 5,3$  Гц, 1H), 1,49 (дк,  $J = 12,1, 6,1$  Гц, 1H), 1,42–1,26 (м, 7H), 1,15 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H), 1,02 (дд,  $J = 15,8, 6,9$  Гц, 5H), 0,89 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,55 (с).

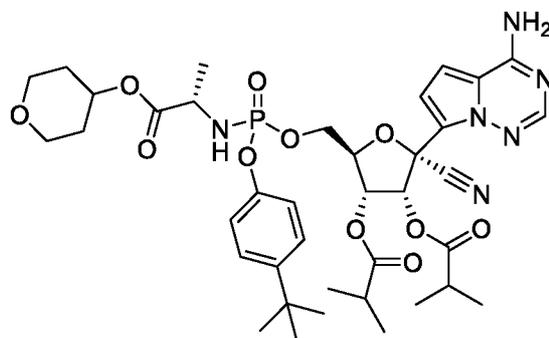
**Пример 89. Тетрагидропиран-4-ил(2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метокси-(4-трет-бутилфенокси)фосфорил]амино]пропаноат**



**[00522]** Это соединение получали из тетрагидро-2H-пиран-4-ил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланината (100 мг, 0,18 ммоль) в

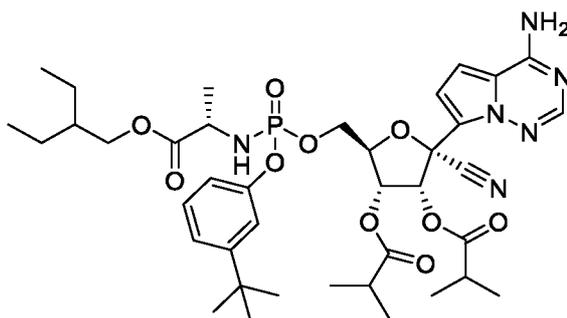
соответствии с процедурой, описанной для примера 13. Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат получали из тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-L-аланината в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Н2. Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-L-аланинат получали из тетрагидро-2Н-пиран-4-ола в соответствии с общей процедурой, описанной для промежуточного соединения Н1. ЖХМС: МС  $m/z$  = 699,7 [M+1],  $t_R$  = 0,82 мин., 699,7 [M+1],  $t_R$  = 0,84 мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J$  = 6,5 Гц, 1H), 7,36–7,27 (м, 2H), 7,16–7,09 (м, 1H), 7,09–7,03 (м, 1H), 6,99–6,90 (м, 2H), 4,81 (т,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 4,50–4,23 (м, 4H), 4,18 (тд,  $J$  = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 3,93–3,71 (м, 4H), 3,51 (дддд,  $J$  = 14,6, 11,9, 9,2, 3,2 Гц, 2H), 1,91–1,83 (м, 2H), 1,61 (ддп,  $J$  = 12,9, 8,6, 4,4 Гц, 2H), 1,33–1,24 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,82 (с).

**Пример 90. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[[4-трет-бутилфенокси)-[(1S)-1-метил-2-оксо-2-тетрагидропиран-4-илокси-этил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат**



**[00523]** Это соединение получали из **соединения 89** (12 мг, 0,08 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 799,8$  [M+1],  $t_R = 1,08$  мин., 799,8 [M+1],  $t_R = 1,10$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,38–7,25 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,89 (ддд,  $J = 15,7, 10,3, 4,7$  Гц, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,15 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 3,7$  Гц, 1H), 4,68–4,59 (м, 1H), 4,41 (тдд,  $J = 11,7, 8,0, 4,5$  Гц, 2H), 3,95–3,78 (м, 3H), 3,53 (дк,  $J = 8,6, 2,8$  Гц, 2H), 2,76–2,56 (м, 2H), 1,93–1,84 (м, 2H), 1,61 (дтк,  $J = 13,3, 8,9, 5,1, 4,3$  Гц, 2H), 1,30–1,22 (м, 11H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,67 (с).

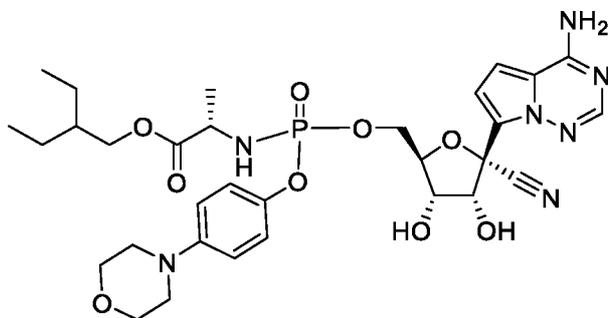
**Пример 91. [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-[[3-трет-бутилфенокси)-[(1S)-2-(2-этилбутоксид)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фосфорил]оксиметил]-5-циано-4-(2-метилпропаноилокси)тетрагидрофуран-3-ил]-2-метилпропаноат**



**[00524]** Это соединение получали из **примера 68** (10 мг, 0,02 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для примера 14. ЖХМС: МС  $m/z = 799,9$  [M+1],  $t_R = 1,23$  мин., 799,9 [M+1],  $t_R = 1,25$  мин.; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС:

одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,28–7,18 (м, 3H), 7,05–6,96 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,86 (к,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,27 (дд,  $J = 24,7, 5,9$  Гц, 1H), 5,58 (ддд,  $J = 9,3, 5,9, 3,9$  Гц, 1H), 4,64 (ддд,  $J = 16,6, 3,9, 1,9$  Гц, 1H), 4,52–4,36 (м, 2H), 4,10–3,80 (м, 3H), 2,74–2,58 (м, 2H), 1,55–1,15 (м, 29H), 0,93–0,83 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,75 (с), 3,56 (с).

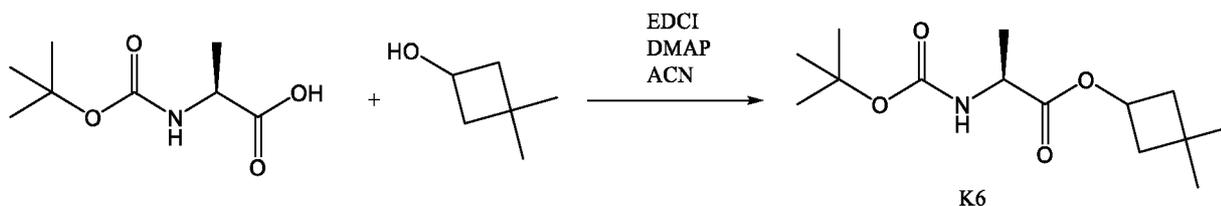
**Пример 92. 2-Этилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-морфолинофенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00525]** Пример 92 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 212, но вместо пиридин-2-ола использовали 4-морфолинофенол. Продукт получали в виде смеси изомеров. ЖХМС: МС  $m/z = 688,3$  [M+1], смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,90 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7,13–7,05 (м, 1H), 7,05–7,00 (м, 1H), 6,99–6,89 (м, 3H), 6,89–6,80 (м, 2H), 4,77 (дд,  $J = 5,5, 3,5$  Гц, 1H), 4,50–4,23 (м, 3H), 4,18 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,12–3,92 (м, 2H), 3,88–3,78 (м, 5H), 3,06 (к,  $J = 5,3$  Гц, 4H), 1,48 (ддт,  $J = 15,9,$

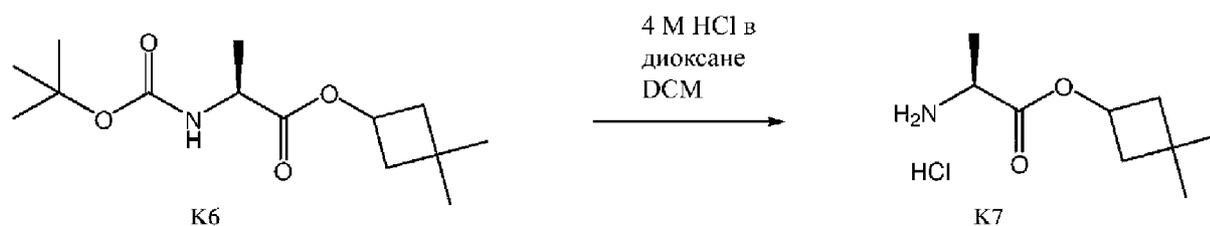
12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,42–1,21 (м, 8H), 0,88 (тд,  $J = 7,5, 4,6$  Гц, 6H); 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  4,11.

**Промежуточное соединение К6. 3,3-Диметилциклобутил(трет-бутоксикарбонил)-L-аланинат**



**[00526]** К смеси 3,3-диметилциклобутанола (1,00 г, 9,98 ммоль), Вос-L-аланина (3,04 г, 15,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) (2,44 г, 20,0 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDCI) (3,10 г, 20,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили водой и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, промывали соевым раствором и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в дихлорметане (DCM)) с получением **К6**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3)  $\delta$  5,60 (с, 1H), 4,99 (м, 1H), 4,08 (дд,  $J = 8,5, 6,4$  Гц, 1H), 2,27–2,19 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,31 (д,  $J = 7,3$  Гц, 3H), 1,16 (д,  $J = 2,6$  Гц, 6H).

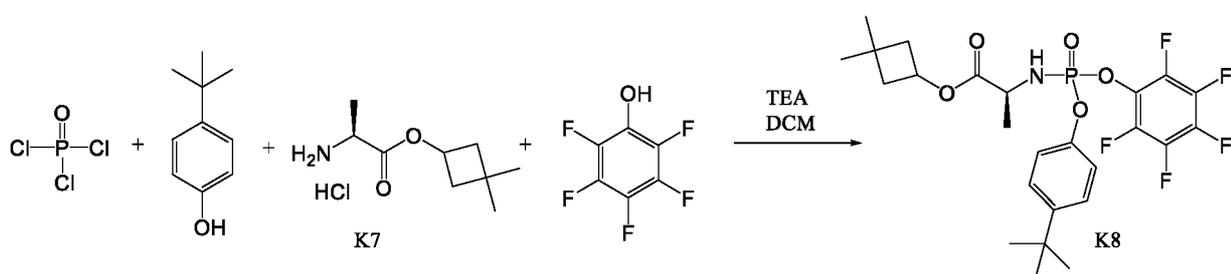
**Промежуточное соединение К7. 3,3-Диметилциклобутил-L-аланината гидрохлорид**



**[00527]** К смеси соединения **К6** (2,40 г, 8,84 ммоль) в DCM (15 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (12 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали в вакууме, несколько раз выпаривали совместно с DCM и сушили в условиях высокого вакуума в течение 15 ч с получением соединения **К7**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,79 (с, 3H), 5,12 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 2,25 (м, 2H), 1,95 (ддд,  $J = 19,5, 12,5, 7,1$  Гц, 2H), 1,73 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

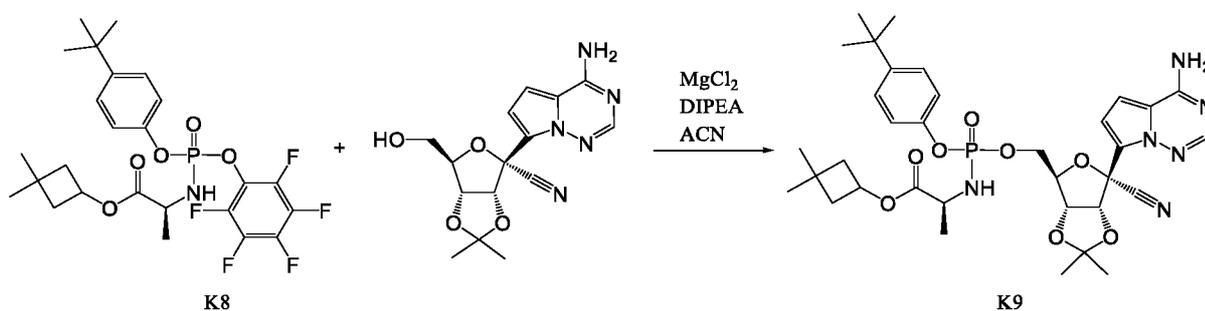
**Промежуточное соединение К8. -3,3-Диметилциклобутил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00528]** К раствору  $\text{POCl}_3$  (0,790 мл, 8,48 ммоль) в DCM (40 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли одной порцией tBuPhOH (1,27 г, 8,48 ммоль). Затем по каплям добавляли триэтиламин (TEA) (1,18 мкл, 8,48 ммоль). Реакционную смесь помещали в ледяную баню и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли одной порцией соединение **К7** (1,76г, 8,48 ммоль). Затем добавляли TEA (2,36 мл, 16,96 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин., а затем помещали в ледяную баню. К реакционной смеси добавляли пентафторфенол (1,56г, 8,48 ммоль), а затем добавляли TEA (1,18 мл, 8,48 ммоль) в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 20 мин., разбавляли DCM, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–40% EtOAc в гексане) с получением соединения **К8** (2,70 г, 58%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 7,52–7,41 (м, 2H), 7,27–7,02 (м, 2H), 4,97 (дт, *J* = 10,9, 7,2 Гц, 1H), 4,82–4,54 (м, 1H), 4,17–3,94 (м, 1H), 2,22 (м, 3H), 1,89–1,78 (м, 2H), 1,38 (ддд, *J* = 7,1, 2,0, 1,0 Гц, 4H), 1,33 (д, *J* = 0,9 Гц, 9H), 1,15 (д, *J* = 1,3 Гц, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -155,28 – -155,69 (м), -162,73 (м), -165,29 (м). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -0,29, -0,42. ЖХМС: МС *m/z* = 549,85 [M+1]; *t<sub>R</sub>* = 2,10 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% ACN при 1800 мкл/мин.

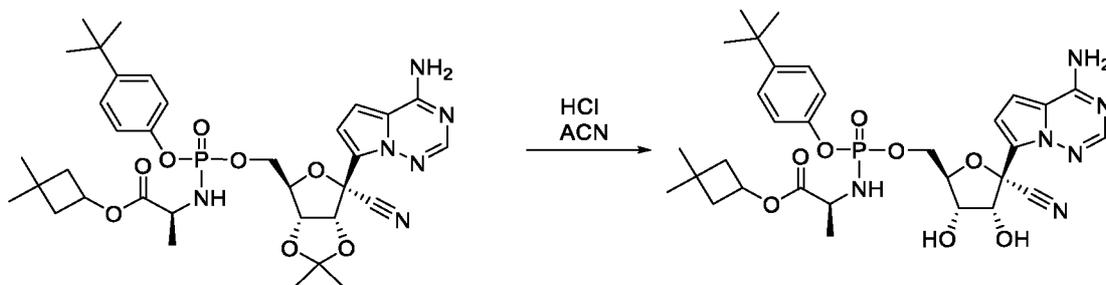
**Промежуточное соединение К9. 3,3-Диметилциклобутил((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00529]** К раствору (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (1,60 г, 4,83 ммоль) в DCM добавляли соединение К8 (2,74 г, 4,98 ммоль) и MgCl<sub>2</sub> (0,460 г, 4,83 ммоль) в ACN (5 мл) и перемешивали в течение 15 мин. при 50 °С, а затем добавляли DIPEA (2,10 мл, 12,10 ммоль). Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением соединения

К9. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,35–7,22 (м, 2H), 7,09–7,00 (м, 1H), 6,97–6,91 (м, 1,6H), 6,89 (д,  $J = 4,6$  Гц, 0,4H), 6,82 (м, 1H), 6,37 (с, 2H), 5,27 (м, 1H), 4,98–4,88 (м, 1,6H), 4,89–4,83 (м, 0,4H), 4,65–4,55 (м, 1H), 4,28–4,18 (м, 1,6H), 4,15–4,04 (м, 1,4H), 3,89–3,73 (м, 1H), 2,27–2,13 (м, 2H), 1,87–1,75 (м, 2H), 1,71 (с, 1,8H), 1,70 (с, 1,2H), 1,41 (с, 1,8H), 1,37 (с, 1,2H), 1,32–1,20 (м, 12H), 1,14 (с, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  2,96, 2,85. ЖХМС: МС  $m/z = 697,22$  [ $M+1$ ];  $t_R = 1,90, 1,93$  мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм ХВ-С18 100А, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% АСН при 1800 мкл/мин.

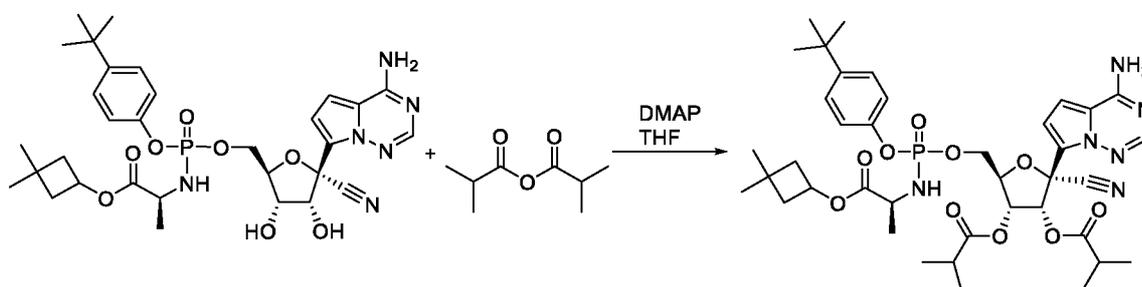
**Пример 93. 3,3-Диметилциклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00530] Промежуточное соединение К9** (1,3 г, 1,87 ммоль) растворяли в АСН (10 мл) и добавляли концентрированную НСl (2 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–30% MeOH в

DCM) с получением **примера 93**. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,95 (с, 1H), 7,34–7,25 (м, 2H), 7,07–7,00 (м, 2H), 6,88 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,45 (с, 2H), 4,92 (м, 1H), 4,80 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,64 (т,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,35–4,11 (м, 4H), 3,86 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 3,79 (м, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,22 (дд,  $J = 7,1, 1,0$  Гц, 3H), 1,13 (с, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  3,14. ЖХМС: МС  $m/z = 657,15$  [ $M+1$ ];  $t_R = 1,68$  мин.; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% ACN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ:  $t_R = 5,60$  мин.; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100A, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин. – 8,5 мин. 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

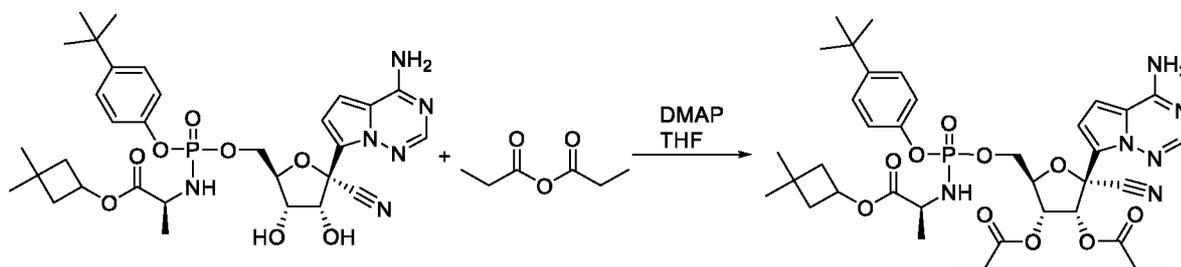
**Пример 94. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-(3,3-диметилциклобутокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00531]** К раствору **примера 93** (50 мг, 0,0761 ммоль) и изомасляного ангидрида (0,0631 мл, 0,381 ммоль) добавляли DMAP (1,38 мг, 0,0114 ммоль) при комн. темп. Через 20 мин. реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (от 0 до 100% ACN в течение

5 мин., затем 100% ACN в течение 8 мин.) с получением **примера 94**. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,95 (с, 0,6H), 7,93 (с, 0,4H), 7,39–7,26 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,86 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,44 (с, 2H), 6,15 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,4H), 6,09 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,6H), 5,52 (м, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,43–4,27 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,94–3,68 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,26–2,09 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,32–1,25 (м, 12H), 1,23 (м, 6H), 1,17 (м, 6H), 1,13 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  3,16, 2,95. ЖХМС: МС  $m/z = 797,41$  [M+1];  $t_R = 2,11$  мин.; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% ACN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ:  $t_R = 7,23$  мин. (42%), 7,28 мин. (58%); система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100A, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин. – 8,5 мин. 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

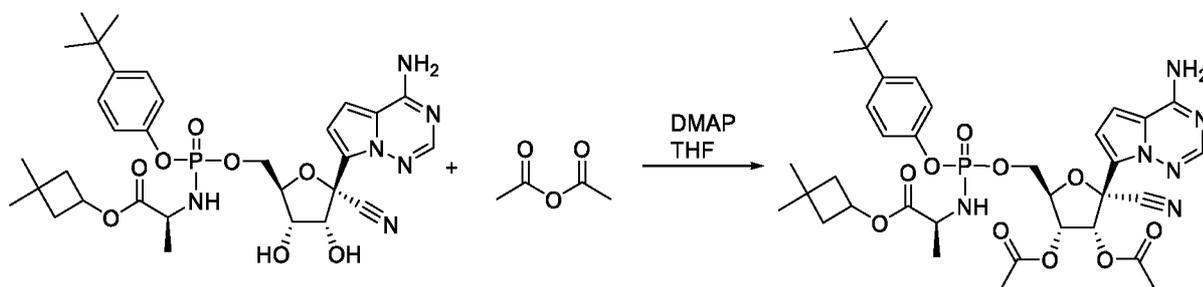
**Пример 95. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-(3,3-диметилциклобутокс)-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат)**



**[00532]** К раствору **примера 93** (50 мг, 0,0761 ммоль) и пропионового ангидрида (0,0486 мл, 0,381 ммоль) добавляли DMAP (1,41 мг, 0,0114 ммоль) при комн. темп. Через 20 мин. реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (от 0 до 100% ACN в воде в

течение 5 мин., 100% ACN в течение 8 мин.) с получением **примера 95**. Смесь изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,94 (с, 0,6H), 7,93 (с, 0,4H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,42 (с, 2H), 6,17 (д,  $J = 6,1$  Гц, 0,4H), 6,11 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,6H), 5,53 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,44–4,26 (м, 2H), 4,20 (дд,  $J = 11,6, 9,9$  Гц, 0,6H), 4,12 (дд,  $J = 11,9, 10,1$  Гц, 0,4H), 3,92–3,80 (м, 0,6H), 3,79–3,69 (м, 0,4H), 2,52–2,36 (м, 4H), 2,25–2,08 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,33–1,25 (м, 12H), 1,21–1,09 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  3,16, 2,95. ЖХМС: МС  $m/z = 769,29$  [M+1];  $t_R = 2,01$  мин., система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% ACN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ:  $t_R = 6,81$  мин. (40%), 6,86 мин. (60%); система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100A, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин. – 8,5 мин. 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

**Пример 96. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси))((S)-1-(3,3-диметилциклобутокси)-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00533]** К раствору **примера 93** (50 мг, 0,0761 ммоль) и уксусного ангидрида (0,0360 мл, 0,381 ммоль) добавляли DMAP (1,41 мг, 0,0114 ммоль) при комн. темп. Через 20 мин. реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (от 0 до 100% ACN в воде в

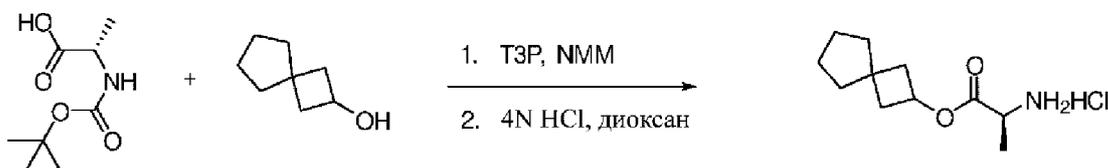
течение 5 мин., 100% АСН в течение 8 мин.) с получением **примера 96**. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,94 (с, 0,6H), 7,93 (с, 0,4H), 7,33 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,44 (с, 2H), 6,16 (д,  $J = 6,1$  Гц, 0,4H), 6,10 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,6H), 5,58–5,42 (м, 1H), 4,92 (дт,  $J = 13,3, 7,1$  Гц, 1H), 4,67–4,58 (м, 1H), 4,41–4,27 (м, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,93–3,70 (м, 1H), 2,18–2,15 (м, 2H), 2,14 (м, 3H), 2,12 (м, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,32–1,26 (м, 10,8H), 1,19–1,08 (м, 7,2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  3,18, 2,95. ЖХМС: МС  $m/z = 741,27$  [M+1];  $t_R = 1,90$  мин.; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% АСН при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ:  $t_R = 6,37$  мин. (40%), 6,42 мин. (60%); система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100A, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФА, вода с 0,1% ТФА; градиент: 0 мин. – 8,5 мин. 2–98% АСН при 1,5 мл/мин.

**[00534]** Отдельные изомеры **примера 96** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00535]** Данные по пику **1**, **пример 96a** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 741,2$  [M+1],  $t_R = 1,09$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,14–7,06 (м, 2H), 6,92 (с, 2H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J = 6,0, 4,2$  Гц, 1H), 4,91 (т,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,65 (дт,  $J = 3,7, 1,8$  Гц, 1H), 4,42 (ддд,  $J = 14,7, 5,7, 3,5$  Гц, 2H), 3,79 (дд,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,23–2,08 (м, 8H), 1,81 (дт,  $J = 13,6, 7,4$  Гц, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,20 (дд,  $J = 7,1, 1,2$  Гц, 3H), 1,12 (д,  $J = 4,1$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,67.

**[00536]** Данные по пику **2**, пример **96b** (изомер, который элюируется медленнее):  
 ЖХМС: МС  $m/z = 629,2$  [M+1],  $t_R = 1,11$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 7,13–7,03 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,19 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J = 6,0, 4,3$  Гц, 1H), 5,03–4,92 (м, 1H), 4,62 (дд,  $J = 3,8, 1,7$  Гц, 1H), 4,39 (ддд,  $J = 15,6, 6,1, 3,9$  Гц, 2H), 3,86 (дд,  $J = 9,7, 7,1$  Гц, 1H), 2,24–2,11 (м, 8H), 1,89–1,76 (м, 2H), 1,37–1,26 (м, 12H), 1,13 (д,  $J = 4,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,72.

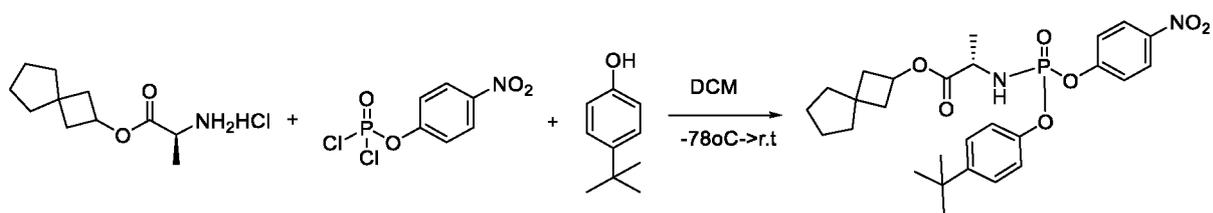
**Промежуточное соединение R1. Спиро[3.4]октан-2-ил-L-аланината гидрохлорид**



**[00537]** К перемешанному раствору кислоты (825 мг, 4,4 ммоль) и спирта (500 мг, 4 ммоль) в 50 мл сухого дихлорметана в атмосфере аргона добавляли *n*-метилморфолин (1200 мг, 12 ммоль), DMAP (100 мг, 0,08 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (3030 мг, 4,8 ммоль) при 0 °С. Затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой, дважды 10% раствором лимонной кислоты, дважды насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и один раз соевым раствором. Сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием гексанов/этилацетата в качестве элюентов с достижением до 30% этилацетат/гексаны.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  5,00 (п,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 4,25 (к,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 2,29 (ддт,  $J = 12,0, 7,4, 2,1$  Гц, 2H), 1,97 (дддд,  $J = 14,7, 12,4, 6,2, 2,5$  Гц, 2H), 1,67–1,49 (м, 8H), 1,44 (с, 9H), 1,37 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H). ЖХМС: МС  $m/z = 298,2$  [M+1].

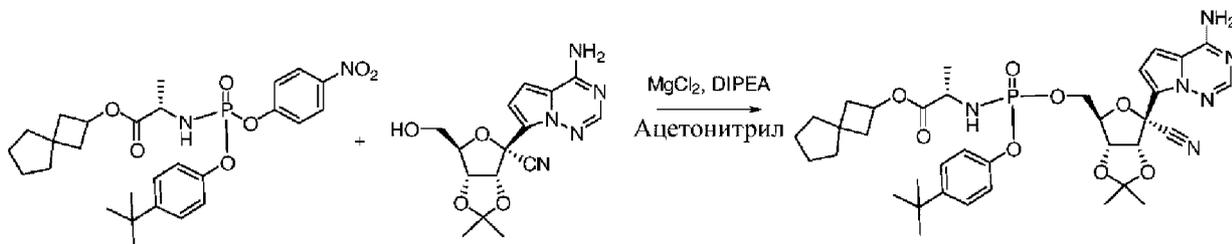
Сложный эфир растворяли в 4 н. HCl/диоксан и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители отгоняли, а остаток обрабатывали простым эфиром, фильтровали осадок, промывали простым эфиром и сушили в условиях вакуума с получением **промежуточного соединения R1**. МС  $m/z = 198,2 [M+1]$ .

**Промежуточное соединение R2. Спиро[3.4]октан-2-ил((4-(трет-бутил)фенокси)(4-нитрофенокси)фосфорил)-L-аланинат**



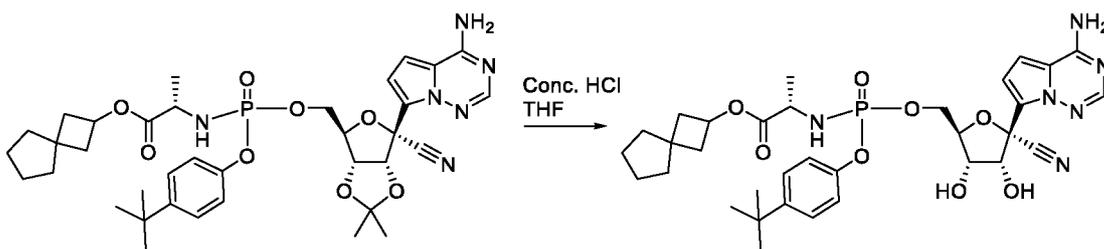
**[00538]** К раствору 4-нитрофенилдихлорфосфата (1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли амина гидрохлорид (1 экв.) и охлаждали реакционную смесь до 0 °С. К охлажденному раствору добавляли TEA (1 экв.) и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси при 0 °С добавляли фенол, затем TEA (1 экв.) и перемешивали при температуре от 0 до комнатной в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и удаляли твердые вещества фильтрацией. Фильтрат концентрировали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием гексанов/этилацетата в качестве элюентов с достижением до 30% этилацетат/гексаны.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,27–8,19 (м, 2H), 7,44–7,31 (м, 4H), 7,14 (ддт,  $J = 8,7, 7,3, 1,7$  Гц, 2H), 4,96 (пд,  $J = 7,3, 1,8$  Гц, 1H), 4,20–4,02 (м, 1H), 3,82 (т,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 2,27 (ддк,  $J = 10,6, 4,9, 1,8$  Гц, 2H), 1,91 (ддт,  $J = 9,4, 7,3, 4,7$  Гц, 2H), 1,71–1,48 (м, 8H), 1,41 (дд,  $J = 7,0, 2,3$  Гц, 3H), 1,30 (д,  $J = 0,8$  Гц, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  2,89; ЖХМС: МС  $m/z = 531,2 [M+1]$ .

**Промежуточное соединение R3. Спиро[3.4]октан-2-ил(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00539]** Промежуточное соединение R3 получали аналогично промежуточному соединению A2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A1 использовали промежуточное соединение R2 (290 мг, 0,55 ммоль). **Промежуточное соединение R3** выделяли колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали этилацетат/гексан (0–100%). ЖХМС: МС  $m/z = 723,4$  [M+1].

**Пример 97. Спиро[3.4]октан-2-ил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



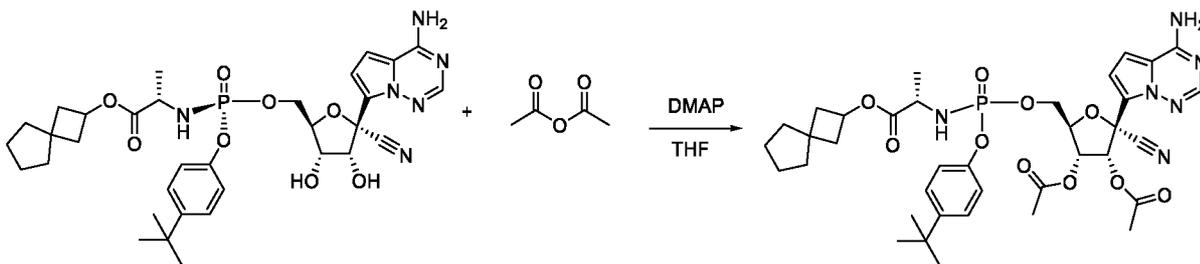
**[00540]** К раствору спиро[3,4]октан-2-ил(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (300 мг, 0,42 ммоль) в THF (5 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (0,400 мл, 4,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь

разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров 1 : 1. Материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) для разделения отдельных изомеров.

**[00541]** Первый элюент. **Пример 97a:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,11–7,01 (м, 2H), 6,99–6,88 (м, 2H), 4,80 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,53–4,26 (м, 3H), 4,18 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,93–3,74 (м, 1H), 2,32–2,18 (м, 2H), 1,94 (ддд,  $J = 12,2, 8,9, 5,5$  Гц, 2H), 1,68–1,49 (м, 8H), 1,29 (с, 9H), 1,25 (дд,  $J = 7,2, 1,2$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85; ЖХМС: МС  $m/z = 683,3$  [M+1].

**[00542]** Второй элюент. **Пример 97b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,38–7,28 (м, 2H), 7,17–7,07 (м, 2H), 7,01–6,88 (м, 2H), 4,81 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 4,29 (ддд,  $J = 10,4, 5,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,18 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 3,85 (дк,  $J = 9,8, 7,1$  Гц, 1H), 2,33–2,16 (м, 2H), 1,91 (ддд,  $J = 12,1, 7,1, 4,3$  Гц, 2H), 1,66–1,49 (м, 8H), 1,37–1,25 (м, 12H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,80; ЖХМС: МС  $m/z = 683,3$  [M+1].

**Пример 98. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси))((S)-1-оксо-1-(спиро[3.4]октан-2-илокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**

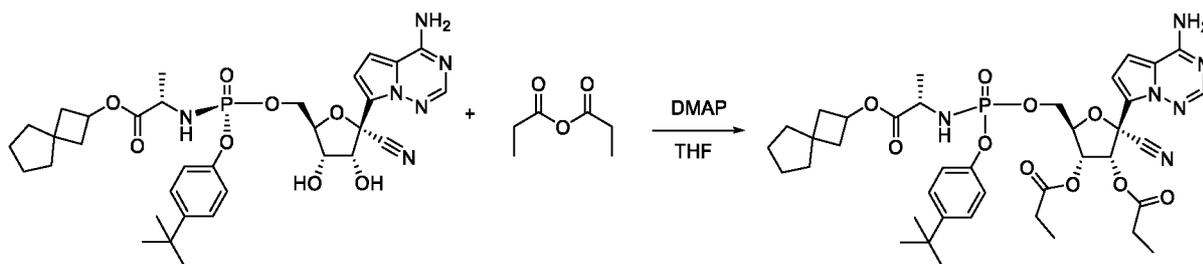


**[00543]** К смеси спиро[3.4]октан-2-ил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Материал очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00544]** Первый элюент. **Пример 98a:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,39–7,28 (м, 2H), 7,15–7,04 (м, 2H), 6,92 (с, 2H), 6,28 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,55 (дд, J = 6,0, 4,2 Гц, 1H), 4,74–4,58 (м, 1H), 4,42 (кдд, J = 11,6, 5,8, 3,6 Гц, 2H), 3,78 (дк, J = 9,3, 7,1 Гц, 1H), 2,30–2,19 (м, 2H), 2,15 (д, J = 12,5 Гц, 6H), 1,92 (ддт, J = 10,5, 6,2, 3,4 Гц, 2H), 1,65–1,50 (м, 8H), 1,31 (с, 9H), 1,19 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,72; ЖХМС: МС  $m/z$  = 767,4 [M+1].

**[00545]** Второй элюент. **Пример 98b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,35–7,26 (м, 2H), 7,14–7,03 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,19 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,62–5,47 (м, 1H), 5,01–4,89 (м, 1H), 4,62 (кд, J = 4,1, 1,7 Гц, 1H), 4,52–4,27 (м, 3H), 3,86 (дк, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 2,35–2,21 (м, 2H), 2,15 (д, J = 14,1 Гц, 6H), 2,03–1,88 (м, 3H), 1,67–1,47 (м, 8H), 1,36–1,24 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,68; ЖХМС: МС  $m/z$  = 767,4 [M+1].

**Пример 99. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-оксо-1-(спиро[3.4]октан-2-илокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**

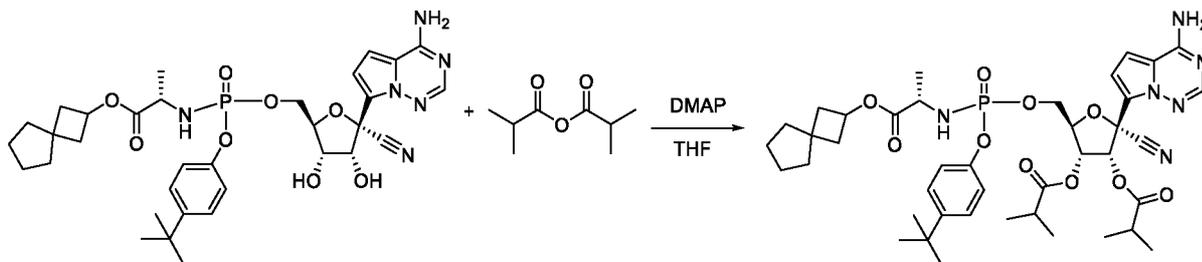


**[00546]** К смеси спиро[3.4]октан-2-ил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли пропионовый ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакционную смесь гасили несколькими каплями воды. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00547]** Первый элюент. **Пример 99а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,41–7,28 (м, 2H), 7,16–7,06 (м, 2H), 6,97–6,88 (м, 2H), 6,29 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 6,0, 4,1$  Гц, 1H), 4,65 (кд,  $J = 3,6, 2,0$  Гц, 1H), 4,42 (кдд,  $J = 11,5, 5,8, 3,6$  Гц, 2H), 3,79 (дк,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,55–2,35 (м, 4H), 2,31–2,17 (м, 2H), 1,92 (тт,  $J = 10,9, 3,7$  Гц, 2H), 1,68–1,44 (м, 9H), 1,31 (с, 10H), 1,25–1,10 (м, 10H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,73; ЖХМС: МС  $m/z = 795,4$  [M+1].

**[00548]** Второй элюент. **Пример 99б:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,35–7,25 (м, 2H), 7,13–7,02 (м, 2H), 6,97–6,85 (м, 2H), 6,19 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,94 (к,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,62 (кд,  $J = 4,0, 1,7$  Гц, 1H), 4,39 (кдд,  $J = 11,5, 6,1, 3,8$  Гц, 2H), 3,86 (дк,  $J = 9,8, 7,1$  Гц, 1H), 2,59–2,35 (м, 4H), 2,33–2,18 (м, 2H), 1,94 (дддд,  $J = 12,3, 6,1, 4,5, 1,8$  Гц, 2H), 1,70–1,46 (м, 8H), 1,36–1,25 (м, 12H), 1,18 (дт,  $J = 18,9, 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,70; ЖХМС: МС  $m/z = 795,4$  [M+1].

**Пример 100. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-оксо-1-(спиро[3.4]октан-2-илокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



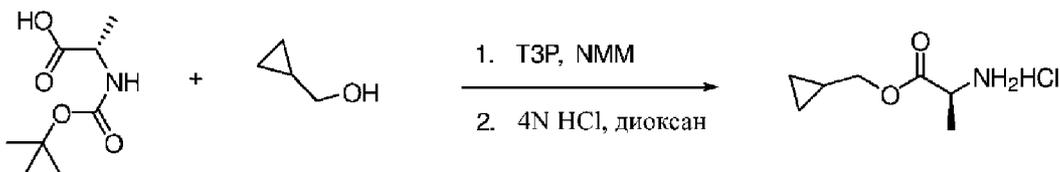
**[00549]** К смеси спиро[3.4]октан-2-ил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли изомасляный ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00550]** Первый элюент. **Пример 100а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,38–7,24 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,95–6,84 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,68–4,57 (м, 1H), 4,50–4,35 (м, 2H), 3,79 (дк,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,66 (дп,  $J = 22,8, 7,0$  Гц, 2H), 2,30–2,17 (м, 2H), 1,98–1,87 (м, 2H), 1,64–1,50 (м, 8H), 1,33–1,11 (м, 24H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,73; ЖХМС: МС  $m/z = 823,4$  [M+1].

**[00551]** Второй элюент. **Пример 100б:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,37–7,24 (м, 2H), 7,08 (ддд,  $J = 8,9, 7,8, 1,3$  Гц, 2H), 6,99–6,82 (м, 2H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,95 (к,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,61 (дд,  $J = 3,9, 1,8$  Гц,

1H), 4,51–4,30 (м, 2H), 3,87 (дт, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 2,66 (ддт, J = 24,3, 14,0, 7,0 Гц, 2H), 2,35–2,17 (м, 2H), 2,07–1,88 (м, 2H), 1,70–1,48 (м, 8H), 1,33–1,23 (м, 18H), 1,19 (д, J = 7,0 Гц, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,73; ЖХМС: МС *m/z* = 823,4 [M+1].

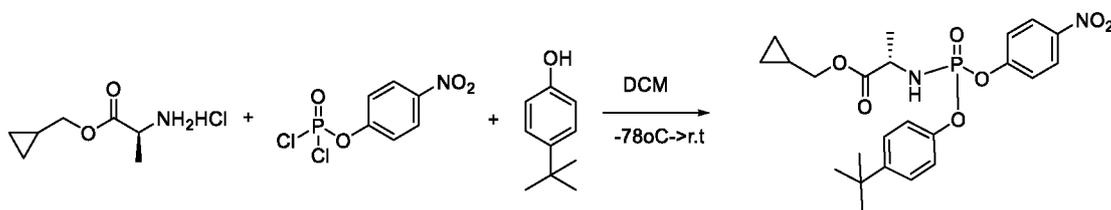
**Промежуточное соединение R4. Циклопропилметил-L-аланината гидрохлорид**



**[00552]** К перемешанному раствору кислоты (825 мг, 4,4 ммоль) и спирта (500 мг, 4 ммоль) в 50 мл сухого дихлорметана в атмосфере аргона добавляли *n*-метилморфолин (1200 мг, 12 ммоль), DMAP (100 мг, 0,08 ммоль) и циклический ангидрид трипропилфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (3030 мг, 4,8 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой, дважды 10% раствором лимонной кислоты, дважды насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и один раз солевым раствором. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием гексанов/этилацетата в качестве элюентов с достижением до 30% этилацетат/гексаны. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,00 (п, J = 7,3 Гц, 2H), 4,25 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 2,29 (ддт, J = 12,0, 7,4, 2,1 Гц, 2H), 1,97 (дддд, J = 14,7, 12,4, 6,2, 2,5 Гц, 2H), 1,67–1,49 (м, 8H), 1,44 (с, 9H), 1,37 (д, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС: МС *m/z* = 298,2 [M+1].

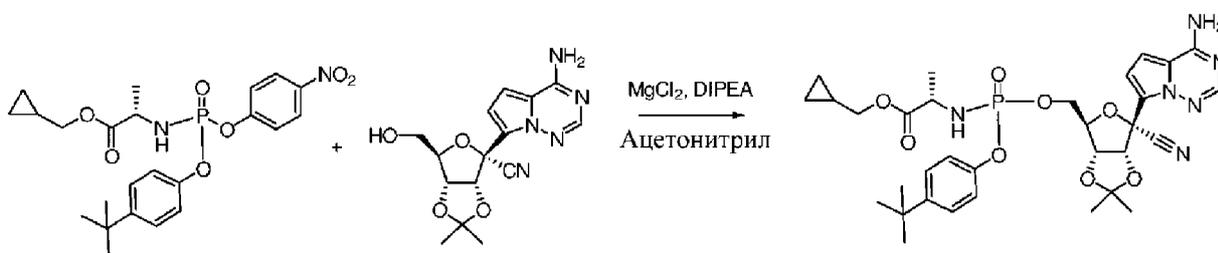
**[00553]** Сложный эфир растворяли в 4 н. HCl/диоксан и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители отгоняли, а остаток обрабатывали простым эфиром, фильтровали осадок, промывали простым эфиром и сушили в условиях вакуума с получением **промежуточного соединения R1**. МС *m/z* = 198,2 [M+1].

**Промежуточное соединение R5. Циклопропилметил((4-(трет-бутил)фенокси)(4-нитрофенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00554]** К раствору 4-нитрофенилдихлорфосфата (1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли амина гидрохлорид (1 экв.) и охлаждали реакционную смесь до 0 °С. К охлажденному раствору добавляли TEA (1 экв.) и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси при 0 °С добавляли фенол, затем TEA (1 экв.) и перемешивали при температуре от 0 до комнатной в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и удаляли твердые вещества фильтрацией. Фильтрат концентрировали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием гексанов/этилацетата в качестве элюентов с достижением до 30% этилацетат/гексаны. ЖХМС: МС  $m/z$  = 477,2[M+1].

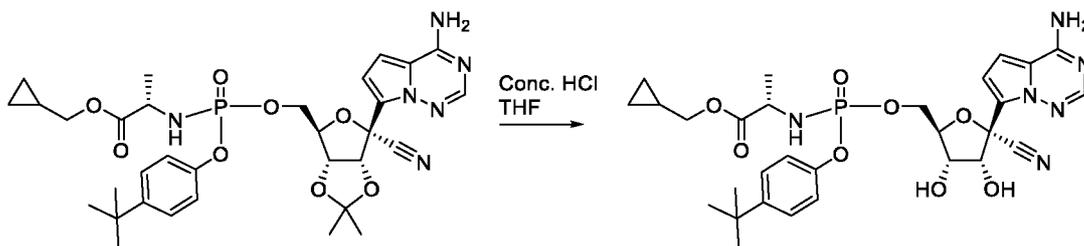
**Промежуточное соединение R6. Циклопропилметил(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00555]** Промежуточное соединение R6 получали аналогично промежуточному соединению A2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения A1

использовали промежуточное соединение R5 (180 мг, 0,4 ммоль). **Промежуточное соединение R6** выделяли колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали этилацетат/гексан (0–100%). ЖХМС: МС  $m/z = 669,3$  [M+1].

**Пример 101. Циклопропилметил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

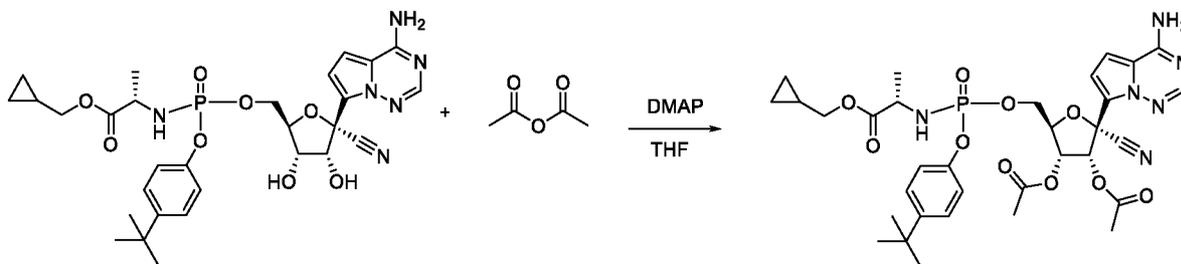


**[00556]** К раствору циклопропилметил((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (200 мг, 0,3 ммоль) в THF (5 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров 1 : 1. Небольшое количество соединения дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00557]** Первый элюент. **Пример 101а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,34–7,24 (м, 2H), 7,10–7,00 (м, 2H), 6,93 (д,  $J = 1,1$  Гц, 2H), 4,80 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,53–4,25 (м, 3H), 4,19 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,00–3,78 (м, 3H), 1,34–1,25 (м, 13H), 1,20–1,03 (м, 1H), 0,62–0,47 (м, 2H), 0,27 (дт,  $J = 6,1, 4,5$  Гц, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,91; ЖХМС: МС  $m/z = 629,20$  [M+1].

**[00558]** Второй элюент. **Пример 101b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,35–7,29 (м, 2H), 7,14–7,08 (м, 2H), 6,96 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 4,86–4,78 (м, 1H), 4,48–4,35 (м, 2H), 4,35–4,24 (м, 1H), 4,20 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,97–3,80 (м, 4H), 1,30 (с, 12H), 1,19–0,99 (м, 1H), 0,60–0,47 (м, 2H), 0,25 (дт,  $J = 5,7, 4,4$  Гц, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81; ЖХМС: МС  $m/z = 629,20$  [M+1].

**Пример 102. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(циклопропилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



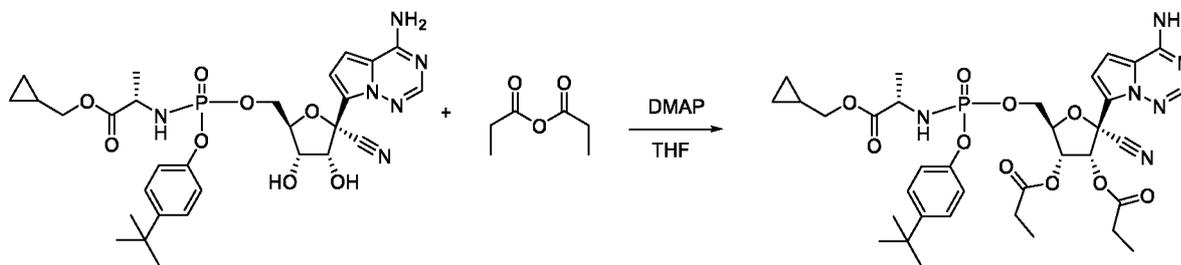
**[00559]** К смеси циклопропилметил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ

Gemini 5 мкм NX-C18 110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00560]** Первый элюент. **Пример 102а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,41–7,27 (м, 2H), 7,09 (дд,  $J = 8,8, 1,4$  Гц, 2H), 6,91 (с, 2H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J = 6,0, 4,3$  Гц, 1H), 4,64 (дт,  $J = 5,7, 2,8$  Гц, 1H), 4,50–4,33 (м, 2H), 4,00–3,71 (м, 4H), 2,15 (д,  $J = 11,4$  Гц, 7H), 1,30 (с, 11H), 1,20 (дд,  $J = 7,2, 1,2$  Гц, 3H), 1,15–0,99 (м, 1H), 0,58–0,45 (м, 2H), 0,25 (дт,  $J = 6,0, 4,4$  Гц, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,73; ЖХМС: МС  $m/z = 713,30$  [M+1].

**[00561]** Второй элюент. **Пример 102б:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 7,40–7,23 (м, 2H), 7,08 (тд,  $J = 9,4, 8,8, 1,3$  Гц, 2H), 6,91 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 6,24 (дд,  $J = 36,7, 6,0$  Гц, 1H), 5,55 (ддд,  $J = 6,1, 4,3, 2,0$  Гц, 1H), 4,70–4,57 (м, 1H), 4,40 (ддтд,  $J = 17,5, 11,5, 6,1, 3,7$  Гц, 2H), 3,99–3,75 (м, 3H), 2,15 (д,  $J = 14,2$  Гц, 6H), 1,30 (д,  $J = 7,0$  Гц, 12H), 1,10 (ддд,  $J = 7,8, 4,4, 3,0$  Гц, 1H), 0,53 (дтд,  $J = 6,8, 5,5, 3,4$  Гц, 2H), 0,26 (ддд,  $J = 6,1, 5,0, 2,7$  Гц, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,70; ЖХМС: МС  $m/z = 713,30$  [M+1].

**Пример 103. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(циклопропилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



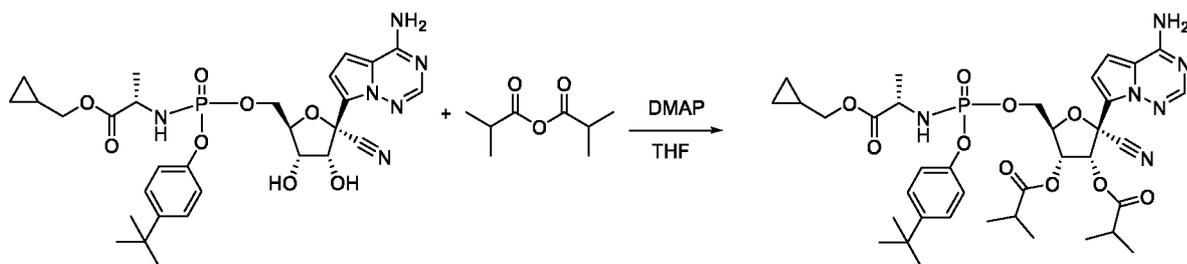
**[00562]** К смеси циклопропилметил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина

(2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли пропионовый ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00563]** Первый элюент. **Пример 103а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,35–7,23 (м, 2H), 7,14–7,02 (м, 2H), 6,97–6,85 (м, 2H), 6,19 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,57 (дд, J = 5,9, 4,1 Гц, 1H), 4,62 (кд, J = 3,9, 1,7 Гц, 1H), 4,40 (дддд, J = 17,4, 11,5, 6,1, 3,8 Гц, 2H), 4,03–3,76 (м, 3H), 2,55–2,35 (м, 4H), 1,34–1,26 (м, 12H), 1,18 (дт, J = 18,3, 7,5 Гц, 6H), 1,12–1,06 (м, 0H), 0,57–0,50 (м, 2H), 0,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,75; ЖХМС: МС  $m/z$  = 755,20 [M+1].

**[00564]** Второй элюент. **Пример 103б:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,35–7,23 (м, 2H), 7,14–7,02 (м, 2H), 6,97–6,85 (м, 2H), 6,19 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,57 (дд, J = 5,9, 4,1 Гц, 1H), 4,62 (кд, J = 3,9, 1,7 Гц, 1H), 4,40 (дддд, J = 17,4, 11,5, 6,1, 3,8 Гц, 2H), 4,03–3,76 (м, 3H), 2,55–2,35 (м, 4H), 1,34–1,26 (м, 12H), 1,18 (дт, J = 18,3, 7,5 Гц, 6H), 1,12–1,06 (м, 0H), 0,57–0,50 (м, 2H), 0,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,68; ЖХМС: МС  $m/z$  = 755,20 [M+1].

