

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390439 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.11(22) Дата подачи заявки
2021.08.05(51) Int. Cl. A61K 31/675 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)(54) ПРОЛЕКАРСТВА В ФОРМЕ АНАЛОГОВ ФОСФОНАМИДНЫХ НУКЛЕОТИДОВ И ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/062,899

(32) 2020.08.07

(33) US

(86) PCT/US2021/044615

(87) WO 2022/031894 2022.02.10

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

(72) Изобретатель:

Пён Дэниел Х., Чхун Пён-Квон, Кларк
Майкл О., Янса Петр, Надутхамби
Деван, Сквайрс Нил Х. (US)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны соединения, композиции и способы лечения вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и/или вирусом гепатита В (ВГВ). В частности, описаны пролекарства аналогов фосфоамидных нуклеотидов и способы их получения и применения в качестве терапевтических или профилактических средств.

202390439

A1

A1

202390439

ПРОЛЕКАРСТВА В ФОРМЕ АНАЛОГОВ ФОСФОНАМИДНЫХ НУКЛЕОТИДОВ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) раздела 35 U.S.C. предварительной заявки на патент США № 63/062 899, поданной 07 августа 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ для всех целей посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Описаны соединения, композиции и способы, пригодные для лечения вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

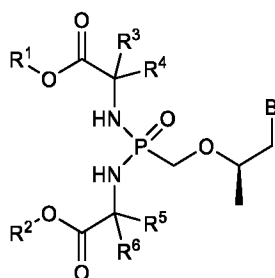
[0003] Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и связанные с ней заболевания представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Вирус иммунодефицита человека кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Лекарственные средства, воздействующие на обратную транскриптазу, широко используются и продемонстрировали эффективность, особенно при использовании в комбинации, например, с ингибиторами протеазы и ингибиторами интегразы. Лекарство от ВИЧ еще не найдено, и, соответственно, людям, инфицированным ВИЧ, может потребоваться пожизненное лечение. Желательны улучшенные способы лечения ВИЧ и других вирусных инфекций.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к новым пролекарствам в форме нуклеотидного аналога ингибитора обратной транскриптазы тенофовира и его фармацевтически приемлемым солям. В некоторых вариантах осуществления соединения можно использовать для лечения ВИЧ-инфекций, для ингибирования активности обратной транскриптазы ВИЧ и/или для снижения репликации ВИЧ. В некоторых

вариантах осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть эффективны против ряда известных устойчивых к лекарственным средствам мутантов ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, обладают свойствами, которые позволяют вводить их с частотой, меньшей ежедневной, например, с недельными, месячными или более длительными интервалами.

[0005] В одном варианте осуществления предложены соединения, имеющие следующую формулу (I), или их фармацевтически приемлемые соли:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² независимо выбирают из C₁₋₁₂алкила, арил-C₁₋₄алкилена, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилена, арил-C₃₋₇циклоалкилена, C₇₋

12спироциклоалкила, C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилена, мостикового C₅₋₁₀бициклоалкила, мостикового C₅₋₁₀бициклоалкил-C₁₋₄алкилена,

конденсированного C₅₋₁₀бициклоалкила, C₁₀₋₁₆диспироциклоалкила, C₁₀₋₁₆диспироциклоалкил-C₁₋₄алкилена, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкила,

мостикового C₉₋₁₂трициклоалкил-C₁₋₄алкилена, C₃₋₇циклоалкил-C₃₋₇циклоалкилена и 5-7-членного моноциклического гетероцикла,

имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый

C₁₋₁₂алкил, арил-C₁₋₄алкилен, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилен, арил-C₃₋₇циклоалкилен, C₇₋₁₂спироциклоалкил и C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и арил-C₁₋₄алкилена, где каждый C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил и арил-C₁₋₄алкилен

необязательно замещен от одного до трех R^b; или необязательно:

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое

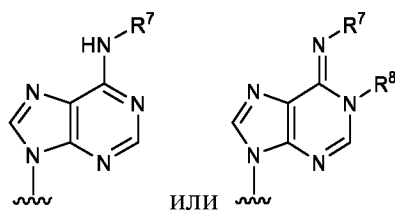
кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b; и R⁵ и R⁶

независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и арил-C₁₋₄алкилена,

где каждый C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил и арил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b; или

R³ и R⁴ независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и арил-C₁₋₄алкилена, где каждый C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил и арил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b; и R⁵, и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b; или

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b; и R⁵, и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b;



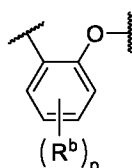
В представляет собой ;

R⁷ представляет собой водород или R⁸;

R⁸ представляет собой -L¹-(L²)_m-(L³)_n-R^{8a};

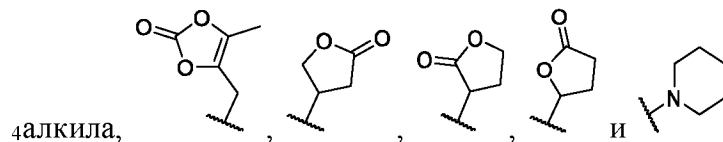
L¹ выбирают из связи, -C(O)- и -C(O)O-;

L² представляет собой C₁₋₆алкилен;



L³ представляет собой -C(O)O- или ;

R^{8a} выбирают из C₁₋₁₂алкила, арила, -C(O)-арила, -C(O)-C₁₋₄алкила, -S-C(O)-C₁₋



алкила, , , , и , где арил и -C(O)-арил необязательно замещен одним или двумя R^c;

каждый R^a независимо выбирают из C₁₋₄алкила, галогена, C₁₋₄галогеналкила и -O-C₁₋₄алкила;

каждый R^b независимо представляет собой C₁₋₄алкил;

каждый R^c независимо представляет собой C₁₋₄алкил или -OC(O)-C₁₋₄ алкил;

m и n независимо равны 0 или 1; и

p равен 0, 1 или 2.

[0006] В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0007] В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в РВМС в течение продолжительного периода времени и фармацевтически приемлемый эксципиент, при этом средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в МКПК в течение продолжительного периода времени представляет собой соединение по формуле **I** или его фармацевтически приемлемую соль.

[0008] В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в РНН в течение продолжительного периода времени и фармацевтически приемлемый эксципиент, при этом средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в РНН в течение продолжительного периода времени представляет собой соединение по формуле **I** или его фармацевтически приемлемую соль.

[0009] В другом варианте осуществления предложен набор или промышленное изделие, содержащее соединение по формуле **I** или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению.

[0010] В другом варианте осуществления предложен набор или промышленное изделие, содержащее терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, а также инструкции по применению.

[0011] В другом варианте осуществления предложен способ лечения ВИЧ-инфекции путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] В другом варианте осуществления предложен способ лечения ВИЧ-инфекции путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0013] В другом варианте осуществления предложен способ профилактики ВИЧ-инфекции путем введения субъекту в группе риска терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0014] В другом варианте осуществления предложен способ профилактики ВИЧ-инфекции путем введения субъекту в группе риска фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

5 **[0015]** В другом варианте осуществления предложен способ лечения ВГВ путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0016] В другом варианте осуществления предложен способ лечения ВГВ путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей
10 терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого эксципиента.

[0017] В другом варианте осуществления предложен способ лечения гепатита В путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

15 **[0018]** В другом варианте осуществления предложен способ лечения ВГВ путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0019] В другом варианте осуществления предложено применение соединения
20 формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ВИЧ-инфекции.

[0020] В другом варианте осуществления для лечения ВИЧ-инфекции предложено применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

25 **[0021]** В другом варианте осуществления предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

[0022] В другом варианте осуществления для лечения ВИЧ-инфекции предложено соединение по формуле **I** или его фармацевтически приемлемая соль.

30 **[0023]** В другом варианте осуществления для лечения ВИЧ-инфекции предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0024] В другом варианте осуществления для лечения ВГВ предложено применение
35 соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0025] В другом варианте осуществления для лечения ВГВ предложено применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

5 **[0026]** В другом варианте осуществления для лечения ВГВ предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства.

[0027] В другом варианте осуществления для лечения ВГВ предложено соединение по формуле **I** или его фармацевтически приемлемая соль.

10 **[0028]** В другом варианте осуществления для лечения ВГВ предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0029] В другом варианте осуществления предложено соединение по формуле **I** или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лекарственной терапии.

[0030] В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент для применения в лекарственной терапии.

20 **[0031]** В другом варианте осуществления предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли в качестве инструмента исследования.

[0032] В другом варианте осуществления предложен способ применения соединения формулы **I** в терапии. В частности, предложен способ лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки начала появления симптомов СПИДа или ARC у

25 млекопитающего (например, человека), включающий введение млекопитающему соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0033] В другом варианте осуществления предложена композиция, содержащая соединение по формуле **I**, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для применения в способе лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки начала появления симптомов СПИДа или ARC у

30 млекопитающего (например, человека).

[0034] В другом варианте осуществления предложен набор или промышленное

35 изделие, содержащее композицию, эффективную для лечения и профилактики ВИЧ-

инфекции; и упаковочный материал, содержащий этикетку, которая указывает, что композиция может быть использована для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции. Примеры композиций содержат соединение по формуле I по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль.

5 [0035] В другом варианте осуществления предложен способ ингибирования репликации ВИЧ. Способ содержит воздействие на вирус эффективного количества соединения формулы I или его соли в условиях ингибирования репликации ВИЧ.

[0036] В другом варианте осуществления предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности
10 обратной транскриптазы ВИЧ.

[0037] В другом варианте осуществления предложено применение соединения формулы I или его соли для ингибирования репликации ВИЧ. Другие варианты осуществления могут быть изложены в следующем подробном описании вариантов осуществления, и частично могут быть очевидны из описания заявленных вариантов
15 осуществления, или могут быть изучены на практике. Они могут быть реализованы и достигнуты с помощью процессов и композиций, особо указанных в их описании и формуле изобретения. Приведенное выше «Изложение сущности изобретения» следует рассматривать как краткое и общее изложение некоторых вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, и не предназначено для ограничения каким-либо
20 образом объема или диапазона эквивалентов, на которые по закону распространяется прилагаемая формула изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

25 [0038] В следующем описании изложены определенные конкретные детали для обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, могут применяться на практике без этих деталей. Приведенное ниже описание нескольких вариантов
30 осуществления выполнено с пониманием того, что настоящее описание следует рассматривать в качестве примера заявленного предмета изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, используемые в настоящем описании, предложены только для удобства и не должны истолковываться как
35 ограничивающие каким-либо образом формулу изобретения. Варианты осуществления,

проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

Определения

5

[0039] Если контекст не требует иного, во всем настоящем описании и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включающий, но без ограничения».

10 **[0040]** Ссылка во всем настоящем описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены в по меньшей мере один вариант осуществления, описанный в настоящем документе. Таким образом, фразы «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных
15 местах во всем настоящем описании не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Помимо этого, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления.

[0041] Термин «около» или «приблизительно», используемый в связи с количеством, включает указанное значение и имеет значение, определяемое контекстом (например, включает степень ошибки, связанную с измерением конкретного количества).

[0042] Под термином «введение» в настоящем изобретении подразумевается введение композиции субъекту для доставки агента, который представляет собой композицию или содержится в ней, к целевому участку или участку, подлежащему лечению. Специалистам
25 в данной области известно множество путей, которые при соответствующих обстоятельствах могут быть использованы для введения субъекту, например человеку. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть парентеральным. В некоторых вариантах осуществления введение может осуществляться путем инъекции (например, внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции). В некоторых
30 вариантах осуществления введение может включать только одну дозу. В некоторых вариантах осуществления введение может включать применение фиксированного количества доз. В некоторых вариантах осуществления введение может включать прерывистое (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое дозирование (например, отдельные дозы, разделенные общим периодом времени). В

некоторых вариантах осуществления введение может включать непрерывное дозирование (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