**Пример 104. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-(циклопропилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**

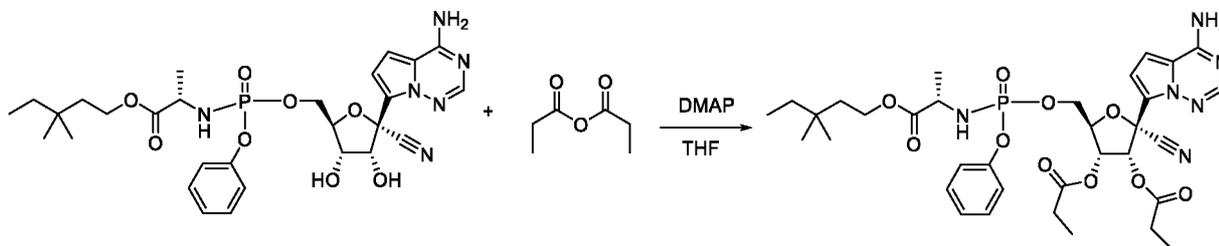


**[00565]** К смеси циклопропилметил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли изомасляный ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00566]** Первый элюент. **Пример 104а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,96–6,83 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 6,0, 3,8$  Гц, 1H), 4,68–4,56 (м, 1H), 4,43 (кдд,  $J = 11,5, 5,6, 3,5$  Гц, 2H), 4,01–3,73 (м, 4H), 2,65 (дп,  $J = 21,1, 7,0$  Гц, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,29–1,17 (м, 19H), 1,10 (ддд,  $J = 7,7, 4,7, 3,0$  Гц, 1H), 0,60–0,45 (м, 2H), 0,26 (дт,  $J = 5,9, 4,4$  Гц, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,68; ЖХМС: МС  $m/z = 769,3$  [M+1].

**[00567]** Второй элюент. **Пример 104б:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,40–7,21 (м, 2H), 7,09 (тд,  $J = 9,2, 1,3$  Гц, 2H), 6,96–6,80 (м, 2H), 6,22 (дд,  $J = 46,0, 6,0$  Гц, 1H), 5,56 (дт,  $J = 5,9, 3,6$  Гц, 1H), 4,62 (дкд,  $J = 7,5, 3,9, 2,1$  Гц, 1H), 4,40 (кдд,  $J = 11,4, 6,0, 3,8$  Гц, 2H), 4,02–3,79 (м, 3H), 2,82–2,53 (м, 2H), 1,34–1,21 (м, 19H), 1,19 (д,  $J = 7,0$  Гц, 7H), 1,10 (тд,  $J = 7,8, 3,8$  Гц, 1H), 0,63–0,46 (м, 2H), 0,38–0,19 (м, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,67; ЖХМС: МС  $m/z = 769,3$  [M+1].

**Пример 105. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-((3,3-диметилпентил)окси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



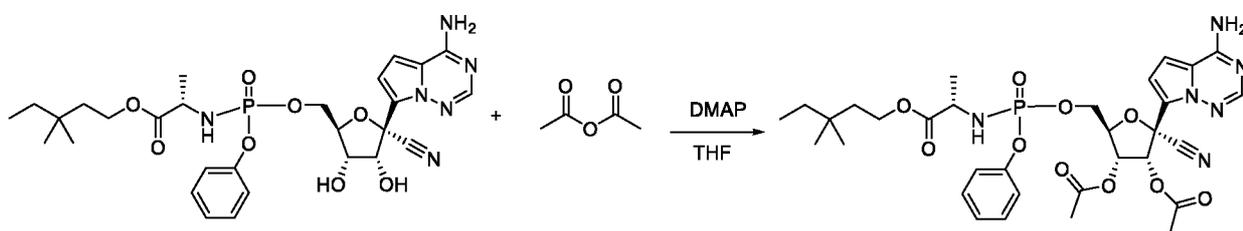
**[00568]** К смеси 3,3-диметилпентил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (**промежуточное соединение S4**) (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли изомасляный ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00569]** Первый элюент. **Пример 105a:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,96–6,83 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 6,0, 3,8$  Гц, 1H), 4,68–4,56 (м, 1H), 4,43 (кдд,  $J = 11,5, 5,6, 3,5$  Гц, 2H), 4,01–3,73 (м, 4H), 2,65 (дп,  $J = 21,1, 7,0$  Гц, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,29–1,17 (м, 19H), 1,10 (ддд,  $J = 7,7, 4,7, 3,0$  Гц, 1H), 0,60–0,45 (м, 2H), 0,26 (дт,  $J = 5,9, 4,4$  Гц, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,66; ЖХМС: МС  $m/z = 729,30$  [M+1].

**[00570]** Второй элюент. **Пример 105b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,28 (дд,  $J = 8,8, 7,1$  Гц, 2H), 7,23–7,09 (м, 3H), 6,91–6,79 (м, 2H), 6,22 (д,  $J = 5,9$  Гц,

1H), 5,58 (дд, J = 5,8, 4,0 Гц, 1H), 4,69–4,57 (м, 1H), 4,53–4,31 (м, 2H), 4,12 (кт, J = 10,8, 7,5 Гц, 2H), 3,87 (дк, J = 9,9, 7,2 Гц, 1H), 2,55–2,33 (м, 5H), 1,51 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,37–1,09 (м, 13H), 0,93–0,78 (м, 10H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,53; ЖХМС: МС *m/z* = 729,30 [M+1].

**Пример 106. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-((3,3-диметилпентил)окси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



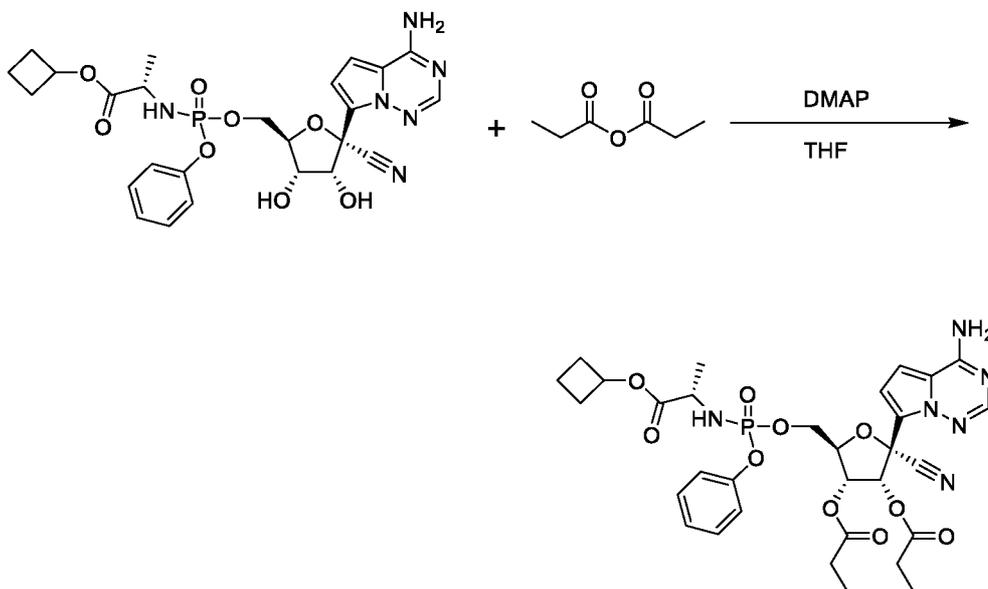
**[00571]** К смеси 3,3-диметилпентила((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (**промежуточное соединение S4**) (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию смесь гасили несколькими каплями воды. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде отдельных изомеров.

**[00572]** Первый элюент. **Пример 106а:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,86 (с, 1H), 7,39–7,27 (м, 2H), 7,24–7,14 (м, 3H), 6,97–6,87 (м, 2H), 6,30 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,57 (дд, J = 6,0, 4,3 Гц, 1H), 4,65 (кд, J = 3,5, 1,9 Гц, 1H), 4,54–4,32 (м, 2H), 4,16–4,01 (м, 2H), 3,80 (дк, J = 9,2, 7,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 12,2 Гц, 6H), 1,55–1,43 (м, 2H), 1,24 (к, J = 7,5 Гц,

2H), 1,19 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 3H), 0,86 (с, 6H), 0,82 (т, J = 7,5 Гц, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,64; ЖХМС: МС *m/z* = 701,30 [M+1].

**[00573]** Второй элюент. **Пример 106b:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,37–7,22 (м, 2H), 7,24–7,10 (м, 3H), 6,86 (с, 2H), 6,20 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,55 (дд, J = 5,9, 4,3 Гц, 1H), 4,63 (кд, J = 4,0, 1,7 Гц, 1H), 4,40 (кдд, J = 11,5, 6,0, 3,9 Гц, 2H), 4,21–4,01 (м, 2H), 3,87 (дк, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 2,24–2,08 (м, 6H), 1,51 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,34–1,18 (м, 6H), 0,88 (с, 6H), 0,87–0,80 (м, 4H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,54; ЖХМС: МС *m/z* = 701,30 [M+1].

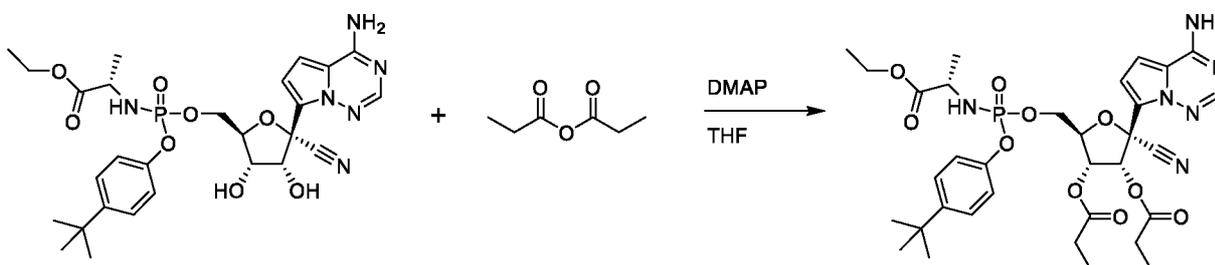
**Пример 107. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



**[00574]** К смеси циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (15 мг, 0,022 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,7 мг, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли пропионовый ангидрид (7 мг, 0,044 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин. реакцию

смесь гасили несколькими каплями воды. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил) с получением продукта в виде смеси изомеров. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,87 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,37–7,26 (м, 2H), 7,23–7,14 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,89–6,83 (м, 1H), 6,32 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,23 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,62–5,57 (м, 1H), 4,92–4,86 (м, 1H), 4,69–4,59 (м, 1H), 4,51–4,33 (м, 2H), 3,91–3,72 (м, 1H), 2,55–2,39 (м, 4H), 2,35–2,24 (м, 2H), 2,10–1,97 (м, 2H), 1,85–1,73 (м, 1H), 1,71–1,59 (м, 1H), 1,23–1,13 (м, 9H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 3,76, 3,48 (м). ЖХМС: МС m/z = 685,7, 685,7 [M+1], t<sub>R</sub> = 0,97, 0,98 мин.

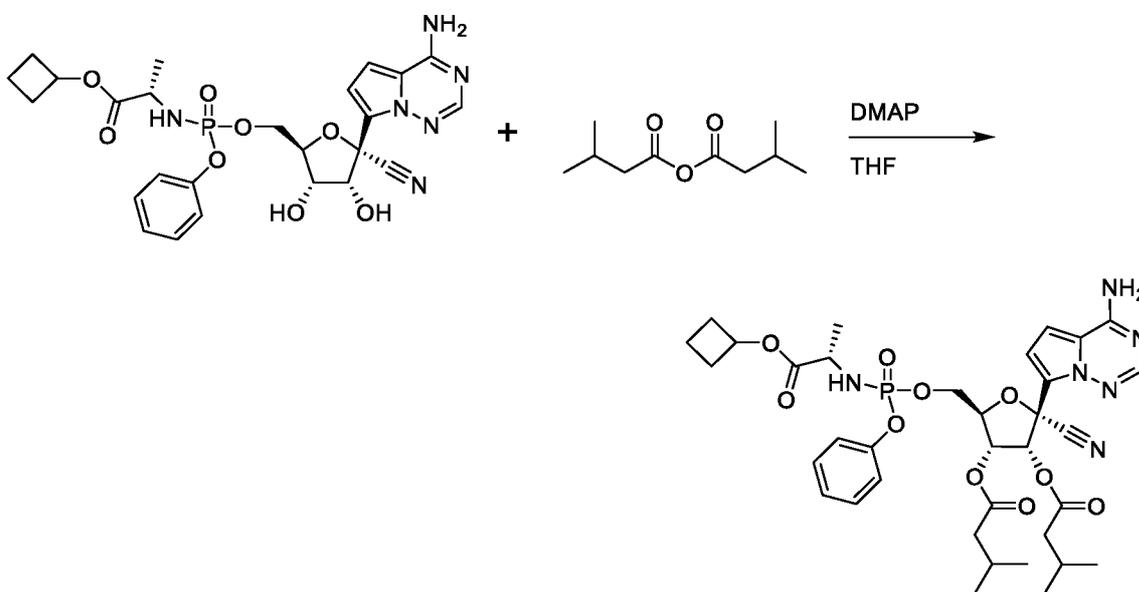
**Пример 108. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-этокси)-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



**[00575]** Пример 108 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)-5-циано-3,4дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил-L-аланината использовали этил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,38–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,95–6,88 (м, 2H), 6,29 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 6,19 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,61–5,56 (м, 1H), 4,68–4,60 (м, 1H), 4,49–4,34 (м,

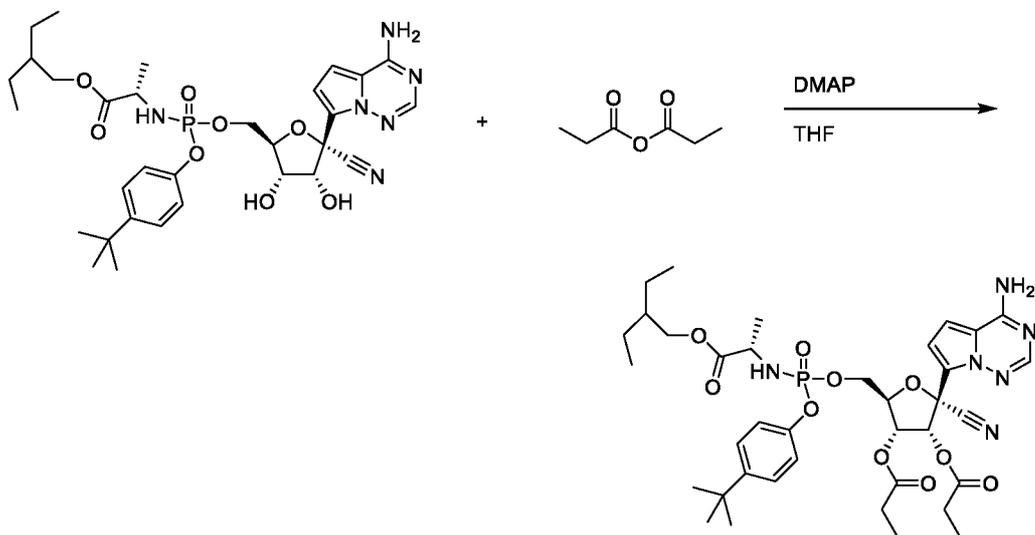
2H), 4,17–4,04 (м, 2H), 3,92–3,83 (м, 0,5H), 3,81–3,72 (м, 0,5H), 2,52–2,38 (м, 4H), 1,34–1,12 (м, 21H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,86–3,58 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 715,8$ , 715,8 [M+1],  $tR = 1,04, 1,05$  мин.

**Пример 109. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(3-метилпропаноат)**



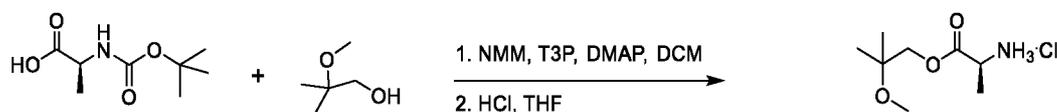
**[00576]** Пример 109 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо пропионового ангидрида использовали 3-метилбутановый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,26 (м, 2H), 7,22–7,15 (м, 3H), 6,93–6,90 (м, 1H), 6,88–6,84 (м, 1H), 6,37 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,62–5,56 (м, 1H), 4,92–4,88 (м, 1H), 4,66–4,58 (м, 1H), 4,51–4,34 (м, 2H), 3,90–3,74 (м, 1H), 2,36–1,97 (м, 10H), 1,84–1,73 (м, 1H), 1,70–1,58 (м, 1H), 1,31–1,27 (м, 1,5H), 1,21–1,17 (м, 1,5H), 1,05–0,99 (м, 6H), 0,97–0,92 (м, 6H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,74–3,45 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 741,8$ , 741,8 [M+1],  $tR = 1,11, 1,12$  мин.

**Пример 110. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-(2-этилбутоксидипропионил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



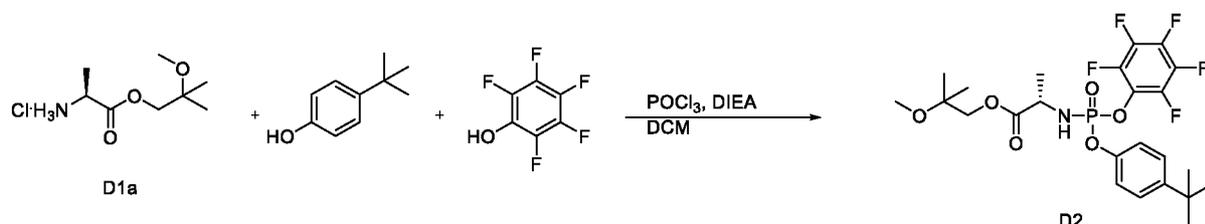
[00577] Пример 110 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил-L-аланината использовали 2-этилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил-L-аланинат. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,33 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,94–6,87 (м, 2H), 6,29 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,18 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,61–5,55 (м, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 4,11–3,78 (м, 3H), 2,52–2,39 (м, 4H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,41–1,27 (м, 15H), 1,23–1,13 (м, 7H), 0,93–0,86 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,81–3,55 (м). ЖХМС: МС m/z = 771,7, 771,7 [M+1], tR = 1,18, 1,20 мин.

**Промежуточное соединение D1a. 2-Метокси-2-метилпропил(трет-бутоксикарбонил)-L-аланинат гидрохлорид**



**[00578]** К раствору (трет-бутоксикарбонил)-L-аланина (2,54 г, 24,0 ммоль) и 2-метил, 2-метокси-1-пропанола (2,24 г, 22 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли N-метилморфолин (NMM) (7,19 мл, 65,4 ммоль). Через 10 минут добавляли DMAP (53 мг, 0,44 ммоль) и ТЗР (15,6 мл, 26 ммоль, 50% в EtOAc). Смеси давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (30 мл), 10%-м водным раствором лимонной кислоты (2 x 30 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем соевым раствором. Органические слои помещали на 40 г силикагеля и промывали смесью дихлорметан : этилацетат 3 : 1. Остаток помещали в смесь 4 : 1 THF : конц. HCl. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали с получением промежуточного соединения D1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (с, 3H), 4,17–4,07 (м, 2H), 4,00 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 1,44 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,16–1,10 (м, 6H).

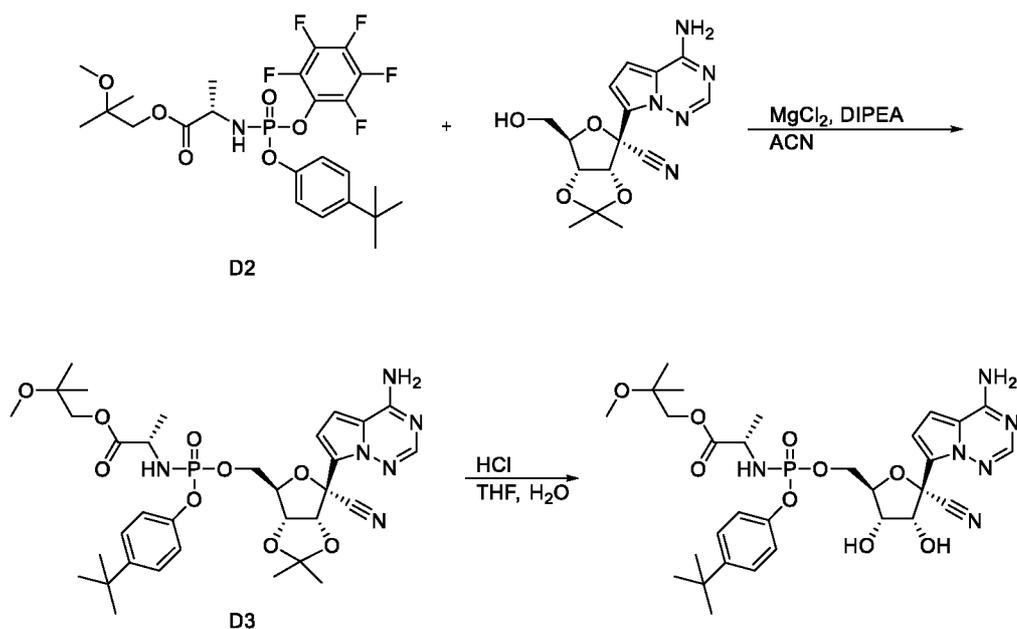
**Промежуточное соединение D2. 2-Метокси-2-метилпропил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00579]** К раствору оксихлорида фосфора (V) (5,00 г, 32,6 ммоль) в дихлорметане (80 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-трет-бутилфенол (4,90г, 32,6 ммоль) при -78 °С.

В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,68 мл, 32,6 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до 0 °С. Через 15 минут реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Добавляли **D1a** (6,84г, 32,6 ммоль). В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (11,4 мл, 65,2 ммоль). Через 30 минут добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (6,0 г, 32,6 ммоль). В течение 5 минут медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,68 мл, 32,6 ммоль). Через 15 минут реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой (5 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20% этилацетата в гексанах) с получением промежуточного соединения **D2**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,44–7,38 (м, 2H), 7,20–7,11 (м, 2H), 6,97–6,87 (м, 1H), 4,06–3,87 (м, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,36–1,29 (м, 3H), 1,30–1,24 (м, 9H), 1,09 (с, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -153,99 – -154,53 (м, 2F), -160,66 – -161,08 (м, 1F), -163,49 – -163,83 (м, 2F). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 0,85–0,45 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 554,7 [M+1], *t*R = 1,21 мин.

**Пример 111. 2-Метокси-2-метилпропил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-трет-бутил)(феноксифосфорил)-L-аланинат**

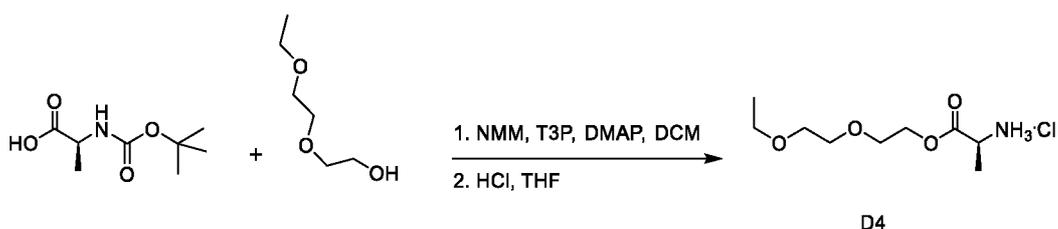


**[00580]** К суспензии соединения D2 (0,366 г, 0,664 ммоль), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (полученного в соответствии с WO2017049060, 0,200 г, 0,604 ммоль) и хлорида магния (0,058 г, 0,604 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) в атмосфере аргона добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,263 мл, 1,51 ммоль) при 0 °С. Через 10 мин. реакцию смесь нагревали до 50 °С. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения D3 (ЖХМС: МС  $m/z$  = 701,8 и 701,8 [M+1],  $t_R$  = 1,01 и 1,03 мин.; Система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; Система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124В; колонка: Kinetix 2,6 мкм, С18, 100А, 50 мм x 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин. 10–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин. 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин. 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин.). Промежуточное соединение D3 помещали в тетрагидрофуран (2 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (11,7 М, 0,400 мл, 4,66 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли

этилацетатом и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

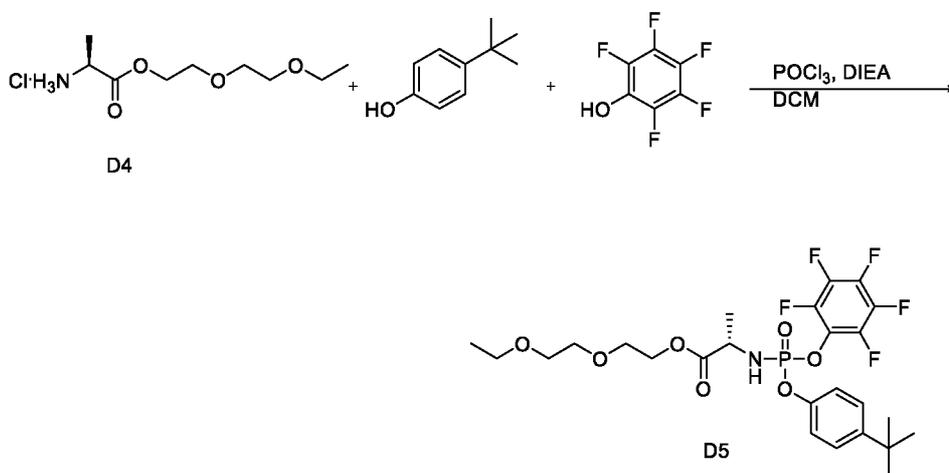
Слои разделяли и органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (0–100% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке соединения. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,35–7,28 (м, 2H), 7,13–7,09 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,98–6,91 (м, 2H), 4,82–4,78 (м, 1H), 4,48–4,27 (м, 3H), 4,21–4,14 (м, 1H), 4,07–4,03 (м, 1H), 4,01–3,89 (м, 2H), 3,22–3,19 (м, 3H), 1,35–1,26 (м, 12H), 1,19–1,15 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81–3,59 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 661,9, 661,9 [M+1],  $t_R$  = 0,87, 0,88 мин.

#### Промежуточное соединение D4. 2-(2-Этоксизтокси)этил-L-аланината гидрохлорид



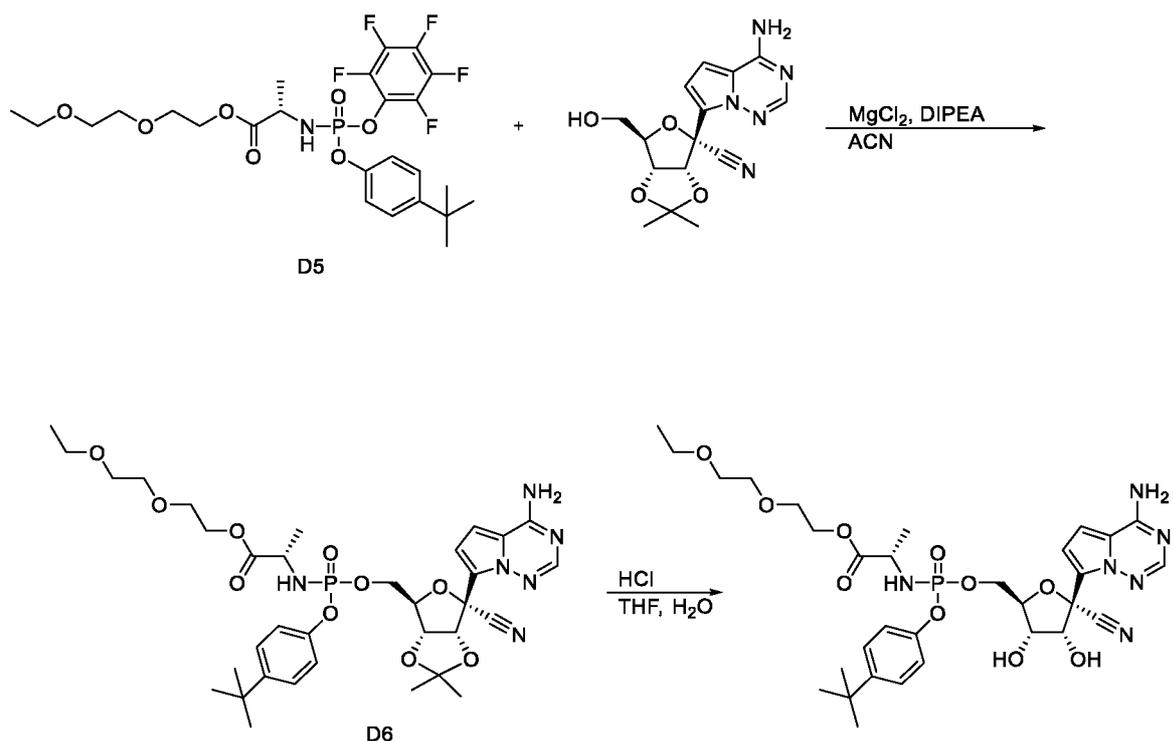
[00581] Промежуточное соединение D4 получали аналогично промежуточному соединению D1, за исключением того, что вместо 2-метил, 2-метоксипропанола использовали 2-(2-этоксизтокси)этиловый спирт.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,66 (с, 3H), 4,36–4,28 (м, 1H), 4,27–4,20 (м, 1H), 4,10–4,00 (м, 1H), 3,65 (т,  $J$  = 4,7 Гц, 2H), 3,56–3,52 (м, 2H), 3,49–3,39 (м, 4H), 1,43 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 3H), 1,10 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение D5. 2-(2-Этоксиэтокси)этил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



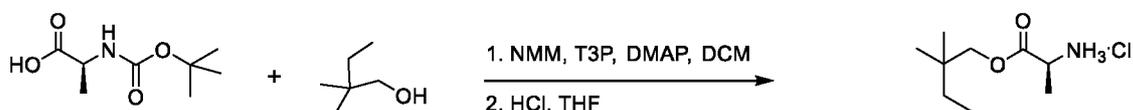
**[00582]** Промежуточное соединение D5 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали промежуточное соединение D4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45–7,40 (м, 2H), 7,21–7,10 (м, 2H), 6,96–6,86 (м, 1H), 4,22–4,08 (м, 2H), 4,05–3,93 (м, 1H), 3,60–3,56 (м, 2H), 3,52–3,48 (м, 2H), 3,46–3,36 (м, 4H), 1,32–1,29 (м, 3H), 1,28–1,25 (м, 9H), 1,08 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 2,72 – -4,57 (м). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -154,10 – -154,35 (м, 2F), -160,70 – -161,09 (м, 1F), -163,50 – -163,90 (м, 2F). ЖХМС: МС *m/z* = 584,4 [M+1], *tR* = 1,19 мин.

**Пример 112. 2-(2-Этоксиэтокси)этил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрохитетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00583]** Соединение 112 получали аналогично соединению 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D5. Промежуточное соединение D6. 2-(2-Этоксизэтокси)этил(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(4-трет-бутил)феноксифосфорил)-L-аланинат. ЖХМС: МС  $m/z$  = 731,4,8, 731,4 [M+1],  $t_R$  = 0,98, 1,00 мин. **Соединение 112.** Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,88 (с, 0,5H), 7,35–7,29 (м, 2H), 7,14–7,05 (м, 2H), 6,99–6,90 (м, 2H), 4,84–4,78 (м, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,47–4,15 (м, 5H), 3,92–3,81 (м, 1H), 3,71–3,47 (м, 8H), 1,33–1,22 (м, 12H), 1,20–1,15 (м, 3H).  $^31\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,97–3,59 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 691,8, 691,8 [M+1],  $t_R$  = 0,85, 0,86 мин.

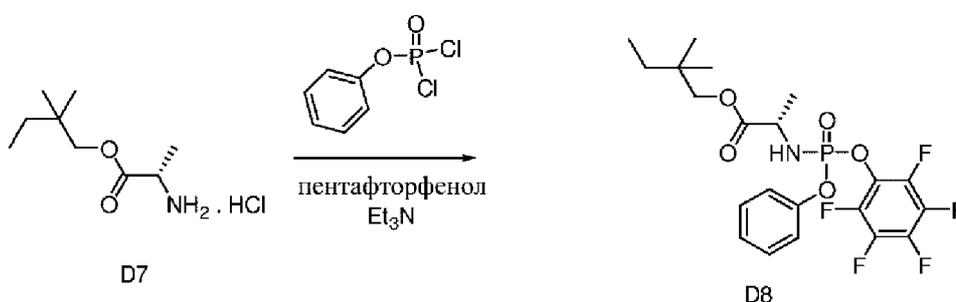
#### Промежуточное соединение D7. 2,2-Диметилбутил-L-аланината гидрохлорид



**[00584]** Промежуточное соединение D7 получали аналогично промежуточному соединению D1, за исключением того, что вместо 2-метил, 2-метокси-1-пропанола использовали 2,2-диметилбутанол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,51 (с, 3H), 4,12 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,96 (д,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 3,83 (д,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 1,44 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,29 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 0,88 (с, 6H), 0,81 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

### Промежуточное соединение D8. 2,2-

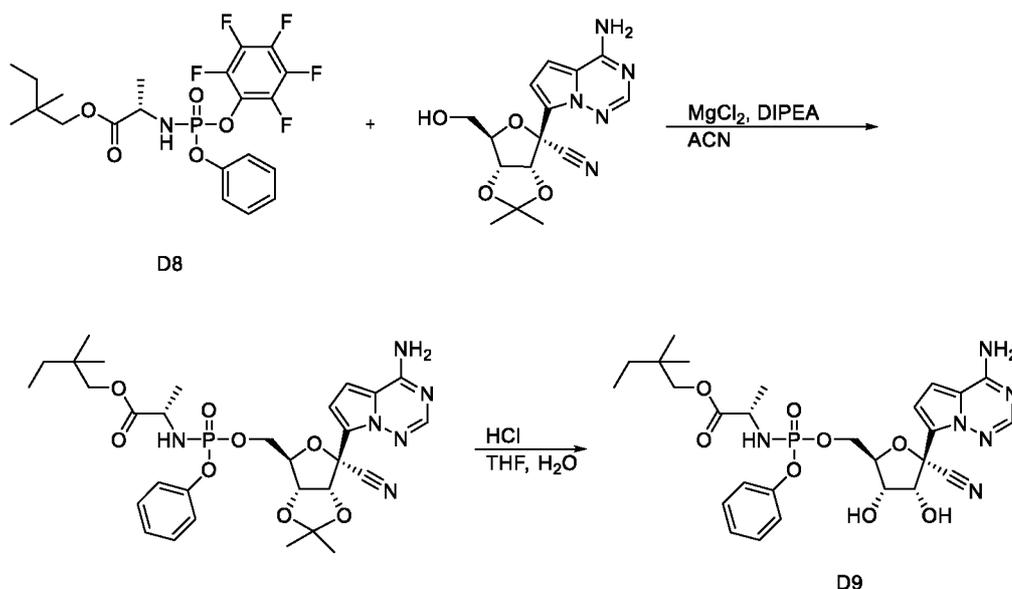
### Диметилбутил((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



**[00585]** Промежуточное соединение D7 (18,3 г, 59,93 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) с последующим добавлением фенилдихлорфосфата (9,81 мл, 65,92 ммоль), а затем добавляли триэтиламин (18,28 мл, 131,84 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, затем последовательно добавляли пентафторфенол (11,03 г, 59,93 ммоль) и триэтиламин (10,80 мл, 78,05 ммоль) и давали полученной смеси нагреться до комнатной температуры. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до 0 °С и фильтровали твердые вещества, фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали через слой силикагеля толщиной 3 см, который промывали смесью 1 : 1 этилацетата и дихлорметана (100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–20%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением

указанного в заголовке **промежуточного соединения D8**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,45–7,40 (м, 2H), 7,28–7,20 (м, 3H), 6,98–6,90 (м, 1H), 4,08–3,98 (м, 1H), 3,84–3,72 (м, 2H), 1,35–1,29 (м, 3H), 1,28–1,21 (м, 2H), 0,83 (с, 6H), 0,76 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,65 – 0,34 (м).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -154,02 – -154,46 (м, 2F), -160,59 – -160,88 (м, 1F), -163,39 – -163,85 (м, 2F). ЖХМС: МС  $m/z = 496,6$  [M+1],  $t_R = 1,22$  мин.

**Промежуточное соединение D9. 2,2-Диметилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

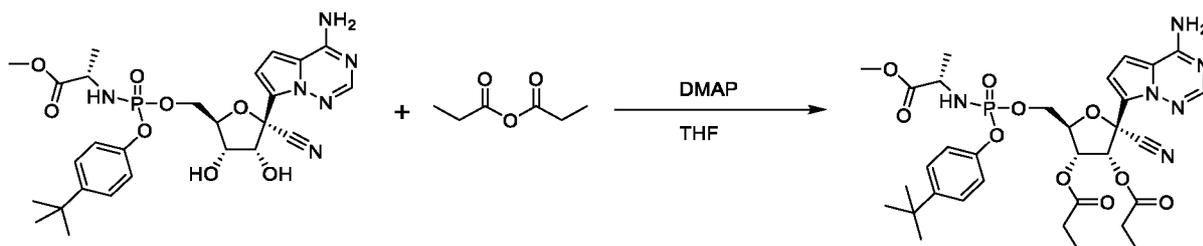


**[00586]** Промежуточное соединение D9 получали аналогично соединению 130, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D8. Промежуточное соединение D9. ЖХМС: МС  $m/z = 643,4$ , 643,4 [M+1],  $t_R = 1,00, 1,02$  мин. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,23–7,14 (м, 3H), 6,95–6,89 (м, 2H), 4,82–4,79 (м, 1H), 4,48–4,27 (м, 3H), 4,23–4,16 (м, 1H), 3,98–3,84 (м, 2H), 3,81–3,70 (м, 1H),

1,36–1,25 (м, 5H), 0,91–0,78 (м, 9H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,90–3,57 (м).

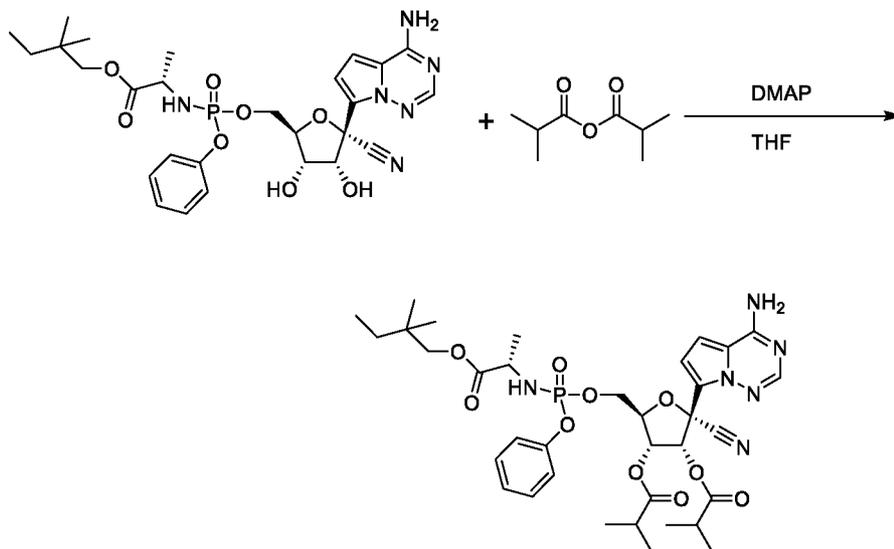
ЖХМС: МС  $m/z$  = 603,9, 603,9 [M+1],  $t_R$  = 0,85, 0,87 мин.

**Пример 113. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)метокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



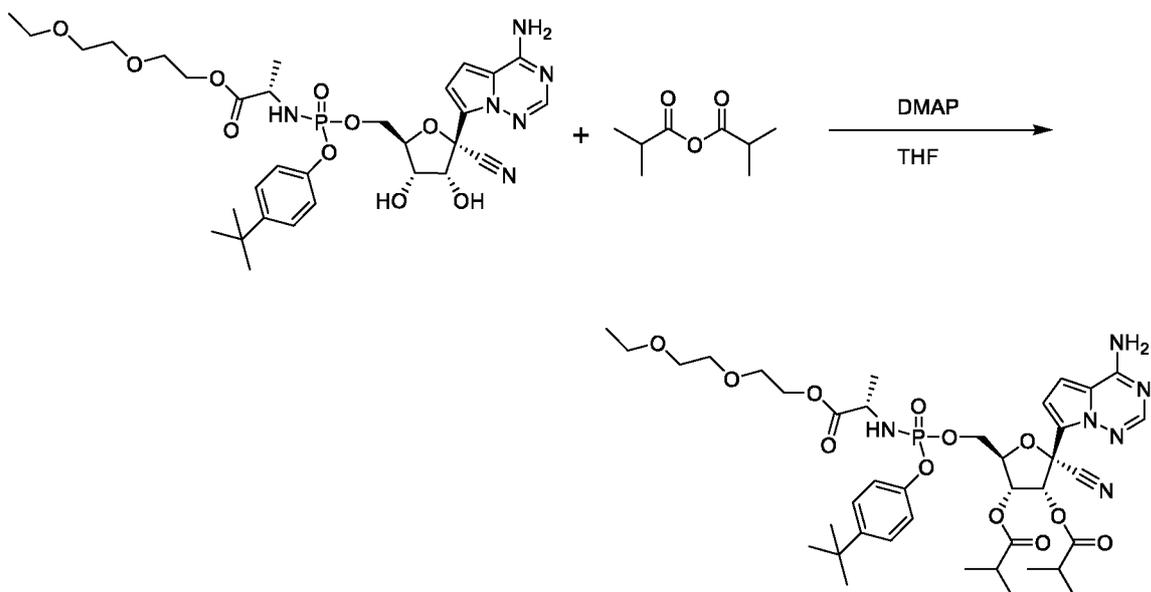
**[00587]** Соединение 113 получали аналогично соединению 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали соединение 15. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,95–6,87 (м, 2H), 6,30 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 0,5H), 5,62–5,57 (м, 1H), 4,69–4,62 (м, 1H), 4,49–4,32 (м, 2H), 3,93–3,84 (м, 0,5H), 3,82–3,72 (м, 0,5H), 3,68–3,63 (м, 3H), 2,54–2,39 (м, 4H), 1,35–1,10 (м, 18H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,78–3,56 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 701,8, 701,8 [M+1],  $t_R$  = 1,02, 1,03 мин.

**Пример 114. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(2,2-диметилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)(феноксид)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



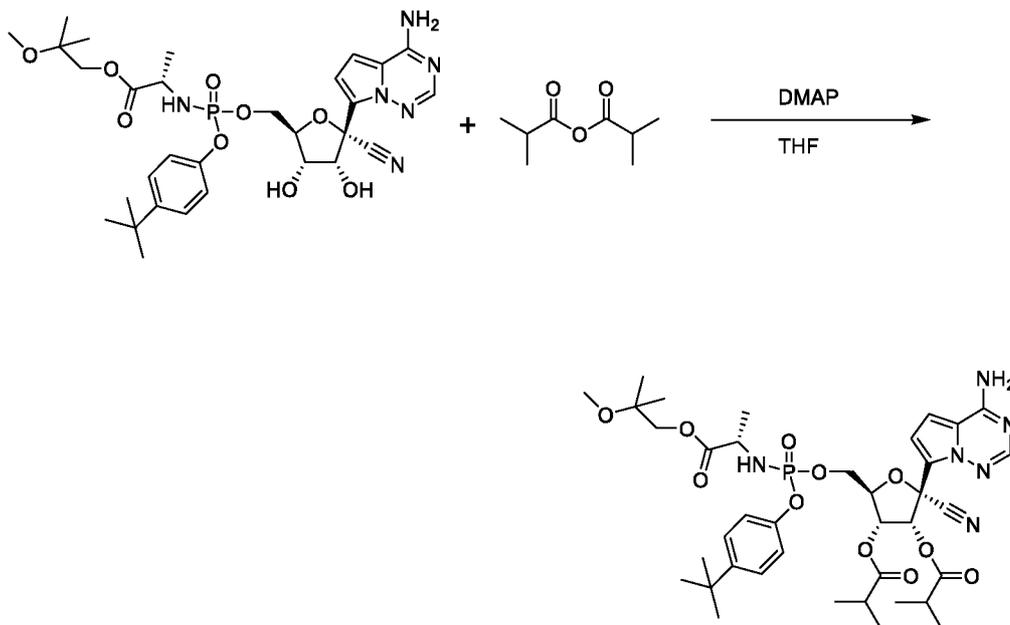
**[00588]** Пример 114 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метоксид)(феноксид)фосфорил)-L-аланината использовали **промежуточное соединение D9**, а вместо пропионового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 3H), 6,92–6,89 (м, 1H), 6,86 (д, J = 4,6 Гц, 0,5H), 6,83 (д, J = 4,7 Гц, 0,5H), 6,29 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,20 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,60–5,54 (м, 1H), 4,67–4,58 (м, 1H), 4,51–4,37 (м, 2H), 3,99–3,83 (м, 2H), 3,80–3,74 (м, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 1,35–1,15 (м, 17H), 0,89–0,80 (м, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,79–3,38 (м). ЖХМС: МС m/z = 743,7, 743,7 [M+1], tR = 1,12 мин.

**Пример 115. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(2-(2-этоксиэтокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



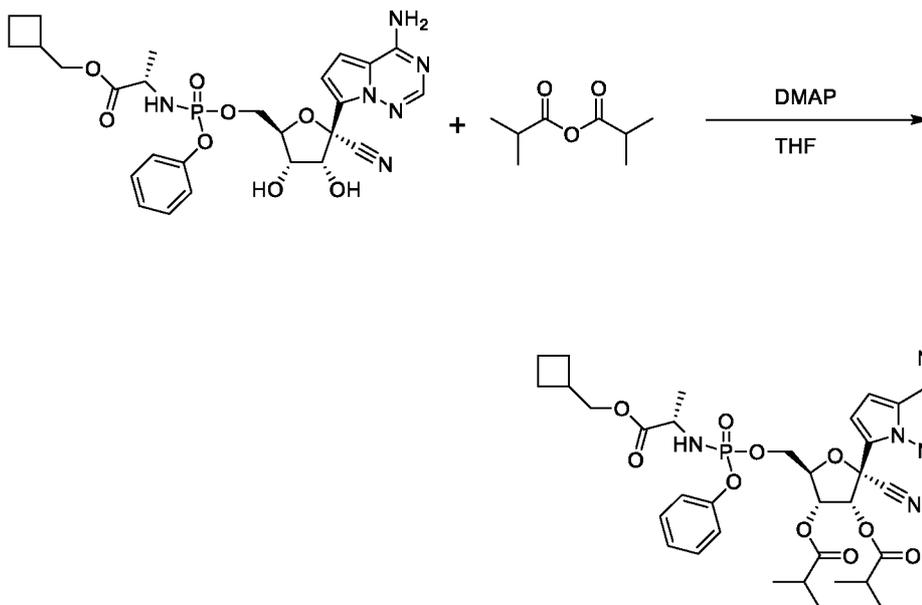
**[00589]** Пример 115 получали аналогично примеру 112, за исключением того, что вместо примера 132 использовали пример 131. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,86 (м, 1H), 7,37–7,33 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,94–6,86 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,16 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,60–5,53 (м, 1H), 4,67–4,58 (м, 1H), 4,47–4,36 (м, 2H), 4,27–4,17 (м, 2H), 3,96–3,85 (м, 0,5H), 3,82–3,73 (м, 0,5H), 3,71–3,47 (м, 8H), 2,78–2,53 (м, 2H), 1,33–1,14 (м, 27H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,76–3,46 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 831,8$  [ $M+1$ ],  $t_R = 1,12$  мин.

**Пример 116. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокс)-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



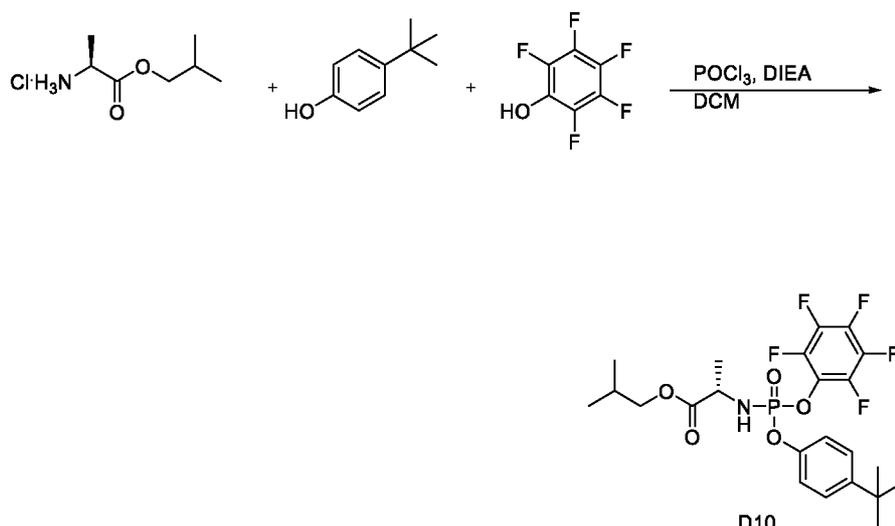
**[00590]** Пример 116 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 111. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,88 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,93–6,85 (м, 2H), 6,27 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,14 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,58–5,54 (м, 1H), 4,67–4,60 (м, 1H), 4,49–4,36 (м, 2H), 4,10–4,03 (м, 1H), 4,00–3,84 (м, 2H), 3,22–3,20 (м, 3H), 2,73–2,59 (м, 2H), 1,35–1,22 (м, 18H), 1,21–1,16 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,79–3,48 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 801,8$  [ $M+1$ ],  $tR = 1,13$  мин.

**Пример 117. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-1-циклобутилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



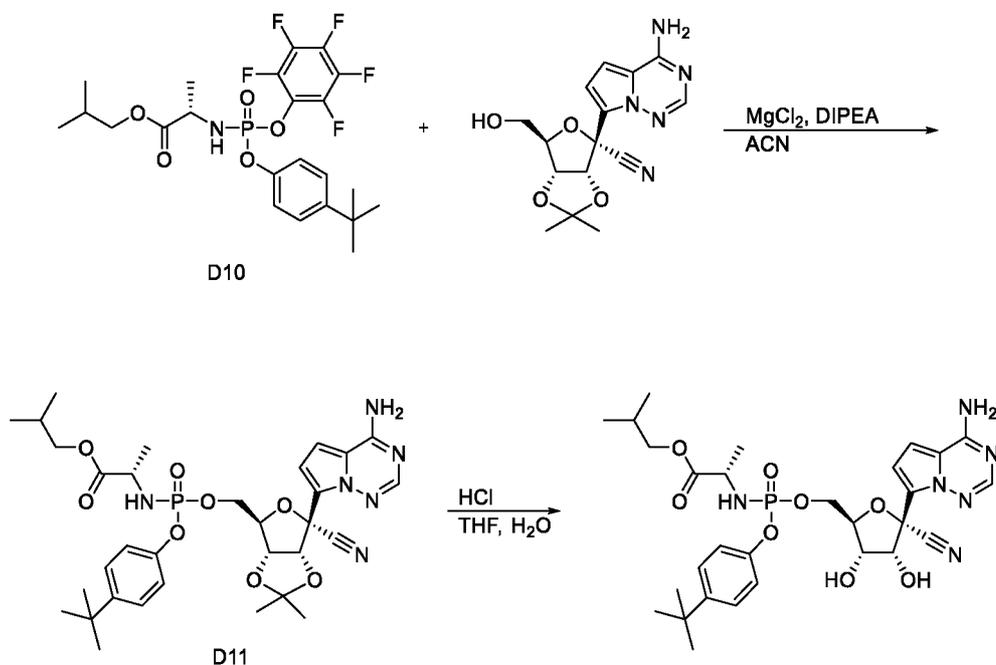
**[00591]** Пример 117 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали циклобутилметил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,89–7,86 (м, 1H), 7,37–7,26 (м, 2H), 7,22–7,13 (м, 3H), 6,93–6,89 (м, 1H), 6,87 (д, J = 4,7 Гц, 0,5H), 6,83 (д, J = 4,6 Гц, 0,5H), 6,30 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,20 (д, J = 5,8 Гц, 0,5H), 5,61–5,56 (м, 1H), 4,69–4,60 (м, 1H), 4,51–4,34 (м, 2H), 4,12–3,97 (м, 2H), 3,93–3,77 (м, 1H), 2,74–2,55 (м, 2H), 2,10–1,71 (м, 4H), 1,34–1,14 (м, 18H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,82–3,40 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 727,8, 727,8 [M+1],  $t_R$  = 1,08, 1,10 мин.

**Промежуточное соединение D10. Изобутил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



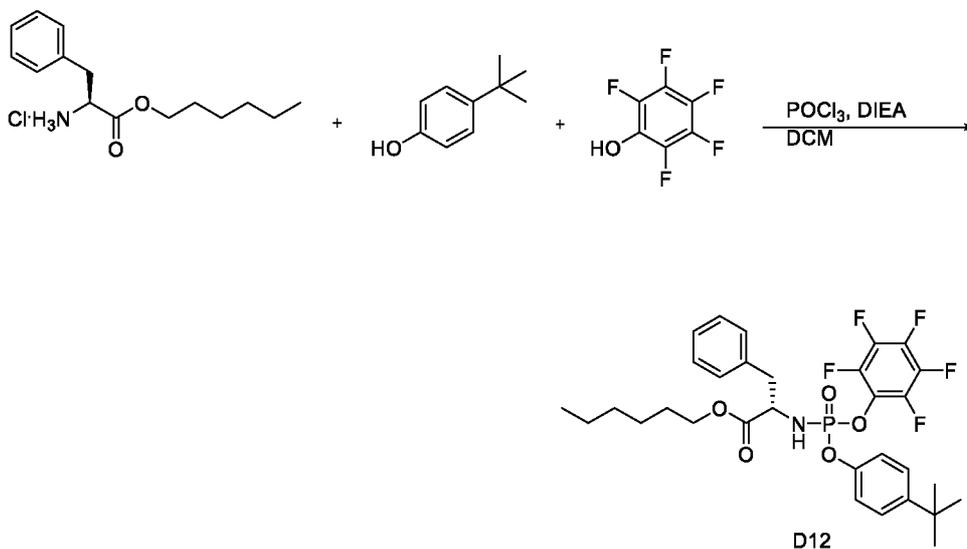
**[00592]** Промежуточное соединение D10 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали изобутил(2S)-2-аминопропаноата гидрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,46–7,34 (м, 2H), 7,21–7,10 (м, 2H), 6,93–6,80 (м, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,88–3,74 (м, 2H), 1,89–1,77 (м, 1H), 1,35–1,20 (м, 12H), 0,93–0,79 (м, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -153,98 – -154,44 (м, 2F), -160,71 – -161,09 (м, 1F), -163,46 – -163,83 (м, 2F). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 1,11 – 0,33 (м). ЖХМС: МС m/z = 524,3 [M+1], tR = 1,08, 1,23 мин.

**Пример 118. Изобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



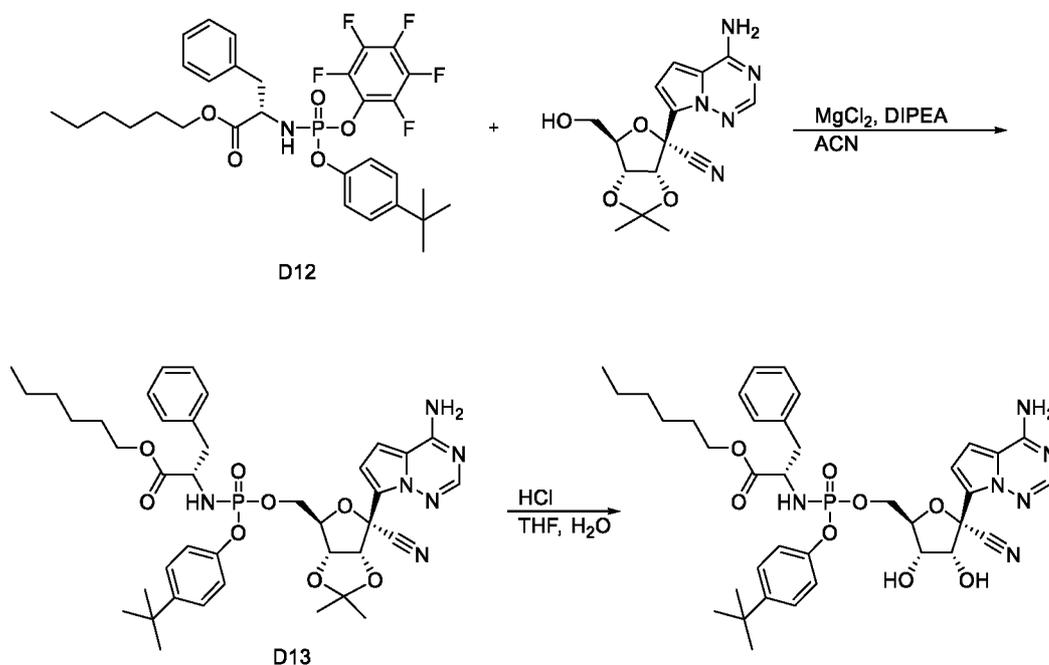
**[00593]** Пример 118 (смесь изомеров 1 : 1 по фосфору) получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D10. Промежуточное соединение D11. ЖХМС: МС  $m/z = 671,3, 671,3 [M+1]$ ,  $tR = 1,06, 1,09$  мин. Соединение 118. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,35–7,29 (м, 2H), 7,13–7,09 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,98–6,91 (м, 2H), 4,82–4,79 (м, 1H), 4,49–4,36 (м, 2H), 4,35–4,26 (м, 1H), 4,20–4,17 (м, 1H), 3,94–3,78 (м, 3H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,33–1,26 (м, 12H), 0,94–0,89 (м, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,95–3,73 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 631,9, 631,9 [M+1]$ ,  $tR = 0,92, 0,94$  мин.

**Промежуточное соединение D12. Гексил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-фенилаланинат**



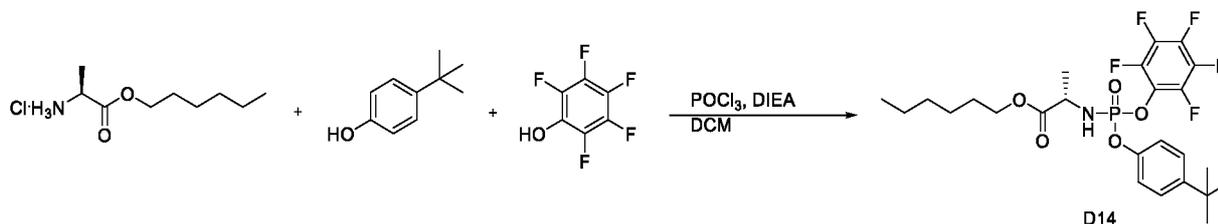
**[00594]** Промежуточное соединение D12 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали гексил L-фенилаланината гидрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38–7,30 (м, 2H), 7,30–7,10 (м, 5H), 7,09–6,94 (м, 3H), 4,11–4,02 (м, 1H), 3,99–3,89 (м, 2H), 3,09–2,79 (м, 2H), 1,51–1,01 (м, 17H), 0,89–0,77 (м, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 0,83 – 0,02 (м). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -153,86 – -154,36 (м, 2F), -160,58 – -161,08 (м, 1F), -163,24 – -163,94 (м, 2F). ЖХМС: МС m/z = 628,2 [M+1], tR = 1,40 мин.

**Пример 119. Гексил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-фенилаланинат**



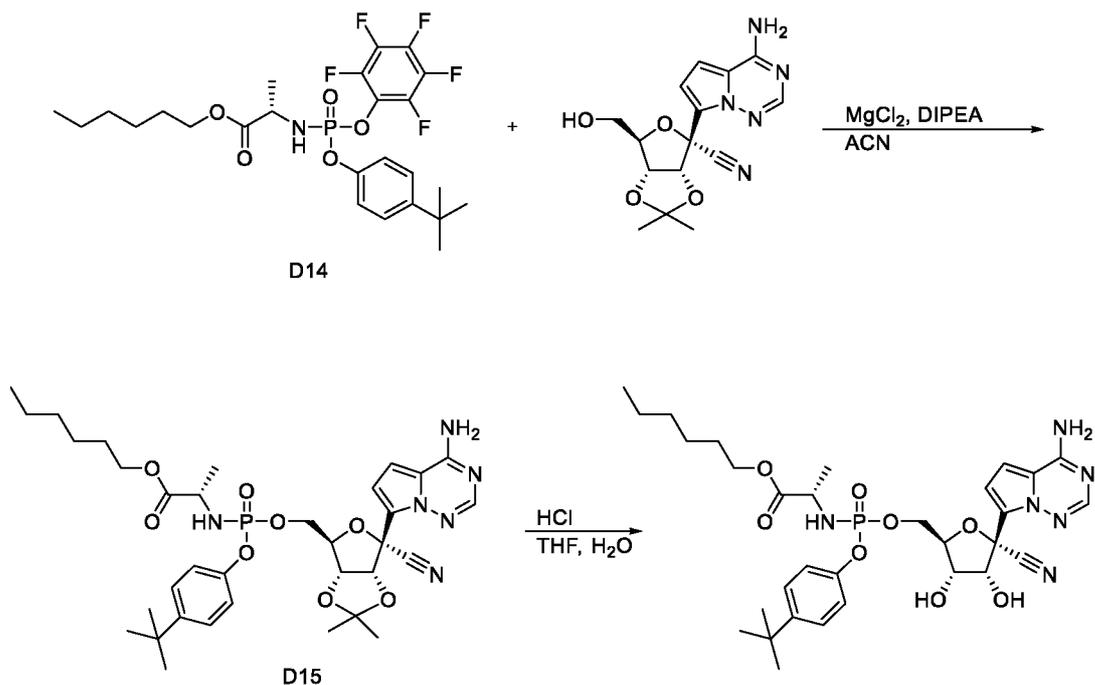
**[00595]** Пример 119 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D12. Промежуточное соединение D13. ЖХМС: МС  $m/z = 775,2, 775,2 [M+1]$ ,  $tR = 1,22, 1,24$  мин. **Пример 119.** Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,29–7,14 (м, 7H), 7,01–6,91 (м, 4H), 4,77 (д, J = 5,5 Гц, 0,5H), 4,74 (д, J = 5,4 Гц, 0,5H), 4,31–4,24 (м, 1H), 4,18–3,90 (м, 6H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,88–2,80 (м, 1H), 1,56–1,44 (м, 2H), 1,35–1,19 (м, 15H), 0,92–0,83 (м, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,81–3,61 (м, 0,5P), 3,46–3,26 (м, 0,5P). ЖХМС: МС  $m/z = 735,8, 735,8 [M+1]$ ,  $tR = 1,10, 1,11$  мин.

**Промежуточное соединение D14. Гексил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



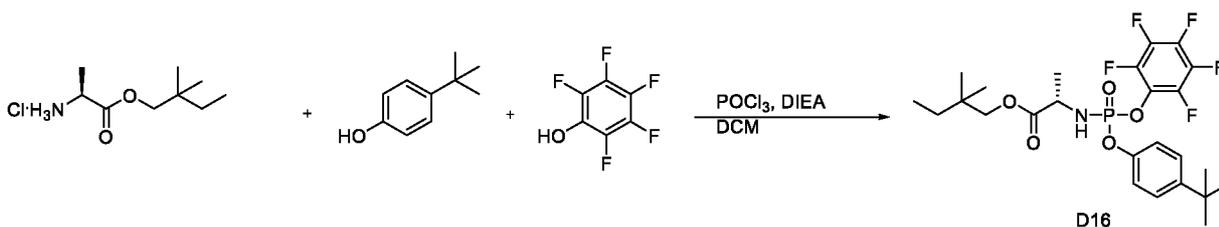
**[00596]** Промежуточное соединение D14 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали гексил-L-аланината гидрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45–7,39 (м, 2H), 7,20–7,10 (м, 2H), 6,93–6,80 (м, 1H), 4,07–3,92 (м, 3H), 1,57–1,47 (м, 2H), 1,35–1,19 (м, 18H), 0,89–0,78 (м, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -154,05 – -154,46 (м, 2F), -160,63 – -161,18 (м, 1F), -163,37 – -163,90 (м, 2F). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,40 (м). ЖХМС: МС m/z = 552,2 [M+1], tR = 1,36 мин.

**Пример 120. Гексил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



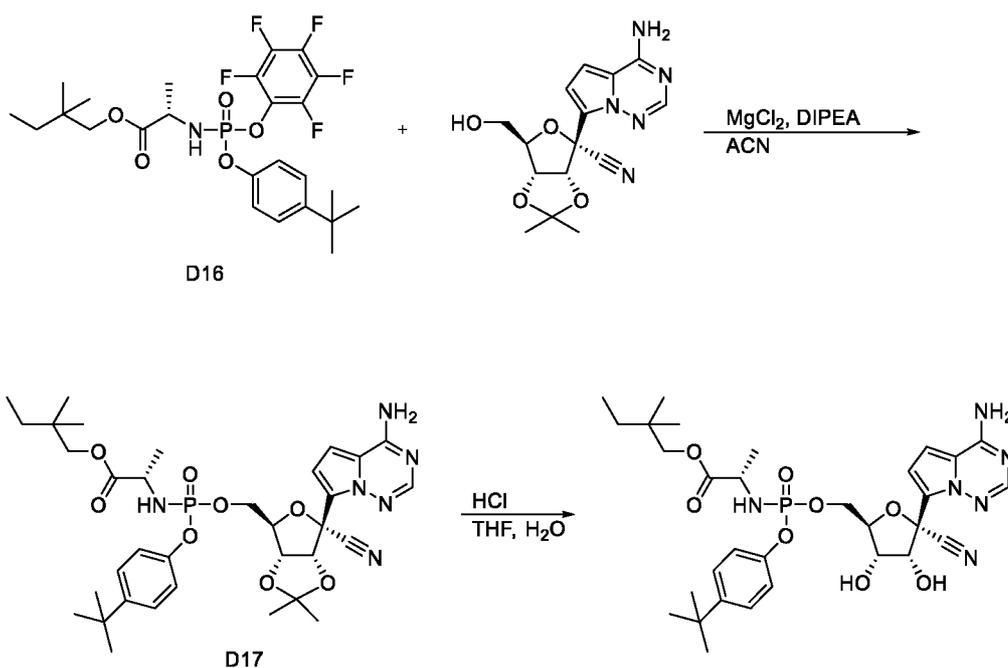
[00597] Пример 120 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D14. Промежуточное соединение D15. ЖХМС: МС  $m/z = 699,3, 699,3 [M+1]$ ,  $tR = 1,14, 1,17$  мин. **Соединение 120.** Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,88 (с, 0,5H), 7,36–7,28 (м, 2H), 7,14–7,09 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,99–6,91 (м, 2H), 4,83–4,77 (м, 1H), 4,48–4,36 (м, 2H), 4,35–4,24 (м, 1H), 4,20–4,15 (м, 1H), 4,13–3,97 (м, 2H), 3,94–3,79 (м, 1H), 1,65–1,53 (м, 2H), 1,39–1,22 (м, 18H), 0,92–0,86 (м, 3H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,00–3,73 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 659,8, 659,8 [M+1]$ ,  $tR = 1,01, 1,03$  мин.

**Промежуточное соединение D16. 2,2-Диметилбутил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00598]** Промежуточное соединение D16 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали 2,2-диметилбутил-L-аланината гидрохлорид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,44–7,39 (м, 2H), 7,19–7,11 (м, 2H), 6,92–6,83 (м, 1H), 4,06–3,97 (м, 1H), 3,82–3,72 (м, 2H), 1,34–1,31 (м, 3H), 1,29–1,22 (м, 11H), 0,84–0,81 (м, 6H), 0,77 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -153,96 – -154,42 (м, 2F), -160,68 – -161,08 (м, 1F), -163,52 – -163,90 (м, 2F). ЖХМС: МС  $m/z = 552,3$  [M+1],  $t_R = 1,34$ .

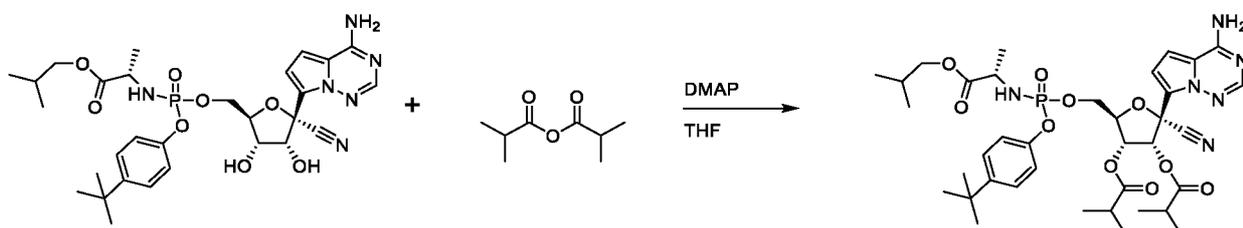
**Пример 121. 2,2-Диметилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00599]** Пример 121 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D16. Промежуточное соединение D17. ЖХМС: МС  $m/z = 699,3$ , 699,3 [M+1],  $t_R = 1,13$ , 1,15 мин. Соединение 121. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,90 (с, 0,5H), 7,88 (с, 0,5H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,14–7,09 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,98–6,93 (м,

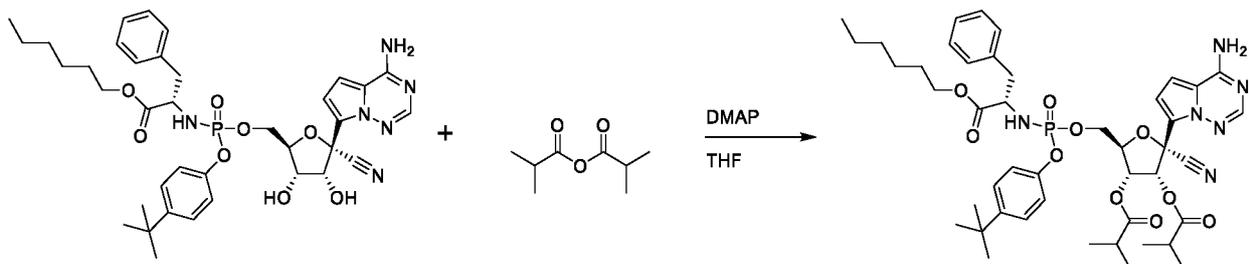
2H), 4,82–4,78 (м, 1H), 4,48–4,27 (м, 3H), 4,20–4,15 (м, 1H), 3,97–3,83 (м, 2H), 3,81–3,72 (м, 1H), 1,37–1,25 (м, 14H), 0,91–0,80 (м, 9H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,99–3,71 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 659,8, 659,8 [M+1], tR = 0,99, 1,00 мин.

**Пример 122. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-изобутоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



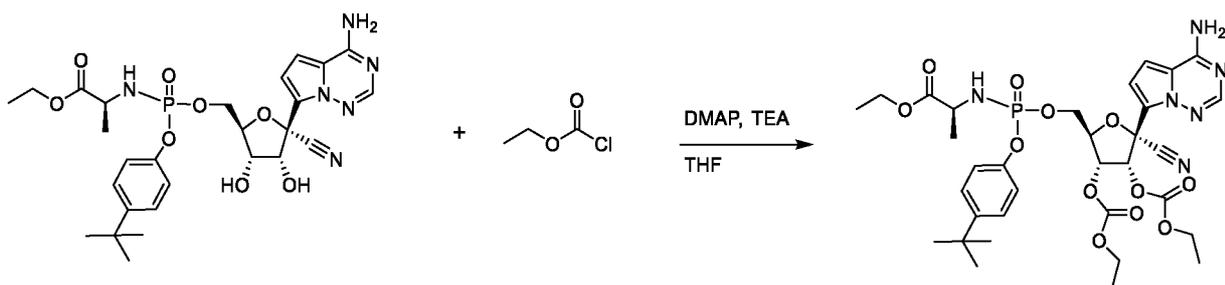
**[00600]** Пример 122 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 118. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,94–6,85 (м, 2H), 6,28 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,16 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,59–5,54 (м, 1H), 4,68–4,59 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 3,96–3,78 (м, 3H), 2,75–2,58 (м, 2H), 1,97–1,84 (м, 1H), 1,34–1,18 (м, 24H), 0,95–0,90 (м, 6H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,81–3,56 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 771,8, 771,8 [M+1], tR = 1,18, 1,20 мин.

**Пример 123. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(гексилокси)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00601]** Пример 123 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 119. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,29–7,17 (м, 6H), 7,11–7,06 (м, 1H), 7,02–6,82 (м, 4H), 6,30 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,13 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,49–5,45 (м, 0,5H), 5,45–5,41 (м, 0,5H), 4,52–4,46 (м, 1H), 4,29–3,94 (м, 5H), 3,08–3,01 (м, 0,5H), 3,00–2,93 (м, 0,5H), 2,88–2,77 (м, 1H), 2,76–2,56 (м, 2H), 1,57–1,48 (м, 2H), 1,32–1,15 (м, 27H), 0,93–0,85 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,84–3,46 (м, 0,5P), 3,39–2,94 (м, 0,5P). ЖХМС: МС  $m/z = 875,5$  [ $M+1$ ],  $t_R = 1,32$  мин.

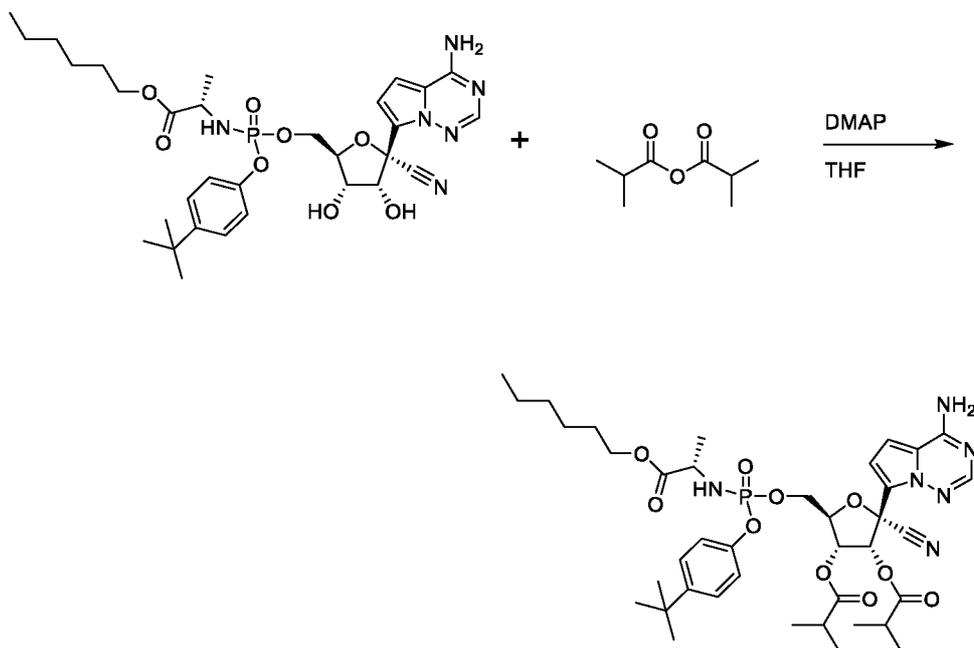
**Пример 124. Этил((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-бис((этоксикарбонил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00602]** К раствору этил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината (20 мг, 0,03 ммоль) в THF (2 мл) добавляли ТЕА (9 мкл, 0,06 ммоль) и DMAP (0,5 мг, 0,005 ммоль). Через 5 минут добавляли этилкарбонхлоридат (0,07 мл, 0,07 ммоль) в виде раствора в THF (0,5 мл). Через 30 минут

реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и концентрировали. Продукт очищали ВЭЖХ (5–99% ACN в воде) с получением примера 124. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 7,12–7,06 (м, 2H), 6,97–6,90 (м, 2H), 6,20 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,11 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,50–5,45 (м, 1H), 4,69–4,63 (м, 1H), 4,52–4,34 (м, 2H), 4,31–4,04 (м, 6H), 3,94–3,83 (м, 0,5H), 3,82–3,73 (м, 0,5H), 1,40–1,17 (м, 21H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,88–3,61 (м). ЖХМС: MS  $m/z = 747,8, 747,8 [M+1]$ ,  $tR = 1,04, 1,05$  мин.

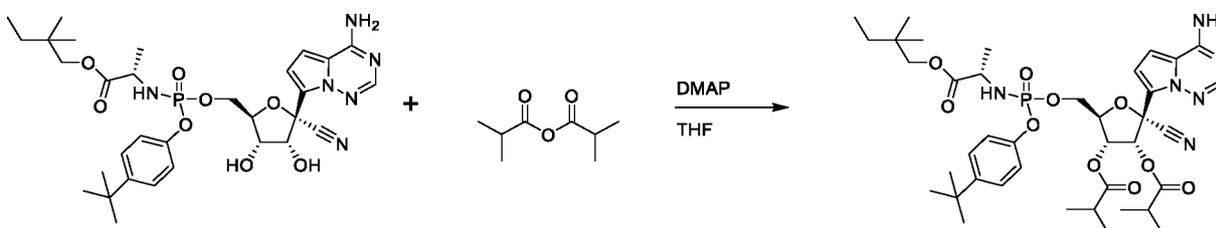
**Пример 125. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-гексилокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00603]** Пример 125 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 120. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,86 (м, 1H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,95–6,84 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H),

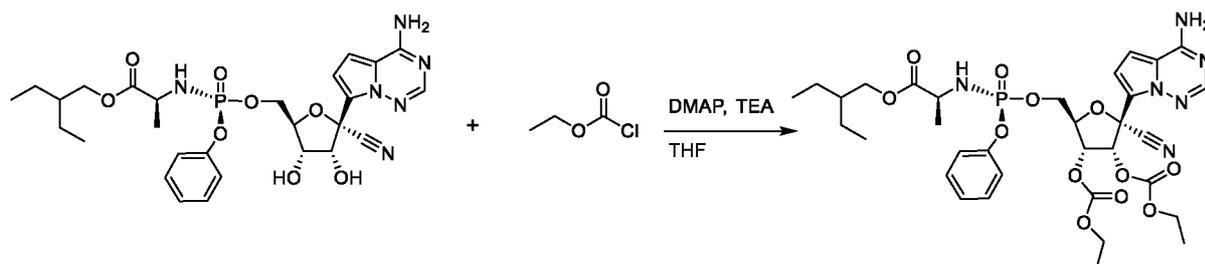
5,59–5,53 (м, 1H), 4,68–4,59 (м, 1H), 4,49–4,33 (м, 2H), 4,14–4,00 (м, 2H), 3,94–3,84 (м, 0,5H), 3,84–3,75 (м, 0,5H), 2,76–2,59 (м, 2H), 1,66–1,54 (м, 2H), 1,41–1,14 (м, 30H), 0,94–0,86 (м, 3H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,82–3,57 (м). ЖХМС: МС m/z = 799,6, 799,6 [M+1], tR = 1,26, 1,27 мин.

**Пример 126. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(2,2-диметилбутоксид)-1-оксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



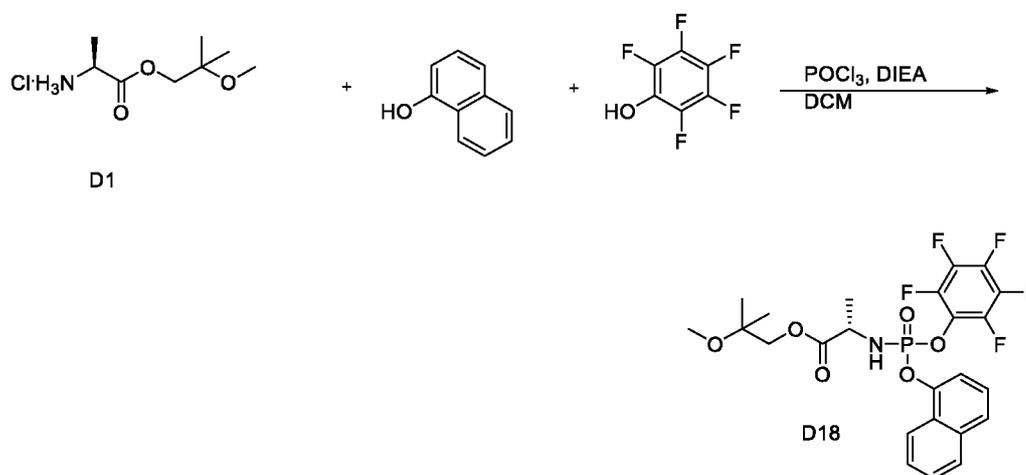
**[00604]** Пример 126 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 121. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,94–6,84 (м, 2H), 6,27 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,15 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,59–5,53 (м, 1H), 4,68–4,58 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 3,98–3,83 (м, 2H), 3,81–3,73 (м, 1H), 2,75–2,59 (м, 2H), 1,36–1,17 (м, 26H), 0,91–0,81 (м, 9H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,82–3,58 (м). ЖХМС: МС m/z = 799,8, 799,8 [M+1], tR = 1,25, 1,26 мин.

**Пример 127. 2-Этилбутил((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-бис((этоксикарбонил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



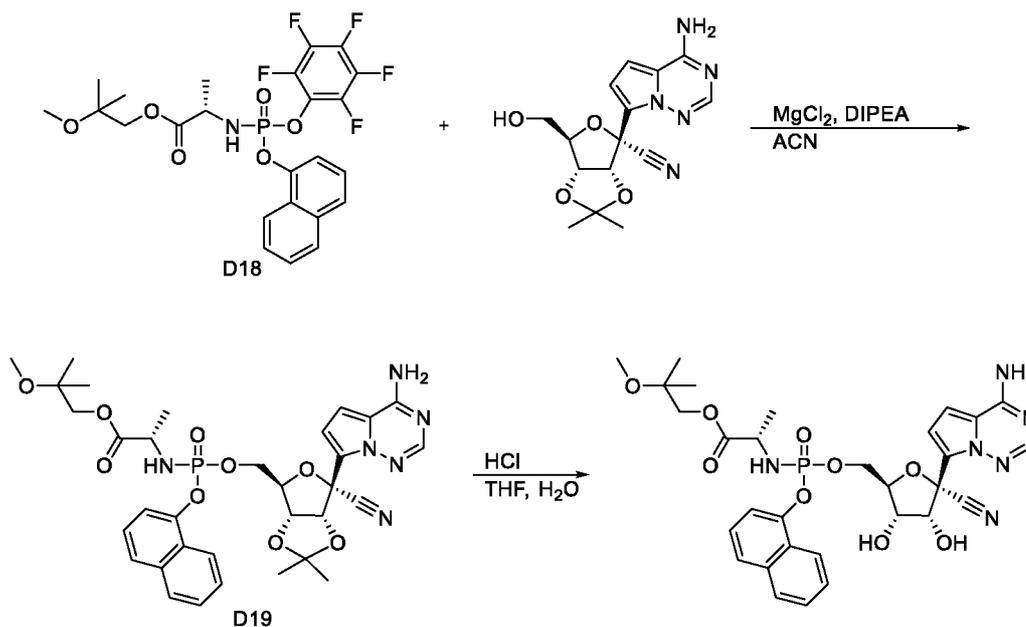
**[00605]** Пример 127 получали аналогично примеру 124, за исключением того, что вместо этил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали 2-этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат. Отдельные изомеры:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,34–7,26 (м, 2H), 7,22–7,13 (м, 3H), 6,93–6,87 (м, 2H), 6,13 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,49–5,45 (м, 1H), 4,67–4,57 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 4,31–4,14 (м, 4H), 4,09–4,02 (м, 1H), 4,01–3,86 (м, 2H), 1,54–1,45 (м, 1H), 1,40–1,26 (м, 13H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,73–3,36 (м). ЖХМС: МС m/z = 747,7 [M+1], tR = 1,06 мин.

**Промежуточное соединение D18. 2-Метокси-2-метилпропил((нафтален-1-илокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00606]** Промежуточное соединение D18 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения 4-*tert*-бутилфенола использовали нафтален-1-ол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,16–8,08 (м, 1H), 8,02–7,98 (м, 1H), 7,85–7,81 (м, 1H), 7,67–7,49 (м, 4H), 7,18–7,07 (м, 1H), 4,19–3,84 (м, 3H), 3,07 (д,  $J = 5,9$  Гц, 3H), 1,39–1,33 (м, 3H), 1,11–1,06 (м, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -153,84 – -154,48 (м, 2F), -160,47 – -160,91 (м, 1F), -163,31 – -163,75 (м, 2F).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,25–0,97 (м, 0,5P), 0,83–0,55 (м, 0,5P).

**Пример 128. 2-Метокси-2-метилпропил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(нафтален-1-илокси)фосфорил)-L-аланинат**

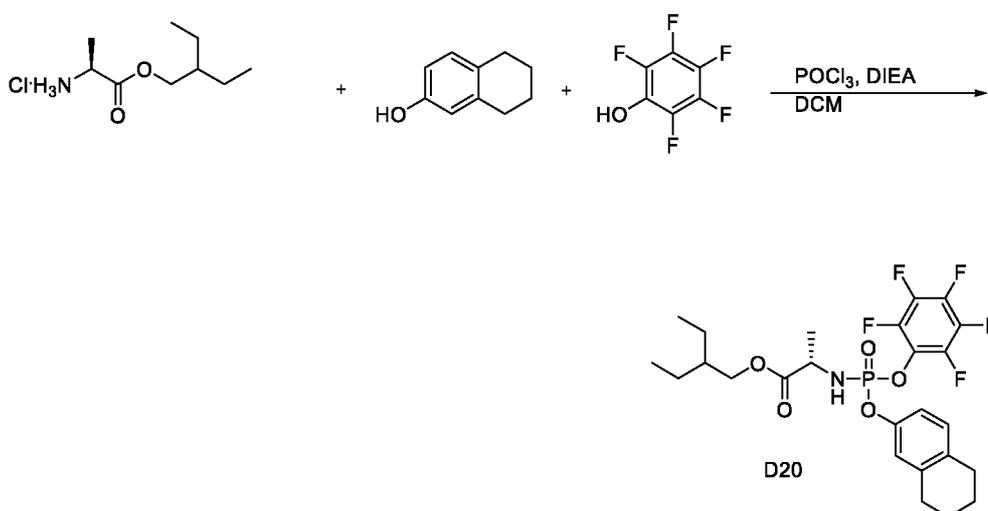


**[00607]** Пример 128 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D18. Промежуточное соединение D19. ЖХМС: МС  $m/z = 695,3$  [ $\text{M}+1$ ],  $t_R = 1,24$  мин. Пример 128. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,16–8,08 (м, 1H), 7,91–7,81 (м, 2H), 7,72–7,66 (м, 1H), 7,56–7,42 (м, 3H), 7,39–7,32 (м, 1H), 6,89–6,80 (м, 2H), 4,71 (д, J

= 5,4 Гц, 0,5H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 0,5H), 4,60 (с, 1H), 4,55–4,34 (м, 2H), 4,24–4,17 (м, 1H), 4,06–3,88 (м, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,33–1,30 (м, 1,5H), 1,29–1,25 (м, 1,5H), 1,16–1,12 (м, 6H).

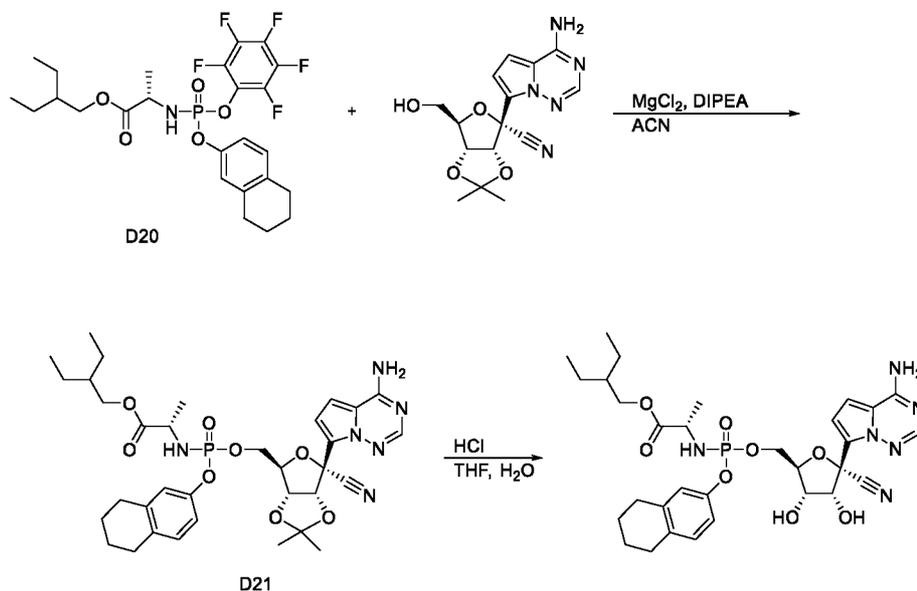
<sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,20–4,05 (м). ЖХМС: МС m/z = 694,8, 694,8 [M+1], tR = 0,92, 0,94 мин.

**Промежуточное соединение D20. 2-Этилбутил(перфторфенокси)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)окси)фосфорил)-L-аланинат**



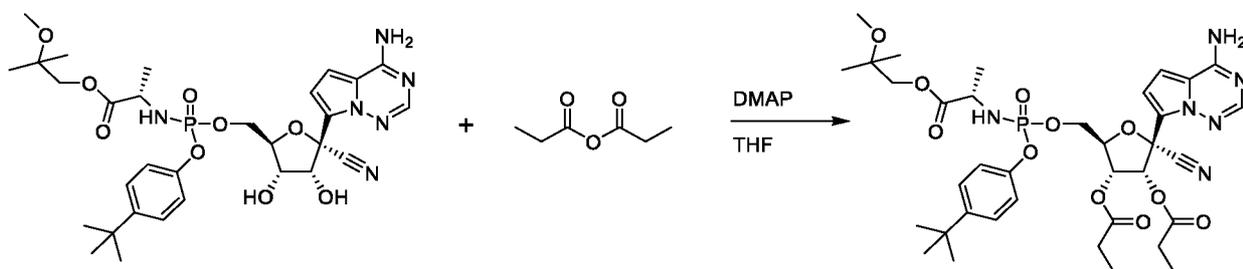
**[00608]** Промежуточное соединение D20 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения 4-трет-бутилфенола использовали 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ол, а вместо соединения D1 использовали 2-этилбутил-L-аланината гидрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,01–7,87 (м, 2H), 7,80–7,60 (м, 2H), 4,86–4,73 (м, 3H), 3,56–3,51 (м, 2H), 3,47–3,38 (м, 1H), 2,58–2,46 (м, 4H), 2,31–2,20 (м, 1H), 2,17–2,05 (м, 7H), 1,68–1,58 (м, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -152,85 – -153,56 (м, 2F), -159,72 – -160,49 (м, 1F), -162,40 – -163,07 (м, 2F). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 1,25–0,84 (м).

**Пример 129. 2-Этилбутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)окси)фосфорил)-L-аланинат**



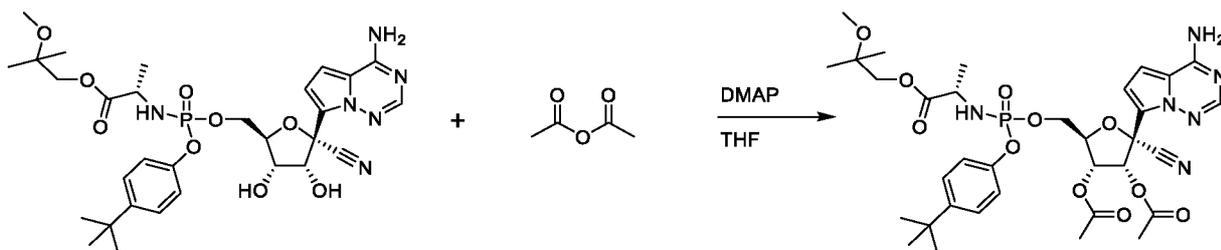
**[00609]** Пример 129 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D20. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,85 (м, 1H), 6,96–6,77 (м, 5H), 4,81–4,75 (м, 1H), 4,45–4,35 (м, 2H), 4,35–4,25 (м, 1H), 4,23–4,18 (м, 1H), 4,06–3,82 (м, 3H), 2,74–2,61 (м, 4H), 1,80–1,70 (м, 4H), 1,51–1,39 (м, 1H), 1,37–1,25 (м, 7H), 0,92–0,83 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,95–3,64 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 696,8, 696,8 [M+1],  $t_R$  = 1,12, 1,14 мин.

**Пример 130. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



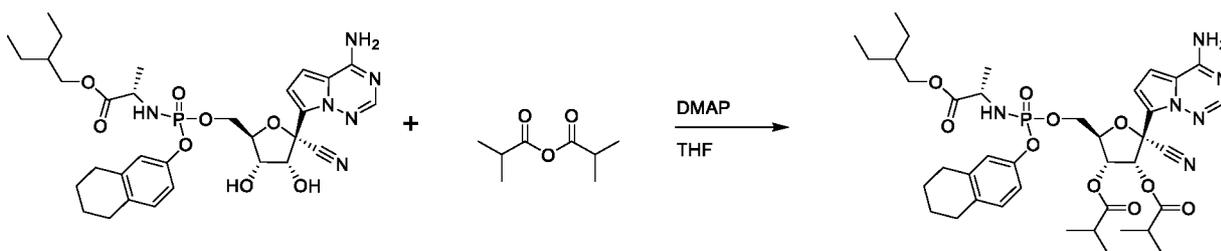
**[00610]** Пример 130 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 111. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,91–7,83 (м, 1H), 7,38–7,22 (м, 2H), 7,16–7,02 (м, 2H), 7,01–6,86 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,18 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,64–5,49 (м, 1H), 4,70–4,53 (м, 1H), 4,48–4,27 (м, 2H), 4,22–4,02 (м, 1H), 4,00–3,84 (м, 2H), 3,24–3,17 (м, 3H), 2,54–2,38 (м, 2H), 2,41–2,28 (м, 2H), 1,37–1,07 (м, 24H).  $^3\text{1P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,80–3,49 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 772,8, 772,8 [M+1]$ ,  $tR = 1,07, 1,09$  мин.

**Пример 131. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



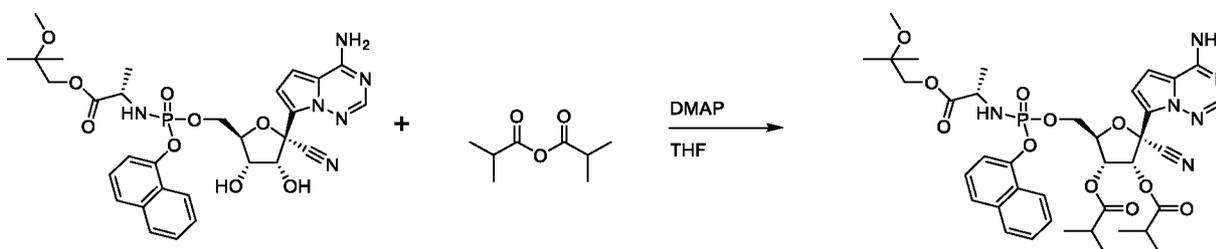
**[00611]** Пример 131 получали аналогично примеру 130, за исключением того, что вместо проприонового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,92–7,86 (м, 1H), 7,40–7,24 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,95–6,86 (м, 2H), 6,27 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,17 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,60–5,51 (м, 1H), 4,68–4,60 (м, 1H), 4,48–4,36 (м, 2H), 4,09–4,03 (м, 1H), 3,99–3,84 (м, 2H), 3,21–3,20 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,33–1,28 (м, 12H), 1,20–1,14 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81–3,57 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 800,8$   $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,13$  мин.

**Пример 132. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)окси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



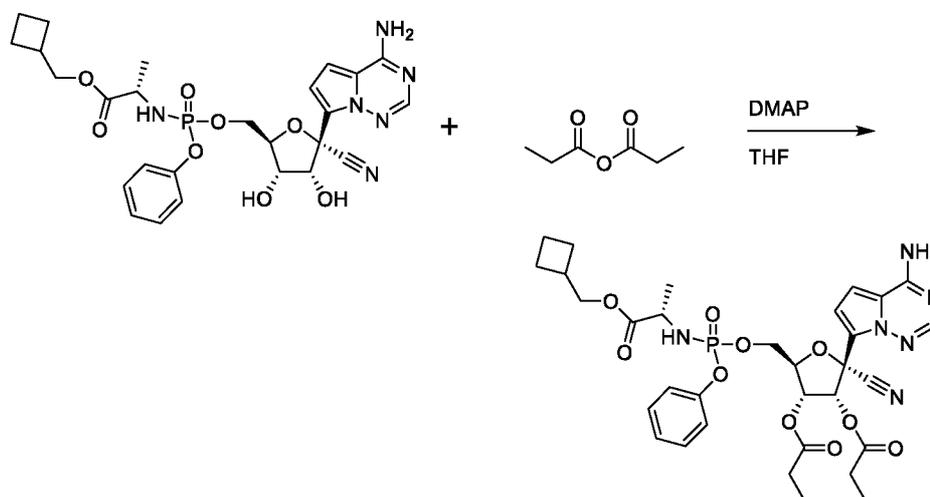
**[00612]** Пример 132 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 129. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,84 (м, 1H), 6,98–6,79 (м, 5H), 6,25 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,15 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,58–5,51 (м, 1H), 4,67–4,62 (м, 0,5H), 4,62–4,58 (м, 0,5H), 4,48–4,34 (м, 2H), 4,13–3,95 (м, 2H), 3,95–3,87 (м, 0,5H), 3,86–3,77 (м, 0,5H), 2,75–2,56 (м, 6H), 1,83–1,70 (м, 4H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 6H), 1,29–1,15 (м, 13H), 0,93–0,85 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,77–3,49 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 796,80, 796,8$   $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,24, 1,25$  мин.

**Пример 133. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(нафтален-1-илокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



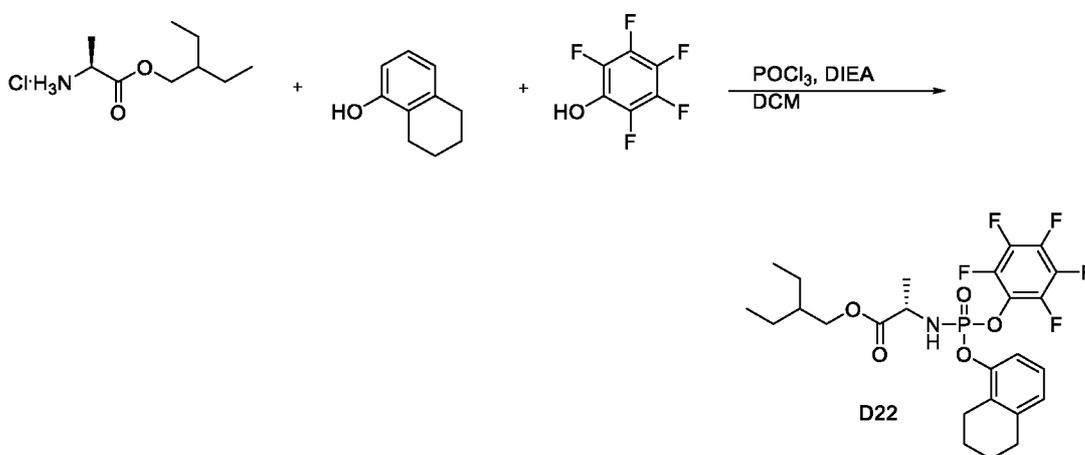
**[00613]** Пример 133 получали аналогично примеру 114, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D9 использовали пример 128. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,15–8,07 (м, 1H), 7,91–7,85 (м, 1H), 7,82 (с, 0,5H), 7,80 (с, 0,5H), 7,73–7,65 (м, 1H), 7,57–7,28 (м, 4H), 6,86 (с, 1H), 6,76–6,71 (м, 1H), 6,30 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,17 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,63–5,56 (м, 1H), 4,69–4,63 (м, 1H), 4,57–4,45 (м, 2H), 4,08–3,84 (м, 3H), 3,20–3,14 (м, 3H), 2,75–2,57 (м, 2H), 1,33–1,11 (м, 21H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  4,11–3,89 (м, 0,5P), 3,87–3,67 (м, 0,5P).

**Пример 134. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-циклобутилметокси-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



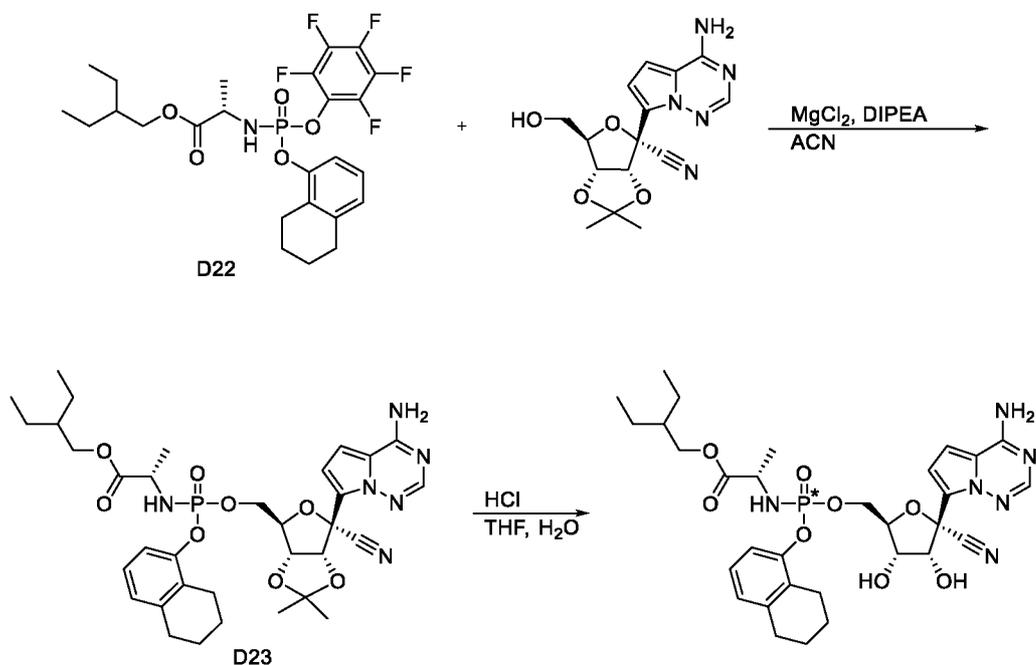
**[00614]** Пример 134 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали циклобутилметил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,90–7,83 (м, 1H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,24–7,10 (м, 3H), 6,97–6,82 (м, 2H), 6,32 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 6,22 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 5,63–5,55 (м, 1H), 4,64–4,59 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 4,12–3,96 (м, 3H), 2,66–2,56 (м, 1H), 2,55–2,40 (м, 4H), 2,03 (с, 2H), 1,96–1,85 (м, 2H), 1,81–1,72 (м, 2H), 1,39–1,28 (м, 3H), 1,23–1,11 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,90–3,73 (м).

**Промежуточное соединение D22. 2-Этилбутил(перфторфенокси)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)окси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00615]** Промежуточное соединение D22 получали аналогично промежуточному соединению D20, за исключением того, что вместо 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ола использовали 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ол.

**Пример 135 и пример 136. 2-(Этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)окси)фосфорил)-L-аланинат**



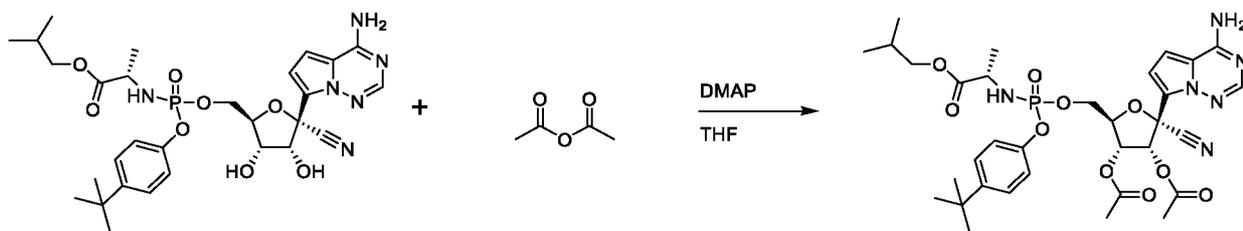
**[00616]** Пример 135 и 136 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D22. Промежуточное соединение D23. ЖХМС: МС  $m/z$  = 698,3, 698,3,  $tR$  = 1,12, 1,14 мин.

**[00617]** Отдельные изомеры разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110А 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00618]** Пример 135, первый элюируемый пик:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,85 (с, 1H), 7,08–7,03 (м, 1H), 7,00–6,94 (м, 1H), 6,92–6,84 (м, 3H), 4,76 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 4,46–4,37 (м, 2H), 4,36–4,27 (м, 1H), 4,25–4,19 (м, 1H), 4,08–3,95 (м, 2H), 3,93–3,80 (м, 1H), 2,80–2,58 (м, 4H), 1,84–1,68 (м, 4H), 1,55–1,45 (м, 1H), 1,40–1,31 (м, 4H), 1,30–1,25 (м, 3H), 0,93–0,86 (м, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81–3,59 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 657,2,  $tR$  = 0,96 мин.

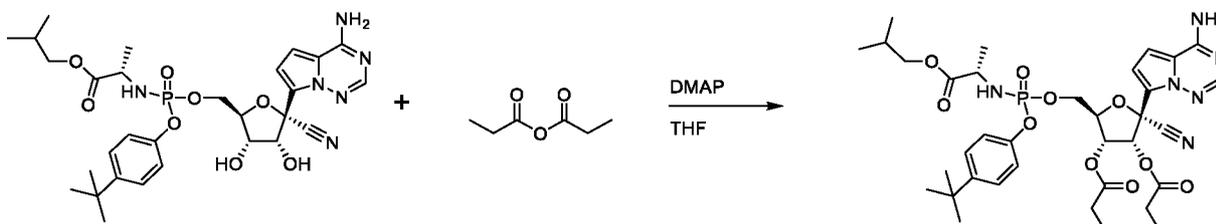
**[00619]** Пример 136, второй элюируемый пик:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,10–7,04 (м, 1H), 6,98–6,93 (м, 1H), 6,91–6,84 (м, 3H), 4,74 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,42–4,34 (м, 2H), 4,33–4,25 (м, 1H), 4,19 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,08–4,01 (м, 1H), 4,00–3,89 (м, 2H), 2,79–2,68 (м, 4H), 1,83–1,71 (м, 4H), 1,52–1,42 (м, 1H), 1,39–1,29 (м, 7H), 0,88 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,77–3,55 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 657,2$ ,  $tR = 0,98$  мин.

**Пример 137. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-изобутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)оксиметил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



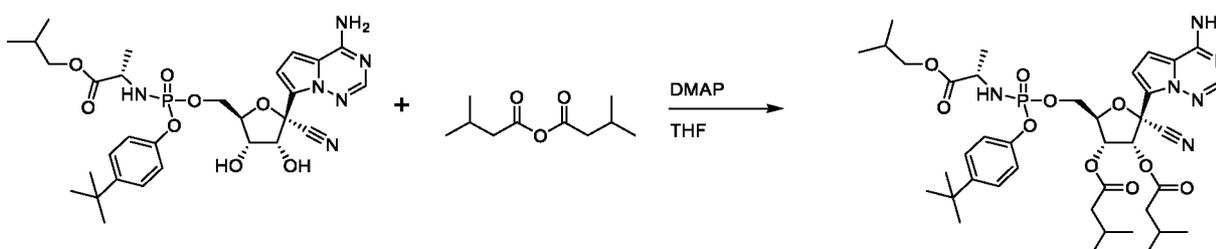
**[00620]** Пример 137 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксид)фосфорил)-L-аланината использовали пример 118, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,11–7,05 (м, 2H), 6,94–6,89 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,58–5,52 (м, 1H), 4,66–4,58 (м, 1H), 4,49–4,32 (м, 2H), 3,95–3,77 (м, 3H), 2,18–2,16 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,95–1,83 (м, 1H), 1,33–1,28 (м, 10,5H), 1,23–1,19 (м, 1,5H), 0,91 (т,  $J = 6,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85–3,58 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 715,2$ , 715,2  $[M+1]$ ,  $tR = 1,04$ , 1,06 мин.

**Пример 138. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-изобутоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



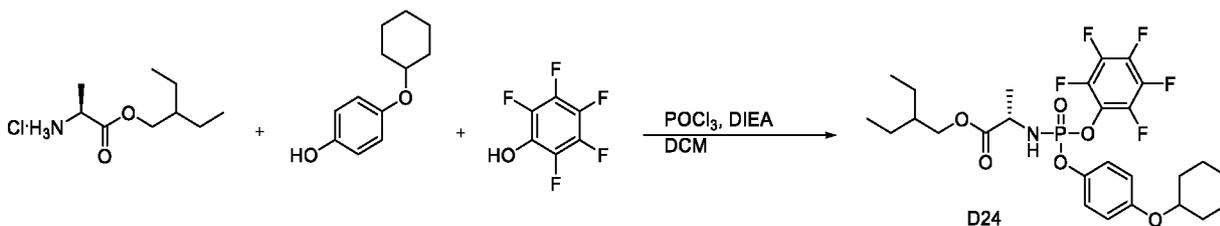
**[00621]** Пример 138 получали аналогично примеру 137, за исключением того, что вместо уксусного ангидрида использовали пропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,13–7,04 (м, 2H), 6,94–6,87 (м, 2H), 6,29 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,61–5,53 (м, 1H), 4,71–4,57 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 3,96–3,76 (м, 3H), 2,52–2,40 (м, 4H), 1,96–1,85 (м, 1H), 1,34–1,11 (м, 18H), 0,91 (т,  $J = 6,7$  Гц, 6H).  $^31\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,81–3,58 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 743,2, 743,2 [M+1]$ ,  $t_R = 1,12, 1,13$  мин.