[0043] Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, который является насыщенным, содержащим от одного до

двенадцати атомов углерода (C_{1-12} алкил), в некоторых вариантах осуществления от одного до восьми атомов углерода (C_{1-8} алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_{1-6} алкил), от одного до четырех атомов углерода (C_{1-4} алкил), или от пяти до восьми атомов углерода (C_{5-8} алкил), и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изопропил*), *n*-бутил, 1-метилпропил (*втор-бутил*), 2-метилпропил (*изобутил*), 1,1-диметилэтил (*трет-бутил*), *n*-пентил, гексил, 3-метилгексил, 2-метилгексил и т.п.

[0044] «Алкилен» относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода (C_{1-12} алкилен), в некоторых вариантах осуществления от одного до восьми атомов углерода

(C_{1-8} алкилен) или от одного до шести атомов углерода (C_{1-6} алкилен) или от одного до четырех атомов углерода (C_{1-4} алкилен), и который является двухвалентным. Примеры включают метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1-метилэтилен ($-CH(CH_3)CH_2-$), бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 1-метилпропилен ($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$), 1,1-диметилэтилен ($-C(CH_3)_2CH_2-$) и 1,2-диметилэтилен ($-CH(CH_3)CH(CH_3)-$). Если не указано иное, определения пропилена и бутилена включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп с одинаковым числом атомов углерода. Так, например, пропилен также включает 1-метилэтилен, а бутилен включает 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

[0045] Термин «амино» относится к радикалу $-NH_2$.

[0046] Под термином «противовирусное средство» в настоящем документе подразумевается средство (соединение или биологическое средство), которое является эффективным для ингибирования образования и/или репликации вируса у субъекта, например, у человека, в том числе без ограничения средств, которые влияют либо на хозяина, либо на вирусные механизмы, необходимые для образования и/или репликации вируса у субъекта, например, у человека.

[0047] «Арил» относится к одному ароматическому кольцу или бициклическому или полициклическому кольцу. Например, арильная группа может иметь от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал или орто-, спироцикло- или мостиковый бициклический или полициклический радикал, содержащий приблизительно от 9 до 14 атомов углерода, в

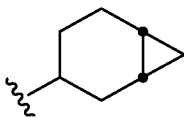
котором по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, арил, конденсированный с одним или несколькими арилами или карбоциклами). Такие бициклические или полициклические кольца могут быть необязательно замещены одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) оксогруппами в любой карбоциклической части бициклического или полициклического кольца. Следует понимать, что точка присоединения бициклического или полициклического радикала, как определено выше, может находиться в любом положении кольца, включая арильный или карбоциклический участок кольца. Типичные примеры арильных групп включают, без ограничений, фенил, инденил, нафтил, 1, 2, 3, 4-тетрагидронафтил, антраценил и т. п.

[0048] «Арилалкилен» относится к алкиленовому радикалу, как определено в настоящем документе, который связан с арильным радикалом, как определено в настоящем документе. Соответственно местом присоединения арилалкиленового радикала является алкиленовая группа. Алкиленовая группа «арилалкилена», как правило, содержит от 1 до 6 атомов углерода (т.е. арилC₁₋₆алкилен). Арилалкиленовые группы включают, без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкиленовая группа, как правило, содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, алкиленовая часть арилалкиленовой группы содержит от одного до шести атомов углерода, а арильная часть содержит от пяти до четырнадцати атомов углерода.

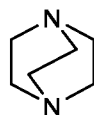
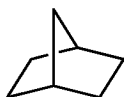
[0049] «Арилциклоалкилен» относится к циклоалкиленовому радикалу, как определено в настоящем документе, который связан с арильным радикалом, как определено в настоящем документе. Соответственно местом присоединения арилциклоалкиленового радикала является циклоалкиленовая группа. Циклоалкиленовая группа «арилциклоалкилена» как правило содержит от 3 до 7 атомов углерода (т.е. арилC₃₋₇циклоалкилен).