**Пример 139. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-изобутоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(3-метилбутаноат)**



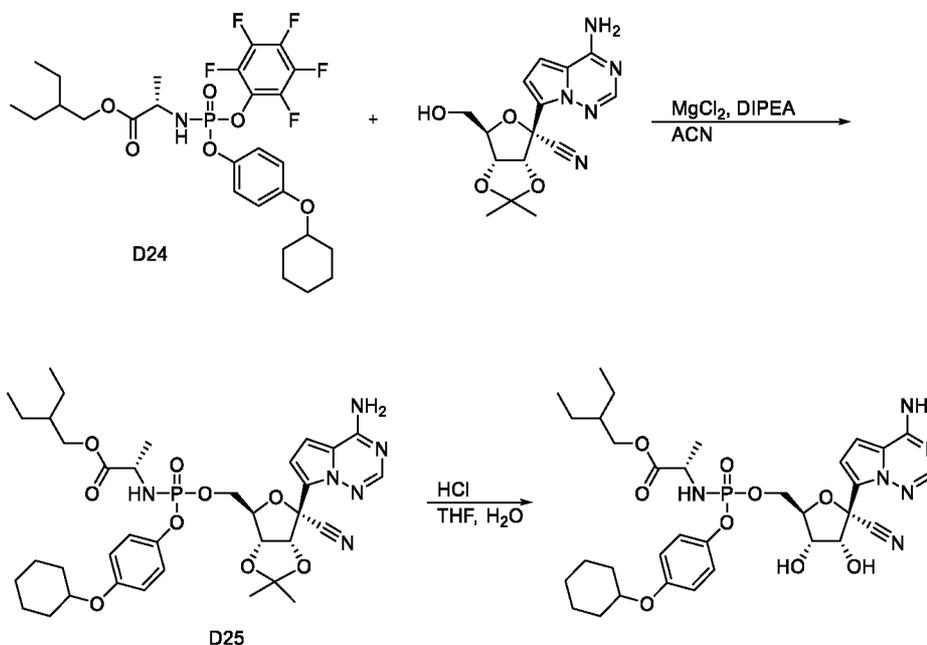
**[00622]** Пример 139 получали аналогично примеру 137, за исключением того, что вместо уксусного ангидрида использовали 3-метилбутановый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,13–7,06 (м, 2H), 6,93–6,87 (м, 2H), 6,36 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,25 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,60–5,54 (м, 1H), 4,66–4,57 (м, 1H), 4,51–4,34 (м, 2H), 3,95–3,78 (м, 3H), 2,36–2,27 (м, 4H), 2,22–2,04 (м, 2H), 1,97–1,85 (м, 1H), 1,34–1,27 (м, 10,5H), 1,24–1,20 (м, 1,5H), 1,05–1,00 (м, 6H), 0,97–0,89 (м, 12H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,79–3,54 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 799,4$ , 799,4  $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,14, 1,16$  мин.

**Промежуточное соединение D24. 2-Этилбутил((4-(циклогексилокси)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



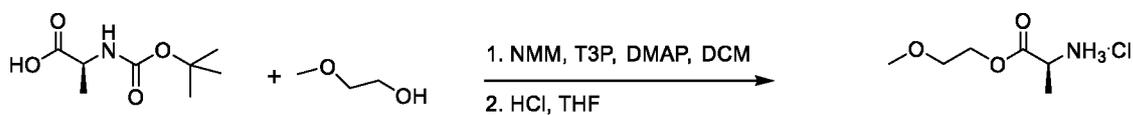
**[00623]** Промежуточное соединение D24 получали аналогично промежуточному соединению D20, за исключением того, что вместо 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ола использовали 4-(циклогексилокси)фенол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,16–7,09 (м, 2H), 6,97–6,92 (м, 2H), 6,88–6,79 (м, 1H), 4,33–4,24 (м, 1H), 4,11–3,90 (м, 3H), 1,94–1,88 (м, 2H), 1,74–1,66 (м, 2H), 1,58–1,22 (м, 14H), 0,88–0,78 (м, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -154,09 – -154,51 (м, 2F), -160,59 – -161,06 (м, 1F), -163,44 – -163,95 (м, 2F).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,17 – 0,78 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 594,2$   $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,37$  мин.

**Пример 140. 2-Этилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(циклогексилокси)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



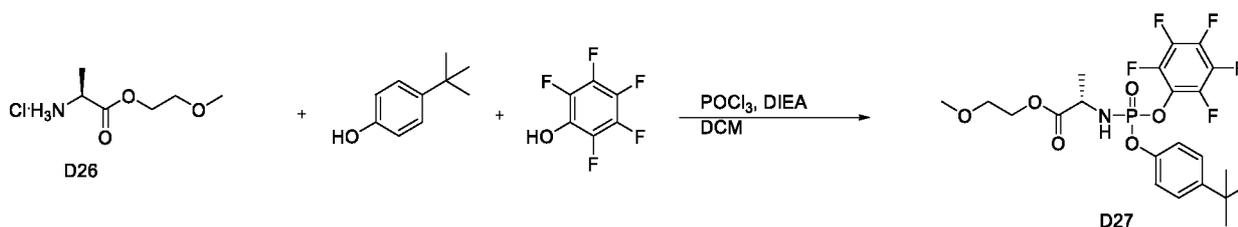
**[00624]** Пример 140 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D24. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,88 (с, 0,5H), 7,13–7,06 (м, 1H), 7,06–7,01 (м, 1H), 6,97–6,90 (м, 2H), 6,85–6,76 (м, 2H), 4,81–4,76 (м, 1H), 4,47–4,35 (м, 2H), 4,34–4,14 (м, 2H), 4,09–3,82 (м, 3H), 3,37–3,35 (м, 1H), 2,01–1,90 (м, 2H), 1,84–1,74 (м, 2H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,55–1,22 (м, 13H), 0,96–0,84 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,23–3,99 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 701,3, 701,3 [ $M+1$ ],  $t_R$  = 1,03, 1,05 мин.

**Промежуточное соединение D26. 2-Метоксиэтил-L-аланината гидрохлорид**



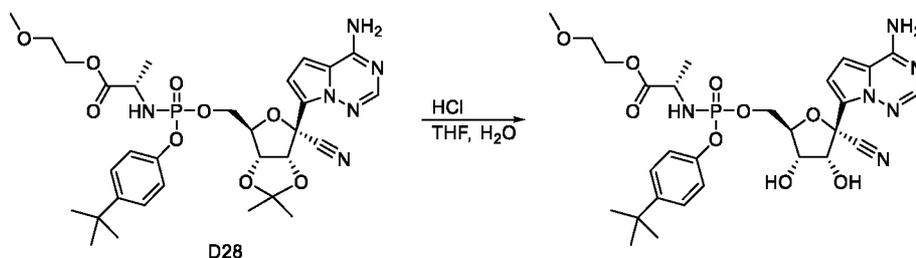
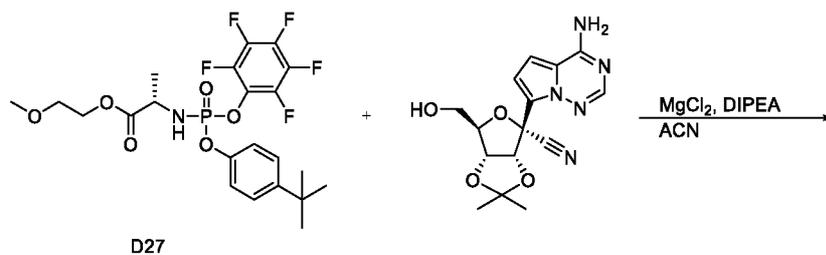
**[00625]** Пример D26 получали аналогично промежуточному соединению D1, за исключением того, что вместо 2-метил, 2-метокси-1-пропанола использовали 2-метоксиэтанол. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 (с, 3H), 4,35–4,26 (м, 2H), 4,17–4,07 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,41 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение D27. 2-Метоксиэтил(((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



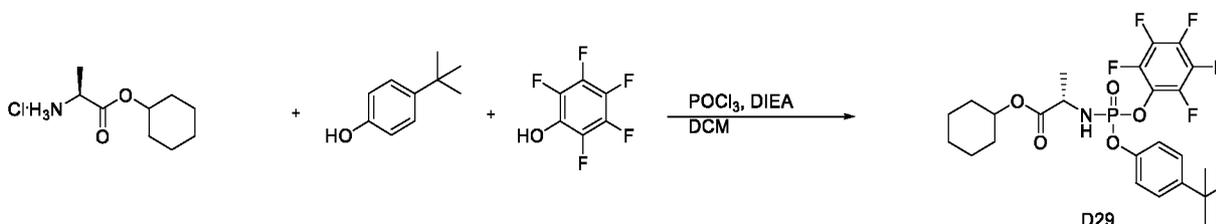
**[00626]** Промежуточное соединение D27 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали промежуточное соединение D26. ЖХМС: МС *m/z* = 526,1 [M+1], *t*<sub>R</sub> = 1,16 мин.

**Пример 141. 2-Метоксиэтил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00627]** Пример 141 получали аналогично примеру 130, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D27. Промежуточное соединение D28. ЖХМС: МС  $m/z = 673,2, 673,2 [M+1]$ ,  $tR = 0,94, 097$  мин. Соединение 141. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,35–7,26 (м, 2H), 7,12–7,04 (м, 2H), 6,97–6,90 (м, 2H), 4,83–4,58 (м, 1H), 4,48–4,37 (м, 2H), 4,35–4,27 (м, 1H), 4,25–4,15 (м, 3H), 3,96–3,83 (м, 1H), 3,62–3,55 (м, 2H), 3,38–3,34 (м, 3H), 1,33–1,25 (м, 12H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,00–3,79 (м, 0,5P), 3,78–3,64 (м, 0,5P). ЖХМС: МС  $m/z = 633,2, 633,2 [M+1]$ ,  $tR = 0,81, 0,82$  мин.

**Промежуточное соединение D29. Циклогексил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**

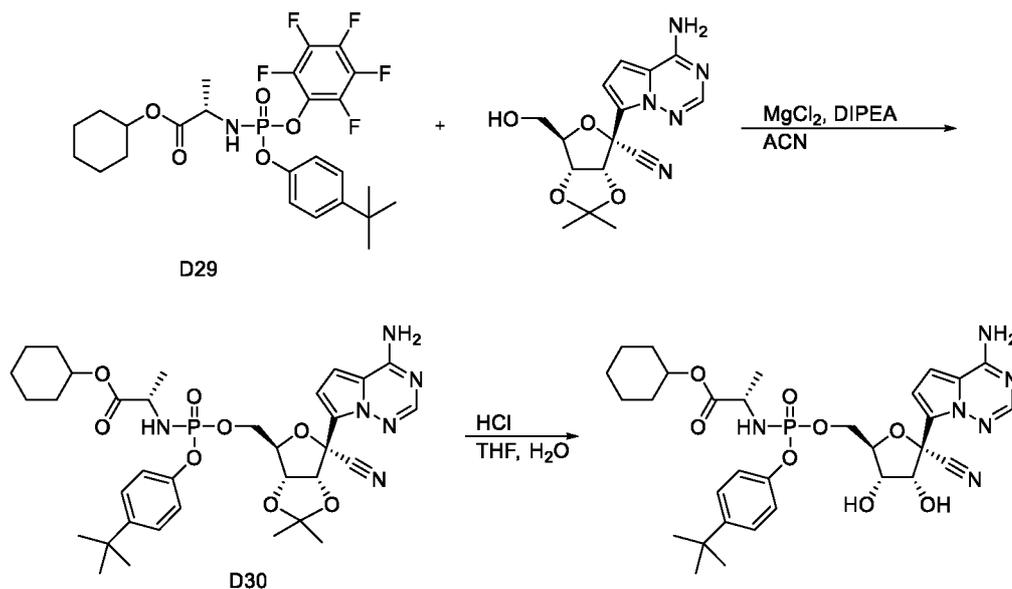


**[00628]** Промежуточное соединение D29 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1

использовали промежуточное соединение циклогексил-L-аланината гидрохлорид.

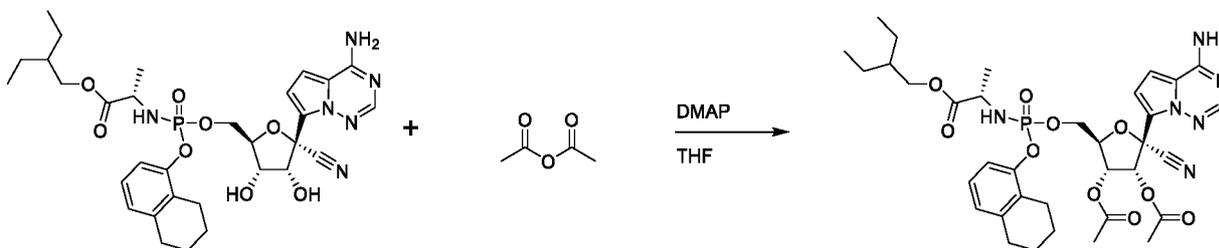
ЖХМС: МС  $m/z = 550,2 [M+1]$ ,  $tR = 1,33$  мин.

**Пример 142. Циклогексил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



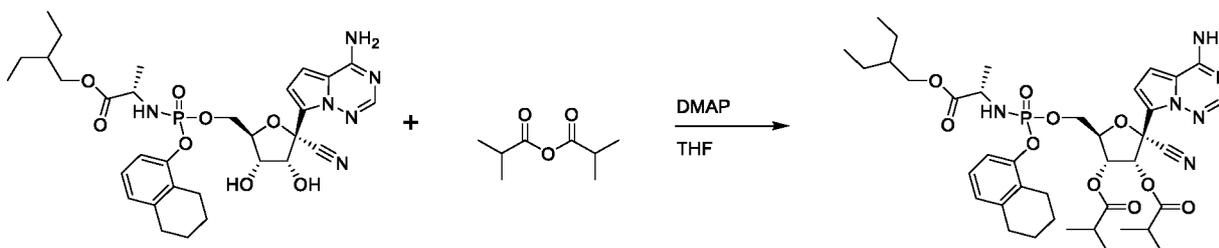
[00629] Пример 142 получали аналогично примеру 130, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D29. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,90 (с, 0,67H), 7,88 (с, 0,33H), 7,36–7,27 (м, 2H), 7,14–7,09 (м, 1,33H), 7,08–7,03 (м, 0,67H), 6,99–6,92 (м, 2H), 4,83–4,79 (м, 1H), 4,74–4,66 (м, 1H), 4,50–4,36 (м, 2H), 4,36–4,26 (м, 1H), 4,20–4,15 (м, 1H), 3,93–3,78 (м, 1H), 1,84–1,64 (м, 4H), 1,59–1,49 (м, 1H), 1,47–1,22 (м, 17H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,95–3,74 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 657,2, 657,2 [M+1]$ ,  $tR = 0,96, 0,98$  мин.

**Пример 143. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-этилбутоксид)пропан-2-ил)амино)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)окси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



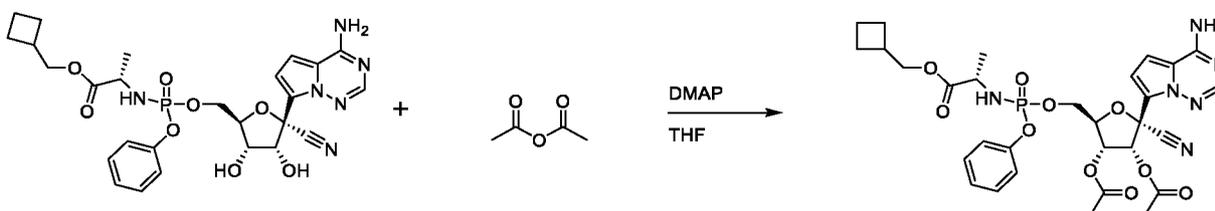
**[00630]** Пример 143 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксид)фосфорил)-L-аланината использовали пример 135, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,84 (с, 1H), 7,11–7,06 (м, 1H), 7,02–6,96 (м, 1H), 6,93–6,85 (м, 3H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,58–5,53 (м, 1H), 4,67–4,62 (м, 1H), 4,49–4,42 (м, 1H), 4,40–4,33 (м, 1H), 4,06–4,00 (м, 1H), 3,99–3,93 (м, 1H), 3,90–3,78 (м, 1H), 2,79–2,72 (м, 2H), 2,71–2,65 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,84–1,72 (м, 4H), 1,53–1,43 (м, 1H), 1,38–1,29 (м, 4H), 1,23–1,19 (м, 3H), 0,91–0,83 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,75–3,51 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 771,3$   $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,10$  мин.

**Пример 144. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-этилбутоксид)пропан-2-ил)амино)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)окси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00631]** Пример 144 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 135, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропановый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,85 (с, 1H), 7,11–7,06 (м, 1H), 7,01–6,96 (м, 1H), 6,92–6,86 (м, 3H), 6,27 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,59–5,56 (м, 1H), 4,66–4,62 (м, 1H), 4,49–4,42 (м, 1H), 4,41–4,34 (м, 1H), 4,05–4,00 (м, 1H), 3,99–3,94 (м, 1H), 3,89–3,80 (м, 1H), 2,79–2,73 (м, 2H), 2,72–2,57 (м, 4H), 1,81–1,72 (м, 4H), 1,53–1,44 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 4H), 1,28–1,17 (м, 15H), 0,91–0,85 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,72–3,49 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 797,3$   $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,23$  мин.

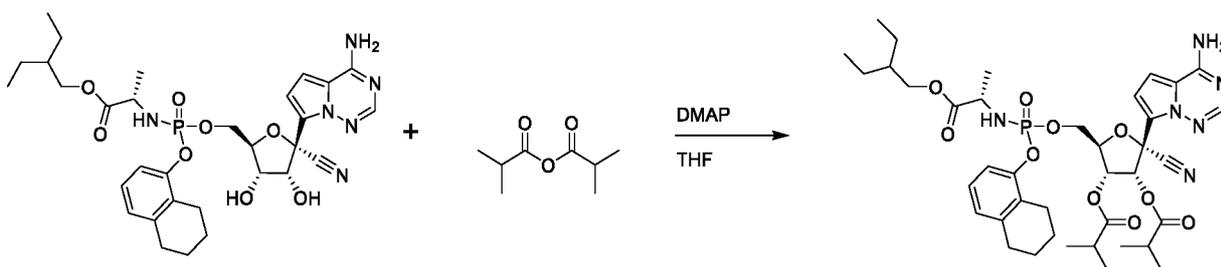
**Пример 145. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((((S)-1-(циклобутилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00632]** Пример 145 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутила((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали циклобутилметил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (с, 0,33H), 7,86 (с, 0,67H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,22–7,14 (м, 3H), 6,95–6,90 (м, 1,33H), 6,88–6,84 (м, 0,67H), 6,30 (д,  $J =$

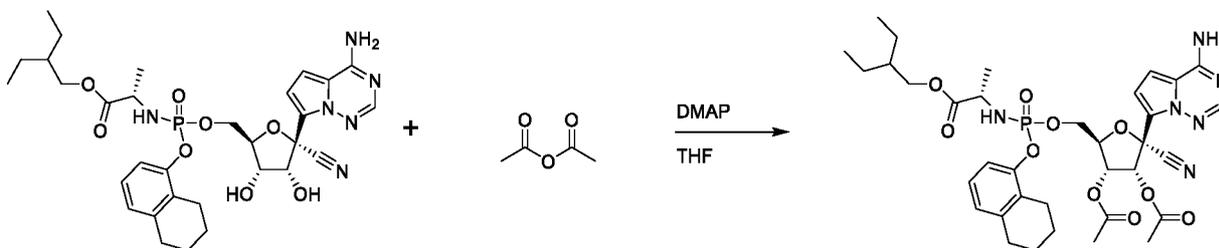
6,0 Гц, 0,67H), 6,21 (д, J = 5,9 Гц, 0,33H), 5,59–5,53 (м, 1H), 4,68–4,59 (м, 1H), 4,50–4,33 (м, 2H), 4,10–4,03 (м, 1H), 4,02–3,96 (м, 1H), 3,94–3,75 (м, 1H), 2,66–2,53 (м, 1H), 2,19–2,12 (м, 6H), 2,08–1,68 (м, 6H), 1,33–1,27 (м, 1H), 1,23–1,17 (м, 2H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,78–3,40 (м).

**Пример 146. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((R)-((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)окси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



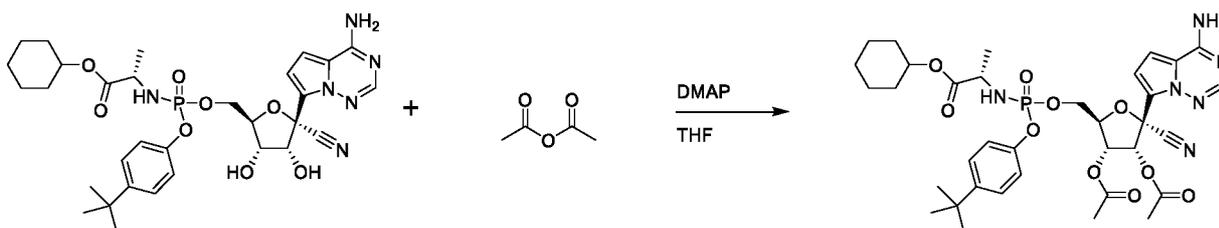
**[00633]** Пример 146 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксид)фосфорил)-L-аланината использовали пример 135, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропановый ангидрид. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,86 (с, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 6,96–6,90 (м, 1H), 6,89–6,84 (м, 2H), 6,82–6,78 (м, 1H), 6,15 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,57–5,52 (м, 1H), 4,60–4,55 (м, 1H), 4,43–4,36 (м, 2H), 4,10–4,05 (м, 1H), 4,02–3,96 (м, 1H), 3,96–3,87 (м, 1H), 2,78–2,59 (м, 6H), 1,76–1,69 (м, 4H), 1,55–1,46 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 7H), 1,29–1,23 (м, 6H), 1,21–1,16 (м, 6H), 0,89 (т, J = 7,5 Гц, 6H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,61–3,41 (м). ЖХМС: МС m/z = 797,3 [M+1], tR = 1,25 мин.

**Пример 147. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((R)-(((S)-1-(2-этилбутоксидиэтил)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



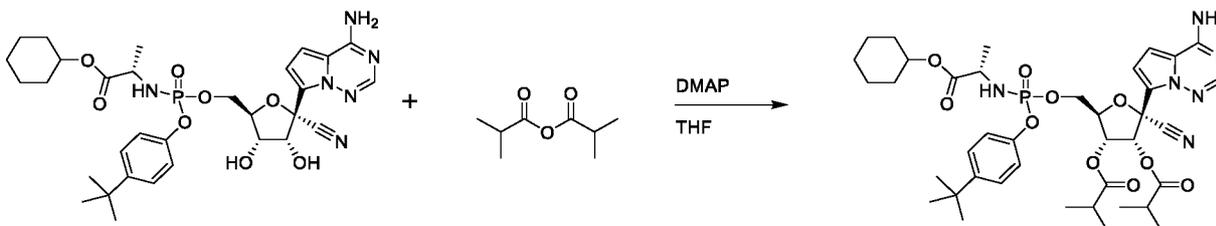
**[00634]** Пример 147 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксидиэтил)фосфорил)-L-аланината использовали пример 136, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 6,96–6,90 (м, 1H), 6,88–6,83 (м, 3H), 6,17 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,55–5,50 (м, 1H), 4,62–4,56 (м, 1H), 4,43–4,31 (м, 2H), 4,10–4,02 (м, 1H), 4,01–3,95 (м, 1H), 3,94–3,88 (м, 1H), 2,78–2,72 (м, 2H), 2,68–2,61 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,77–1,69 (м, 4H), 1,50 (п,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 1,40–1,28 (м, 7H), 0,89 (т,  $J = 7,5$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,64–3,41 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 741,2$  [ $M+1$ ],  $t_R = 1,10$  мин.

**Пример 148. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)феноксидиэтил)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00635]** Пример 148 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 142, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 0,67H), 7,86 (с, 0,33H), 7,37–7,32 (м, 0,67H), 7,31–7,26 (м, 1,33H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,95–6,87 (м, 2H), 6,27 (д, J = 6,0 Гц, 0,33H), 6,19 (д, J = 5,9 Гц, 0,66H), 5,58–5,50 (м, 1H), 4,75–4,59 (м, 2H), 4,50–4,33 (м, 2H), 3,92–3,82 (м, 0,67H), 3,82–3,73 (м, 0,33H), 2,19–2,11 (м, 6H), 1,84–1,67 (м, 4H), 1,59–1,50 (м, 1H), 1,47–1,18 (м, 17H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 3,88–3,56 (м). ЖХМС: МС m/z = 741,2, 741,2 [M+1], tR = 1,09, 1,10 мин.

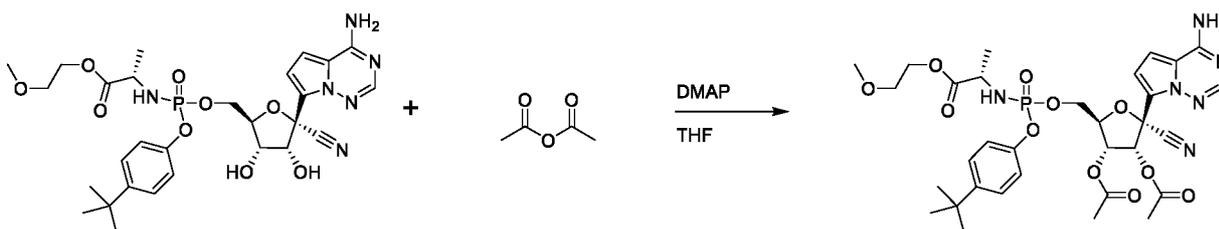
**Пример 149. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-циклогексилокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00636]** Пример 149 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 142, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропановый ангидрид. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,91–7,85 (м, 1H), 7,38–7,31 (м, 0,66H), 7,31–7,26 (м, 1,33H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,94–6,85 (м, 2H), 6,27 (д, J = 5,9 Гц, 0,33H), 6,17 (д, J = 5,9 Гц, 0,66H), 5,60–5,53 (м, 1H), 4,79–4,56

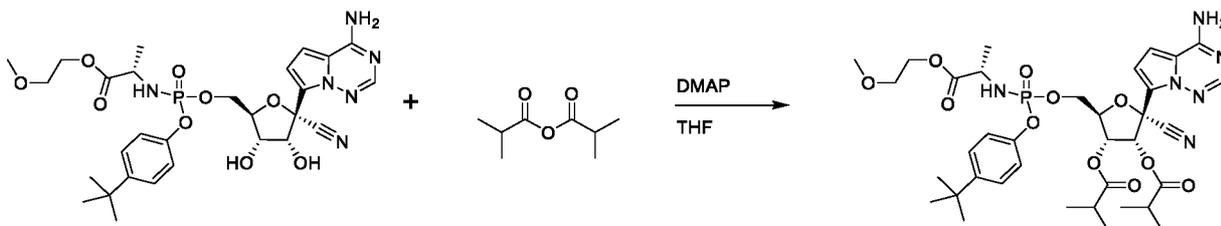
(м, 2H), 4,50–4,34 (м, 2H), 3,92–3,83 (м, 0,66H), 3,83–3,74 (м, 0,33H), 2,74–2,59 (м, 2H), 1,86–1,68 (м, 4H), 1,59–1,13 (м, 30H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,87–3,63 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 797,3, 797,3 [M+1],  $t_R$  = 1,22, 1,24 мин.

**Пример 150. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-трет-бутил)фенокси)(((S)-1-(2-метоксиэтокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



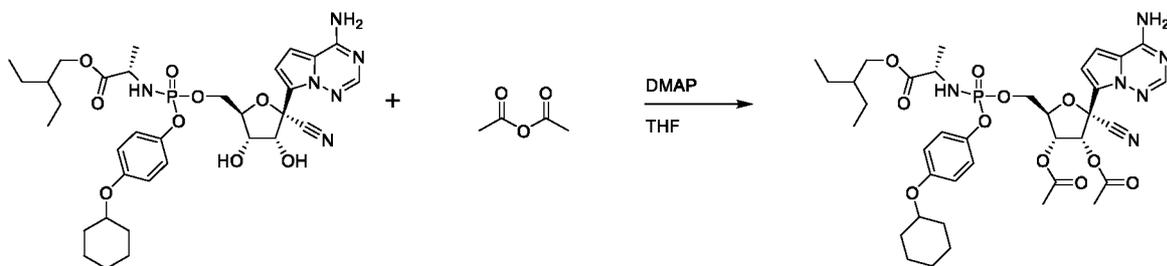
**[00637]** Пример 150 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 141, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,94–6,89 (м, 2H), 6,28 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 0,5H), 5,57–5,52 (м, 1H), 4,67–4,60 (м, 1H), 4,49–4,34 (м, 2H), 4,27–4,15 (м, 2H), 3,95–3,87 (м, 0,5H), 3,87–3,79 (м, 0,5H), 3,60–3,54 (м, 2H), 3,38–3,34 (м, 3H), 2,19–2,16 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,33–1,18 (м, 12H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,80–3,47 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 717,2 [M+1],  $t_R$  = 0,94 мин.

**Пример 151. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-(2-метоксиэтокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



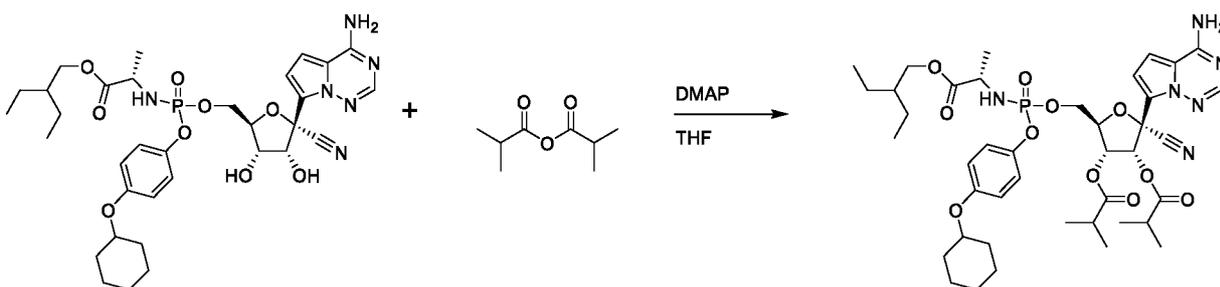
**[00638]** Пример 151 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 141, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89–7,87 (м, 1H), 7,36–7,33 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,93–6,85 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,59–5,53 (м, 1H), 4,66–4,60 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 4,25–4,17 (м, 2H), 3,97–3,87 (м, 0,5H), 3,87–3,78 (м, 0,5H), 3,61–3,54 (м, 2H), 3,36–3,34 (м, 3H), 2,74–2,59 (м, 2H), 1,34–1,16 (м, 24H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,82–3,50 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 773,2, 773,2$   $[\text{M}+1]$ ,  $t_R = 1,09, 1,10$  мин.

**Пример 152. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((4-(циклогексилокси)фенокси))((S)-1-(2-этилбутоксид)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



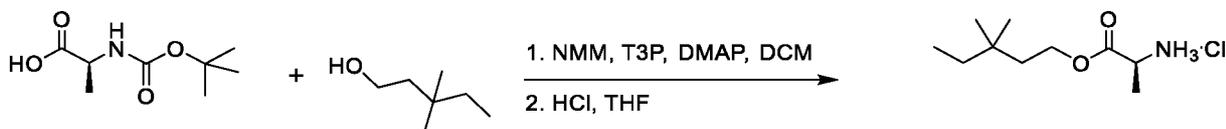
[00639] Пример 152 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 140, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,11–7,02 (м, 2H), 6,93–6,75 (м, 4H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,18 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,56–5,51 (м, 1H), 4,66–4,58 (м, 1H), 4,49–4,32 (м, 2H), 4,28–4,17 (м, 1H), 4,09–3,95 (м, 2H), 3,94–3,77 (м, 1H), 2,19–2,11 (м, 6H), 2,01–1,89 (м, 2H), 1,85–1,75 (м, 2H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,54–1,17 (м, 13H), 0,93–0,85 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,11–3,86 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 785,2, 785,3$  [ $M+1$ ],  $t_R = 1,14, 1,16$  мин.

**Пример 153. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((4-(циклогексилокси)фенокси))((S)-1-(2-этилбутоксид)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



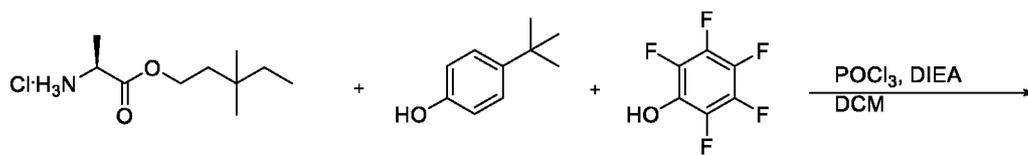
**[00640]** Пример 153 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 140, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,88 (с, 1H), 7,11–7,02 (м, 2H), 6,94–6,81 (м, 3H), 6,80–6,75 (м, 1H), 6,28 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 6,15 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 5,58–5,53 (м, 1H), 4,65–4,57 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 4,28–4,17 (м, 1H), 4,10–3,96 (м, 2H), 3,95–3,78 (м, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 2,00–1,91 (м, 2H), 1,84–1,75 (м, 2H), 1,64–1,56 (м, 1H), 1,54–1,29 (м, 12H), 1,29–1,15 (м, 13H), 0,93–0,84 (м, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 4,09–3,81 (м). ЖХМС: MS m/z = 841,3, 841,3 [M+1], tR = 1,27, 1,29 мин.

**Промежуточное соединение D31. 3,3-Диметилпентил-L-аланината гидрохлорид**

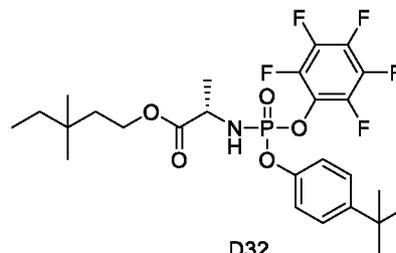


**[00641]** Пример D31 получали аналогично промежуточному соединению D1, за исключением того, что вместо 2-метил, 2-метокси-1-пропанола использовали 3,3-диметилпентанол. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59–8,50 (м, 3H), 4,25–4,13 (м, 2H), 4,09–4,01 (м, 1H), 1,53 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,24 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 0,87 (с, 6H), 0,81 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение D32. 3,3-Диметилпентил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



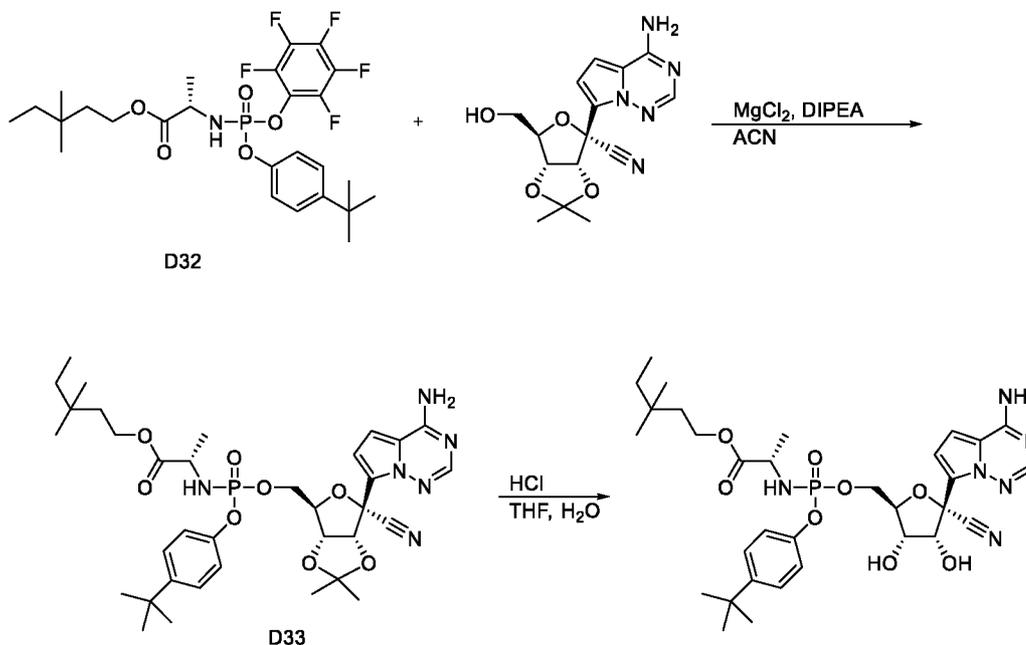
D31



D32

**[00642]** Промежуточное соединение D32 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали промежуточное соединение D31. ЖХМС: МС  $m/z = 566,1$   $[M+1]$ ,  $tR = 1,38$  мин.

**Пример 154. 3,3-Диметилпентил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

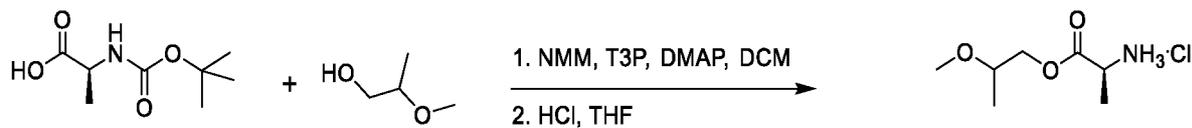


**[00643]** Пример 154 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D33.

**[00644]** Промежуточное соединение D33. ЖХМС: МС  $m/z = 713,3$ ,  $713,3$  [M+1],  $tR = 1,16$ ,  $1,18$  мин.

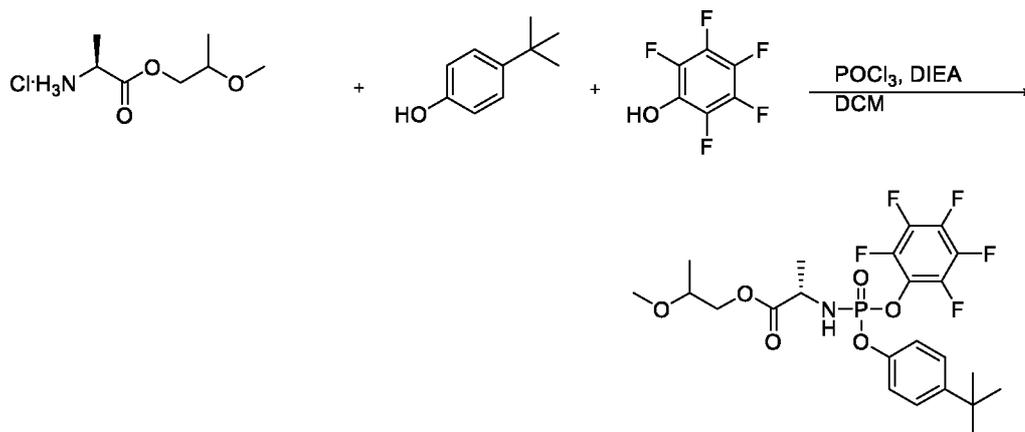
**[00645]** Соединение 154. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,28 (м, 2H), 7,14–7,10 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,97–6,91 (м, 2H), 4,83–4,79 (м, 1H), 4,48–4,37 (м, 2H), 4,36–4,26 (м, 1H), 4,22–4,15 (м, 1H), 4,14–4,04 (м, 2H), 3,96–3,80 (м, 1H), 1,58–1,47 (м, 2H), 1,35–1,21 (м, 14H), 0,91–0,77 (м, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,96–3,68 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 673,2$ ,  $673,2$  [M+1],  $tR = 1,02$ ,  $1,06$  мин.

### Промежуточное соединение D34. 2-Метоксипропил-L-аланината гидрохлорид



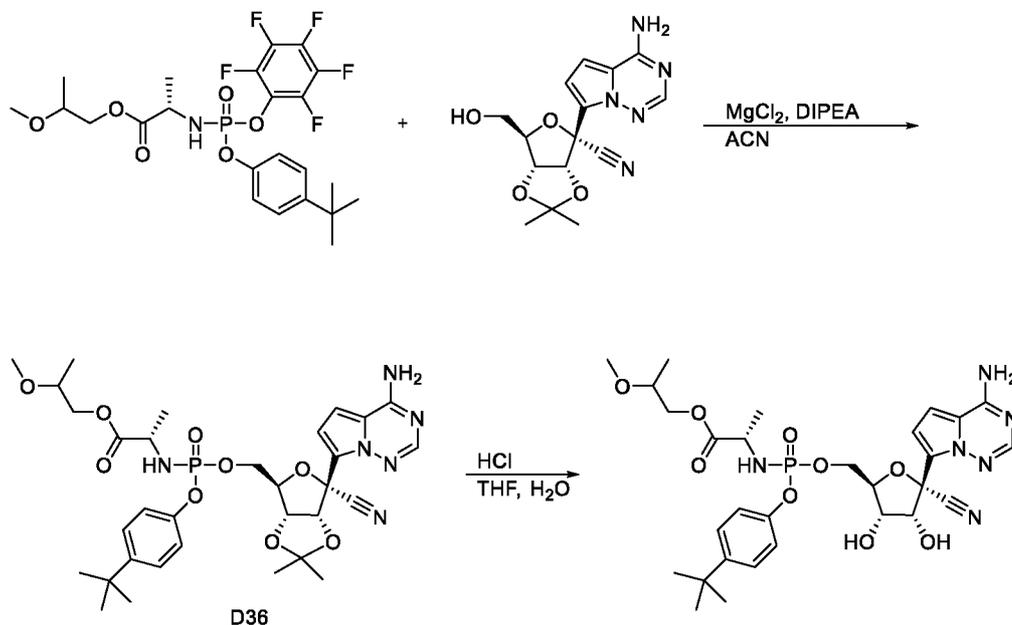
[00646] Промежуточное соединение D34 получали аналогично промежуточному соединению D1, за исключением того, что вместо 2-метил, 2-метокси-1-пропанола использовали 2-метоксипропанол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,46 (с, 3H), 4,11–3,90 (м, 3H), 3,54–3,46 (м, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,25 (с, 3H), 1,24 (д,  $J = 7,4$  Гц, 3H), 1,10–1,06 (м, 3H).

### Промежуточное соединение D35. 2-Метоксипропил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат



[00647] Промежуточное соединение D35 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали промежуточное соединение D34. ЖХМС: МС  $m/z = 540,1$  [ $M+1$ ],  $t_R = 1,19$  мин.

**Пример 155. 2-Метоксипропил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**

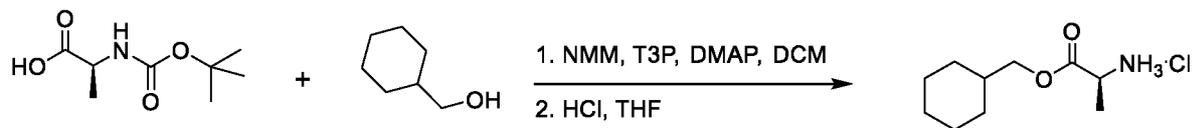


**[00648]** Пример 155 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D35.

**[00649]** Промежуточное соединение D36. ЖХМС: МС  $m/z = 687,2, 687,2 [M+1]$ ,  $tR = 0,98, 1,00$  мин.

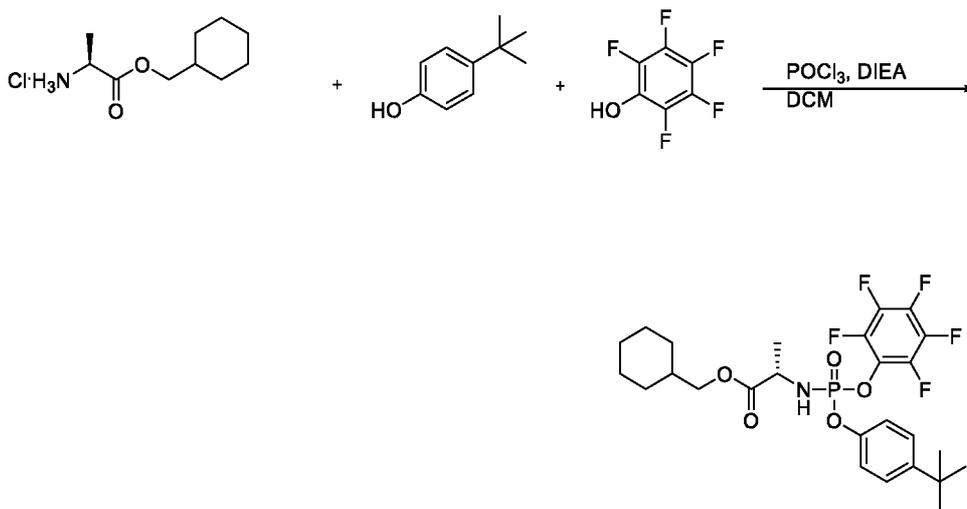
**[00650]** Соединение 176. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,34–7,28 (м, 2H), 7,12–7,08 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,98–6,90 (м, 2H), 4,84–4,79 (м, 1H), 4,48–4,27 (м, 3H), 4,22–4,16 (м, 1H), 4,13–3,86 (м, 3H), 3,60–3,51 (м, 1H), 3,35–3,32 (м, 3H), 1,34–1,26 (м, 12H), 1,16–1,09 (м, 3H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,01–3,61 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 647,2, 647,2 [M+1]$ ,  $tR = 0,84, 0,86$  мин.

**Промежуточное соединение D37. Циклогексилметил-L-аланината гидрохлорид**



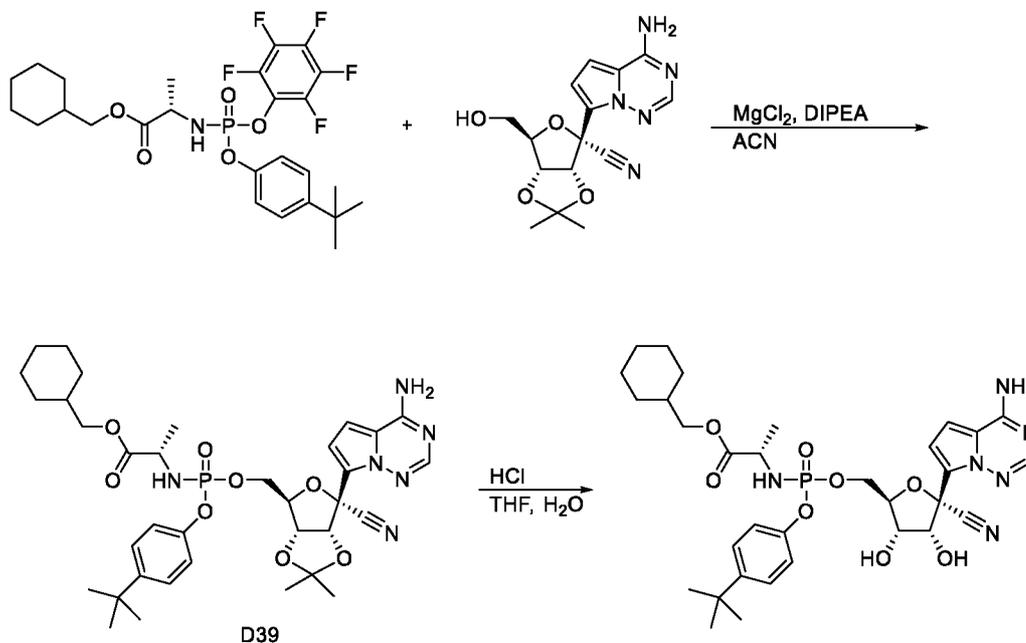
[00651] Промежуточное соединение D37 получали аналогично промежуточному соединению D1, за исключением того, что вместо 2-метил, 2-метокси-1-пропанола использовали циклогексилметанол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,58 (с, 3H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,94–3,85 (м, 1H), 3,82–3,76 (м, 1H), 1,71–1,53 (м, 5H), 1,28–1,10 (м, 5H), 1,01–0,89 (м, 2H).

**Промежуточное соединение D38. Циклогексилметил((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



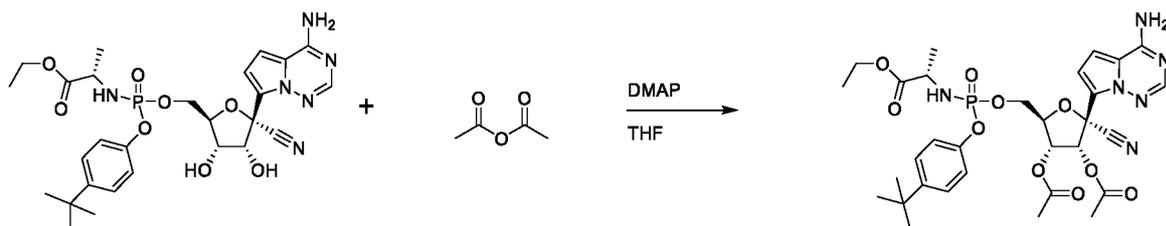
[00652] Промежуточное соединение D38 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали промежуточное соединение D37. ЖХМС: МС  $m/z = 564,1$  [ $\text{M}+1$ ],  $t\text{R} = 1,36$  мин.

**Пример 156. Циклогексилметил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)-L-аланинат**



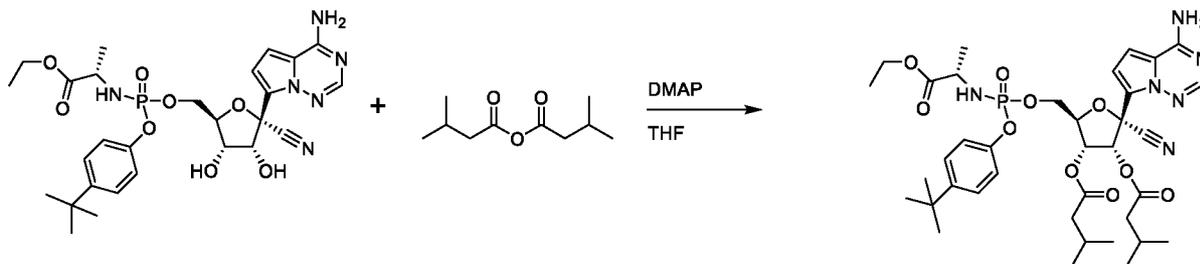
**[00653]** Пример 156 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D38. Промежуточное соединение D39. ЖХМС: МС  $m/z = 711,3, 711,3 [M+1]$ ,  $tR = 1,14, 1,17$  мин. Соединение 177. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,88 (с, 0,5H), 7,36–7,28 (м, 2H), 7,13–7,09 (м, 1H), 7,08–7,04 (м, 1H), 6,99–6,90 (м, 2H), 4,83–4,79 (м, 1H), 4,49–4,26 (м, 3H), 4,23–4,16 (м, 1H), 3,95–3,79 (м, 3H), 1,80–1,52 (м, 6H), 1,38–1,14 (м, 15H), 1,05–0,86 (м, 2H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,04–3,57 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 671,3, 671,3 [M+1]$ ,  $tR = 1,01, 1,04$  мин.

**Пример 157. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-этоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



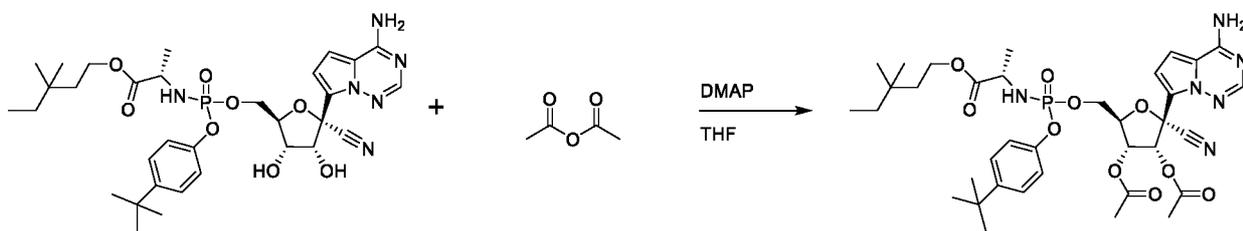
**[00654]** Пример 157 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 17, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H), 7,12–7,04 (м, 2H), 6,93–6,88 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,58–5,53 (м, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,49–4,33 (м, 2H), 4,17–4,04 (м, 2H), 3,92–3,82 (м, 0,5H), 3,81–3,72 (м, 0,5H), 2,19–2,16 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,33–1,16 (м, 15H).  $^31\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,85–3,60 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 687,2, 687,2$  [M+1],  $tR = 0,96, 0,98$  мин.

**Пример 158. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-этоксипропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(3-метилбутаноат)**



**[00655]** Пример 158 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 17. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,13–7,06 (м, 2H), 6,93–6,88 (м, 2H), 6,36 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 6,26 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 5,60–5,56 (м, 1H), 4,65–4,58 (м, 1H), 4,50–4,34 (м, 2H), 4,17–4,05 (м, 2H), 3,92–3,83 (м, 0,5H), 3,82–3,73 (м, 0,5H), 2,36–2,26 (м, 4H), 2,22–2,03 (м, 2H), 1,32–1,17 (м, 15H), 1,05–1,00 (м, 6H), 0,98–0,92 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,81–3,45 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 771,3$  [M+1],  $t_R = 1,19$  мин.

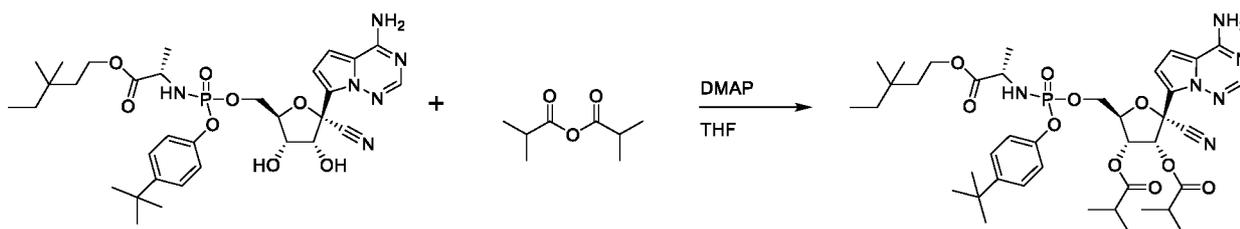
**Пример 159. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)(((S)-1-((3,3-диметилпентил)окси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



**[00656]** Пример 159 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 154, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,28 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 6,18 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,58–5,52 (м, 1H), 4,67–4,60 (м, 1H), 4,50–4,33 (м, 2H), 4,19–4,06 (м, 2H), 3,93–3,75 (м, 1H), 2,18–2,16 (м, 3H), 2,15–2,12 (м, 3H),

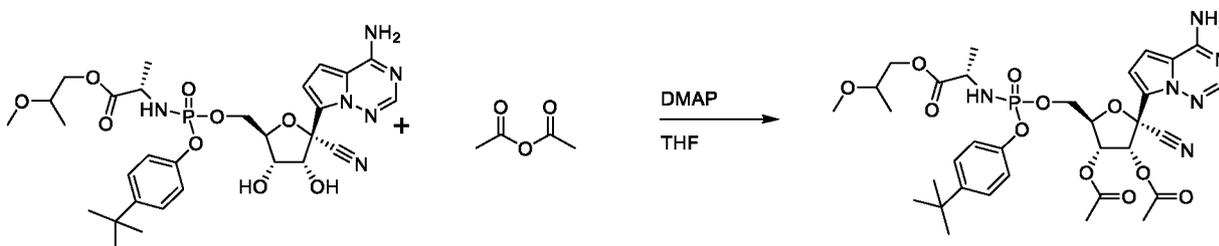
1,56–1,47 (м, 2H), 1,32–1,19 (м, 14H), 0,91–0,80 (м, 9H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,87–3,53 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 757,3, 757,3 [M+1]$ ,  $tR = 1,14, 1,18$  мин.