[0050] Под термином «бициклоалкил» в настоящем документе подразумевается углеводородный радикал, содержащий определенное число атомов углерода и два кольца, причем эти кольца могут быть мостиковыми, конденсированными или спироциклическими по отношению друг к другу. В некоторых вариантах осуществления бициклоалкил имеет от семи до двенадцати атомов углерода, от шести до двенадцати атомов углерода, от шести до десяти атомов углерода или от пяти до десяти атомов углерода, насыщен и присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Бициклоалкил с мостиковой связью будет иметь два кольца, соединенных через два общих атома, которые не являются соседними. Конденсированный бициклоалкил будет иметь два кольца, соединенных общей связью. Спироциклический бициклоалкил

(обозначаемый как «спироциклоалкил») будет иметь два кольца, соединенных через один общий атом. Например, бициклогептил может представлять собой мостиковый бициклогептил, конденсированный бициклогептил или спироциклогептил соответственно, как показано ниже.



[0051] «Мостиковая» относится к описанной в настоящем документе карбоциклической или гетероциклической кольцевой структуре, содержащей два несмежных атома в кольце, которые связаны через один атом или двухвалентную группу. Примерами мостиковых бициклических соединений являются бицикло[2,2,1]гептан и 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан, изображенные ниже:



Мостиковая кольцевая структура может представлять собой полициклическую (т.е. бициклическую, трициклическую и т.д.).

[0052] Под термином «комбинированная терапия» в настоящем изобретении

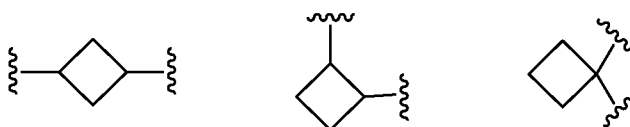
подразумеваются те случаи, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических или профилактических схем (например, двух или более терапевтических или профилактических средств). В некоторых вариантах осуществления две или более схем можно вводить одновременно; в некоторых вариантах осуществления такие схемы можно вводить последовательно (например, все «дозы» первой схемы вводят до введения любых доз второй схемы); в некоторых вариантах осуществления такие агенты вводят в перекрывающихся режимах дозирования. В некоторых вариантах осуществления «введение» комбинированной терапии может включать введение одного или более агента(ов) или модальности(-ей) субъекту, получающему другой агент(ы) или модальность(и) в комбинации. Для ясности, комбинированная терапия не требует, чтобы отдельные агенты вводились вместе в одной композиции (или даже обязательно в одно и то же время), хотя в некоторых вариантах осуществления два или более агента или их активные фрагменты могут вводиться вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, как часть одного химического комплекса или ковалентного соединения).

[0053] Префикс, такой как «C_{u-v}» или (C_u-C_v), указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, термин «C₁₋₆ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от одного до шести атомов углерода.

[0054] «Карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному кольцу, имеющему от трех до пятнадцати атомов углерода, в некоторых вариантах осуществления имеющему от трех до десяти атомов углерода, или от трех до семи атомов углерода, или от трех до шести атомов углерода, и которое является насыщенным или частично ненасыщенным и присоединено к остальной части молекулы одинарной связью. Карбоциклические кольца включают, например, циклопропан, циклобутан, цикlopентан, цикlopентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан.

[0055] «Циклоалкил» относится к неароматическому циклическому углеводородному радикалу, который является насыщенным, имеющим от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃₋₁₅циклоалкил), в определенных вариантах осуществления имеющим от трех до десяти атомов углерода (C₃₋₁₀циклоалкил), от трех до семи атомов углерода (C₃₋₇циклоалкил), от трех до шести атомов углерода (C₃₋₆циклоалкил), или от пяти до семи атомов углерода (C₅₋₇ циклоалкил) и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкил включает, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

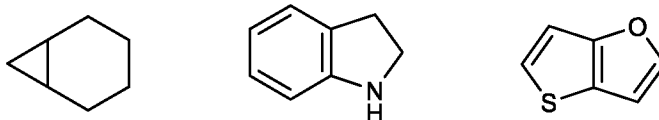
[0056] Под термином «циклоалкилен» в настоящем документе подразумевается неароматический циклический углеводородный радикал, имеющий два моновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного циклоалкана (т.е. он является двухвалентным). Соответственно, циклобутиленовый радикал включает:



циклоалкиленовую группу, которая может иметь от трех до пятнадцати атомов углерода, от трех до десяти атомов углерода, от трех до семи атомов углерода или от трех до шести атомов углерода. Используемый в настоящем документе циклоалкилен может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Циклоалкиленовые группы включают, например, циклопропилен, циклобутилен, цикlopентилен, цикlopентенилен, циклогексилен, циклогексенилен, 1,3-циклогексадиенилен, 1,4-циклогексадиенилен, циклогептилен, циклогептенилен и циклооктилен.

[0057] Под термином «лекарственная форма» в настоящем документе подразумевается физически дискретная единица активного агента (например, терапевтического, профилактического или диагностического агента) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит заданное количество активного агента. В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой стандартную дозу (или ее целую фракцию), подходящую для введения в соответствии с режимом дозирования, который, как было определено, коррелирует с требующимся или благоприятным результатом при введении соответствующей популяции (т.е. с профилактическим или терапевтическим режимом дозирования). Специалистам в данной области науки известно, что общее количество композиции или агента, вводимого конкретному субъекту, определяется одним или несколькими лечащими врачами и может включать введение нескольких лекарственных форм.

[0058] «Конденсированная» относится к описанной в настоящем документе кольцевой структуре, содержащей карбоциклические, гетероциклические, ароматические и/или гетероароматические кольца, которые связаны через два соседних атома. Например, бициклические соединения, изображенные ниже, включают циклопропан, конденсированный с циклогексаном, пирролидин, конденсированный с бензолом, и тиен, конденсированный с фураном, соответственно:



Конденсированная кольцевая структура может быть полициклической (т.е. бициклической, трициклической и т.д.).

[0059] Термин «гало» или «галоген» относится к брому, хлору, фтору и йоду.

[0060] Термин «галоалкил» относится к алкилу в соответствии с приведенным выше определением, в котором один или более атомов водорода замещены галогеном (каждый).

Например, C₁₋₆ галогеналкил представляет собой C₁₋₆ алкил, где один или более атомов водорода замещены галогеном-заместителем. Такой диапазон включает от одного галогенового заместителя в алкильной группе до полного галогенирования алкильной группы. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничений, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

[0061] Термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к неароматическому радикалу или кольцу, содержащему от трех до пятнадцати атомов, где от одного до шести атомов являются гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и

серы, и присоединены к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклил» содержит от трех до десяти атомов, где от одного до четырех атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода и серы, или от трех до семи атомов, где от одного до двух атомов

представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода и серы. Атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Под терминами «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» в настоящем документе подразумеваются кольца, которые являются насыщенными, если не указано иное, например, в некоторых вариантах

осуществления термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными или частично насыщенными, если указано.

Примеры такого гетероциклила включают, без ограничения, диоксоланил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил.

[0062] Термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу -ОН.

[0063] Термин «ингибитор репликации ВИЧ» в настоящем документе предназначен для обозначения средства, способного снижать или устранять способность ВИЧ реплицироваться в клетке-хозяине, будь то *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[0064] Термин «ингибитор репликации ВГВ» в настоящем документе предназначен для обозначения средства, способного снижать или устранять способность ВГВ реплицироваться в клетке-хозяине, будь то *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[0065] Термин «млекопитающее» включает людей и животных, как домашних, таких как лабораторные животные и животные-компаньоны (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и отличных от домашних, таких как дикие животные и т.п.

[0066] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенный гетероциклил» означает, что гетероциклильный радикал может или не может быть замещенным, и что описание включает в себя как замещенные гетероциклильные радикалы, так и гетероциклильные радикалы, не содержащие замены.

[0067] Термин «оксо» относится к заместителю =O.