**Пример 160. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-((3,3-диметилпентил)окси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



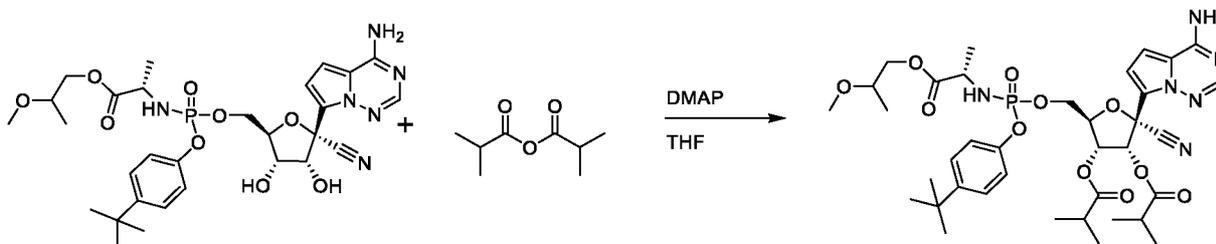
**[00657]** Пример 160 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 154, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,95–6,85 (м, 2H), 6,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 6,16 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,5H), 5,58–5,54 (м, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,50–4,34 (м, 2H), 4,21–4,06 (м, 2H), 3,93–3,77 (м, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 1,58–1,48 (м, 2H), 1,33–1,16 (м, 26H), 0,91–0,79 (м, 9H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,84–3,50 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 813,4, 813,4 [M+1]$ ,  $tR = 1,27, 1,28$  мин.

**Пример 161. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((2S)-1-(2-метоксипропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



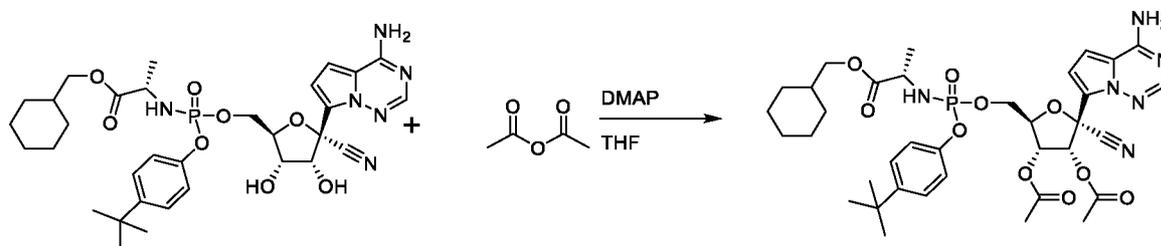
**[00658]** Пример 161 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 155, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H), 7,12–7,03 (м, 2H), 6,93–6,89 (м, 2H), 6,30–6,26 (м, 0,5H), 6,20–6,16 (м, 0,5H), 5,57–5,53 (м, 1H), 4,67–4,61 (м, 1H), 4,50–4,33 (м, 2H), 4,16–3,96 (м, 2H), 3,95–3,80 (м, 1H), 3,60–3,52 (м, 1H), 3,36–3,34 (м, 3H), 2,19–2,16 (м, 3H), 2,15–2,12 (м, 3H), 1,34–1,27 (м, 10,5H), 1,25–1,19 (м, 1,5H), 1,17–1,10 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,77–3,45 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 731,2, 731,2  $[\text{M}+1]$ ,  $t_R$  = 0,96, 0,99 мин.

**Пример 162. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((2S)-1-(2-метоксипропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



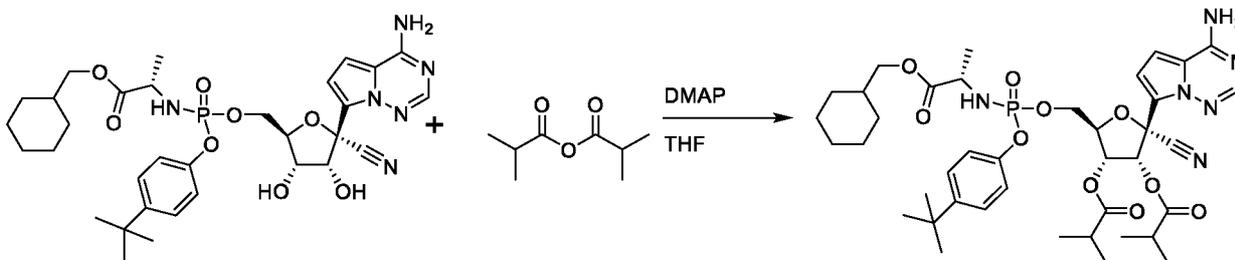
**[00659]** Пример 162 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидроцитетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 155, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (д,  $J = 0,7$  Гц, 0,5H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,93–6,86 (м, 2H), 6,29–6,27 (м, 0,5H), 6,17–6,15 (м, 0,5H), 5,59–5,54 (м, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,49–4,35 (м, 2H), 4,16–3,97 (м, 2H), 3,96–3,80 (м, 1H), 3,62–3,52 (м, 1H), 3,38–3,34 (м, 3H), 2,75–2,58 (м, 2H), 1,34–1,17 (м, 24H), 1,16–1,11 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,84–3,41 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 787,3$ , 787,3  $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,11$ , 1,13 мин.

**Пример 163. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-1-(циклогексилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



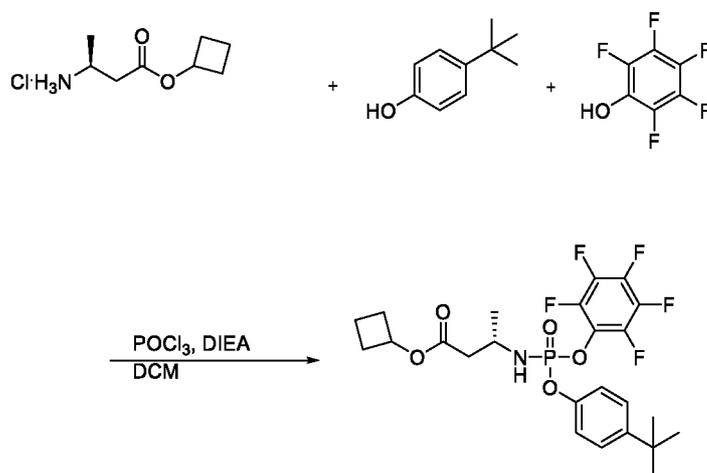
**[00660]** Пример 163 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 156, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 7,14–7,04 (м, 2H), 6,94–6,88 (м, 2H), 6,29 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,19 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,59–5,51 (м, 1H), 4,68–4,58 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 3,96–3,76 (м, 3H), 2,20–2,10 (м, 6H), 1,78–1,54 (м, 6H), 1,37–1,12 (м, 15H), 1,04–0,89 (м, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,94–3,46 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 755,3, 755,2$   $[\text{M}+1]$ ,  $t\text{R} = 1,13, 1,14$  мин.

**Пример 164. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси)((S)-1-(циклогексилметокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



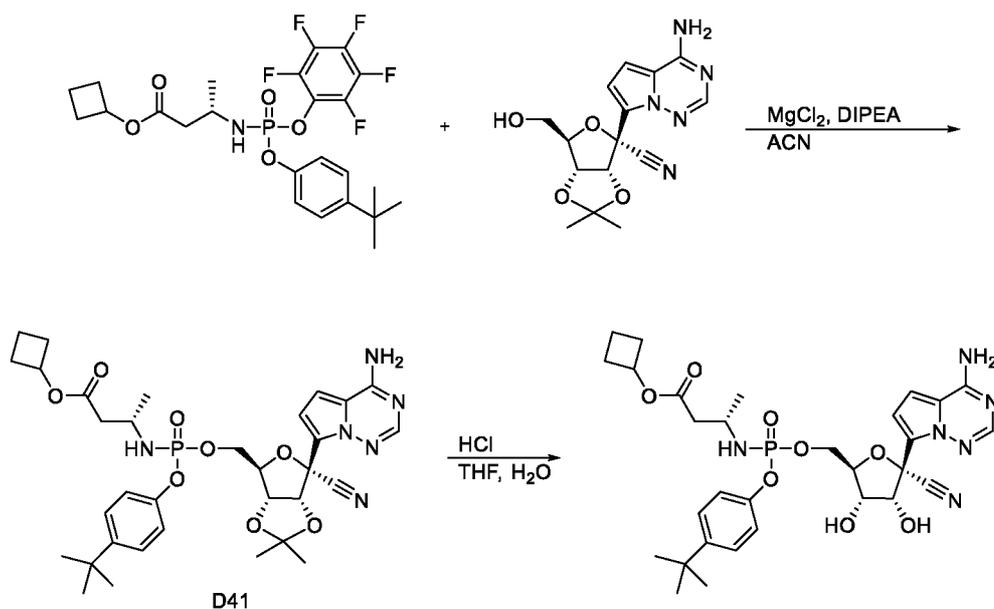
**[00661]** Пример 164 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 156, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,37–7,33 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,93–6,85 (м, 2H), 6,29 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 6,16 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,58–5,54 (м, 1H), 4,67–4,58 (м, 1H), 4,48–4,33 (м, 2H), 3,95–3,78 (м, 3H), 2,74–2,58 (м, 2H), 1,77–1,57 (м, 6H), 1,34–1,15 (м, 27H), 1,05–0,89 (м, 2H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,81–3,51 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 811,3, 811,3 [M+1],  $t_R$  = 1,26, 1,27 мин.

**Промежуточное соединение D40. Циклобутил(3S)-3-(((4-(трет-бутил)фенокси)(перфторфенокси)фосфорил)амино)бутаноат**



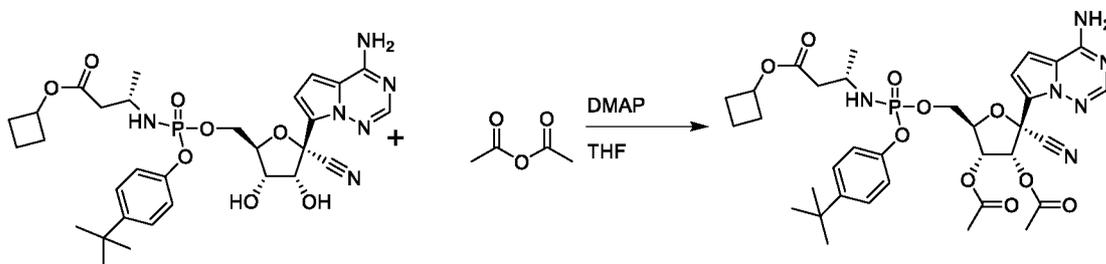
**[00662]** Промежуточное соединение D40 получали аналогично промежуточному соединению D2, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D1 использовали циклобутил(S)-3-аминобутаноат. ЖХМС: МС m/z = 536,1 [M+1], tR = 1,26 мин.

**Пример 165. Циклобутил(3S)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-(трет-бутил)фенокси)фосфорил)амино)бутаноат**



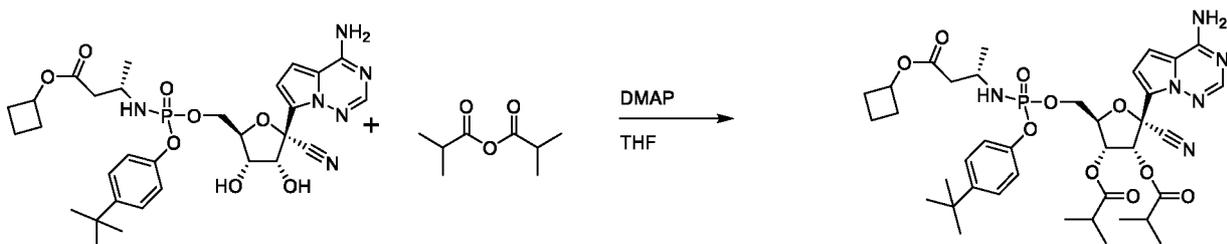
**[00663]** Пример 165 получали аналогично примеру 111, за исключением того, что вместо промежуточного соединения D2 использовали промежуточное соединение D40. Промежуточное соединение D41. ЖХМС: МС  $m/z = 683,2, 683,2 [M+1]$ ,  $tR = 1,04, 1,07$  мин. Соединение 165. Смесь стереоизомеров:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,36–7,24 (м, 2H), 7,13–7,04 (м, 2H), 6,99–6,89 (м, 2H), 4,98–4,88 (м, 1H), 4,83 (д,  $J = 5,5$  Гц, 0,5H), 4,78 (д,  $J = 5,4$  Гц, 0,5H), 4,42–4,33 (м, 2H), 4,33–4,25 (м, 1H), 4,24–4,20 (м, 0,5H), 4,15–4,11 (м, 0,5H), 3,73–3,62 (м, 1H), 2,48–2,23 (м, 4H), 2,12–1,96 (м, 2H), 1,84–1,71 (м, 1H), 1,69–1,55 (м, 1H), 1,30 (с, 4,5H), 1,28 (с, 4,5H), 1,15 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1,5H), 1,11 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1,5H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,58–4,22 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 643,2, 643,2 [M+1]$ ,  $tR = 0,90, 0,93$  мин.

**Пример 166. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-4-циклобутоксид-4-оксобутан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



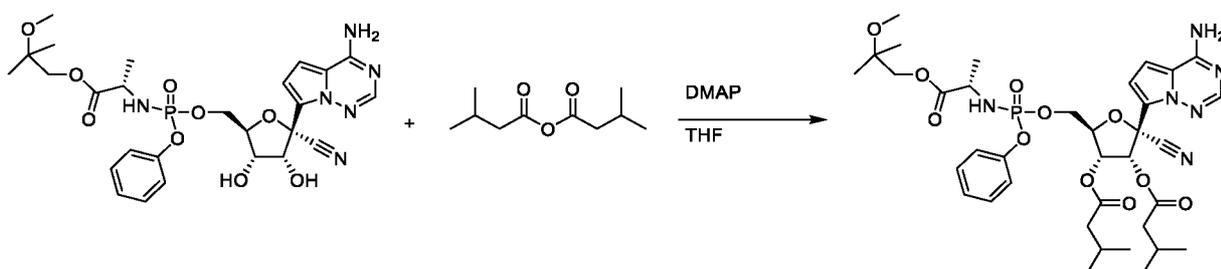
**[00664]** Пример 166 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 165, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали уксусный ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,86 (с, 0,5H), 7,36–7,31 (м, 1H), 7,29–7,25 (м, 1H), 7,13–7,08 (м, 1H), 7,07–7,01 (м, 1H), 6,94–6,88 (м, 2H), 6,27 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 6,20 (д,  $J = 6,0$  Гц, 0,5H), 5,60 (дд,  $J = 6,0, 4,3$  Гц, 0,5H), 5,52 (дд,  $J = 6,0, 4,3$  Гц, 0,5H), 4,96–4,89 (м, 1H), 4,67–4,61 (м, 1H), 4,44–4,31 (м, 2H), 3,72–3,57 (м, 1H), 2,49–2,23 (м, 4H), 2,19–2,11 (м, 6H), 2,09–1,97 (м, 2H), 1,83–1,72 (м, 1H), 1,70–1,55 (м, 1H), 1,33–1,27 (м, 9H), 1,15 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1,5H), 1,06 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1,5H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,40–4,14 (м). ЖХМС: МС  $m/z = 727,2$  [ $M+1$ ],  $tR = 1,04$  мин.

**Пример 167. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((4-(трет-бутил)фенокси) (((S)-4-циклобутоксид-4-оксобутан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



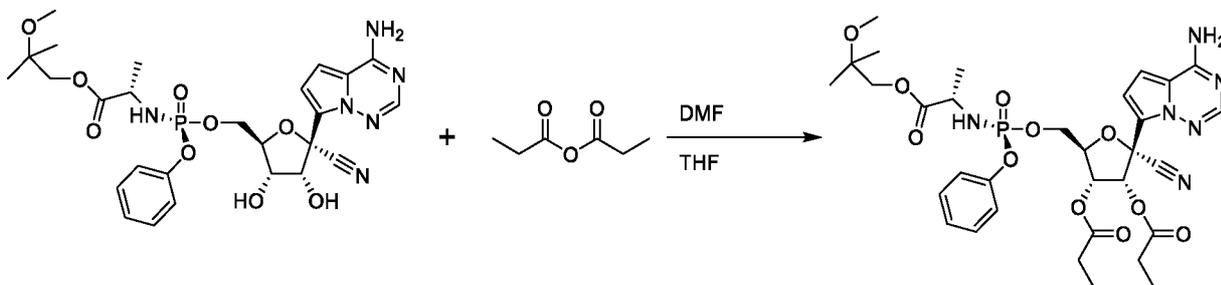
**[00665]** Пример 167 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали пример 165, а вместо 3-метилбутанового ангидрида использовали 2-метилпропионовый ангидрид. Смесь стереоизомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,88 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,30–7,24 (м, 1H), 7,14–7,10 (м, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 6,93–6,86 (м, 2H), 6,27 (д, J = 6,0 Гц, 0,5H), 6,18 (д, J = 5,9 Гц, 0,5H), 5,62 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 0,5H), 5,52 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 0,5H), 4,96–4,87 (м, 1H), 4,65–4,57 (м, 1H), 4,43–4,32 (м, 2H), 3,73–3,58 (м, 1H), 2,75–2,59 (м, 2H), 2,50–2,23 (м, 4H), 2,11–1,97 (м, 2H), 1,84–1,72 (м, 1H), 1,68–1,56 (м, 1H), 1,38–1,03 (м, 24H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  4,36–4,12 (м). ЖХМС: МС  $m/z$  = 783,3 [M+1], tR = 1,18 мин.

**Пример 168. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокси)-1-оксoproпан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(3-метилбутаноат)**



**[00666]** Пример 168 получали аналогично примеру 109, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали 2-метокси-2-метилпропил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (пример 24). Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (с, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,20–7,13 (м, 3H), 6,88–6,84 (м, 2H), 6,26 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,60–5,56 (м, 1H), 4,64–4,59 (м, 1H), 4,46–4,36 (м, 2H), 4,09–4,05 (м, 1H), 3,99–3,90 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,37–2,02 (м, 6H), 1,35–1,31 (м, 3H), 1,19–1,16 (м, 6H), 1,05–1,01 (м, 6H), 0,97–0,93 (м, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 3,58–3,28 (м). ЖХМС: MS m/z = 773,8 [M+1], tR = 1,08 мин.

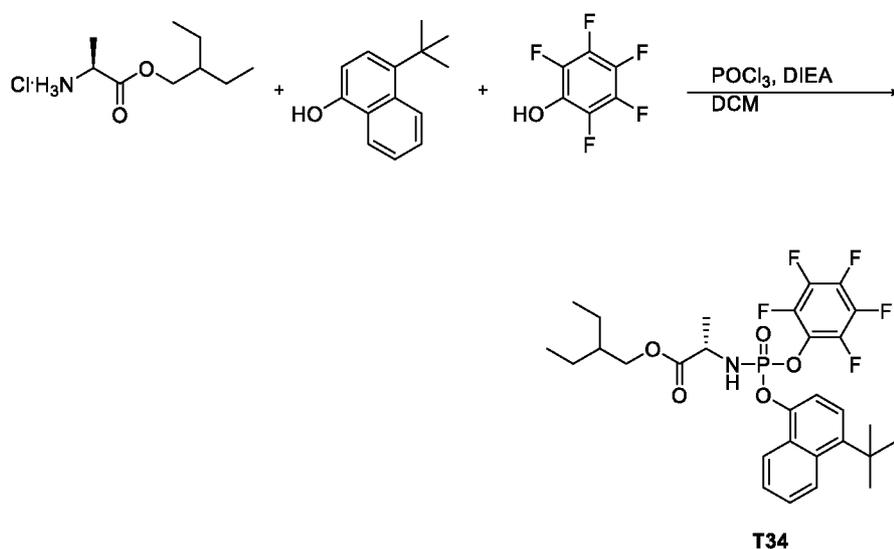
**Пример 169. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-(((S)-((S)-1-(2-метокси-2-метилпропокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(фенокси)фосфорил)оксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



**[00667]** Пример 169 получали аналогично примеру 107, за исключением того, что вместо циклобутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината использовали 2-метокси-2-метилпропил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (пример 24). Смесь стереоизомеров: <sup>1</sup>H ЯМР

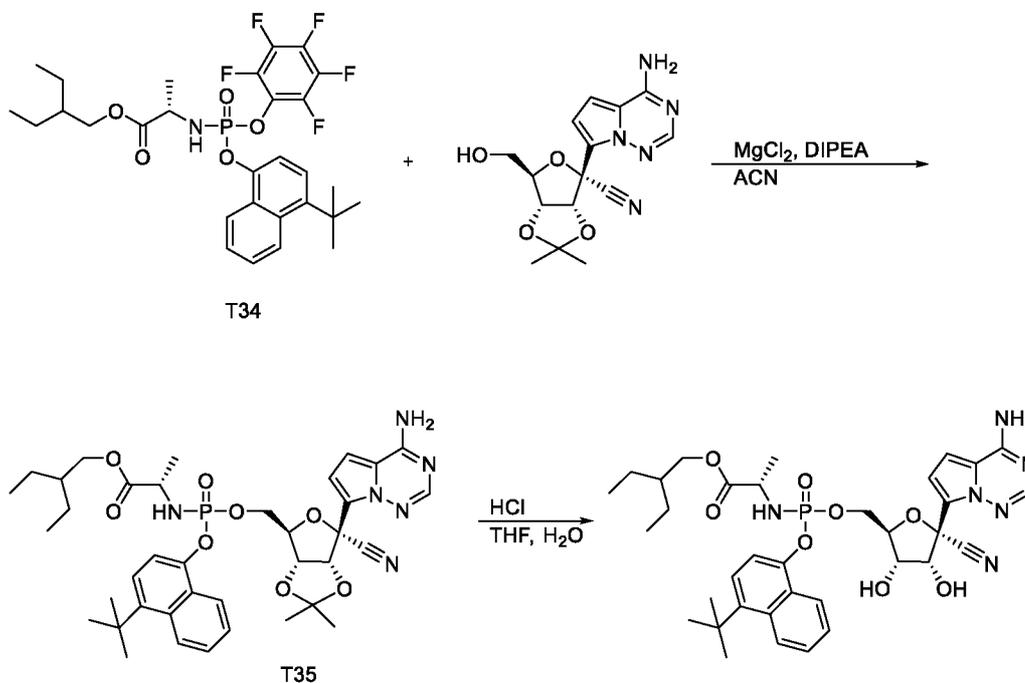
(400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,89 (с, 0,5H), 7,87 (с, 0,5H), 7,35–7,25 (м, 2H), 7,23–7,12 (м, 3H), 6,95–6,88 (м, 1H), 6,88–6,83 (м, 1H), 6,21 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,61–5,55 (м, 1H), 4,70–4,61 (м, 1H), 4,46–4,35 (м, 2H), 4,10–4,03 (м, 1H), 3,99–3,91 (м, 2H), 3,24–3,17 (м, 3H), 2,54–2,32 (м, 4H), 1,35–1,29 (м, 3H), 1,24–1,10 (м, 12H). 31P ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,70–3,32 (м). ЖХМС: МС m/z = 717,8 [M+1], tR = 0,94 мин.

**Промежуточное соединение Т34. 2-Этилбутил(((4-(трет-бутил)нафтален-1-ил)окси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00668]** Промежуточное соединение **T34** получали аналогично промежуточному соединению **A1**, за исключением того, что вместо 4-трет-бутилфенола использовали 4-(трет-бутил)нафтален-1-ол (653 мг, 3,26 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,06 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,73–7,50 (м, 3H), 7,38 (тд, J = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 4,29 (дт, J = 15,9, 8,1 Гц, 1H), 4,20–3,99 (м, 2H), 1,59–1,23 (м, 17H), 0,95–0,81 (м, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -153,54 (тт, J = 18,6, 3,7 Гц), -159,77 (д, J = 3,8 Гц), -162,18 – -162,78 (м).

**Пример 170. 2-Этилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((4-(трет-бутил)нафтален-1-ил)окси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00669]** Промежуточное соединение **T35** получали аналогично промежуточному соединению **A2**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A1** использовали промежуточное соединение **T34** (1,4г, 2,33 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 749,2 и 749,2 [M+1],  $t_R$  = 1,20 мин. и 1,22 мин.

**[00670]** **Пример 170** получали аналогично **примеру 13**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **A2** использовали промежуточное соединение **T35** (600 мг, 0,801 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z$  = 709,2 и 709,2 [M+1],  $t_R$  = 1,07 мин. и 1,08 мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,08 (д,  $J$  = 1,9 Гц, 1H), 7,82 (дд,  $J$  = 13,7, 4,9 Гц, 2H), 7,71–7,60 (м, 2H), 7,39 (дт,  $J$  = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,29 (т,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 6,93–6,78 (м, 2H), 4,77 (д,  $J$  = 5,5 Гц, 1H), 4,56–4,35 (м, 3H), 4,26 (т,  $J$  = 5,5 Гц, 1H), 4,07–3,87 (м, 3H), 1,46–1,23 (м, 17H), 0,82 (тд,  $J$  = 7,4, 2,0 Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,20.

[00671] Отдельные изомеры **примера 170** разделяли препаративной ВЭЖХ

(колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0%

вода/ацетонитрил).

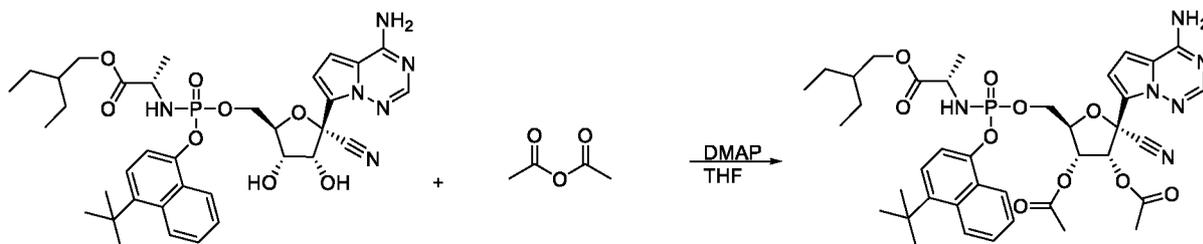
[00672] Данные по пику **1, пример 170a** (изомер, который элюируется быстрее):

ЖХМС: МС  $m/z = 709,4 [M+1]$ ,  $t_R = 1,07$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,08 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,89–7,75 (м, 2H), 7,71–7,60 (м, 2H), 7,39 (дт,  $J = 7,7, 1,3$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,92–6,78 (м, 2H), 4,77 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,59–4,48 (м, 1H), 4,42 (дт,  $J = 10,9, 5,9$  Гц, 2H), 4,26 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,03–3,86 (м, 3H), 1,47–1,22 (м, 17H), 0,83 (тт,  $J = 7,5, 2,8$  Гц, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  4,20.

[00673] Данные по пику **2, пример 170b** (изомер, который элюируется медленнее):

ЖХМС: МС  $m/z = 709,2 [M+1]$ ,  $t_R = 1,08$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,14–8,04 (м, 1H), 7,87–7,79 (м, 2H), 7,65 (ддд,  $J = 13,4, 8,5, 1,5$  Гц, 2H), 7,43 (дт,  $J = 7,7, 1,3$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,90–6,73 (м, 2H), 4,68 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,53–4,31 (м, 3H), 4,19 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,07–3,87 (м, 3H), 1,47–1,21 (м, 17H), 0,84 (тт,  $J = 7,5, 1,5$  Гц, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  4,05.

**Пример 171. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((((4-трет-бутил)нафтален-1-ил)окси) (((S)-1-(2-этилбутоксид)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-диацетат**



[00674] **Пример 171** получали аналогично **примеру 33**, за исключением того, что

вместо соединения **31** использовали **пример 170** (86 мг, 0,121 ммоль).

[00675] Отдельные изомеры **примера 171** разделяли препаративной ВЭЖХ

(колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0%

вода/ацетонитрил).

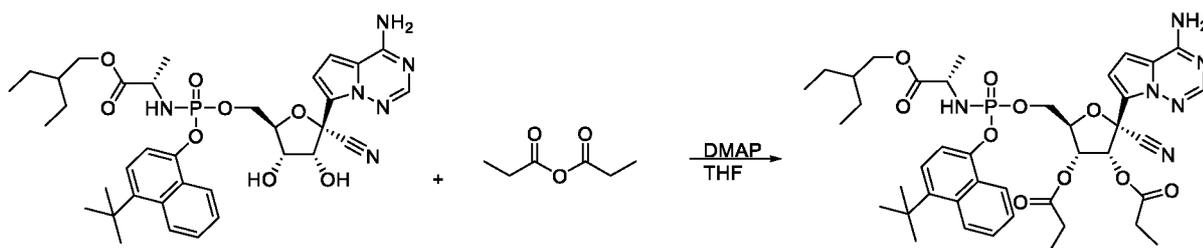
[00676] Данные по пику **1**, **пример 171a** (изомер, который элюируется быстрее):

ЖХМС: МС  $m/z = 793,2 [M+1]$ ,  $t_R = 1,18$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,69–7,59 (м, 2H), 7,43 (дт,  $J = 7,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94–6,83 (м, 2H), 6,33 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 5,63 (дд,  $J = 6,0, 4,4$  Гц, 1H), 4,69 (дд,  $J = 4,0, 1,7$  Гц, 1H), 4,60–4,43 (м, 2H), 4,03–3,83 (м, 3H), 2,15 (д,  $J = 12,0$  Гц, 6H), 1,44–1,20 (м, 17H), 0,81 (тд,  $J = 7,5, 2,0$  Гц, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,09.

[00677] Данные по пику **2**, **пример 171b** (изомер, который элюируется медленнее):

ЖХМС: МС  $m/z = 793,2 [M+1]$ ,  $t_R = 1,19$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,65 (ддд,  $J = 15,4, 8,6, 1,5$  Гц, 2H), 7,40 (дт,  $J = 7,7, 1,2$  Гц, 1H), 7,26 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,86–6,76 (м, 2H), 6,20 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,55 (дд,  $J = 5,9, 4,5$  Гц, 1H), 4,68–4,58 (м, 1H), 4,47 (ддд,  $J = 11,3, 5,9, 3,9$  Гц, 2H), 4,05–3,87 (м, 3H), 2,13 (д,  $J = 3,7$  Гц, 6H), 1,43–1,24 (м, 17H), 0,84 (кд,  $J = 7,5, 1,5$  Гц, 6H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,99.

**Пример 172. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((((4-трет-бутил)нафтален-1-ил)окси) (((S)-1-(2-этилбутоксиди)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-дипропионат**



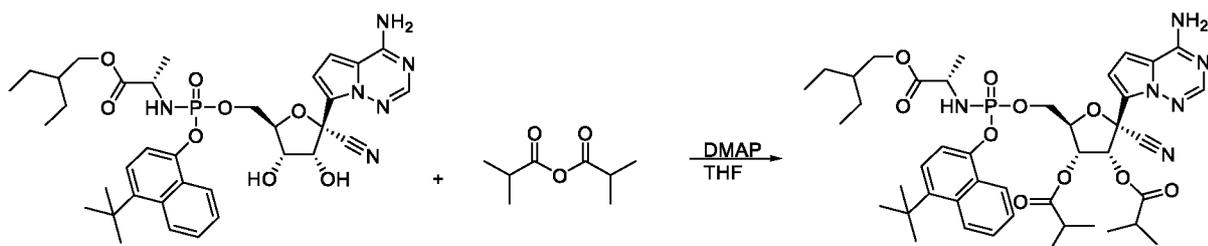
**[00678]**        **Пример 172** (43 мг, 43%) получали аналогично **примеру 32**, за исключением того, что вместо соединения **31** использовали **пример 170** (86 мг, 0,121 ммоль).

**[00679]**        Отдельные изомеры **примера 172** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00680]**        Данные по **пику 1, пример 172a** (изомер, который элюируется быстрее):  
ЖХМС: МС  $m/z = 821,4$  [M+1],  $t_R = 1,25$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,87–7,73 (м, 2H), 7,69–7,59 (м, 2H), 7,43 (дт, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94–6,83 (м, 2H), 6,34 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,65 (дд, J = 6,0, 4,1 Гц, 1H), 4,69 (дт, J = 4,1, 2,1 Гц, 1H), 4,62–4,44 (м, 2H), 4,03–3,84 (м, 3H), 2,53–2,37 (м, 4H), 1,43–1,12 (м, 23H), 0,81 (тд, J = 7,4, 2,0 Гц, 7H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  4,09.

**[00681]**        Данные по **пику 2, пример 172b** (изомер, который элюируется медленнее):  
ЖХМС: МС  $m/z = 821,3$  [M+1],  $t_R = 1,26$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 7,70–7,61 (м, 2H), 7,40 (дт, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,19 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,58 (дд, J = 5,8, 4,3 Гц, 1H), 4,68–4,59 (м, 1H), 4,47 (ддд, J = 10,8, 5,7, 2,4 Гц, 2H), 4,07–3,87 (м, 3H), 2,53–2,33 (м, 4H), 1,58–0,98 (м, 23H), 0,97–0,58 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,98.

**Пример 173. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((((4-трет-бутил)нафтален-1-ил)окси(((S)-1-(2-этилбутокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00682]**      **Пример 173** получали аналогично **примеру 14**, за исключением того, что вместо соединения **A3** использовали **пример 170** (86 мг, 0,121 ммоль). Смесь стереоизомеров: ЖХМС: МС  $m/z = 849,8$  и  $849,8$  [M+1],  $t_R = 1,30$  мин. и  $1,32$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,88–7,76 (м, 2H), 7,72–7,61 (м, 2H), 7,42 (т,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,28 (дт,  $J = 16,2, 7,9$  Гц, 1H), 6,92–6,75 (м, 2H), 6,26 (дд,  $J = 57,3, 5,9$  Гц, 1H), 5,61 (ддд,  $J = 29,7, 5,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,73–4,39 (м, 3H), 4,08–3,87 (м, 3H), 2,73–2,56 (м, 2H), 1,50–1,01 (м, 29H), 0,92–0,70 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,01.

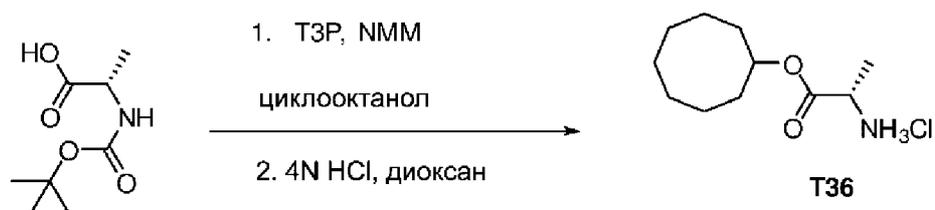
**[00683]**      Отдельные изомеры **примера 173** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00684]**      Данные по пику **1, пример 173a** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 849,5$  [M+1],  $t_R = 1,30$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,88–7,75 (м, 2H), 7,72–7,59 (м, 2H), 7,43 (дт,  $J = 7,7, 1,3$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,93–6,81 (м, 2H), 6,33 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,65 (дд,  $J = 6,0, 3,8$  Гц, 1H), 4,69 (дт,  $J = 4,0, 2,0$  Гц, 1H), 4,60–4,45 (м, 2H), 3,99–3,84 (м, 3H), 2,64 (дк,  $J = 21,1, 7,0$  Гц, 2H), 1,43–1,15 (м, 29H), 0,81 (тд,  $J = 7,5, 2,0$  Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,07.

**[00685]**      Данные по пику **2, пример 173b** (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z = 849,3$  [M+1],  $t_R = 1,32$  мин.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 9,4$  Гц, 2H), 7,72–7,60 (м, 2H), 7,40 (дт,  $J = 7,7, 1,2$  Гц, 1H), 7,26 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 0,7$  Гц, 2H), 6,19 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 5,9, 3,9$  Гц, 1H),

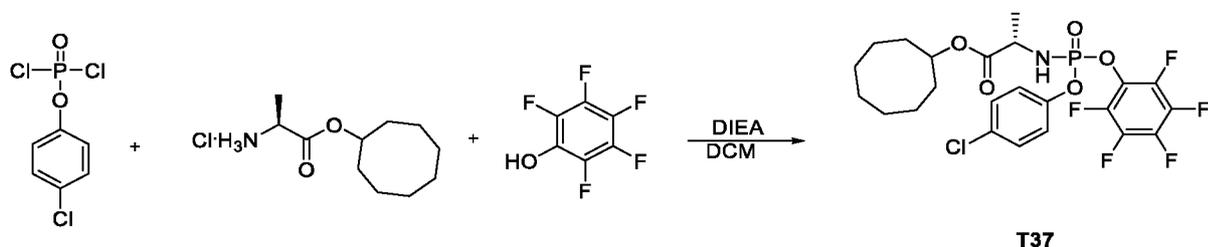
4,62 (дд,  $J = 3,9, 1,9$  Гц, 1H), 4,48 (тд,  $J = 6,0, 3,9$  Гц, 2H), 4,08–3,86 (м, 3H), 2,64 (дт,  $J = 13,8, 6,9$  Гц, 2H), 1,56–1,07 (м, 27H), 0,92–0,69 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,96.

### Промежуточное соединение Т36. Циклооктил-L-аланината гидрохлорид



**[00686]** Промежуточное соединение **T36** получали аналогично **T3**, за исключением того, что вместо *Rac*-(1*r*, 3*s*)-3-бутилциклобутан-1-ола, *цис*, использовали циклооктанол (2,0 г, 15,6 ммоль).

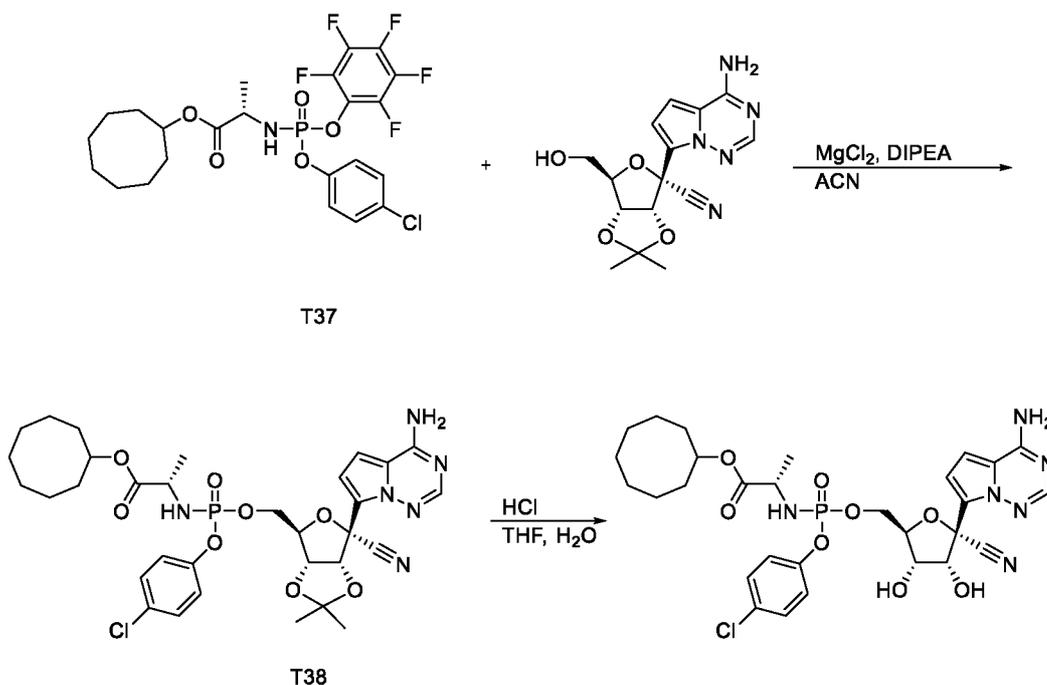
### Промежуточное соединение 37. Циклооктил((4-хлорфенокси)(перфторфенокси)фосфорил)-L-аланинат



**[00687]** К раствору 1-хлор-4-дихлорфосфорилбензола (1,7 г, 7,41 ммоль) в дихлорметане (19 мл) добавляли при  $-78$  °С **T36** (1,75 г, 7,41 ммоль) с последующим добавлением по каплям в течение 5 мин. *N*-этил-*N*-изопропил-пропан-2-амин (2 экв., 2,6 мл). Реакционной смеси давали нагреться до  $0$  °С в течение 1 ч. Затем добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (456 мг, 3,14 ммоль) с последующим добавлением по каплям 1 эквивалента (1,3 мл) *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин. Через 30 минут реакционной смеси давали нагреться до  $0$  °С, затем до комнатной температуры. Реакционную смесь

подкисляли уксусной кислотой (1,5 мл) и промывали водой. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–20–40–80% этилацетат в гексанах) с получением **T37** (3,0 г, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36–6,97 (м, 4H), 5,06–4,83 (м, 1H), 4,24–4,01 (м, 1H), 1,88–1,25 (м, 17H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -153,29 – -154,02 (м), -159,72 (тд, J = 21,9, 3,7 Гц), -162,06 – -163,08 (м).

**Пример 174. Циклооктил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-хлорфенокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00688]** Промежуточное соединение **T38** получали аналогично промежуточному соединению **T2**, за исключением того, что вместо промежуточного соединения **T1** использовали промежуточное соединение **T37** (2,0 г, 3,60 ммоль). ЖХМС: МС  $m/z$  = 703,2 и 703,2 [M+1],  $t_R$  = 1,10 мин. и 1,12 мин.

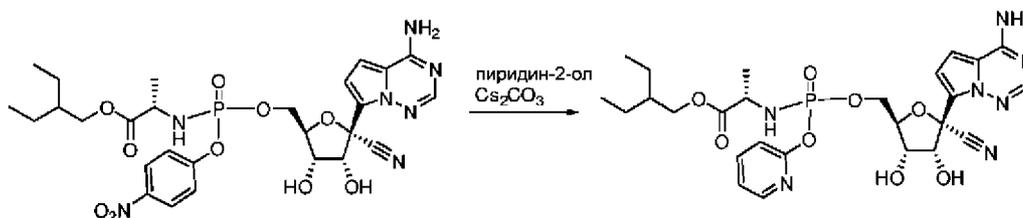
[00689] **Пример 174** получали аналогично **примеру 31**, за исключением того, что вместо **T2** использовали **T38** (2,5 г, 3,56 ммоль).

[00690] Отдельные изомеры **примера 174** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

[00691] Данные по **пику 1, пример 174a** (изомер, который элюируется быстрее): ЖХМС: МС  $m/z = 663,2 [M+1]$ ,  $t_R = 0,95$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 7,19–7,12 (м, 2H), 7,00–6,87 (м, 2H), 4,83 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,50–4,29 (м, 4H), 4,23 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,80 (дд,  $J = 9,2, 7,1$  Гц, 1H), 1,90–1,40 (м, 14H), 1,25 (дд,  $J = 7,2, 1,2$  Гц, 3H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,76.

[00692] Данные по **пику 2, пример 174b** (изомер, который элюируется медленнее): ЖХМС: МС  $m/z = 663,1 [M+1]$ ,  $t_R = 0,96$  мин.;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,35–7,24 (м, 2H), 7,24–7,14 (м, 2H), 6,96–6,85 (м, 2H), 4,81 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,47–4,28 (м, 3H), 4,19 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 3,84 (дд,  $J = 9,7, 7,0$  Гц, 1H), 1,75–1,40 (м, 14H), 1,29 (дд,  $J = 7,1, 1,0$  Гц, 3H).  $^{31}P$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,84.

**Пример 175. 2-Этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(пиридин-2-илокси)фосфорил)-L-аланинат**



[00693] **Пример 175** синтезировали путем обработки 2-этилбутил((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-

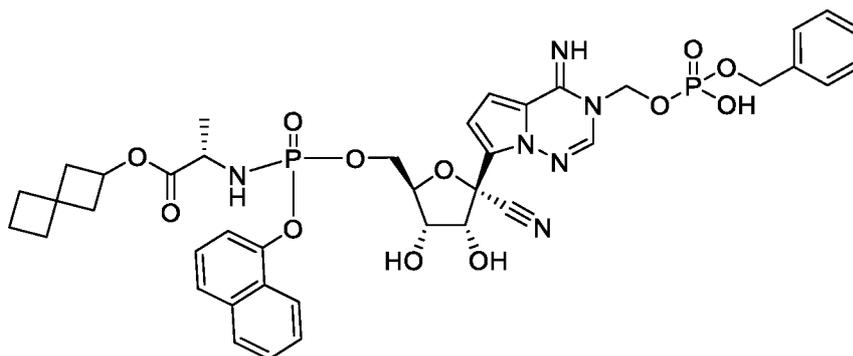
дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(4-нитрофенокси)фосфорил)-L-аланината пиридин-2-олом с карбонатом цезия в ацетонитриле. Исходный материал получали как описано в примере 105, начиная с 2-этилбутил(бис(4-нитрофенокси)фосфорил)-L-аланината.

**[00694]** Отдельные изомеры **соединения 175** разделяли препаративной ВЭЖХ (колонка ЖХ Gemini 5 мкм NX-C18 110A 100 x 30 мм, градиент от 95% до 0% вода/ацетонитрил).

**[00695]** **Пик 1. Пример 175a, ЖХМС:** МС  $m/z = 644,3 [M+1]$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,23–8,16 (м, 1H), 7,87 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,79 (ддтт,  $J = 7,2, 5,1, 2,1, 1,0$  Гц, 1H), 7,19 (дт,  $J = 7,0, 4,9$  Гц, 1H), 7,03–6,97 (м, 1H), 6,93–6,84 (м, 2H), 5,38 (дд,  $J = 20,6, 6,5$  Гц, 1H), 5,08 (ддд,  $J = 11,0, 6,6, 3,2$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 4,49–4,31 (м, 2H), 4,01 (ддт,  $J = 19,4, 8,6, 5,5$  Гц, 2H), 3,95–3,81 (м, 1H), 1,43 (д,  $J = 3,1$  Гц, 3H), 1,39–1,24 (м, 7H), 0,95–0,81 (м, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  2,96.

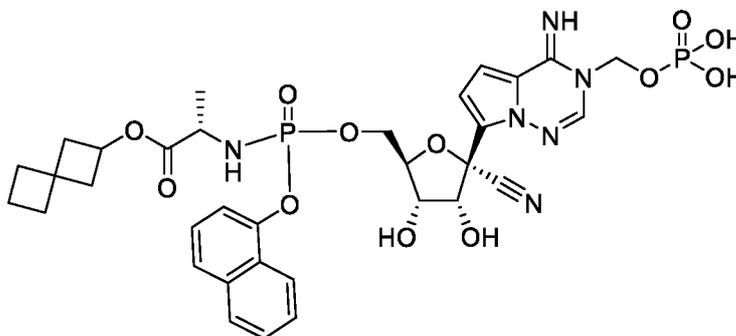
**[00696]** **Пик 2: пример 175b, ЖХМС:** МС  $m/z = 644,3 [M+1]$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,18–8,10 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,34 (дд,  $J = 9,2, 1,1$  Гц, 1H), 7,32–7,25 (м, 1H), 6,96–6,85 (м, 2H), 5,39 (дд,  $J = 22,1, 6,7$  Гц, 1H), 5,04 (дд,  $J = 6,7, 3,5$  Гц, 1H), 4,60 (дтд,  $J = 21,4, 4,4, 3,9, 1,1$  Гц, 1H), 4,41 (ддд,  $J = 7,0, 4,3, 2,8$  Гц, 2H), 4,05 (ддд,  $J = 10,7, 5,7, 4,8$  Гц, 1H), 4,01–3,86 (м, 2H), 1,72 (д,  $J = 1,5$  Гц, 3H), 1,53–1,44 (м, 1H), 1,42 (д,  $J = 2,8$  Гц, 3H), 1,39–1,28 (м, 8H), 0,88 (тд,  $J = 7,5, 1,0$  Гц, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол-d4)  $\delta$  3,23, 16,8, 8,9 Гц).

**Пример 176. Spiро[3.3]гептан-2-ил((((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)метил)-4-имино-3,4-дигидропирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(нафтаген-1-илокси)фосфорил)-L-аланинат**



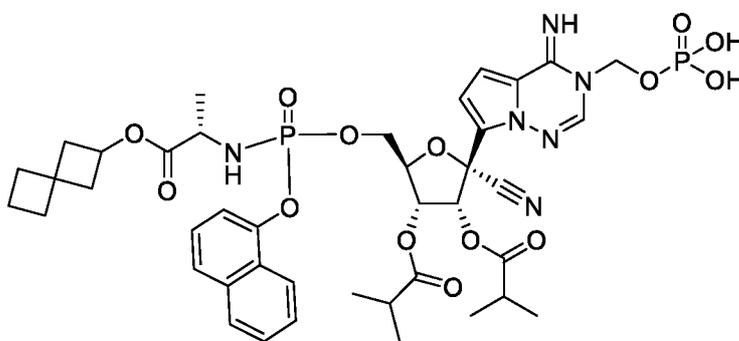
[00697] Пример 176 синтезировали по процедуре, описанной для промежуточного соединения М1, но начиная с соединения **82b**. Отдельный изомер: ЖХМС: МС  $m/z$  = 863,2 [M+1],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H), 8,14–8,09 (м, 1H), 7,94–7,87 (м, 1H), 7,74–7,69 (м, 1H), 7,54 (тт,  $J$  = 6,9, 5,3 Гц, 2H), 7,46 (дт,  $J$  = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,39 (т,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7,28–7,22 (м, 2H), 7,22–7,10 (м, 4H), 6,98 (д,  $J$  = 4,8 Гц, 1H), 5,64 (д,  $J$  = 12,9 Гц, 2H), 4,90 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 3H), 4,77 (п,  $J$  = 7,3 Гц, 1H), 4,60 (д,  $J$  = 5,2 Гц, 1H), 4,52 (ддд,  $J$  = 11,5, 6,5, 2,4 Гц, 1H), 4,47–4,31 (м, 2H), 4,16 (дд,  $J$  = 6,6, 5,2 Гц, 1H), 3,95 (дк,  $J$  = 9,7, 7,1 Гц, 1H), 2,37 (ддт,  $J$  = 12,1, 7,3, 2,6 Гц, 2H), 2,05–1,98 (м, 2H), 1,97–1,86 (м, 4H), 1,86–1,76 (м, 2H), 1,32 (дд,  $J$  = 7,1, 1,1 Гц, 4H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,18 (д,  $J$  = 8,8 Гц), -0,40 (тт,  $J$  = 12,9, 6,7 Гц).

**Пример 177. Спиرو[3.3]гептан-2-ил((((2R,3S,4R,5R)-5-циано-3,4-дигидрокси-5-(4-имино-3-((фосфонокси)метил)-3,4-дигидропирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(нафтален-1-илокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00698]** Пример 177 синтезировали по процедуре, описанной для примера 28, но начиная с соединения 176. Отдельный изомер: ЖХМС: МС  $m/z = 773,1$  [M+1],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,23 (с, 1H), 8,14–8,07 (м, 1H), 7,91 (дд,  $J = 7,4, 1,9$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,61–7,49 (м, 2H), 7,48–7,35 (м, 2H), 7,24 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,69 (д,  $J = 11,4$  Гц, 2H), 4,77 (п,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,65 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,50 (ддд,  $J = 11,4, 6,5, 2,4$  Гц, 1H), 4,45–4,30 (м, 2H), 4,17 (дд,  $J = 6,3, 5,2$  Гц, 1H), 3,95 (дк,  $J = 9,9, 7,1$  Гц, 1H), 2,37 (ддт,  $J = 12,1, 7,5, 2,6$  Гц, 2H), 2,07–1,97 (м, 2H), 1,97–1,87 (м, 4H), 1,87–1,77 (м, 2H), 1,32 (дд,  $J = 7,1, 1,1$  Гц, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,17, 1,05 (т,  $J = 11,4$  Гц).

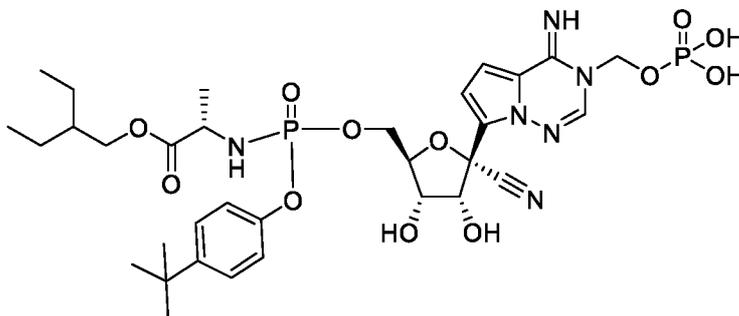
**Пример 178. (2R,3R,4R,5R)-2-Циано-2-(4-имино-3-((фосфонокси)метил)-3,4-дигидропирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(((нафтален-1-илокси) (((S)-1-оксо-1-спиро[3.3]гептан-2-илокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат)**



**[00699]** Пример 178 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примерах 176 и 177, начиная с примера 86а. Отдельный изомер: ЖХМС: МС  $m/z = 913,2$  [M+1],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,18 (с, 1H), 8,06–8,00 (м, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,53 (ддд,  $J = 8,2, 6,8, 1,3$  Гц, 1H), 7,49–7,40 (м, 2H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,35–7,28 (м, 1H), 7,02 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,08 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 5,67–5,53 (м, 3H), 4,78–4,63 (м, 2H), 4,60–4,46 (м, 2H), 3,91 (дк,  $J = 9,4, 7,1$  Гц, 1H), 2,65 (дп,  $J = 24,0,$

7,0 Гц, 2H), 2,32 (ддт, J = 12,1, 7,8, 2,5 Гц, 2H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,91 (дд, J = 8,2, 5,6 Гц, 2H), 1,87–1,73 (м, 4H), 1,34–1,21 (м, 9H), 1,18 (д, J = 7,0 Гц, 6H); <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,55, (к, J = 6,5 Гц), 1,04 (т, J = 11,0 Гц).

**Пример 179. 2-Этилбутил((4-(трет-бутил)фенокси)(((2R,3S,4R,5R)-5-циано-3,4-дигидрокси-5-(4-имино-3-((фосфонокси)метил)-3,4-дигидропирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)фосфорил)-L-аланинат**



**[00700]** Пример 179 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примерах 176 и 177, начиная с **примера 13b**. Отдельный изомер: ЖХМС: МС  $m/z$  = 769,2 [M+1], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (с, 1H), 7,48 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,44–7,34 (м, 2H), 7,21–7,10 (м, 3H), 5,79 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 4,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,51–4,36 (м, 2H), 4,30 (ддд, J = 12,1, 5,8, 3,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 6,7, 5,1 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 10,9, 5,8 Гц, 1H), 4,01–3,87 (м, 2H), 2,70 (дд, J = 10,6, 0,8 Гц, 0H), 1,52 (тд, J = 12,8, 6,5 Гц, 1H), 1,41–1,33 (м, 7H), 1,32 (с, 9H), 0,89 (т, J = 7,5 Гц, 6H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, метанол-d4) δ 3,95, (к, J = 6,5 Гц), 0,93 (т, J = 11,5 Гц).

**Пример 180. Анализ противовирусных соединений для РСВ**

**[00701]** Клеточную линию Нер-2 приобрели у ATCC (Manassas, VA, кат. № CCL-23) и поддерживали в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) с GlutaMAX™ (Gibco, Carlsbad, CA № 10569-010), с добавлением 10% инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сыворотки (FBS)(HyClone, Logan, UT, кат. №

SH30396.03), 100 ЕД/мл пенициллина и 100 ЕД/мл стрептомицина (Gibco, Carlsbad, CA, кат. № 15140-122). Клетки пассировали 2–3 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конфлюэнтности, и использовали для экспериментов на пассажах 5–20. Гранулированный вирус штамма А2 респираторно-синцитиального вируса (РСВ) (2–8 x 10<sup>7</sup>TCID<sub>50</sub>/мл) приобрели у ViraPur (San Diego, CA). Противовирусную активность в отношении РСВ на клетках HEp-2 определяли следующим образом.

**[00702]** Клетки HEp-2 суспендировали в DMEM + GlutaMAX (дополненном 10% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина) и высевали в 96-луночные планшеты (3 x 10<sup>3</sup>/лунка). После 4-часовой инкубации при 37 °C + 5% CO<sub>2</sub> в каждую лунку добавляли трехкратные последовательные разведения соединений с использованием цифрового диспенсера HP D300e. Затем клетки инфицировали вирусом РСВ А2, разведенным в DMEM GlutaMAX при MOI = 4, и инкубировали в течение 4 дней при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. Конечный объем в каждой лунке составлял 200 мкл. Неинфицированные и необработанные лунки включали в качестве контролей со 100%-й жизнеспособностью. После инкубации из каждой лунки удаляли по 100 мкл супернатанта культуры и заменяли на 100 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, кат. № G7573). Затем планшеты встряхивали в течение 2 минут с последующей 10-минутной инкубацией при 25 °C. Затем оценивали индуцированный вирусом цитопатический эффект путем измерения люминесцентного сигнала с помощью планшетного ридера Envision. Значения нормализовали к неинфицированным и инфицированным контролям DMSO (как 0% и 100% заражения соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью XLfit4. Затем для каждого соединения определяли значение EC<sub>50</sub> как концентрацию, снижающую индуцированный РСВ цитопатический эффект на 50%. Значения (нМ) типичных соединений представлены ниже в таблице 1 и таблице 2.

### **Пример 181. Анализ противовирусных соединений для SARS-CoV-2**

**[00703]**  $1,2 \times 10^4$  клеток A549-hACE2 в 50 мкл среды DMEM без фенолового красного с добавлением 2% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) высевали в каждую лунку белого матового 96-луночного планшета (Corning, кат. № 3916). На следующий день готовили 2-кратные последовательные разведения соединений в DMSO. Соединения дополнительно разбавляли 100-кратно в 2% культуральной среде FBS. Культуральные жидкости удаляли и инкубировали с 50 мкл разбавленных растворов соединения и 50 мкл вирусов SARS-CoV2-Nano (MOI 0,025). Через 48 ч после инфицирования в каждую лунку добавляли 50 мкл субстратов люциферазы Nano (Promega, кат. № N1150). Сигналы люциферазы измеряли с помощью многофункционального планшетного ридера Synergy™ Neo2 (BioTek). Относительные сигналы люциферазы рассчитывали путем нормализации сигналов люциферазы групп, обработанных соединением, к сигналам групп, обработанных DMSO (выражены в процентах). Относительные сигналы люциферазы (ось Y) к значениям  $\log_{10}$  концентрации соединения (ось X) наносили на график в программном обеспечении GraphPad Prism 8.  $EC_{50}$  (концентрация соединения, при которой сигналы люциферазы уменьшаются на 50%) рассчитывали с использованием модели нелинейной регрессии (четыре параметра). Значения (нМ) типичных соединений представлены ниже в таблице 1 и таблице 2.

### **Пример 182. Анализ $CC_{50}$**

**[00704]** Цитопатологию соединений в клетках HEp-2 определяли следующим образом. Клетки HEp-2 суспендировали в DMEM + GlutaMAX (дополненном 10% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина) и высевали в 96-луночные планшеты (3 x  $10^3$ /лунка). После 4-часовой инкубации при 37 °C + 5% CO<sub>2</sub> в каждую лунку добавляли три последовательных разведения соединений с использованием цифрового диспенсера

HP D300e. Затем культуры инкубировали в течение 4 суток при 37 °С и 5% CO<sub>2</sub>. Конечный объем в каждой лунке составляет 200 мкл. Необработанные лунки включены в качестве контролей со 100% жизнеспособности клеток, тогда как соединения, обработанные 5 мкМ пурамицином, включены в качестве контролей с 0% жизнеспособности клеток. После инкубации из каждой лунки удаляли 100 мкл супернатанта культуры и заменяли на 100 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, кат. № G7573). Затем планшеты встряхивали в течение 2 минут с последующим 10-минутной инкубацией при 25 °С. Затем оценивали индуцированный соединением цитопатический эффект путем измерения люминесцентного сигнала с использованием планшетного ридера Envision. Значения нормализовали к необработанным DMSO и обработанным пурамицином контролям (как 100% и 0% жизнеспособности соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью XLfit4. Затем определяли значение CC<sub>50</sub> для каждого соединения как снижение жизнеспособности клеток на 50%. Результаты (в нМ) приведены ниже в таблицах 1 и 2.

**Пример 183. Анализ RSV2 Нер-2 (EC50-Нер 2-384) с использованием 384-луночного планшета**

**[00705]** Клеточную линию Нер-2 приобрели у ATCC (Manassas, VA, кат. № CCL-23) и поддерживали в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) (Corning, New York, NY, кат. № 15-018CM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Hyclone, Logan, UT, кат. № SH30071-03) и 1X пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Corning, New York, NY, кат. № 30-009-CI). Клетки пассировали 2 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конfluence, и использовали для экспериментов на пассажах 5–20. Гранулированный вирус штамма A2 респираторно-синцитиального вируса (РСВ) ( $\geq 1 \times 10^7$  TCID<sub>50</sub>/мл) приобрели у Microbiologics (Saint

Cloud, MN). Противовирусную активность в отношении РСВ на клетках Нер-2 определяли следующим образом.

**[00706]** Соединения готовили в 384-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner, Monroe, NC, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3). Затем последовательно разведенные соединения переносили в соответствующий 384-луночный полипропиленовый микропланшет Echo 2.0 (Labcyte, San Jose, CA, кат. № PP-0200-BC) с помощью пипеточного диспенсера Biomek FX. По 100 нл соединения на лунку помещали в 384-луночный планшет с культурами тканей (Greiner, Monroe, NC, кат. № 781091) с помощью Labcyte Echo Acoustic Transfer Instrument.

**[00707]** Клетки Нер-2 суспендировали в DMEM (дополненном 10% FBS и 1X пенициллин-стрептомицин-L-глутамином) с 50 000 клеток на мл (1000 клеток на лунку в 20 мкл), а затем инфицировали вирусом РСВ А2, разбавленным в DMEM (дополненном 10% FBS и 1X пенициллин-стрептомицин-L-глутамином) при MOI = 4. Сразу после добавления вируса, инфицированную РСВ клеточную суспензию Нер-2 добавляли к каждому 384-луночному планшету с соединением при 20 мкл на лунку с помощью диспенсера MultiFlo компании Biotek. Планшеты для анализа инкубировали в течение 4 дней при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. В конце инкубации готовили реагент CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, кат. № G7573) в соответствии с протоколом набора CTG. Температуру планшета для анализа и реагента уравнивали с комнатной температурой в течение 30 минут. Реагент CellTiter Glo добавляли к каждому планшету с помощью Biomek FX в количестве 16 мкл на лунку с 3-кратным переливанием пипеткой и перемешиванием для индукции лизиса клеток. Планшеты центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 минуты. Индуцированный вирусом цитопатический эффект оценивали путем измерения люминесцентного сигнала с помощью планшетного ридера Envision. В качестве

положительного контроля использовали EV0984, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% заражения соответственно), и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Затем для каждого соединения определяли значение EC50 как концентрацию, снижающую индуцированный РСВ цитопатический эффект на 50%.

**Пример 184. Анализ РСВ-Luc5 Нер-2 (EC50 РСВ-FLUC Нер 2-384) с использованием 384-луночного планшета**

**[00708]** Клеточную линию Нер-2 приобрели у ATCC (Manassas, VA, кат. № CCL-23) и поддерживали в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) (Corning, New York, NY, кат. № 15-018CM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Hyclone, Logan, UT, кат. № SH30071-03) и 1X пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Corning, New York, NY, кат. № 30-009-CI). Клетки пассировали 2 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конfluence, и использовали для экспериментов на пассажах 5–20. Рекомбинантный респираторно-синцитиальный вирус с люциферазой (РСВ-Luc5) ( $\geq 1 \times 10^7$  TCID<sub>50</sub>/мл) приобрели у Microbiologics (Saint Cloud, MN). Вирусную репликацию определяли в клетках Нер-2 следующим образом.

**[00709]** Соединения готовили в 384-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner, Monroe, NC, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3).

**[00710]** Клетки Нер-2 суспендировали в DMEM (дополненном 10% FBS и 1X пенициллином-стрептомицином-L-глутамином) и высевали в 384-луночные планшеты (Greiner, Monroe, NC, кат. № 781080) по 60 мкл, содержащих 4000 клеток, на лунку с

использованием диспенсера MultiFlo компании Biotek. После инкубации в течение ночи при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub> в каждую лунку добавляли по 0,4 мкл трехкратных последовательных разведений соединения с использованием пипеточного диспенсера Biotek FX. Вирусы PCB-Luc5 разводили в DMEM (дополненном 10% FBS и 1X пенициллином-стрептомицином-L-глутамином) при MOI = 0,5. Суспензию вируса добавляли в каждый 384-луночный планшет с соединением по 20 мкл на лунку с помощью диспенсера MultiFlo компании Biotek. Аналитические планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. В конце инкубации готовили реагент One-Glo (Promega, Madison, WI, кат. № E6120). Температуру аналитического планшета и реагента уравнивали с комнатной температурой в течение 30 минут. Из аналитического планшета удаляли по 50 мкл среды на лунку и добавляли по 40 мкл реагента One-Glo на лунку в каждый планшет с помощью Biotek FX. Планшеты оставляли на 15 минут при комнатной температуре. Затем оценивали вирусную репликацию путем измерения люминесцентного сигнала с помощью планшетного ридера Envision. В качестве положительного контроля использовали ремдесивир, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% репликации соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Затем для каждого соединения определяли значение EC<sub>50</sub> как концентрацию, снижающую вирусную репликацию на 50%.

**Пример 185. Анализ 96-луночного планшета с NHBE PCB-Fluc (EC<sub>50</sub> PCB-Fluc NHBE 96)**

*Клеточная культура*

**[00711]** Нормальные клетки бронхиального эпителия человека (NHBE), донор 32027, приобрели у Lonza (Walkersville, MD, кат. № CC-2540) и выдерживали в среде для роста бронхиальных эпителиальных клеток (BEGM) (Lonza, Walkersville, MD. № CC-3170) со всеми добавками, предоставленными в наборе BulletKit, при 37 °C с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки NHBE пассировали 2–3 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конfluence, и использовали для экспериментов на пассажах 2–4.

### *Вирус*

**[00712]** Рекомбинантный респираторный синцитиальный вирус, экспрессирующий белок люциферазы светлячков (PCB-Fluc), был приобретен ViraTree (RTP, NC, кат. № R145) и распространялся компанией Virapur (San Diego, CA).

### *Анализ противовирусных соединений*

**[00713]** Клетки NHBE (5,0 x 10<sup>3</sup> клеток/лунка) высевали в 96-луночные планшеты с белой стенкой/прозрачным дном (Corning) с культуральной средой до конечного объема 100 мкл и инкубировали в течение 24 часов при 37 °C с 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день в лунки добавляли трехкратные последовательные разведения (начиная с 0,23 нМ и заканчивая 500 нМ) соединений, растворенных в DMSO, с помощью цифрового диспенсера HP D300e с нормализацией до наивысшей концентрации DMSO во всех лунках (> 0,1% конечного объема). Затем клетки инфицировали PCB-Fluc, разведенным средой BEGM при MOI 0,1 до конечного объема 200 мкл среда/лунка.

Неинфицированные и необработанные лунки включали в качестве контролей. После инкубации с соединением и вирусом в течение трех дней при 37 °C с 5% CO<sub>2</sub> из каждой лунки удаляли по 100 мкл супернатанта культуры и заменяли на 100 мкл реагента люциферазы ONE-Glo (Promega, Madison, WI, кат. № E6110). Планшеты осторожно перемешивали встряхиванием в течение 10 минут при комнатной температуре и измеряли

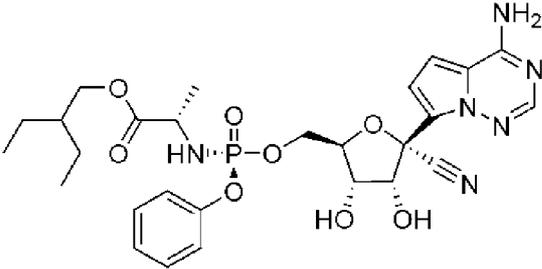
люминесцентный сигнал планшетным ридером Envision (PerkinElmer). Значения нормализовали к неинфицированным и инфицированным DMSO-контролям (0% и 100% соответственно). Данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью XLfit4. Затем определяли значения EC<sub>50</sub> соединений как концентрацию, уменьшающую сигнал люциферазы светлячков на 50%. Компилированные данные генерировали на основе по меньшей мере двух независимых экспериментальных повторов, каждый из которых содержит технические повторы для каждой концентрации.

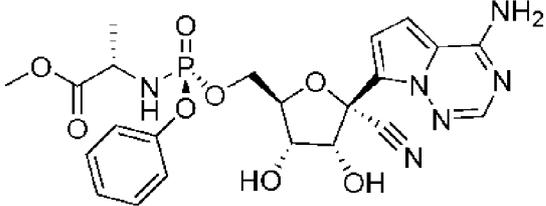
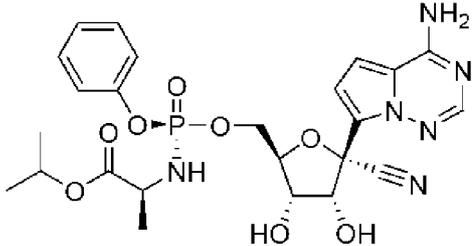
**Таблица 1.** Противовирусная активность типичных соединений

<b>Пример №</b>	<b>EC<sub>50</sub> PCB-HEP-2-96 (нМ)</b>	<b>EC<sub>50</sub> SARS-CoV-2 (нМ)</b>	<b>CC<sub>50</sub> PCB (нМ)</b>	<b>EC<sub>50</sub> PCB-HEP2 384 (нМ)</b>	<b>EC<sub>50</sub> PCB-Fluc-Hep2 384 (нМ)</b>
1	121,7	-	5486		
2	84,4	-	8408		
3	44,119	113,2	5823		18,3
4	93,9		5583		
5	109	-	9542		
6	192,6	-	26 391		
7	77,9	241,4	12 558		
8	156,5		>40 000		
9	227,8		> 50 000		
10	52,93		10 336		
11	67,2	76,8	12 825		
12	165,7	-	30 885		
13	34,5	88,9	3797	58,8	20,1
13a				91,2	52,1
13b				33,4	26,7
14	29	-	2730		
15	184,8	-	22 931		

16	9,3	83,8	2838		
17	164	-	20 789		
18	7,7494		2615	83,4	
18a				65,4	
18b				75,0	
19	687,3	-	26 513		
20	444,1	-	5178		
21	19,8	122,7	3110	58,8	29,4
21a				92,0	
21b				34,7	
22	> 4715	-	> 50 000		
23	75. 9	-	5643		
24	1474,6	-	> 50 000		
25	11,1	121,7	4778		
26a	1156,4	-	> 45 000		
26b	603,4	-	2404		
27	958,2	-	5855		
28	31	-	7451		21,5
29	10,7	65,1	2652	62,2	36,9
30	7.3	-	2313	39,7	27,1

Таблица 2. Противовирусная активность дополнительных типичных соединений

Соединение	EC <sub>50</sub> PCB- HEP-2-96 (нМ)	EC <sub>50</sub> SARS- CoV-2 (нМ)	CC <sub>50</sub> PCB (нМ)
	14,9	110	6077

	143,9	-	48 533
	363,9	-	> 96 000

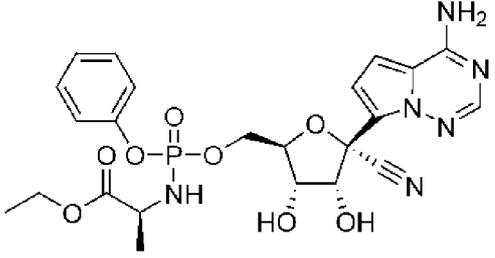
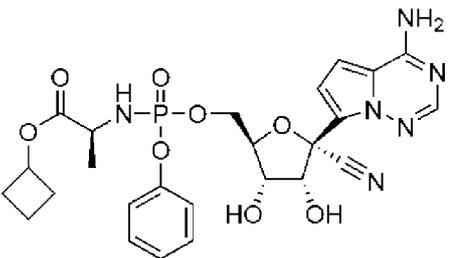
	295,9	-	> 70 000
	75,1	-	34 179

Таблица 3. Противовирусная активность дополнительных типичных соединений в клетках HEP-2

Пример	<b>EC<sub>50</sub> PCB-HEP2</b> <b>96 (нМ)</b>	<b>EC<sub>50</sub> PCB-HEP2</b> <b>384 (нМ)</b>	<b>EC<sub>50</sub> PCB-Fluc-HEP2</b> <b>384 (нМ)</b>
Пример 31		53,23	
Пример 31a		29,24	
Пример 31b		41,06	
Пример 32a		25,39	
Пример 32b		30,00	
Пример 33a		22,72	
Пример 33b		27,16	
Пример 34		1498,40	
Пример 35		185,18	

Пример 36		101,75	
Пример 37		187,42	
Пример 38		137,92	
Пример 39		1602,40	
Пример 40		226,18	
Пример 41		141,84	
Пример 42a		68,30	
Пример 42b		68,83	
Пример 43		62,83	
Пример 44		56,02	18,32
Пример 44a			21,67
Пример 44b			22,90
Пример 45		31,09	19,02
Пример 45a		60,37	22,72
Пример 45b		23,88	6,87
Пример 46		52,33	19,26
Пример 46a			30,22
Пример 46b			30,03
Пример 47a		41,64	
Пример 47b		68,26	
Пример 48a		34,05	
Пример 48b		55,43	
Пример 50a	21,28		
Пример 50b	8,52		

Пример 51a	66,07		
Пример 51b	86,80		
Пример 52a	20,46		
Пример 52b	25,44		
Пример 53a	38,11		
Пример 53b	21,23		
Пример 54a	13,05		
Пример 54b	20,92		
Промежуточное соединение P7a-1	224,36		
Промежуточное соединение P7a-2	65,09		
Пример 55a	7,09		
Пример 55b	7,44		
Промежуточное соединение P8a	20,28		
Пример 56a	35,52		
Пример 56b	74,73		
Пример 57		186,29	
Пример 58		71,54	
Пример 59	25,29		
Пример 60	64,05		
Пример 61	36,73	72,41	
Пример 62	70,63		

Пример 63а	104,24		
Пример 63b	98,56		
Пример 64	57,88		
Пример 65	335,73		
Пример 66	61,87		
Промежуточное соединение S1	93,30		
Пример 67	17,98		
Пример 68а	60,81		
Пример 68b	34,44		
Промежуточное соединение S2	84,85		
Промежуточное соединение S3-а	28,25		
Промежуточное соединение S3-b	18,78	67,95	
Пример 69а	22,08		
Пример 69b	36,86		
Пример 70	48,98		
Пример 71	1788,50		
Пример 72	555,65		
Пример 73	551,89		
Промежуточное соединение S4	14,91		

Пример 74	131,39		
Пример 75	288,64		
Пример 76	29,21		
Пример 77а	194,33		
Пример 77б	197,56		
Пример 78а	65,24		
Пример 78б	20,97	75,64	33,80
Пример 79а	61,24		
Пример 79б	21,65		45,61
Пример 80	16,89		
Пример 81а	16,12		37,66
Пример 81б	20,63		
Пример 82а	62,81	168,45	61,83
Пример 82б	16,53	41,36	16,22
Пример 83а	21,85		32,76
Пример 83б	7,32	27,88	20,40
Пример 84а	184,95		
Пример 84б	186,15		
Пример 85а	62,73		
Пример 85б	80,54		
Пример 86а	21,60		88,16
Пример 86б	20,92		28,30
Пример 87а	31,12		
Пример 87б	8,30	44,85	

Пример 88	21,38		
Пример 89	387,62		
Пример 90	20,37	123,67	
Пример 91	194,20		
Пример 92		2490,50	
Пример 93		67,59	
Пример 94		84,55	
Пример 95		61,75	
Пример 96		39,87	30,25
Пример 96a		26,54	21,18
Пример 96b		27,94	22,47
Пример 97a		102,96	
Пример 97b		105,82	
Пример 98a		62,12	
Пример 98b		52,20	
Пример 99a		81,73	
Пример 99b		66,90	
Пример 100a		110,76	
Пример 100b		95,47	
Пример 101a		41,10	
Пример 101b		79,23	
Пример 102a		31,98	8,68
Пример 102b		42,97	25,96
Пример 103a			

Пример 103b		42,02	
Пример 104a		39,04	
Пример 104b		57,81	22,79
Пример 105a		54,62	
Пример 105b		60,67	
Пример 106a		46,82	
Пример 106b		34,20	
Пример 107	20,07		
Пример 108	27,73		
Пример 109	43,48		
Пример 110	57,61		
Пример 111	846,22		
Пример 112	560,08		
Промежуточное соединение D9	65,39		
Пример 113	22,06		
Пример 114	61,02		
Пример 115	62,59		
Пример 116	11,25		
Пример 117	11,01		
Пример 118	23,52		
Пример 119	559,43		
Пример 120	73,88		
Пример 121	23,50		

Пример 122	16,43		
Пример 123	63,68		
Пример 124	67,14		
Пример 125	21,14		
Пример 126	17,04	116,35	
Пример 127	34,12		
Пример 128		524,78	
Пример 129		361,82	
Пример 130		52,81	
Пример 131		56,20	
Пример 132		125,62	
Пример 133		33,65	
Пример 134		93,82	
Пример 135		1260,10	
Пример 136		376,58	
Пример 137		31,48	22,11
Пример 138		36,62	
Пример 139		194,21	
Пример 140		301,61	
Пример 141		305,03	
Пример 142		73,51	
Пример 143		737,36	
Пример 144		780,17	
Пример 145		34,97	

Пример 146		459,06	
Пример 147		334,36	
Пример 148		59,30	
Пример 149		99,37	
Пример 150		78,23	
Пример 151		55,58	
Пример 152		210,69	
Пример 153		270,37	
Пример 154		104,95	
Пример 155		682,67	
Пример 156		195,34	
Пример 157		79,55	
Пример 158		272,19	
Пример 159		79,33	
Пример 160		218,62	
Пример 161		112,97	
Пример 162		72,45	
Пример 163		68,04	
Пример 164		107,27	
Пример 165		5000,00	
Пример 166		5000,00	
Пример 167		5000,00	
Пример 168	110,64		
Пример 169	62,88		

Пример 170			1009,60
Пример 170a			1418,70
Пример 170b			843,40
Пример 171a			712,47
Пример 171b			537,13
Пример 172a			749,62
Пример 172b			610,07
Пример 173			797,51
Пример 173a			821,80
Пример 173b			765,36
Пример 174a			7,09
Пример 174b			62,84
Пример 175a		5000,00	
Пример 175b		5000,00	
Пример 176			153,25
Пример 177			16,98
Пример 178			84,98
Пример 179			16,78

Таблица 4. Противовирусная активность типичных соединений в клетках SARS CoV-2 и клетках NHBE

<b>Пример</b>	<b>EC50 SARS CoV2 (нМ)</b>	<b>EC50 PCB-Fluc NHBE 96 (нМ)</b>
Пример 1	338,29	6,56
Пример 2	102,24	4,53

Пример 3	129,32	5,55
Пример 7	372,22	
Пример 11	208,03	
Пример 12	139,22	
Пример 13	319,48	2,92
Пример 13a	180,72	5,92
Пример 13b	174,26	6,86
Пример 14	186,22	3,72
Пример 15	776,55	
Пример 16	199,03	
Пример 17	850,40	
Пример 18	209,94	6,69
Пример 18a	312,41	22,23
Пример 18b	332,42	15,07
Пример 21	234,15	5,36
Пример 21a	125,10	37,37
Пример 21b	190,67	33,11
Пример 25	349,95	
Пример 28	1616,90	35,05
Пример 29	123,24	3,93
Пример 30	201,89	4,49
Пример 31	249,62	
Пример 31a	92,29	6,33
Пример 32a	157,14	16,73

Пример 32b	59,70	10,70
Пример 33a	133,75	9,06
Пример 33b	231,31	12,23
Пример 37	282,44	
Пример 42a	120,87	9,56
Пример 42b	51,32	8,00
Пример 43	167,81	
Пример 44	104,05	9,47
Пример 44a	101,81	9,13
Пример 44b	129,94	12,45
Пример 45	105,46	5,29
Пример 45a	72,76	7,29
Пример 45b	56,93	10,30
Пример 46	237,16	7,79
Пример 46a	249,41	5,59
Пример 46b	399,74	6,63
Пример 50a	38,79	27,48
Пример 50b	239,35	5,36
Пример 52a	64,53	20,76
Пример 53b	102,58	
Пример 54a	101,55	
Пример 54b	163,70	
Промежуточное соединение P7a-2	275,19	

Пример 55a	104,08	19,86
Пример 55b	108,34	6,12
Пример 59	159,54	
Пример 60	180,04	
Пример 66	207,48	
Пример 65	264,52	3,24
Промежуточное соединение S1	713,80	
Пример 67	27,17	8,72
Промежуточное соединение S2	207,08	
Промежуточное соединение S2- b	116,33	2,96
Пример 70	319,43	
Промежуточное соединение S3	112,93	5,51
Пример 78a	116,74	
Пример 78b	20,03	5,67
Пример 79a	125,88	
Пример 79b	27,84	6,33
Пример 80	310,17	16,46
Пример 81a	236,88	8,39
Пример 81b	226,69	14,79
Пример 82a	151,06	
Пример 82b	71,30	4,84
Пример 83a	49,04	6,98
Пример 83b	32,80	7,12

Пример 86a	109,37	7,93
Пример 86b	23,60	9,46
Пример 87a	60,19	
Пример 87b	16,34	7,36
Пример 93	123,38	4,43
Пример 94	369,64	
Пример 95	263,98	
Пример 96	95,88	5,48
Пример 96a	198,45	8,53
Пример 96b	276,15	25,13
Пример 98a	176,03	
Пример 101a	148,06	
Пример 102a	154,80	8,46
Пример 102b	86,01	
Пример 103b	363,22	
Пример 104a	233,59	10,84
Пример 104b	293,65	
Пример 105a	132,69	
Пример 106a	83,08	
Пример 106b	97,78	12,18
Пример 107	180,38	
Пример 108	82,92	
Пример 113	125,80	
Пример 116	55,97	24,98

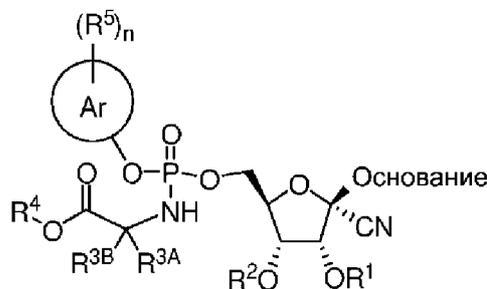
Пример 117	191,52	22,06
Пример 118	328,77	
Пример 121	110,02	
Пример 122	167,41	8,73
Пример 126	77,42	
Пример 133	36,88	13,79
Пример 137	67,39	4,82
Пример 138	341,59	
Пример 145	101,43	
Пример 154	330,04	
Пример 156	363,01	
Пример 159	369,16	
Пример 163	377,72	
Пример 165	10 000,00	
Пример 166	10 000,00	
Пример 170a	959,84	
Пример 170b	923,18	
Пример 171a	930,87	
Пример 171b	415,35	
Пример 172b	871,30	
Пример 173a	10 000,00	
Пример 175a	3364,10	
Пример 175b	10 000,00	
Пример 177	410,27	15,96

Пример 178	1371,20	12,20
Пример 179	849,5	7,84

**[00714]** Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно с помощью иллюстраций и примеров, приведенных для ясности понимания, специалист в данной области поймет, что некоторые изменения и модификации могут быть реализованы в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, отдельно приведенная в настоящем документе, в полном объеме включена в настоящий документ путем ссылки в той же степени, как если бы каждая публикация была отдельно включена путем ссылки. При возникновении противоречий между настоящей заявкой и приведенной в ней ссылкой преимущество будет иметь настоящая заявка.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $-(CO)C_1-C_6$  алкил или  $-(CO)OC_1-C_6$  алкил, причем  $-(C(O)C)_1-C_6$  алкил или  $-(CO)OC_1-C_6$  алкил необязательно замещен группой  $NH_2$ ; или

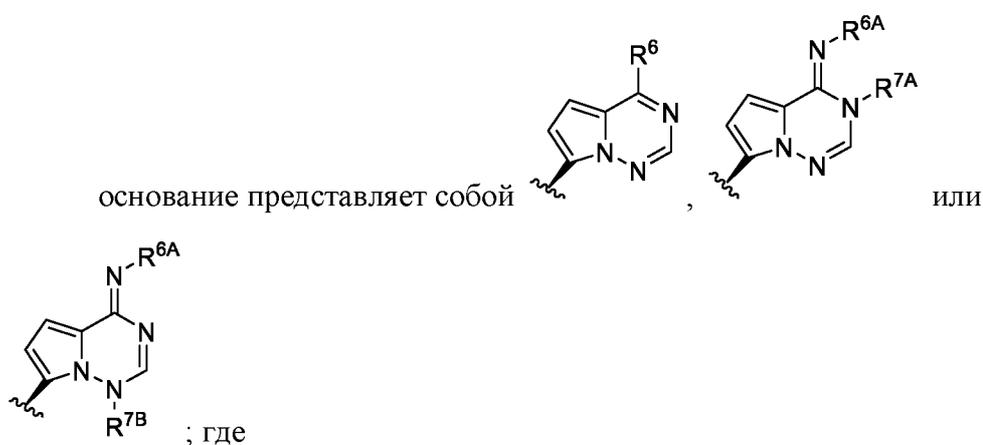
$R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$  или  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ ; причем каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил;

$R^{3A}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил; причем  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен  $-OH$  или фенилом;

$R^{3B}$  представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил; и

$R^4$  представляет собой (i)  $C_1-C_8$  алкил, (ii)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (iii)  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, (iv) 4–6-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (v) 5–6 членный гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_1-C_8$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4–6-членный гетероцикл или 5–6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами  $R^{4A}$ ; где

каждый  $R^{4A}$  независимо представляет собой  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4-6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; причем  $C_3-C_{10}$  циклоалкил,  $C_6-C_{10}$  арил или 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкил, галоген,  $C_1-C_6$  галогеналкил и  $C_1-C_6$  алкокси;



$R^6$  представляет собой  $-N(H)R^{6A}$ ; и

причем каждый  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  и  $R^{7B}$  независимо представляет собой H или  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ;

Ar представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $-COOR^{5A}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ , 4-6-членный гетероциклоалкил,

содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или двумя группами R<sup>5B</sup>; или

две группы R<sup>5</sup> на смежных атомах углерода объединены с образованием C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила;

каждый R<sup>5A</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

каждый R<sup>5B</sup> независимо представляет собой -OH, -OR<sup>5C</sup>, -COOR<sup>5C</sup> и -NHCOOR<sup>5D</sup>; причем R<sup>5C</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и R<sup>5D</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный фенильной группой;

каждый R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

m равно 1, 2, 3, 4 или 5;

если оба R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой H, то:

(i) n равно 1, 2 или 3; или

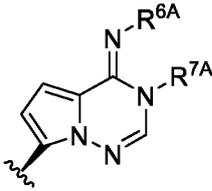
(ii) R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила или 4-6-членного гетероцикла,

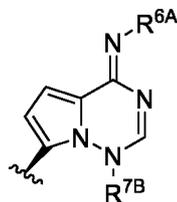
имеющего от 1 до 3 гетероатомов, независимо  
выбранных из N, O и S;

причем C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил или 4–  
6-членный гетероциклил необязательно замещен  
одним или двумя заместителями, независимо  
выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил,  
галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил и C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси; или

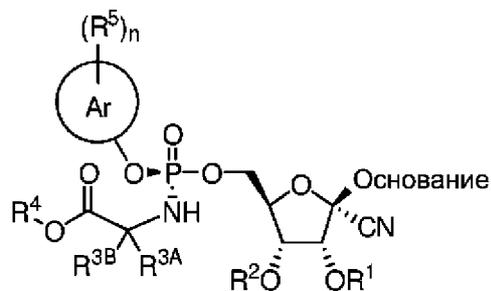
- (iii) R<sup>4</sup> представляет собой (a)  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ , (b)  
моноциклический C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, замещенный  
одной или двумя группами R<sup>4A</sup>, (c) бициклический C<sub>3</sub>–  
C<sub>10</sub> циклоалкил, (d) 4–6-членный гетероциклил,  
имеющий от 1 до 3 гетероатомов, независимо  
выбранных из N, O и S, или (e) 5–6-членный  
гетероарил, имеющий от 1 до 3 гетероатомов,  
независимо выбранных из N, O и S;

причем бициклический C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, 4–6-  
членный гетероциклил или 5–6-членный гетероарил  
необязательно замещен одной или двумя группами  
R<sup>4A</sup>; или

(iv) основание представляет собой  или

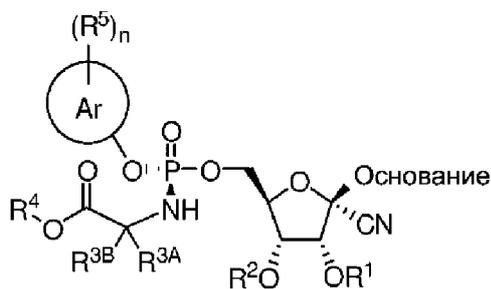


2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ia:



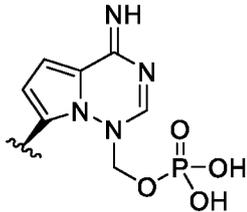
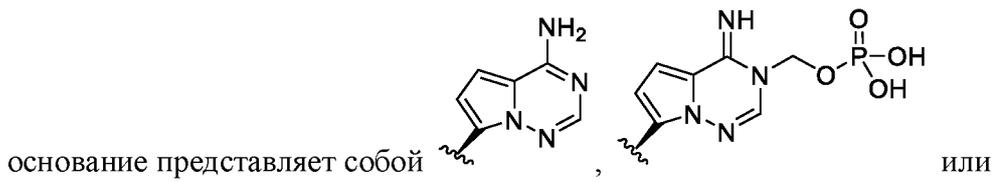
Формула Ia

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ib:

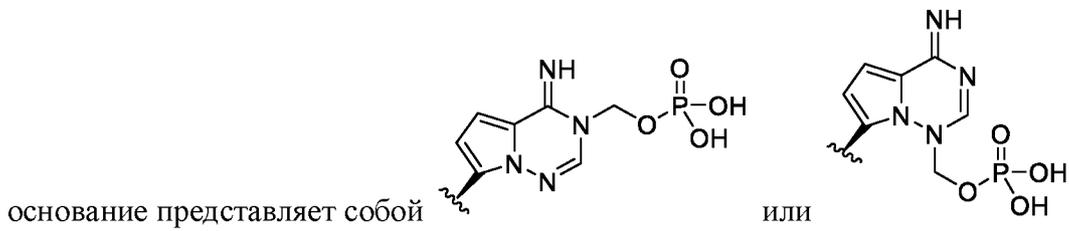


Формула Ib

4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, где



5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где



6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, где



7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$n$  равно 0, 1 или 2.

8. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$n$  равно 0 или 2.

9. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$n$  равно 0 или 1.



14. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил; или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалки.

15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил.

16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой фенил или нафтил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил; или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила.

17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой фенил или нафтил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил.

18. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой фенил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил; или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5-C_6$  циклоалкила.

19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой фенил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил или  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил.

20. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой фенил.

21. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой нафтил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил или  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил; или две группы  $R^5$  на смежных атомах углерода объединены с образованием  $C_5$ – $C_6$  циклоалкила.

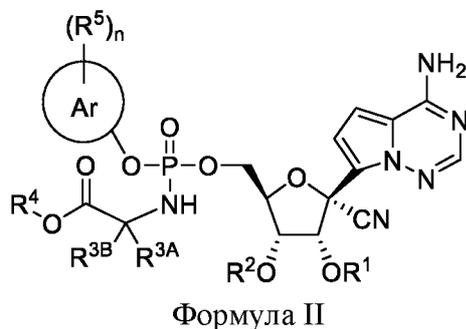
22. Соединение по любому из пп. 1–16 и п. 21 или его фармацевтически приемлемая

соль, где  представляет собой нафтил;  $n$  равно 0, 1 или 2; и каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил или  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил.

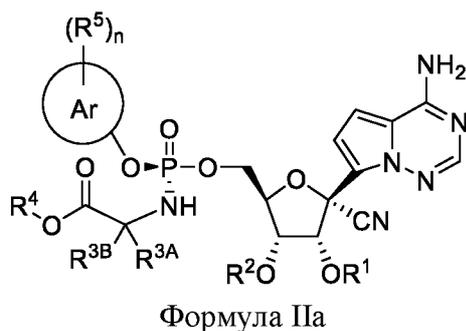
23. Соединение по любому из пп. 1–16, 21 и 22 или его фармацевтически приемлемая

соль, где  представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил.

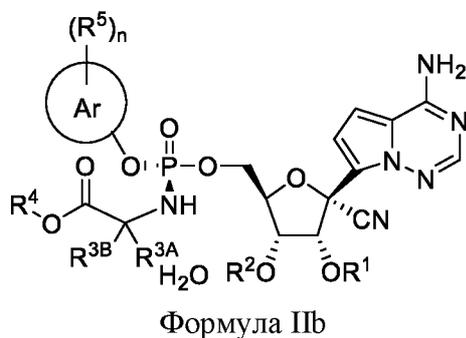
24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу II:



25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIIа:

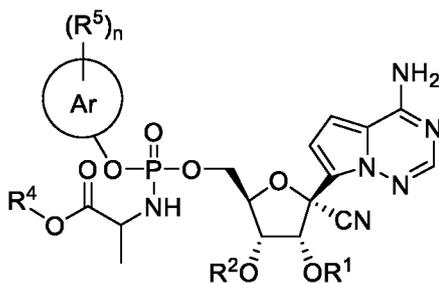


26. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIIб:



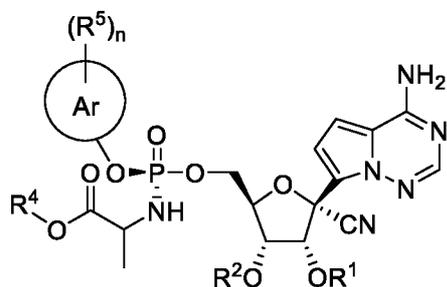
27. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил, необязательно замещенный –ОН или фенилом.

28. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1$ – $C_3$  алкил, необязательно замещенный –ОН или фенилом.
29. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил.
30. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3A}$  представляет собой  $C_1$ – $C_3$  алкил.
31. Соединение по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3A}$  представляет собой метил.
32. Соединение по любому из пп. 1–31 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3B}$  представляет собой H.
33. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу II:



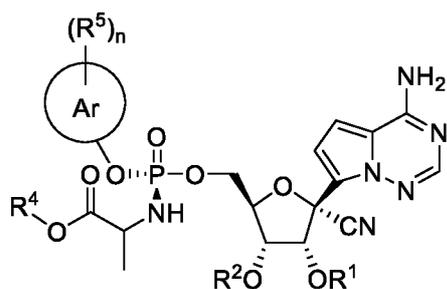
Формула III

34. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ша:



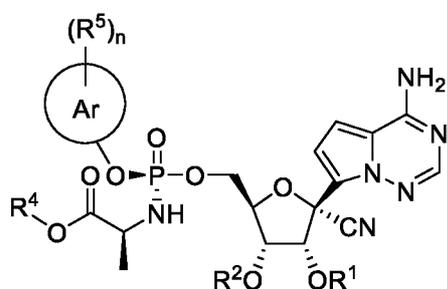
Формула Ша

35. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Шб:



Формула Шб

36. Соединение по любому из пп. 1–35 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Шс:



Формула Шс

37. Соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемая соль, где  
каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил; или  
один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H, а другой представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил; или  
 $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-C(O)-$ , или  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ .
38. Соединение по любому из пп. 1–37 или его фармацевтически приемлемая соль, где  
каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил; или  
один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H, а другой представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил.
39. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  
 $R^1$  представляет собой  $-COCH(CH_3)_2$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-COCH_2CH(CH_3)_2$   
или  $-COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ .
40. Соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  
 $R^2$  представляет собой  $-COCH(CH_3)_2$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-COCH_2CH(CH_3)_2$   
или  $-COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ .
41. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, где  
 $R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-COCH(CH_3)_2$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-COCH_2CH(CH_3)_2$  или  $-COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ .

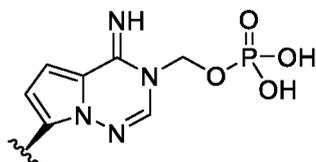
42. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H, а другой представляет собой  $(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил.
43. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой  $-(CO)C_{1-6}$  алкил или  $-(CO)OC_{1-6}$  алкил.
44. Соединение по любому из пп. 1–38 и 43 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой  $(CO)C_{1-6}$  алкил.
45. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-(CO)C_{1-3}$  алкил.
46. Соединение по любому из пп. 1–45 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $-(CO)C_{1-3}$  алкил.
47. Соединение по любому из пп. 1–45 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $-(CO)CH_3$ ,  $-(CO)CH_2CH_3$  или  $-(CO)CH(CH_3)_2$ .
48. Соединение по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-(CO)CH_3$ ,  $-(CO)CH_2CH_3$  или  $-(CO)CH(CH_3)_2$ .
49. Соединение по любому из пп. 1–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $-(CO)CH_3$ .
50. Соединение по любому из пп. 1–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $-(CO)CH_2CH_3$ .
51. Соединение по любому из пп. 1–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $-(CO)CH(CH_3)_2$ .

52. Соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H.

53. Соединение по любому из пп. 1–36 и 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H, а n равно 1, 2 или 3.

54. Соединение по любому из пп. 1–36 и 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H, а  $R^4$  представляет собой  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ .

55. Соединение по любому из пп. 1–36 и 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H, а основание представляет собой



56. Соединение по любому из пп. 1–37 и 52, в котором  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-C(O)-$  или  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)-$ , где каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил.

57. Соединение по любому одному из пп. 1–37 и 56, в котором  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-$ .

58. Соединение по любому из пп. 1–37 и 56, в котором  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(O)-$ .

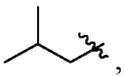
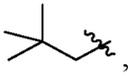
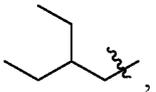
59. Соединение по любому из пп. 1–37 и 56, в котором  $R^1$  и  $R^2$  объединены с образованием  $-C(O)-C(R^{1A})(R^{2B})-C(O)-$ .

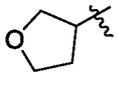
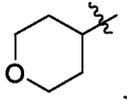
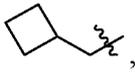
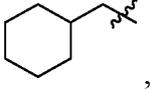
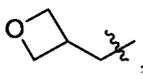
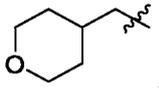
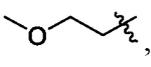
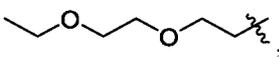
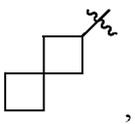
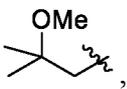
60. Соединение по любому из пп. 1–59, в котором каждый  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил.

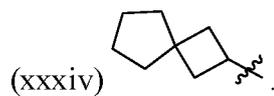
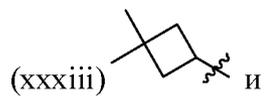
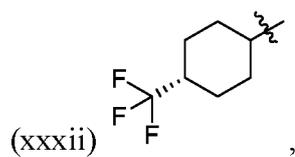
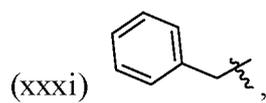
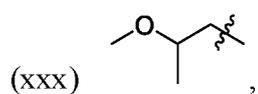
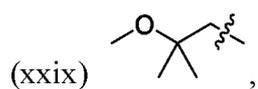
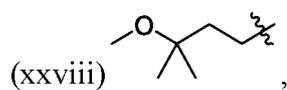
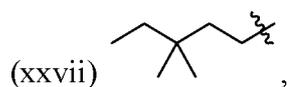
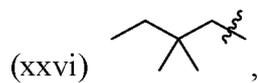
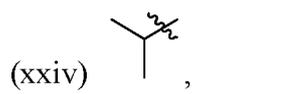
61. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил, необязательно замещенный одним или двумя  $R^{4A}$ .
62. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ .
63. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил, необязательно замещенный одним или двумя  $R^{4A}$ .
64. Соединение по любому из пп. 1–63 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ .
65. Соединение по любому из пп. 1–63 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним или двумя  $R^{4A}$ .
66. Соединение по любому из пп. 1–65 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним  $R^{4A}$ .
67. Соединение по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4A}$  представляет собой  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл, имеющий один атом O.
68. Соединение по любому из пп. 1–67 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4A}$  представляет собой  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил или 4–6-членный гетероцикл, имеющий один атом O.
69. Соединение по любому из пп. 1–68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4A}$  представляет собой циклобутил, оксетанил или тетрагидропиранил.

70. Соединение по любому из пп. 1–69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4A}$  представляет собой циклобутил.
71. Соединение по любому из пп. 1–69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4A}$  представляет собой оксетанил.
72. Соединение по любому из пп. 1–69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4A}$  представляет собой тетрагидропиранил.
73. Соединение по любому из пп. 1–72 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  выбран из группы, состоящей из гексила, метила и этила.
74. Соединение по любому из пп. 1–73 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой гексил.
75. Соединение по любому из пп. 1–73 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой метил.
76. Соединение по любому из пп. 1–73 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой этил.
77. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_3$ – $C_8$  циклоалкил.
78. Соединение по любому из пп. 1–60 и 77 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой циклобутил, циклогексил или циклооктил.
79. Соединение по любому из пп. 1–60, 77 и 78 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой циклобутил.

80. Соединение по любому из пп. 1–60, 77 и 78 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой циклогексил.
81. Соединение по любому из пп. 1–60, 77 и 78 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой циклооктил.
82. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.
83. Соединение по любому из пп. 1–60 и 82 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероцикл, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.
84. Соединение по любому из пп. 1–60, 82 и 83 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S.
85. Соединение по любому из пп. 1–60 и 82–84 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой 4–6-членный гетероцикл, имеющий один атом O.
86. Соединение по любому из пп. 1–60 и 82–85 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой оксетанил или тетрагидропиранил.
87. Соединение по любому из пп. 1–60 и 82–86 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой оксетанил.
88. Соединение по любому из пп. 1–60 и 82–86 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой тетрагидропиранил.

89. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$ ; где каждый  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ – $C_3$  алкил, а  $m$  равно 1, 2, 3, 4 или 5.
90. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-(CH_2CH_2O)_mR^{12}$ ; где  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_1$ – $C_3$  алкил, а  $m$  равно 1, 2, 3, 4 или 5.
91. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-(CH_2CH_2O)_mR^{12}$ ; где  $R^{12}$  представляет собой  $C_1$ – $C_3$  алкил, а  $m$  равно 1, 2, 3, 4 или 5.
92. Соединение по любому из пп. 1–91 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равно 2 или 3.
93. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  выбран из группы, состоящей из:
- (i) метила,
  - (ii) этила,
  - (iii) н-пропила,
  - (iv) изопропила,
  - (v) ,
  - (vi) ,
  - (vii) ,
  - (viii) 

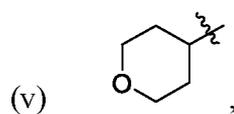
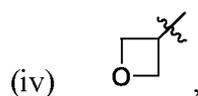
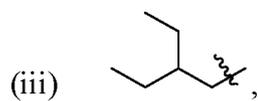
- (ix)  ,
- (x)  ,
- (xi)  ,
- (xii) циклобутила,
- (xiii) циклогексила,
- (xiv) циклооктила,
- (xv)  ,
- (xvi)  ,
- (xvii)  ,
- (xviii)  ,
- (xix)  ,
- (xx)  ,
- (xxi)  ,
- (xxii)  ,
- (xxiii)  ,



94. Соединение по любому из пп. 1–60 и 93 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из:

(i) метила,

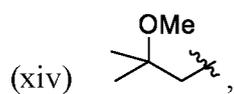
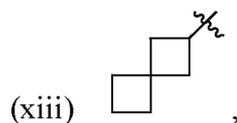
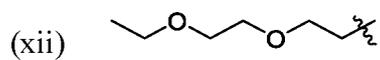
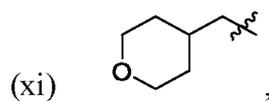
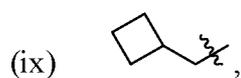
(ii) этила,

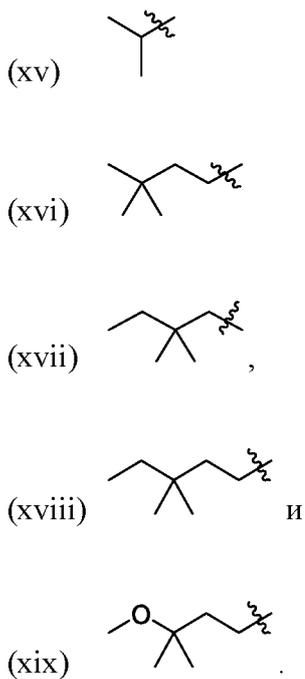


(vi) циклобутила,

(vii) циклогексила,

(viii) циклооктила,





95. Соединение по любому из пп. 1–94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равно 0.
96. Соединение по любому из пп. 1–94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равно 1.
97. Соединение по любому из пп. 1–94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равно 2.
98. Соединение по любому из пп. 1–97 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1$ – $C_6$  алкил,  $C_1$ – $C_6$  галогеналкил,  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил,  $C_3$ – $C_6$  циклоалкокси,  $C_1$ – $C_6$  алкокси.
99. Соединение по любому из пп. 1–98 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген, циано,  $C_1$ – $C_6$  алкил,  $C_1$ – $C_6$  галогеналкил,  $C_3$ – $C_6$  циклоалкил или  $C_1$ – $C_6$  алкокси.
100. Соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил.

101. Соединение по любому из пп. 1–94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой *t*-Bu, изопропил, метил или циклопропил.

102. Соединение по пп. 24–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $-(CO)C_1-C_6$  алкил;

$R^{3A}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил;

$R^{3B}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_3-C_{10}$  циклоалкил;

Ar представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил;

*n* равно 0 или 1; и

$R^5$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил.

103. Соединение по пп. 24–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $-(CO)C_1-C_3$  алкил;

$R^{3A}$  представляет собой H или метил;

$R^{3B}$  представляет собой H или метил;

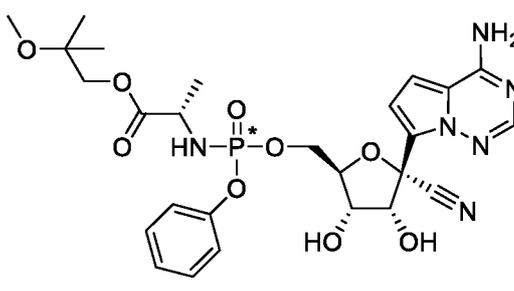
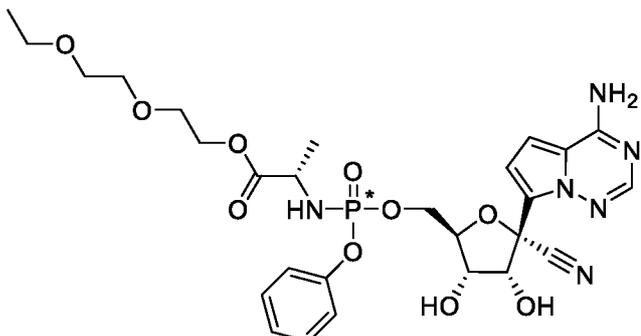
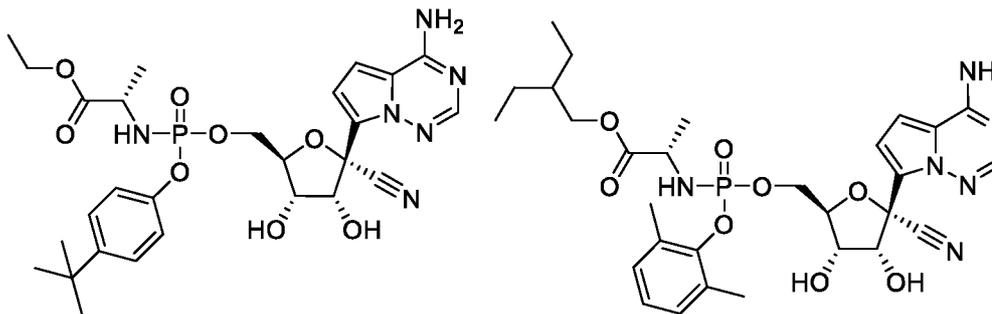
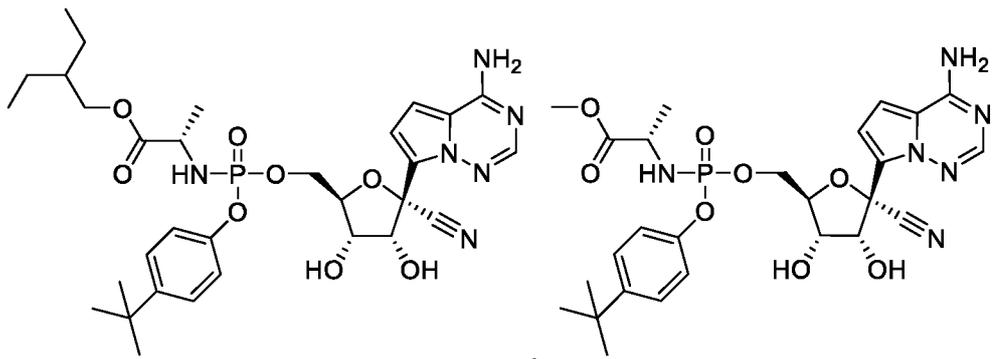
$R^4$  представляет собой  $C_3-C_8$  циклоалкил;

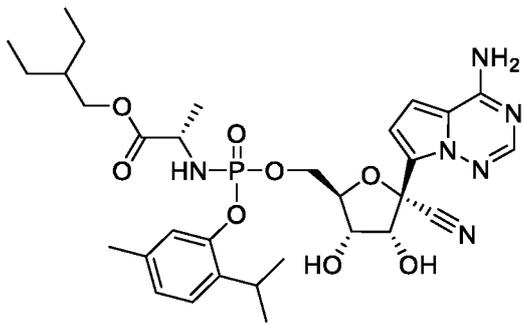
Ar представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил;

*n* равно 0 или 1; и

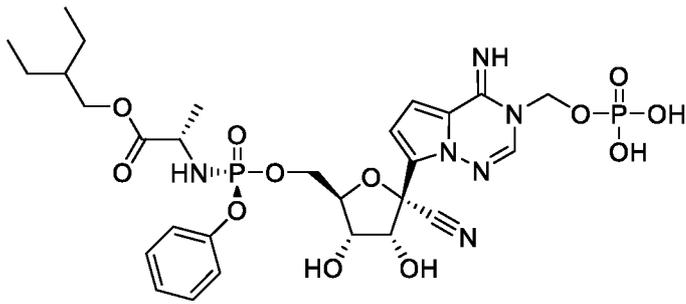
$R^5$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил.

104. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:

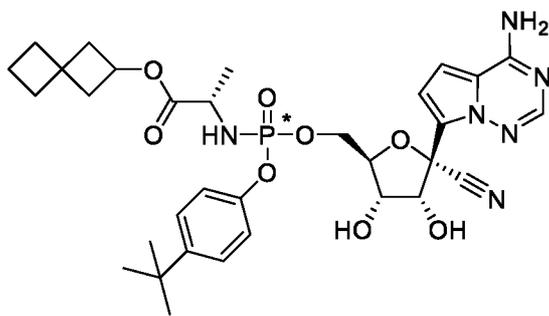




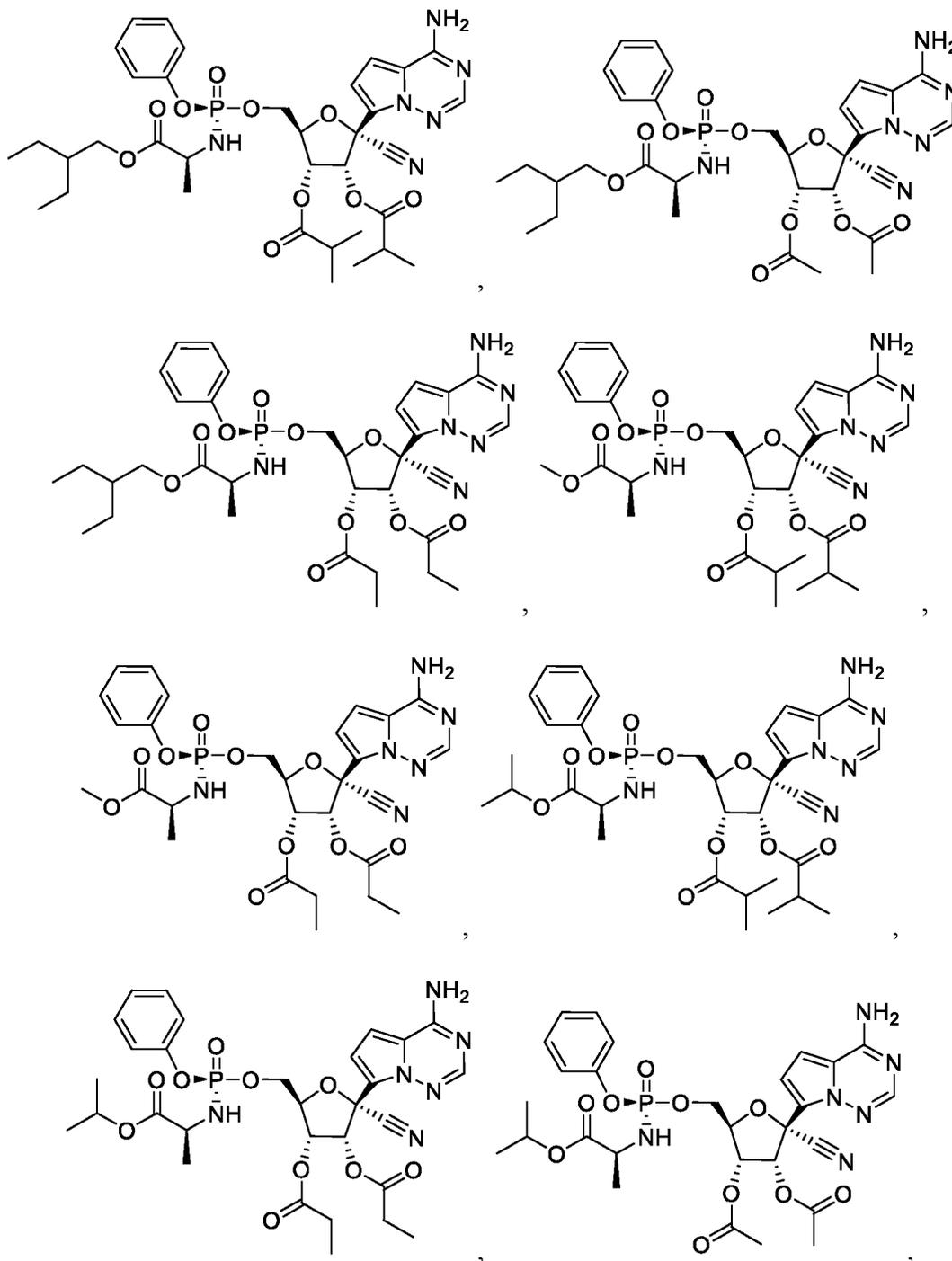
,

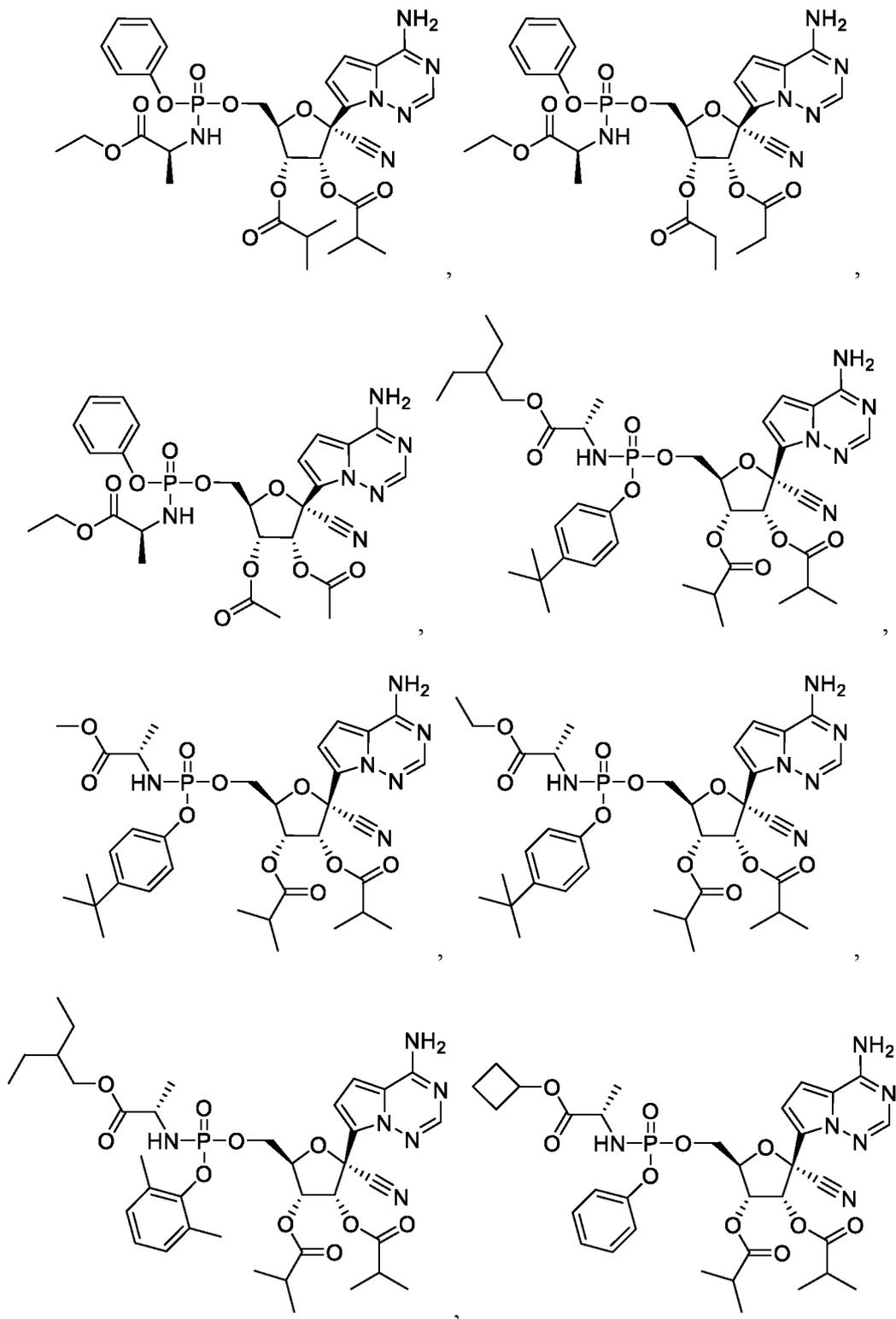


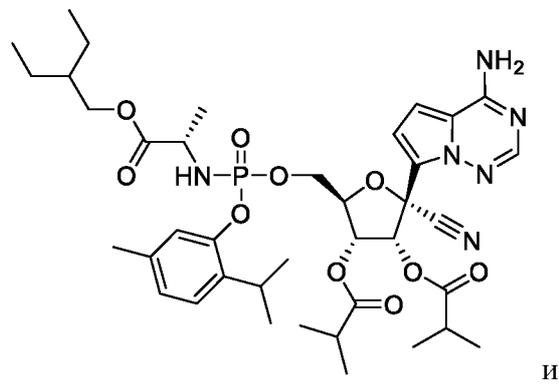
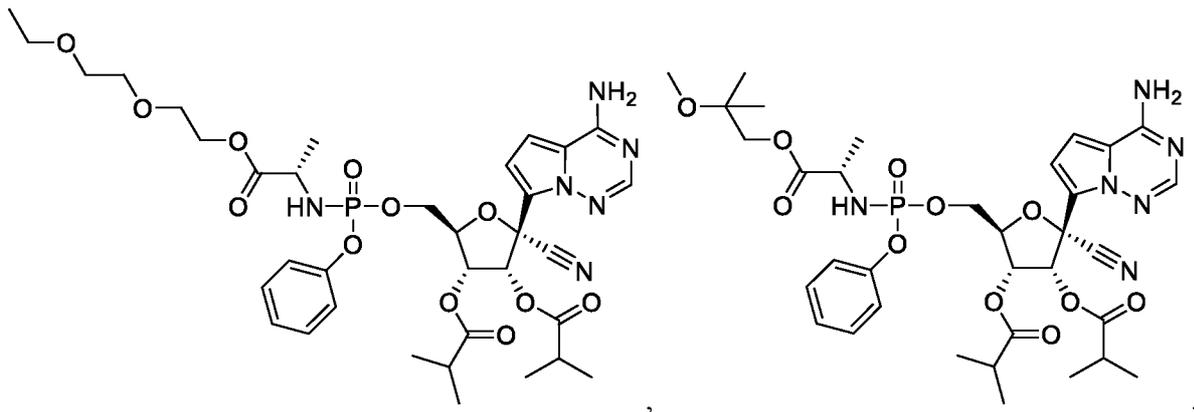
и



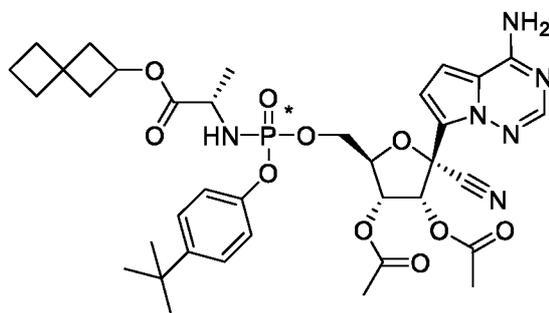
105. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:



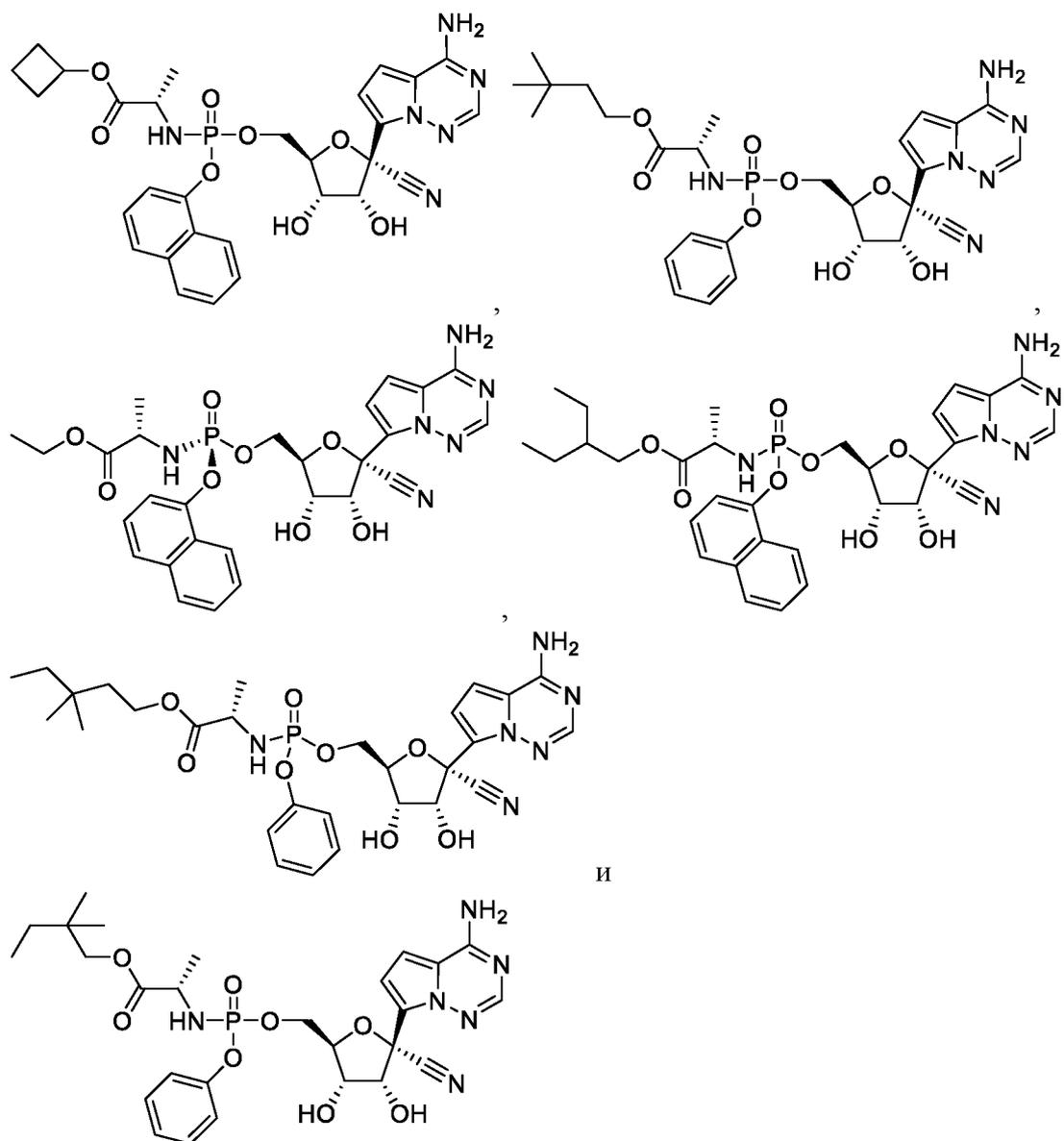




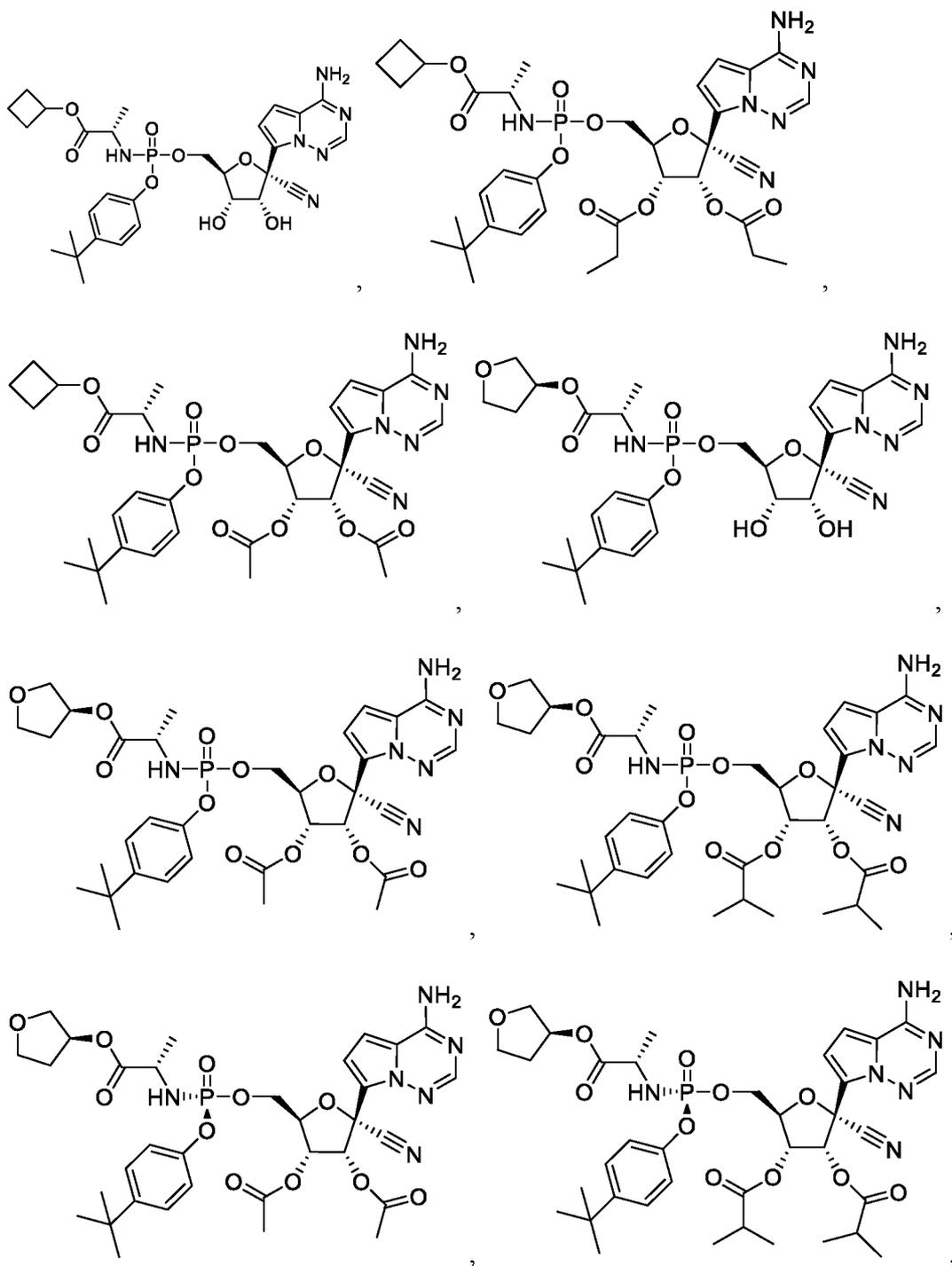
И

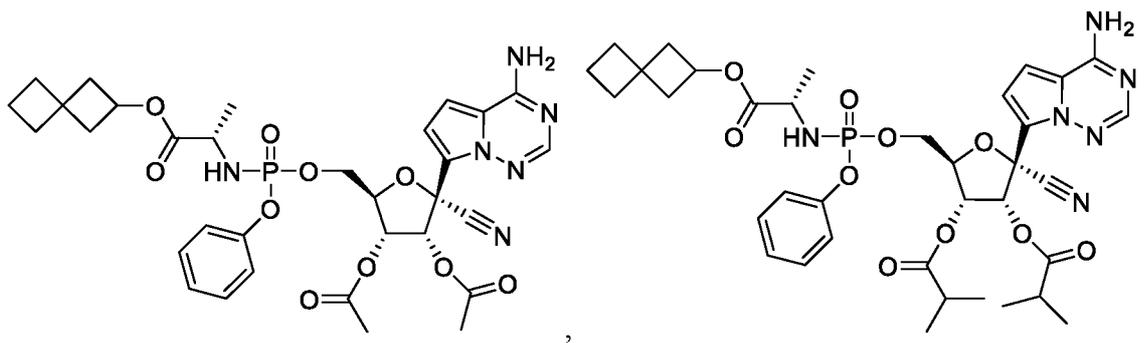
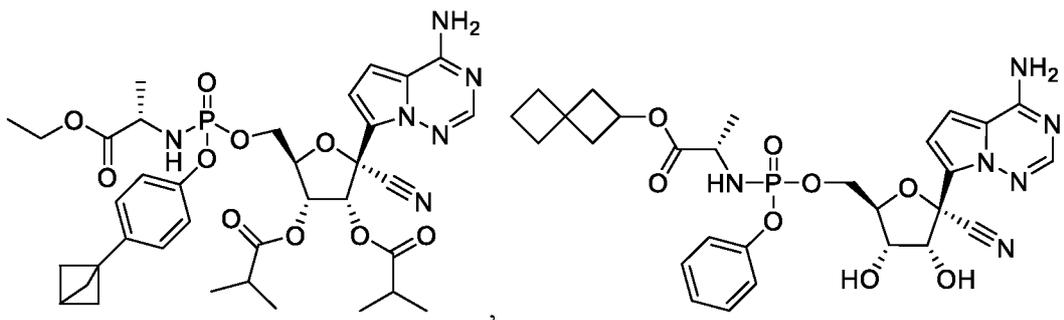
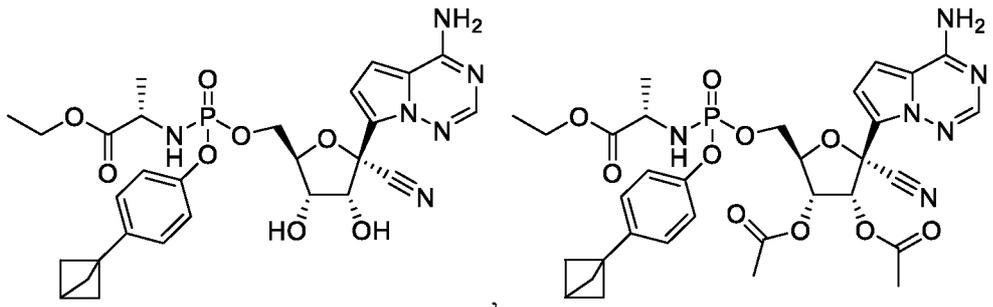
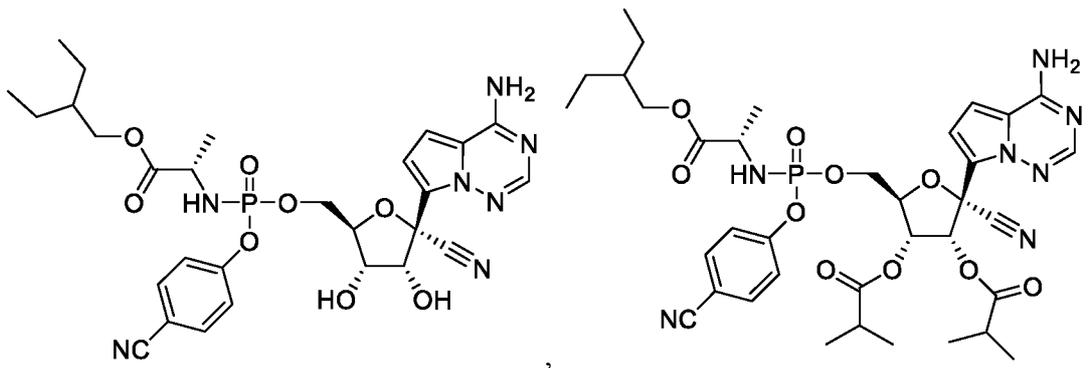


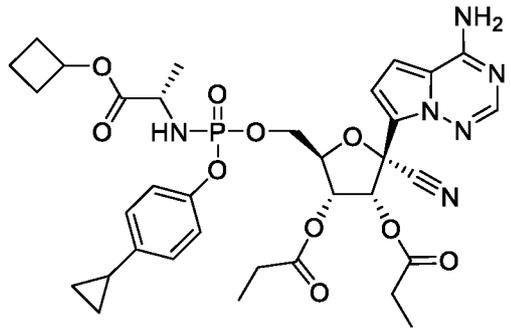
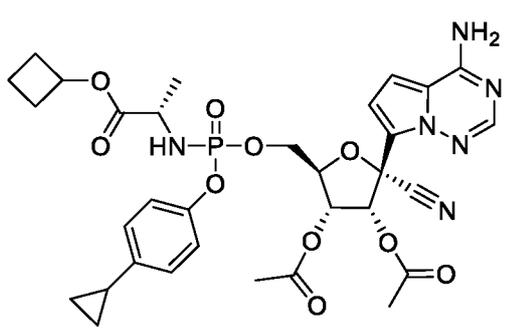
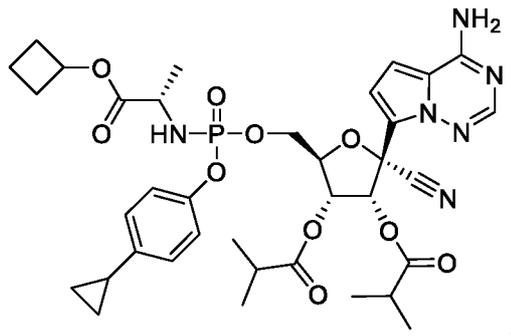
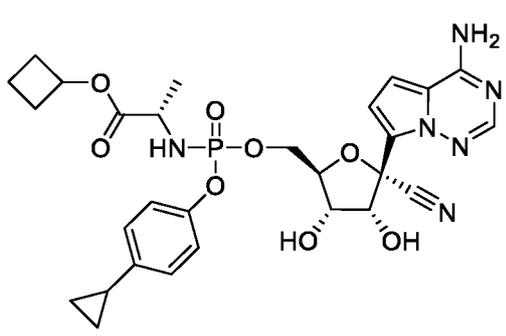
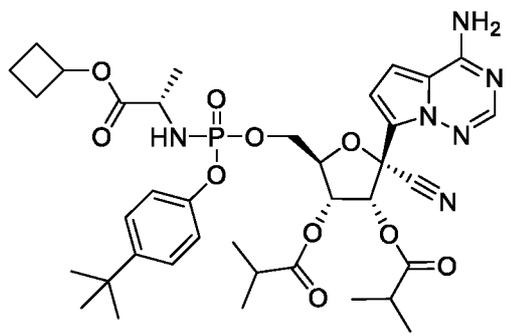
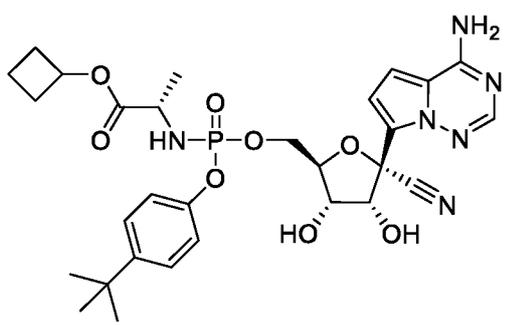
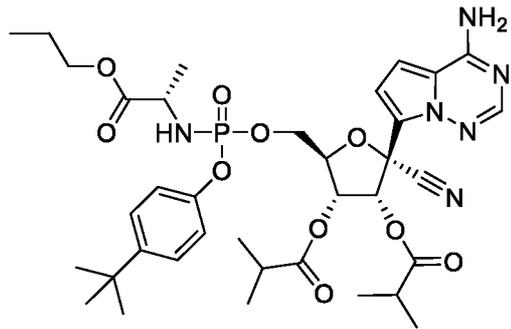
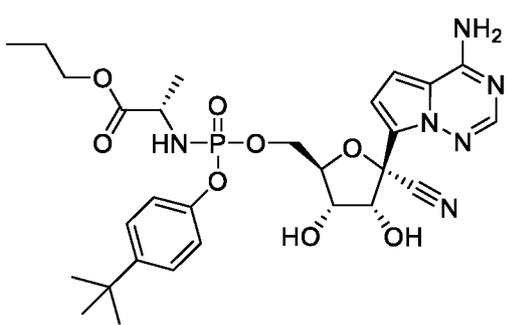
106. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

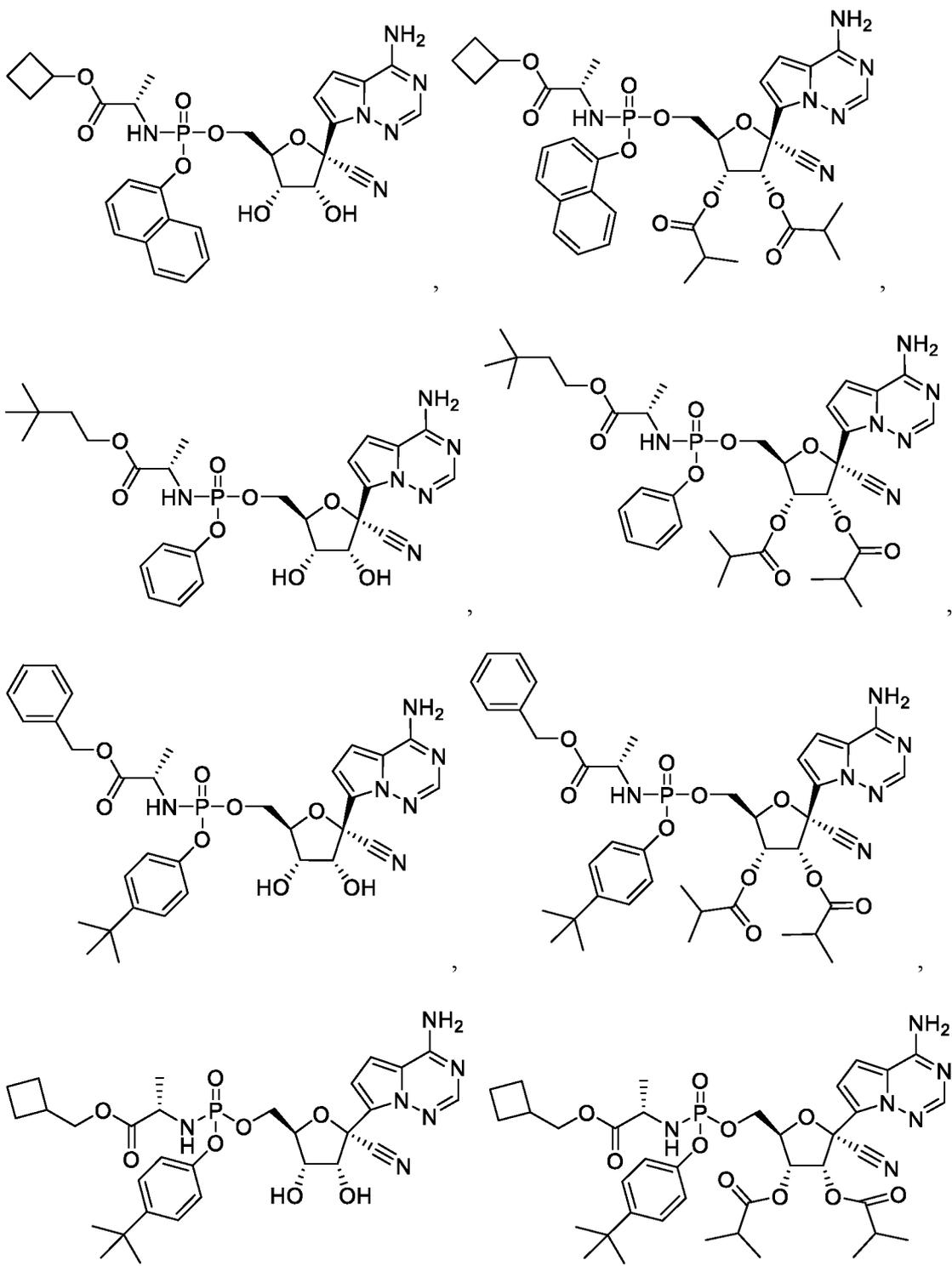


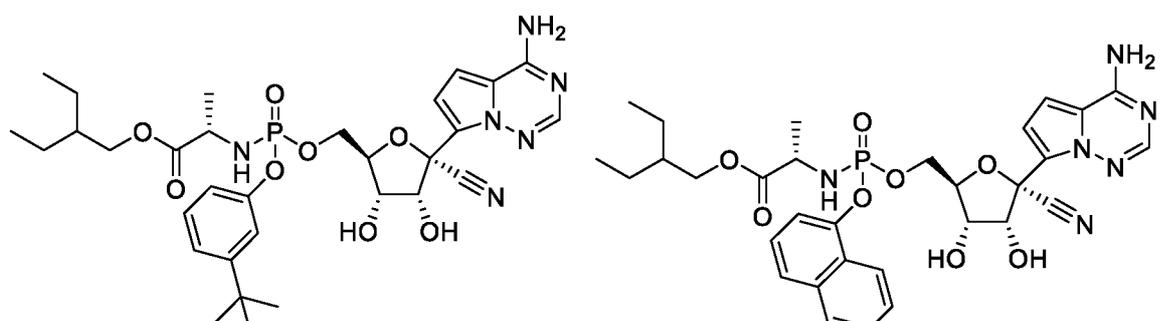
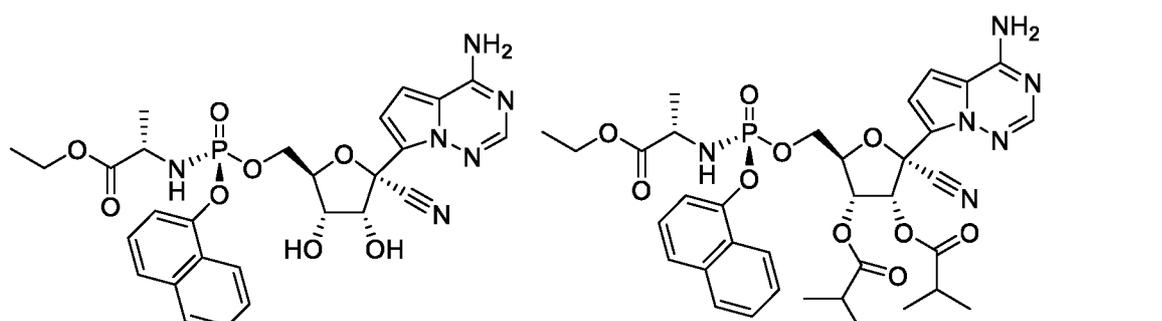
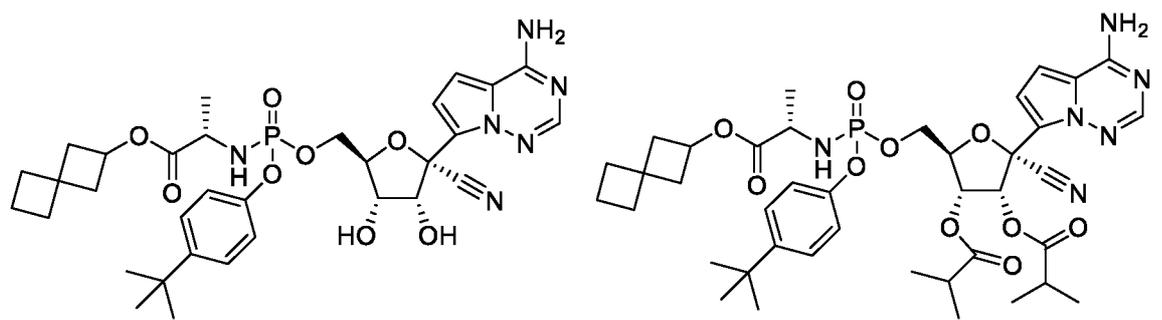
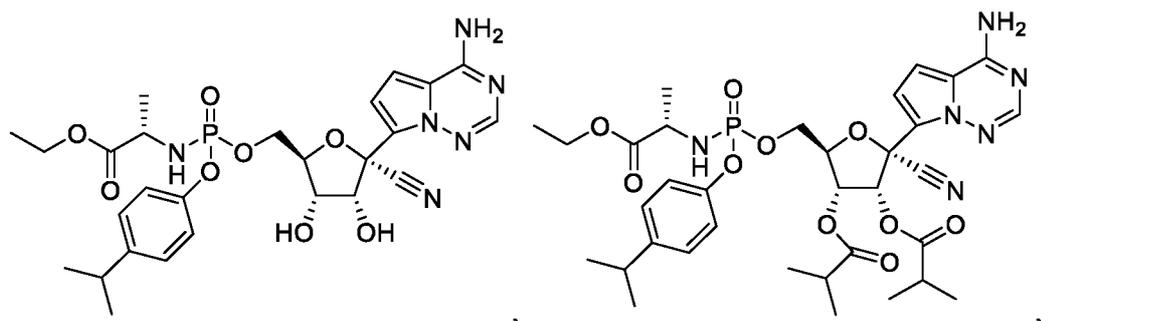
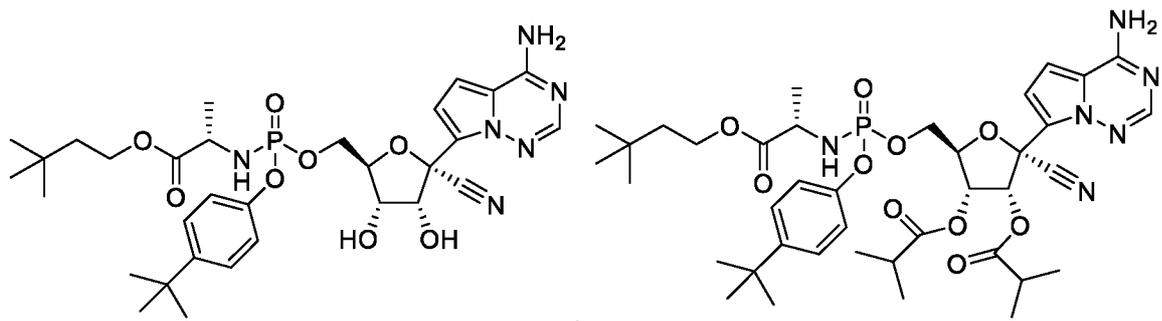
107. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:

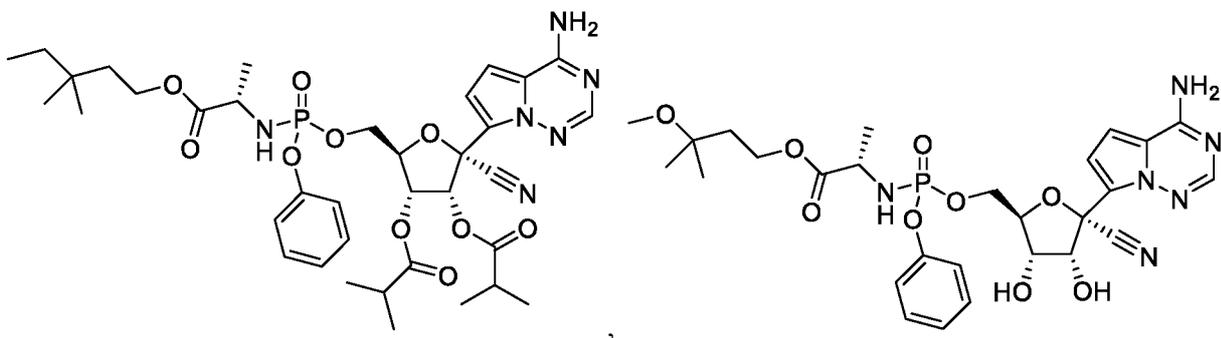
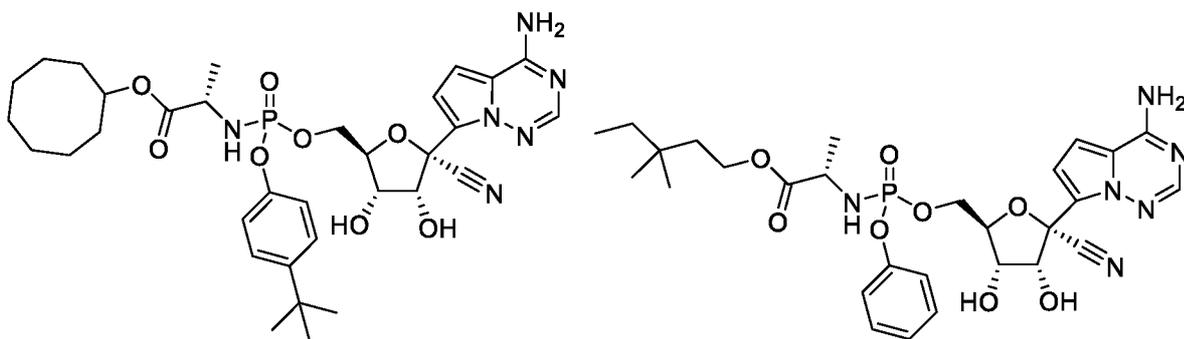
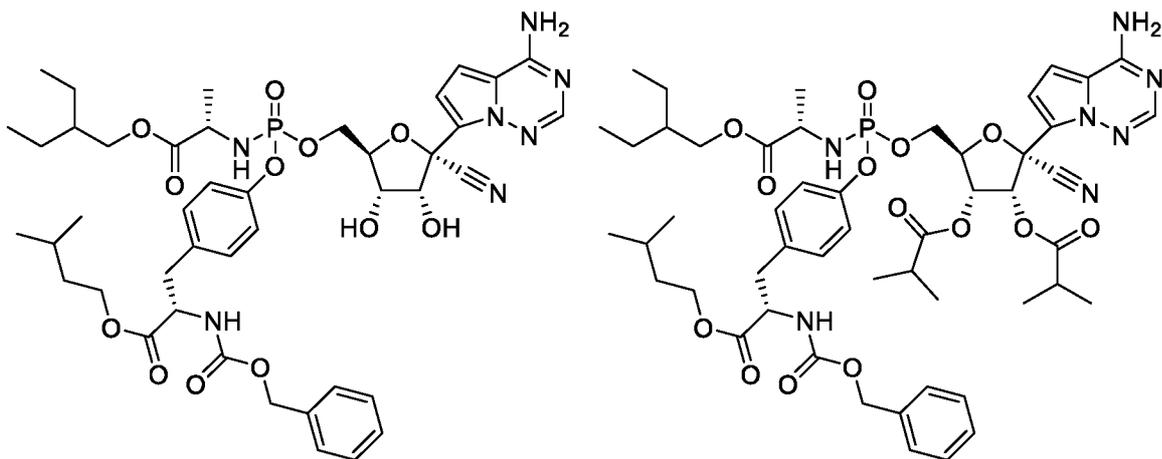
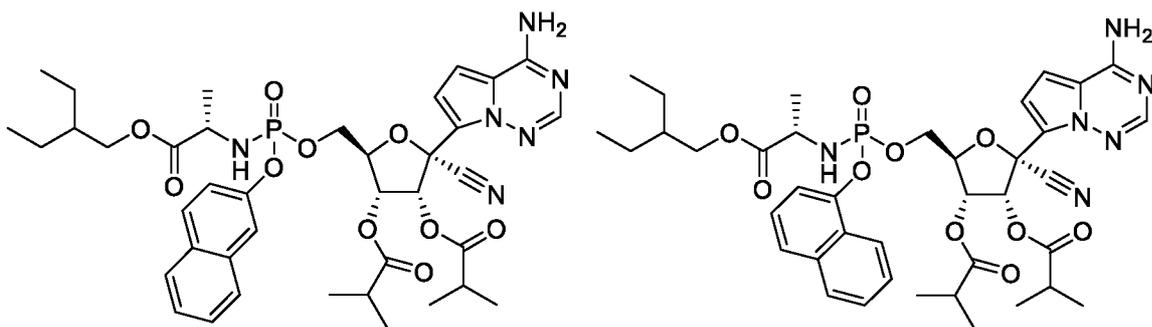


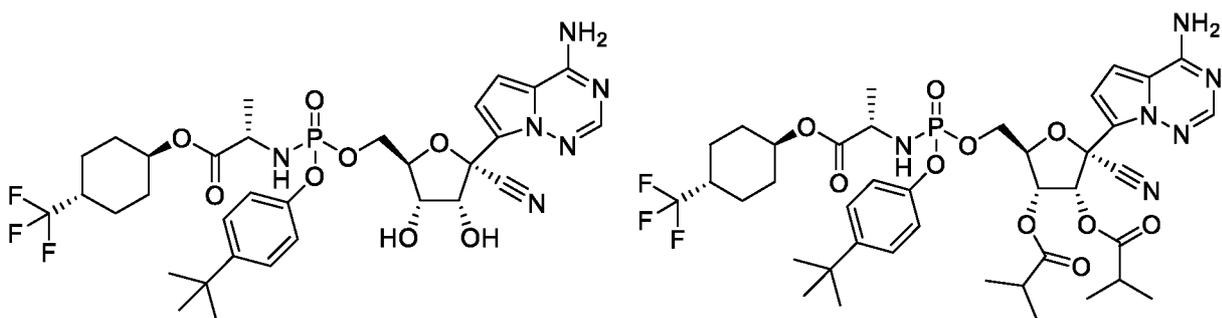
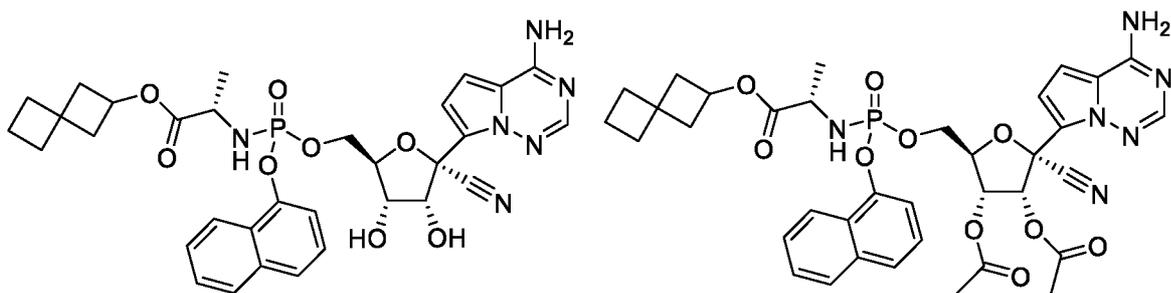
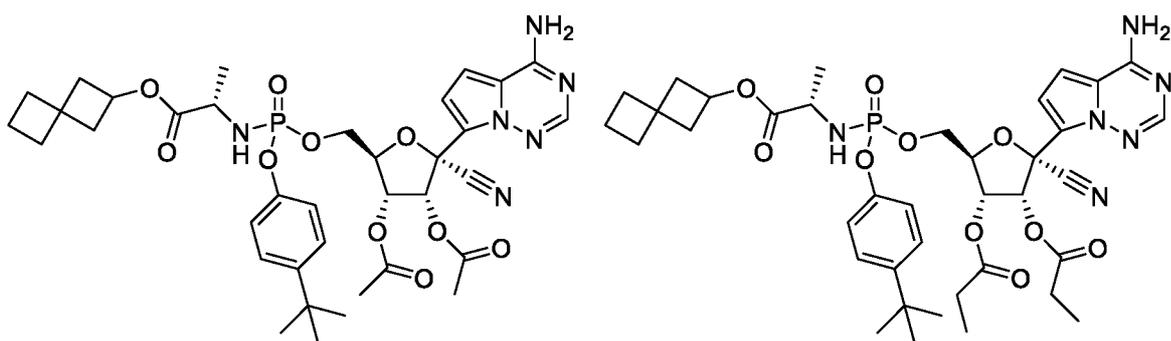
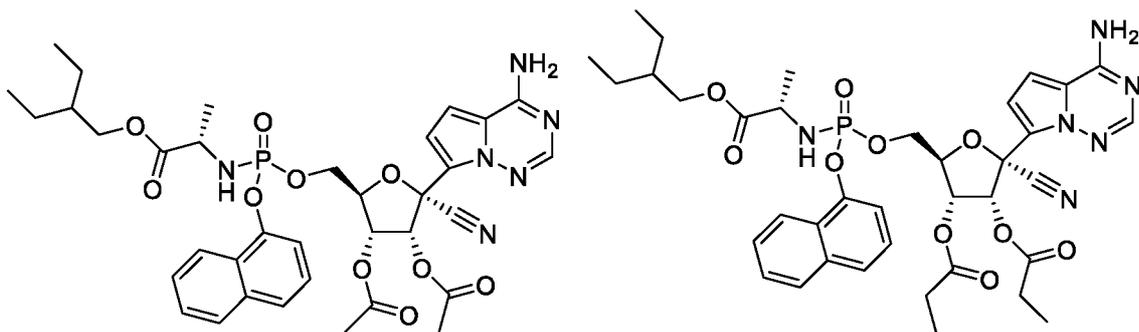
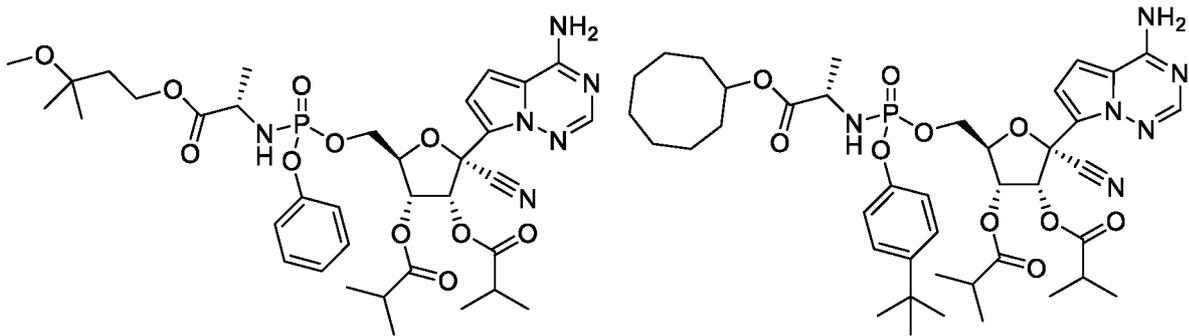


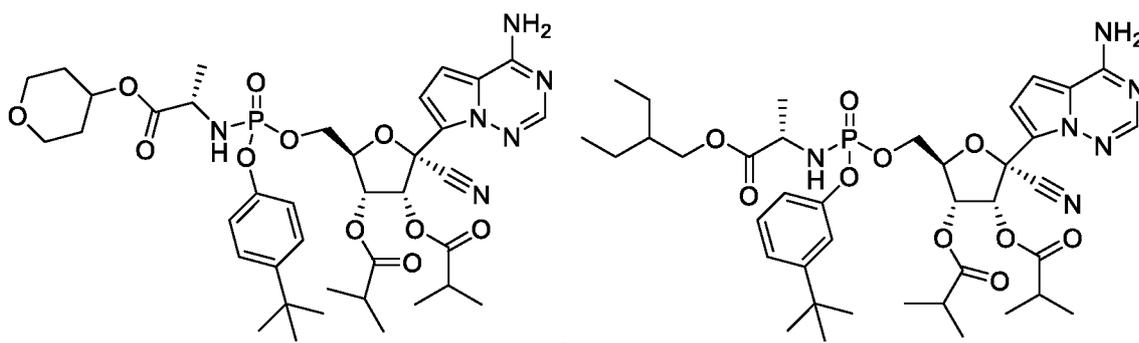
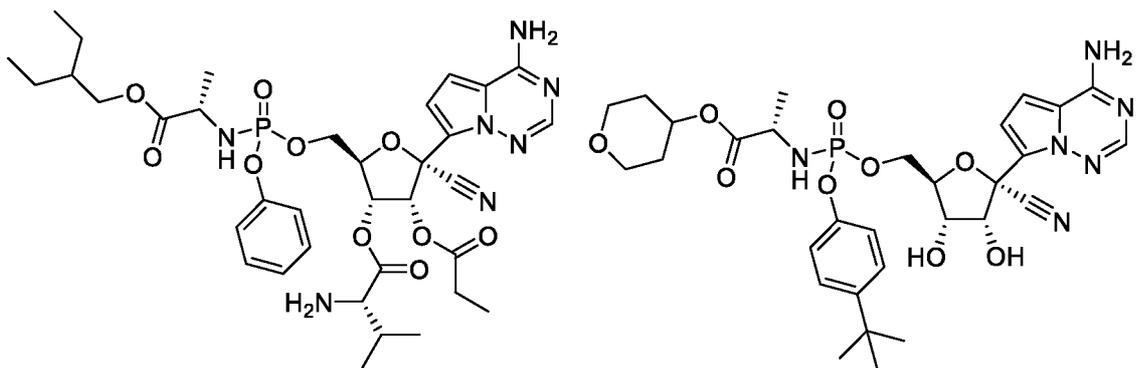
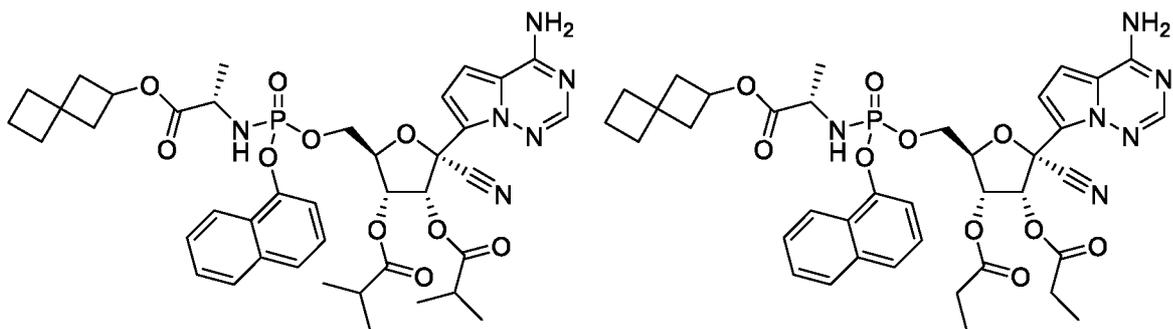


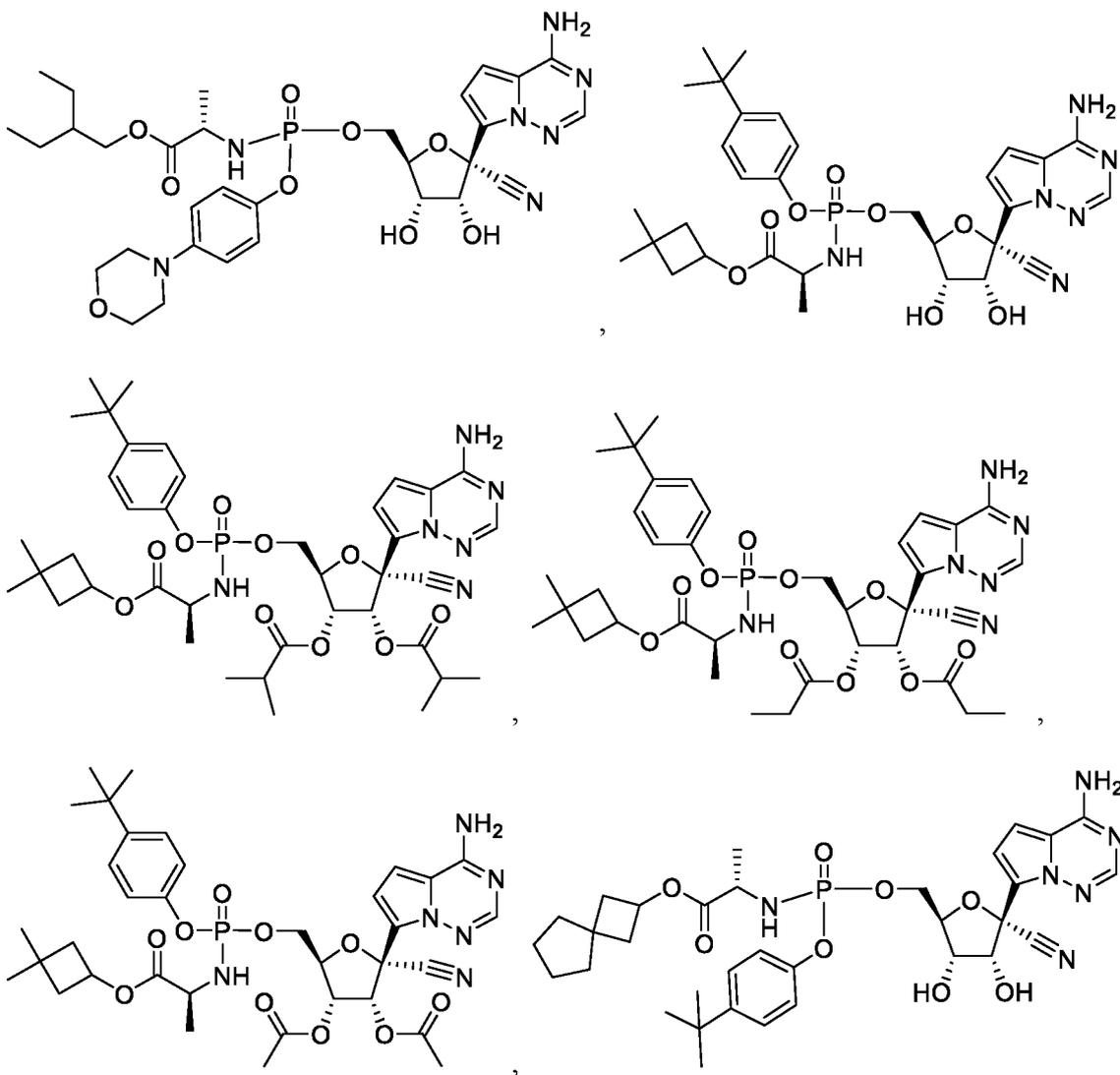


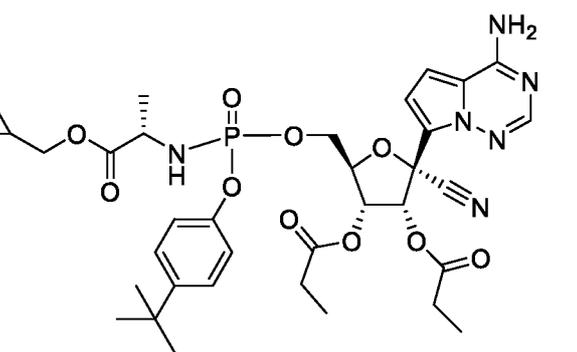
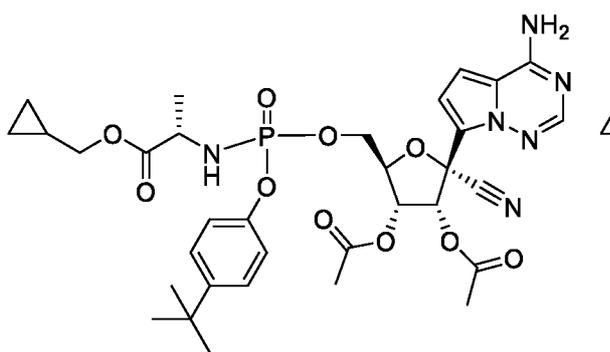
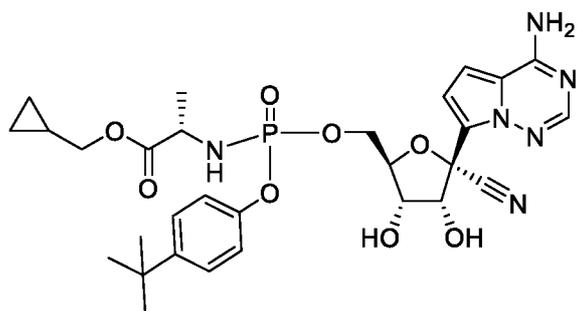
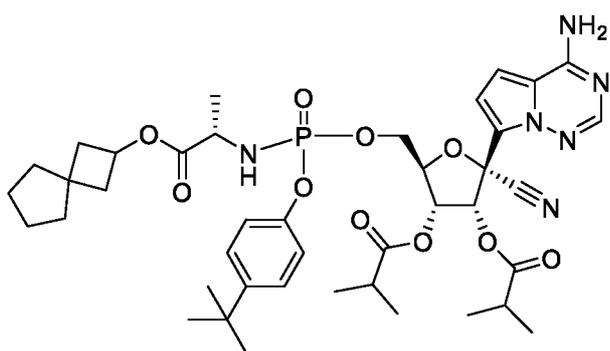
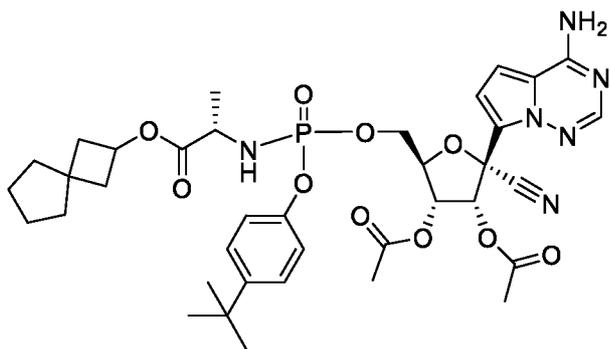
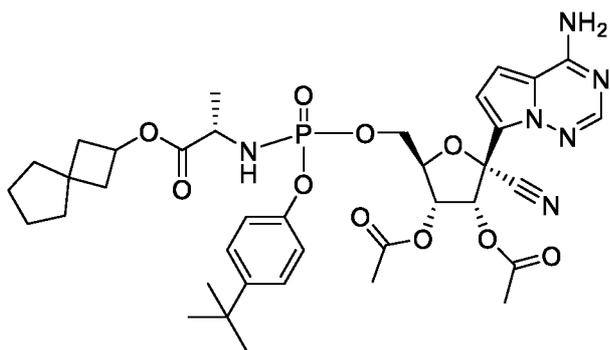


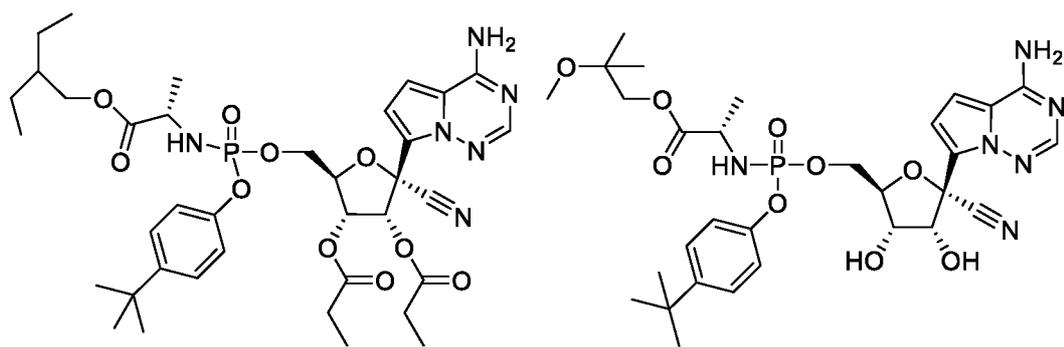
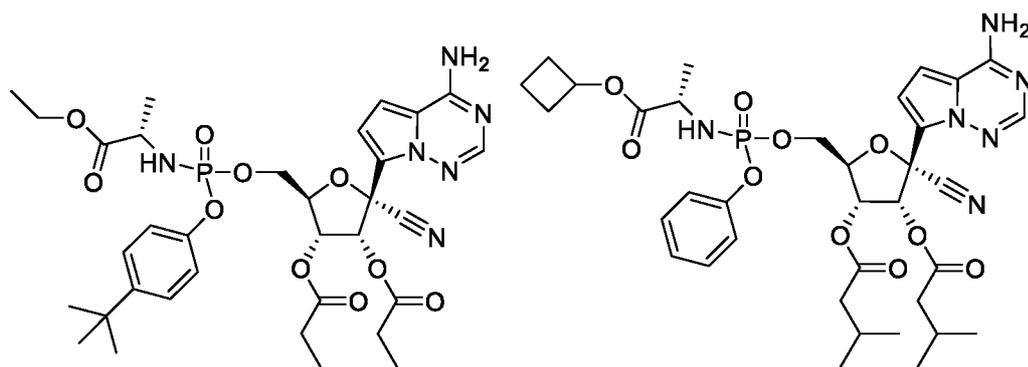
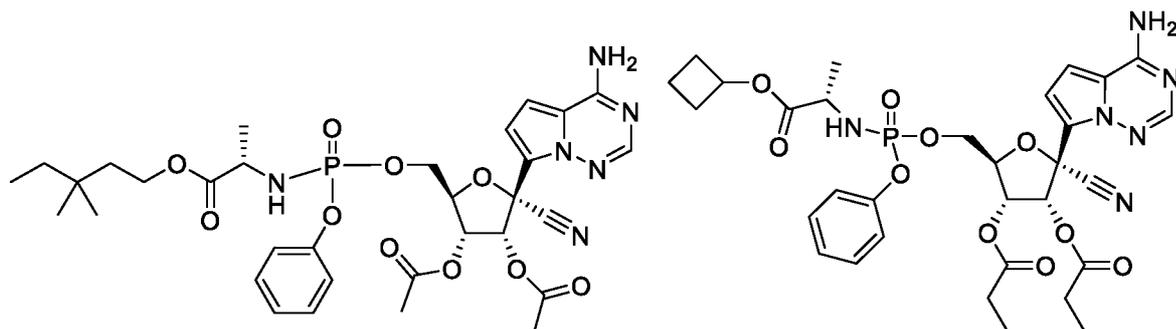
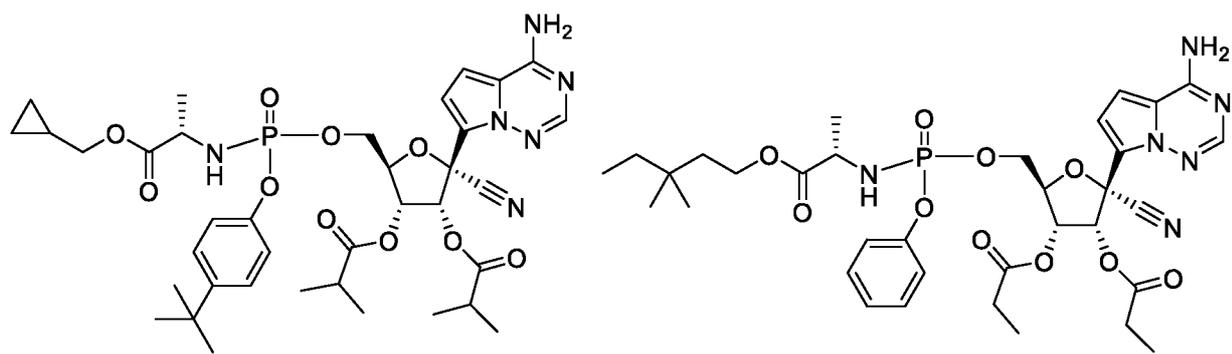


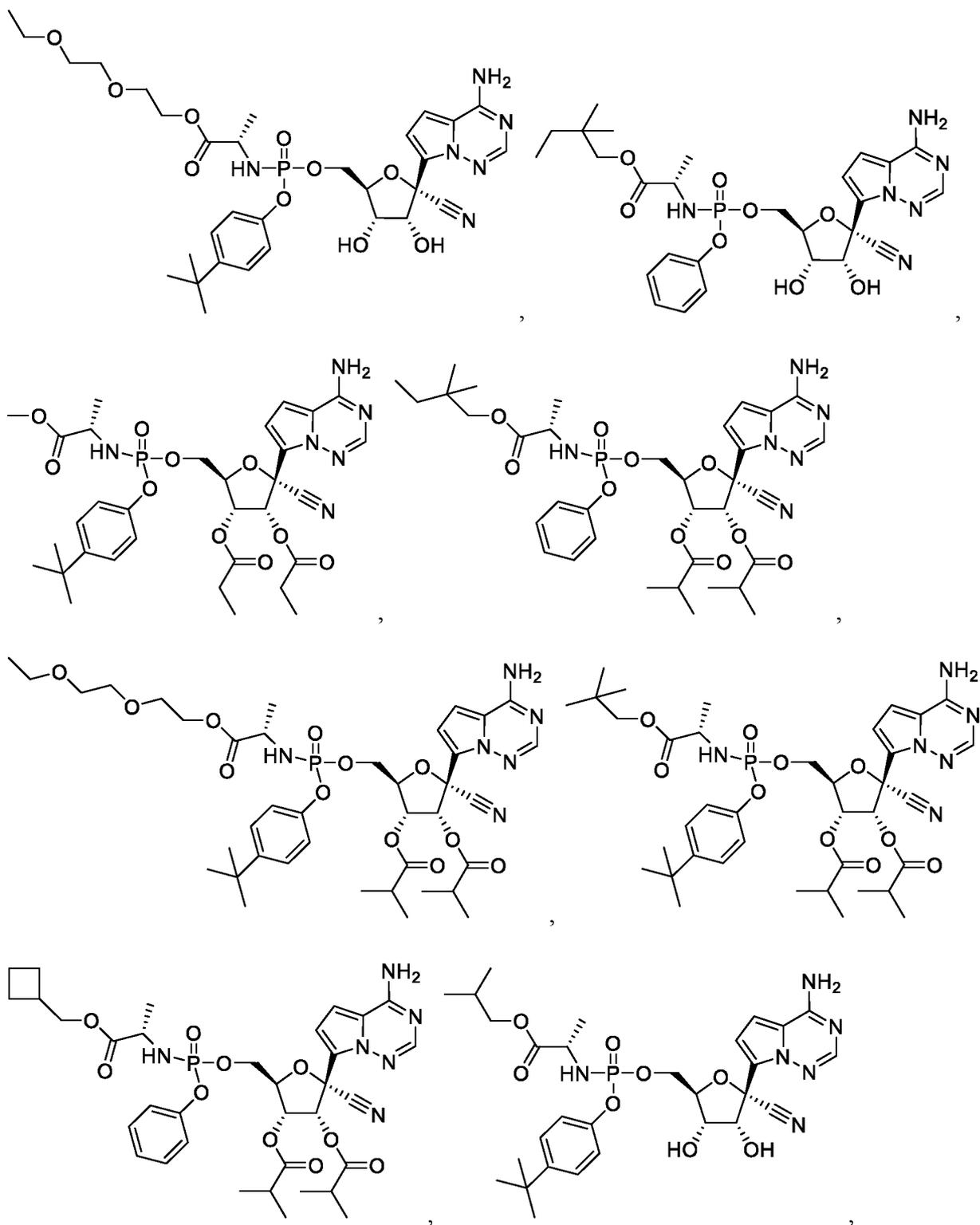


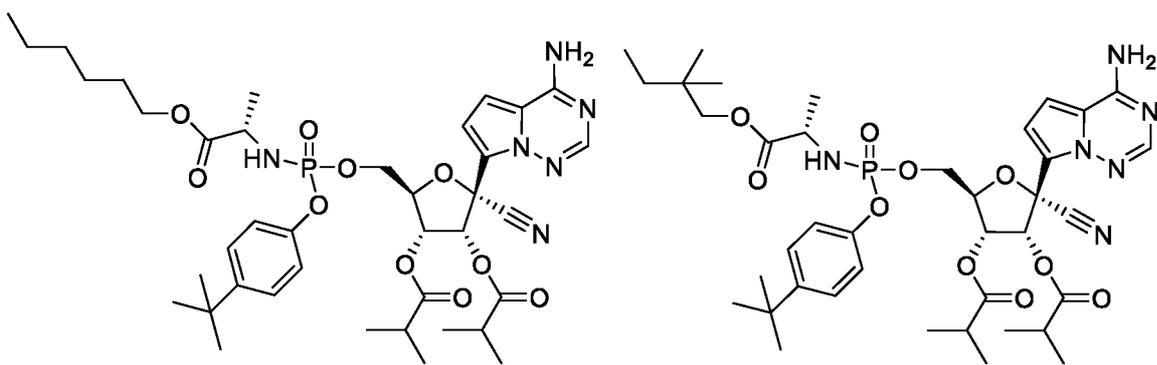
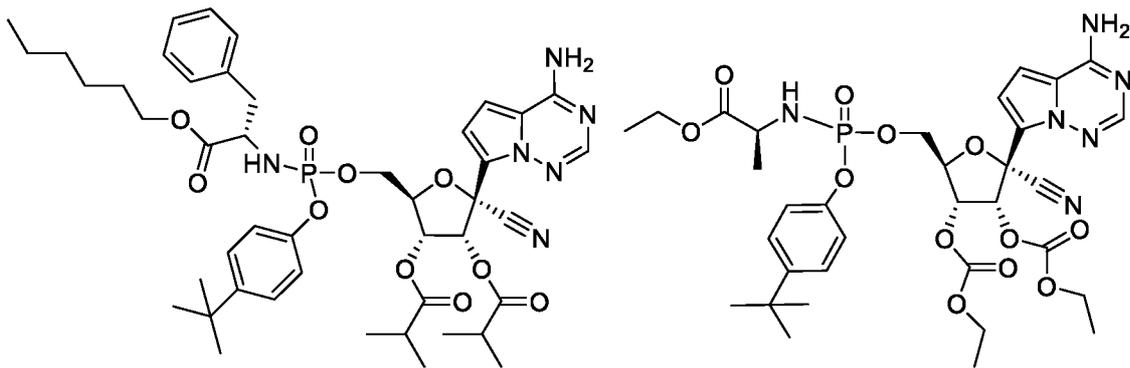
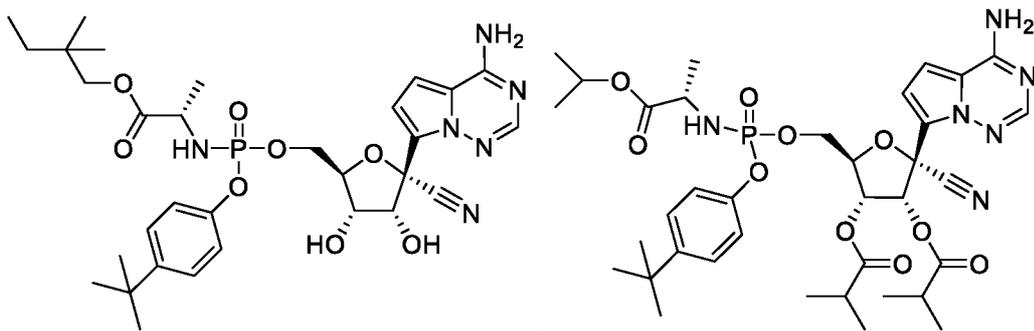
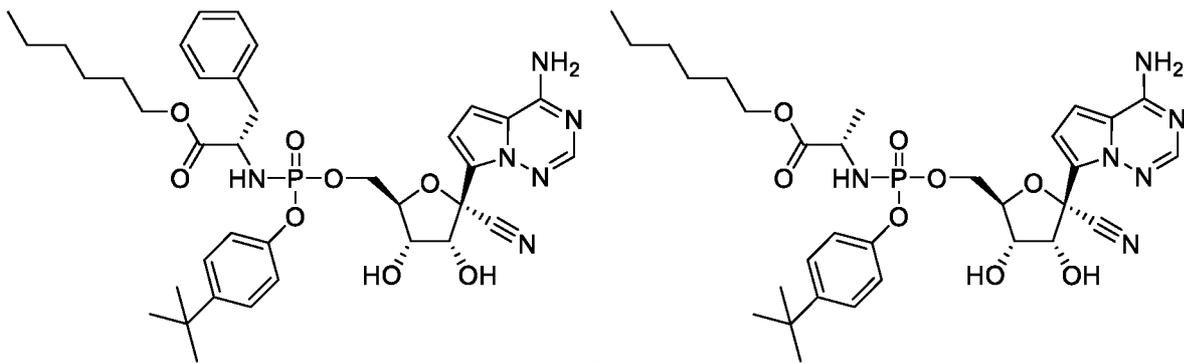


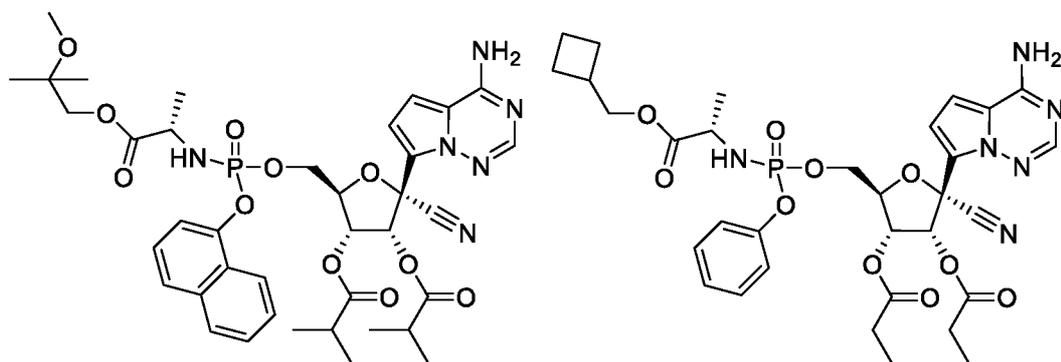
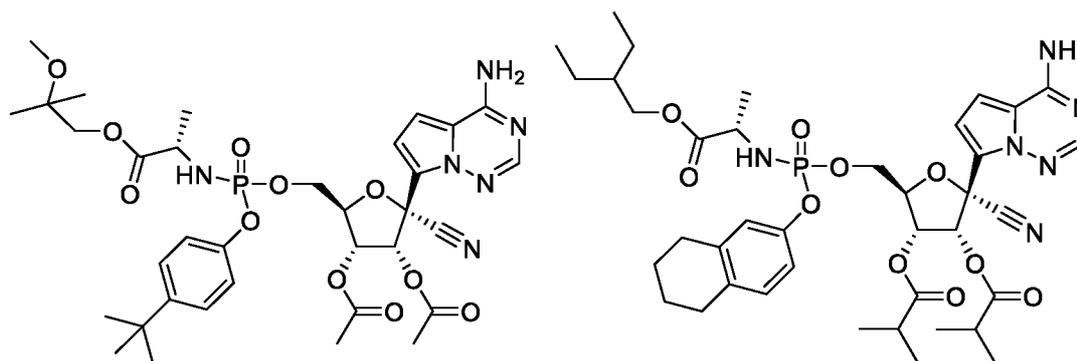
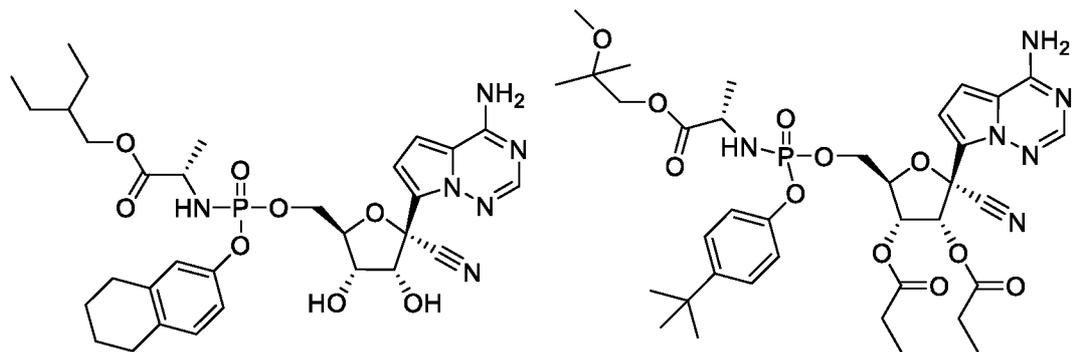
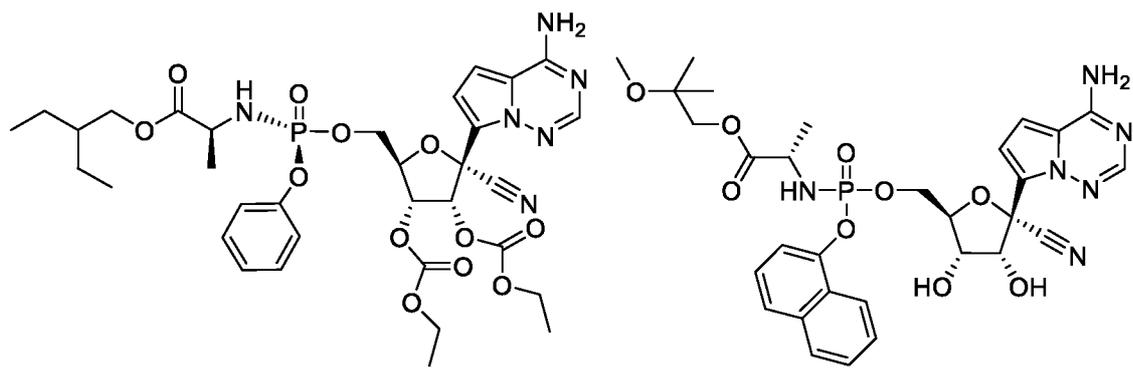


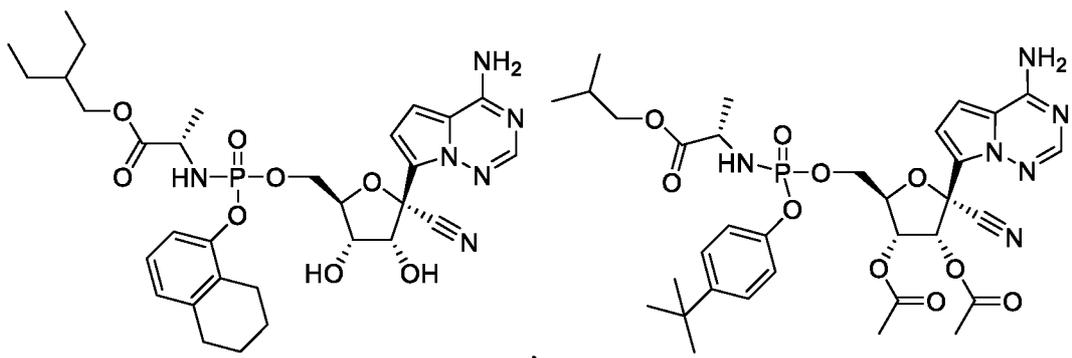




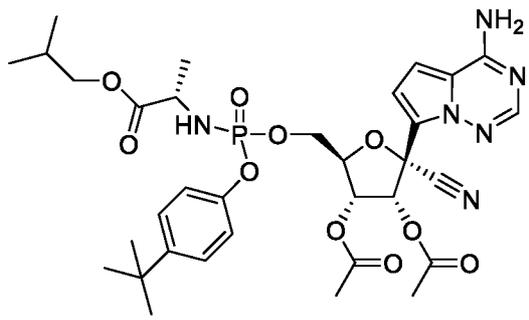




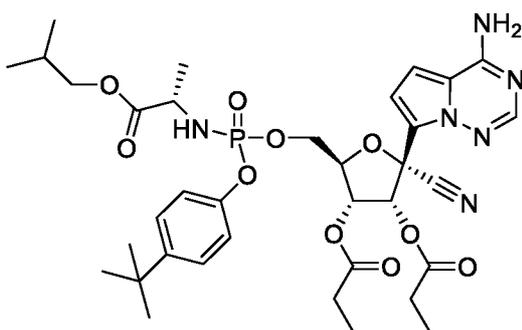




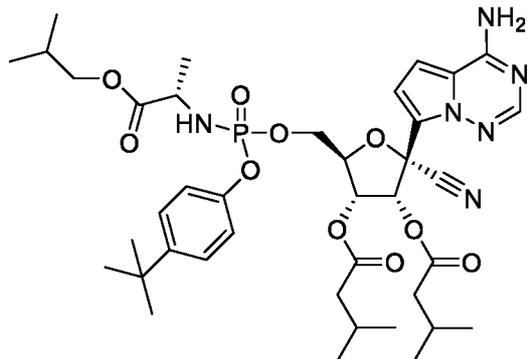
,



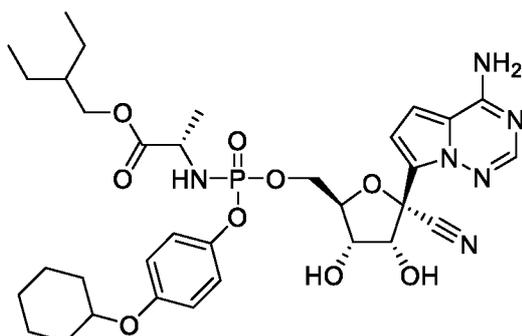
,



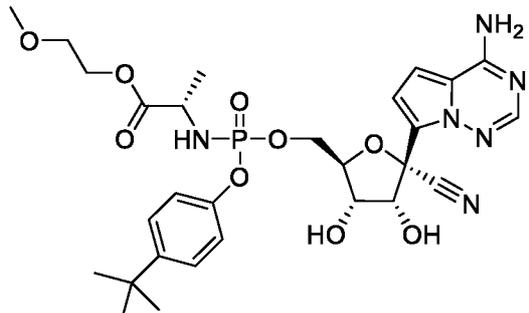
,



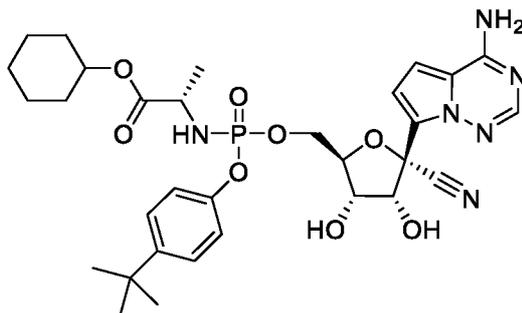
,



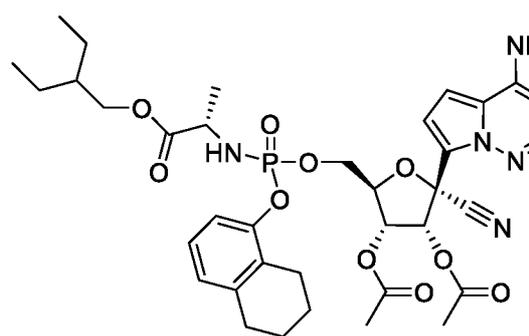
,



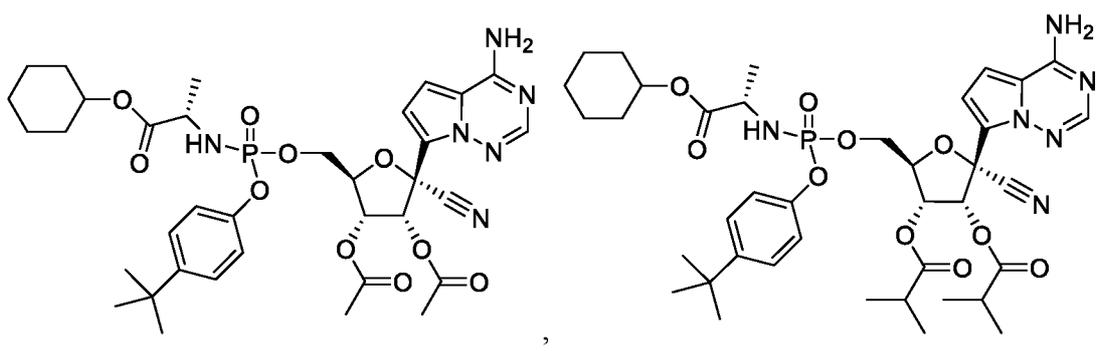
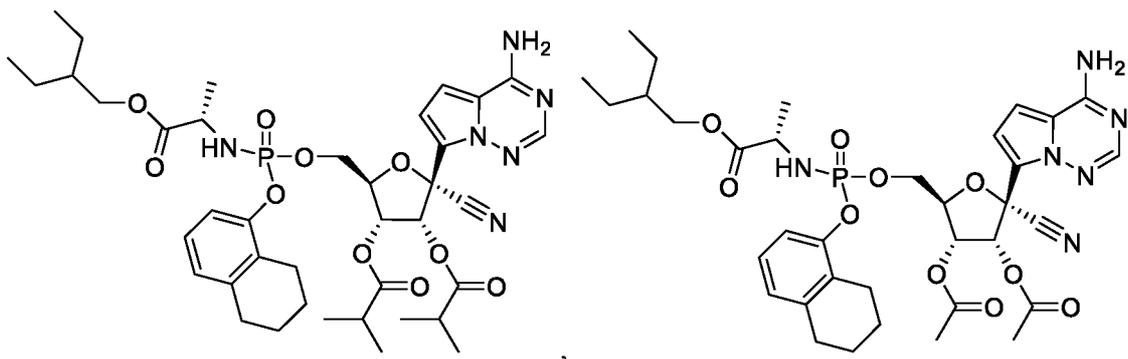
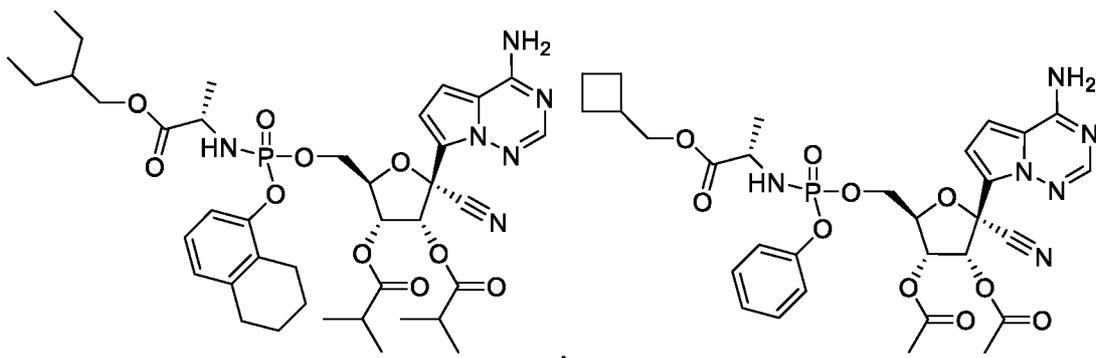
,

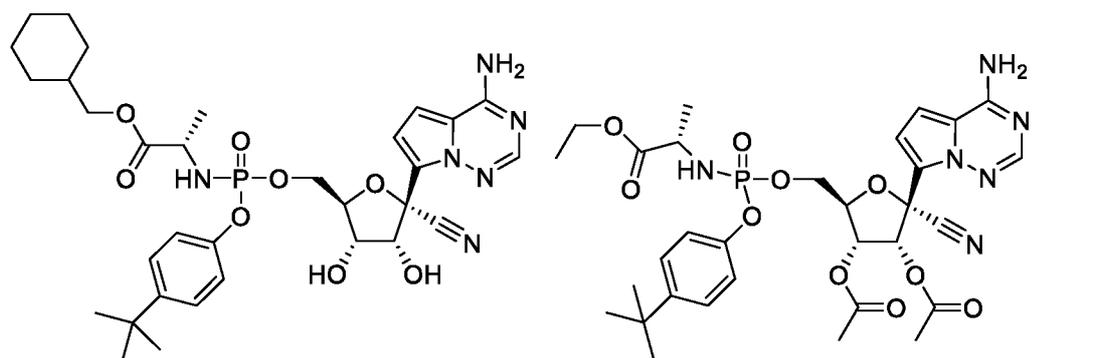
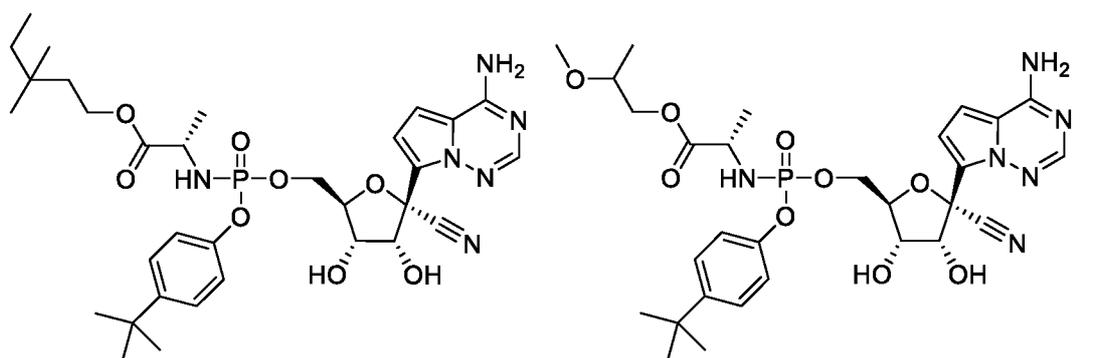
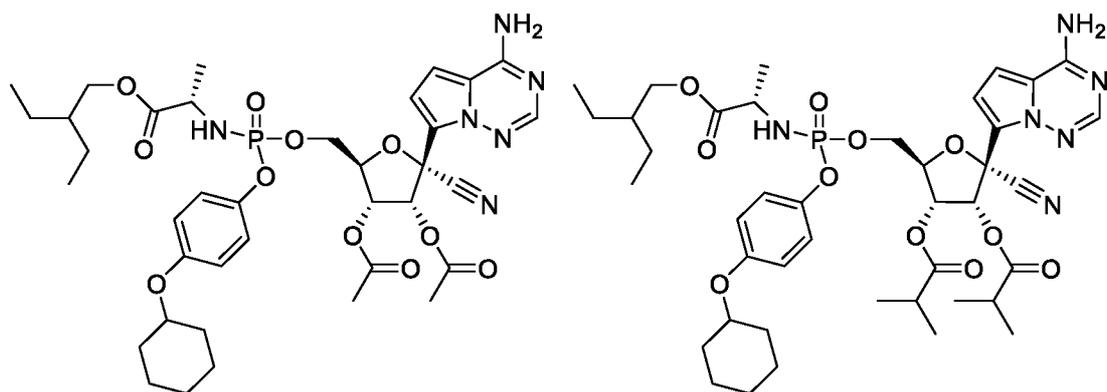
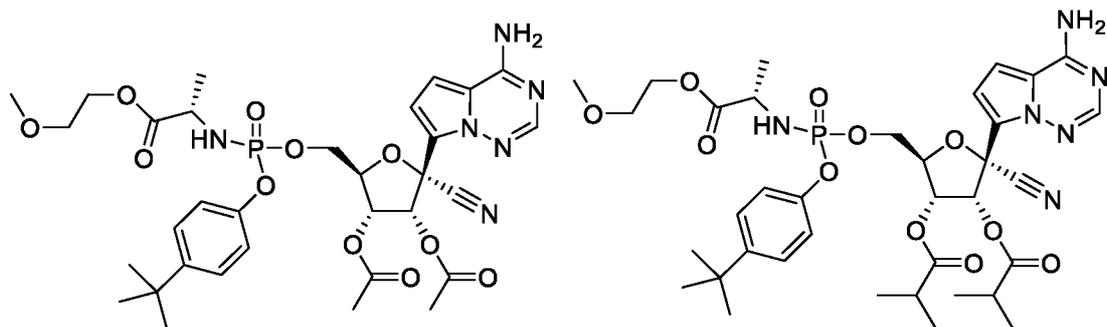


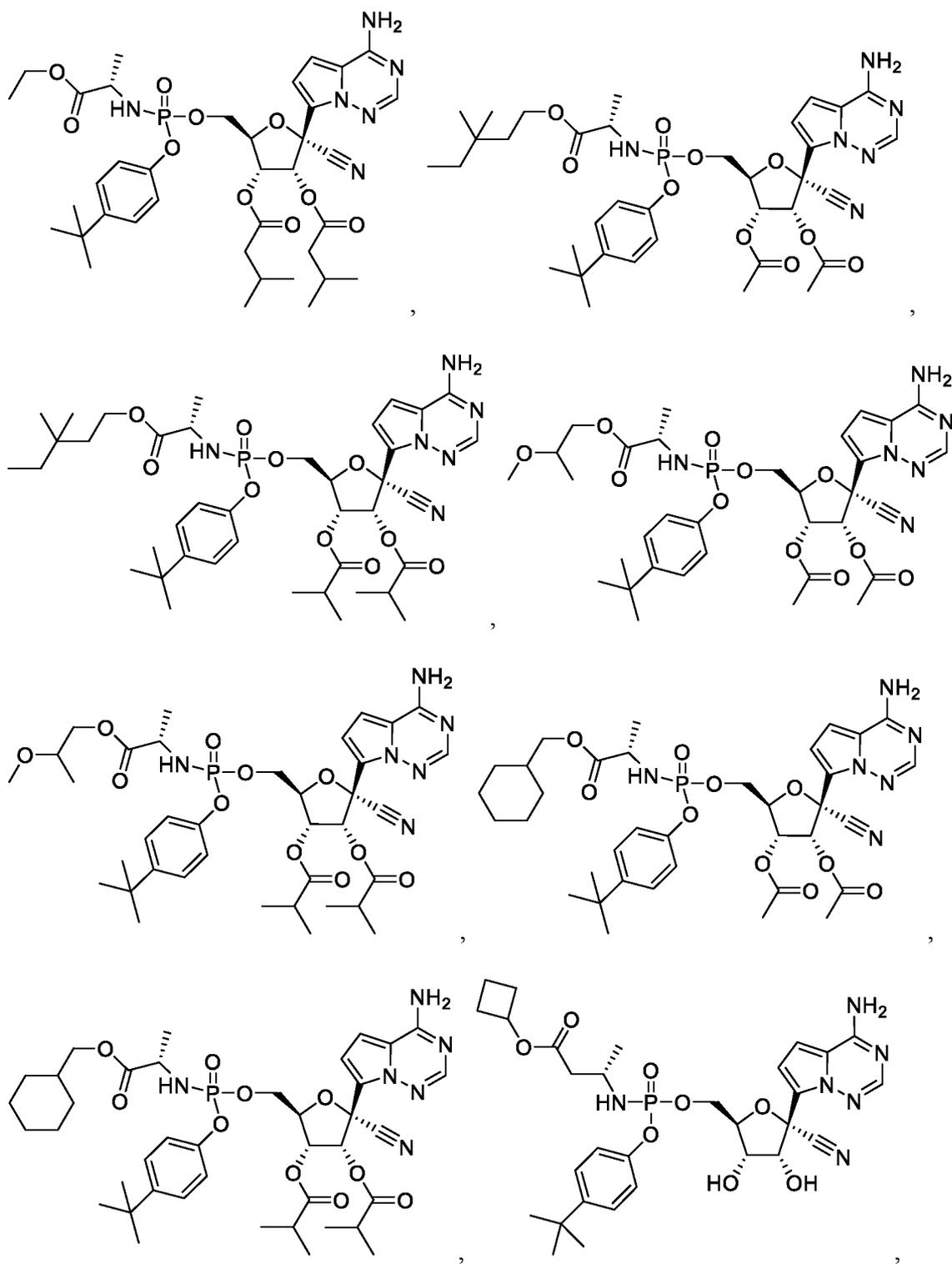
,

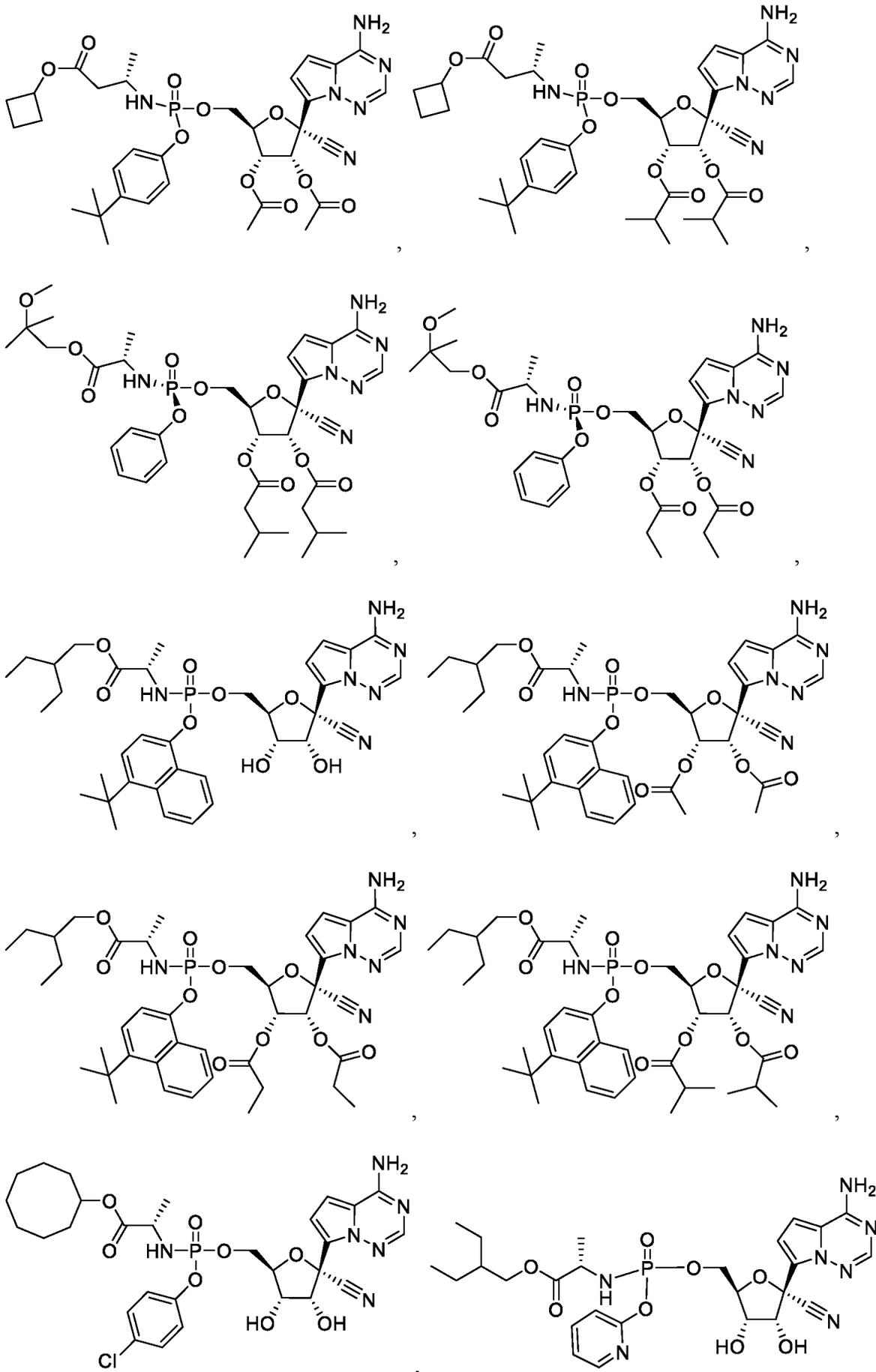


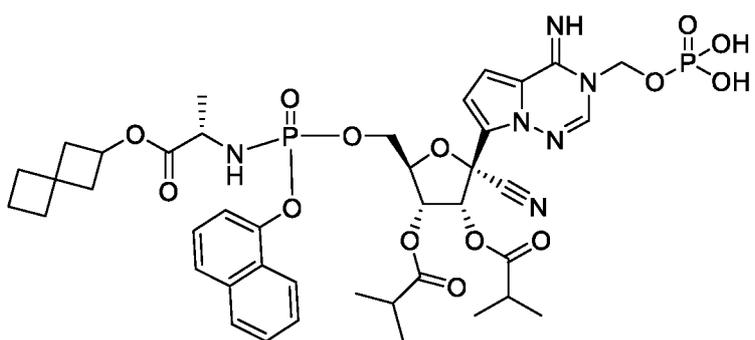
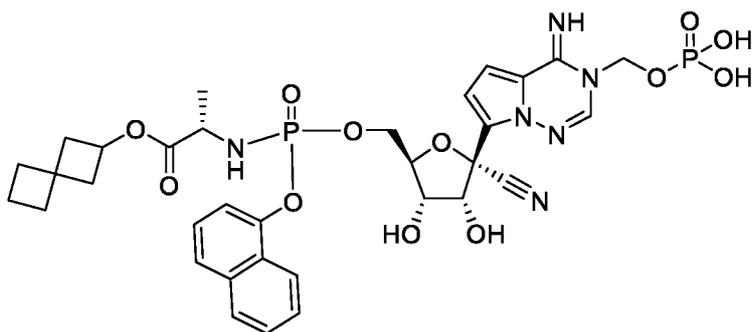
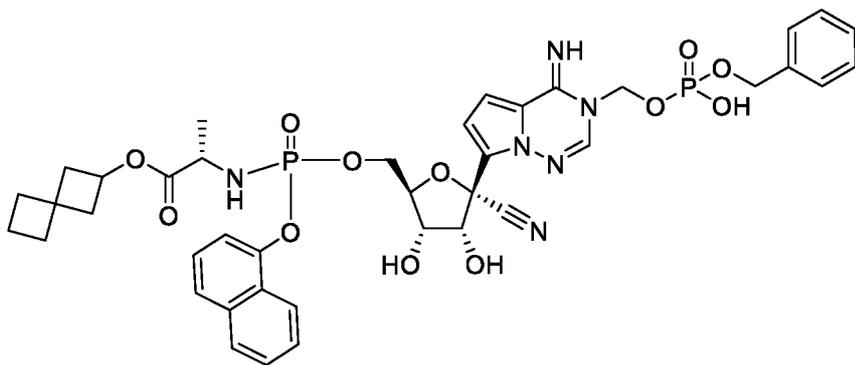
,



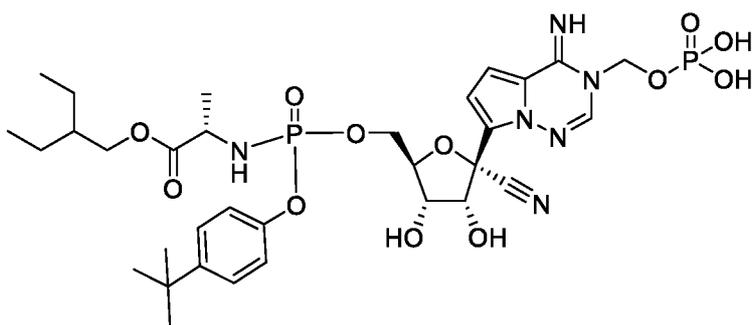








и



или их фармацевтически

приемлемой соли.

108. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

109. Фармацевтическая композиция по п. 108, предназначенная для подкожного введения.
110. Фармацевтическая композиция по п. 108, предназначенная для внутривенного введения.
111. Фармацевтическая композиция по п. 108, предназначенная для перорального введения.
112. Фармацевтическая композиция по п. 108, предназначенная для введения путем ингаляции.
113. Способ лечения или профилактики вирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения по любому из пп. 1–107.
114. Способ по п. 113, в котором фармацевтическую композицию вводят человеку путем ингаляции.
115. Способ по п. 113 или 114, включающий введение человеку по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.
116. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.
117. Способ по любому одному из пп. 113–116, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19).
118. Способ по любому из пп. 113–117, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом SARS.
119. Способ по любому из пп. 113–117, в котором вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.

120. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную пневмовирусом (*Pneumoviridae*).
121. Способ по п. 120, в котором инфекция, вызванная пневмовирусом, представляет собой респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию.
122. Способ по п. 120, в котором инфекция, вызванная пневмовирусом, представляет собой инфекцию, вызванную метапневмовирусом человека.
123. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную пикорнавирусом (*Picornaviridae*).
124. Способ по п. 123, в котором инфекция, вызванная пикорнавирусом, представляет собой риновирусную инфекцию человека.
125. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную флавивирусом (*Flaviviridae*).
126. Способ по п. 125, в котором инфекция, вызванная флавивирусом, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге, инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки, инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила, вирусом клещевого энцефалита, вирусом Кунджин японского энцефалита, энцефалита Сент-Луис, энцефалита долины Муррея, омской геморрагической лихорадки, вирусной диареи крупного рогатого скота, инфекцию, вызванную вирусом Зика или вирус гепатита С (HCV).
127. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную филовиром (*Filoviridae*).

128. Способ по п. 127, в котором инфекция, вызванная филовирусом, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола, или инфекцию, вызванную вирусом Марбург.
129. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную ортомиксовирусом (*Orthomyxovirus*).
130. Способ по п. 129, в котором вирусная инфекция, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гриппа.
131. Способ по любому из пп. 113–115, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную парамиксовирусом (*Paramyxoviridae*).
132. Способ по п. 131, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом парагриппа человека, вирусом Нипах, вирусом Хендра, вирусом кори или вирусом паротита.
133. Способ производства лекарственного средства для лечения или профилактики вирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, в котором используют соединение по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемую соль.
134. Применение соединения по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики вирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом.
135. Применение по п. 134, в котором лекарственное средство применяют с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.
136. Соединение по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или профилактики вирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом.

137. Соединение по п. 136, предназначенное для применения с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.