[0068] «Фармацевтическая композиция» относится к составу соединения из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, и к среде, общепринятой в данной области науки, для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0069] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает без ограничения любой адъювант, носитель, эксципиент, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующий агент, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель, эмульгатор или другое фармакологически неактивное вещество, которое составлено в комбинации с фармакологически активным ингредиентом фармацевтической композиции и совместимо с другими ингредиентами состава и является подходящим для применения у людей или домашних животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п.

[0070] Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям таких соединений, которые подходят для применения в фармацевтических целях, т.е. к солям, которые в рамках обоснованного медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями человека и/или животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и воздействие которых характеризуется обоснованным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области науки. Например, S.M.Berge et al. подробно описал несколько фармацевтически приемлемых солей в Journal of Pharmaceutical Sciences. S. M. Berge et al., *J. Pharma. Sci.*, 66:119 (1977).

[0071] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные из соответствующего основания, например, щелочного металла (например, натрия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_{1-4} алкил).

Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, трифторуксусная, адипиновая, аскорбиновая, аспарагиновая, масляная, камфорная, коричная, лимонная, диглюконовая, глутаминовая, гликолевая, глицерофосфорная, муравьиная, гексановая, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изэтионовая, лактобионовая, никотиновая, щавелевая, памовая, пектиновая,

фенилуксусная, 3-фенилпропионовая, пивалиновая, пропионовая, пировиноградная, салициловая, стеариновая, сульфаниловая, винная, ундекановая и янтарная кислоты; органические сульфокислоты, такие как метансульфоновая, этансульфоновая, камфорсульфоновая, мезитиленсульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, нафталинсульфоновая и 2-нафталинсульфоновая кислоты; и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная, азотная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения гидроксильной группы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_{1-4} алкильной группы).

[0072] Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, описанных в настоящем документе, как правило, будут фармацевтически приемлемыми, т.е. они будут представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы **I** или другого соединения из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Все соли, независимо от того, получены ли из физиологически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[0073] Соли металлов обычно получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Примеры солей металлов, которые были получены таким образом, представляют собой соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Более растворимая соль металла может осаждаться из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

[0074] Кроме того, соли могут быть образованы в результате добавления кислоты, в частности, некоторых органических и неорганических кислот, например, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 или органических сульфокислот к основным центрам, как правило, аминам. В конечном итоге, следует понимать, что композиции настоящего документа содержат соединения, описанные в настоящем документе, в их неионизированной, а также цвиттерионной форме.

[0075] Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния. Используемый здесь термин «профилактика» охватывает введение

соединения, композиции или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем изобретении, до или после контакта индивидуума с ВИЧ или ВГВ, но до появления симптомов ВИЧ-инфекции или ВГВ-инфекции и/или до выявления вируса в крови. Термины также относятся к

предупреждению появления симптомов заболевания и/или к предупреждению достижения обнаруживаемых уровней в крови. Термины включают как предэкспозиционную профилактику (PrEP), так и постконтактную профилактику (PEP), и событие, инициируемое профилактикой, или профилактики «по требованию». Термины также относятся к предупреждению перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку путем введения матери до рождения и ребенку в течение первых дней жизни. Термины также относятся к предупреждению передачи ВИЧ путем переливания крови.

[0076] «Спиро» или «спироцикло» относится к кольцевой структуре, описанной в настоящем документе, которая имеет две кольцевые структуры, каждая из которых может быть карбоциклической или гетероциклической, которые связаны через один общий атом (этот атом обозначается как спироатом). Соответственно, «спироцикло» относится к спироциклоалкильному радикалу или спирогетероциклоалкильному радикалу. «Диспиро» или «диспироцикло» относится к описанной в настоящем документе кольцевой структуре, которая имеет три кольцевые структуры, каждая из которых может быть карбоциклической или гетероциклической, которые связаны через два спироатома.

[0077] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга. В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в форме своего стереоизомера.

[0078] Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к организму, как правило, млекопитающему (например, человеку). В некоторых вариантах осуществления субъект-человек является взрослым, подростком или ребенком. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает соответствующим заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляются один или несколько симптомов или характеристик заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не проявляются какие-либо

симптомы или признаки заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека с одним или несколькими признаками, характерными для предрасположенности или риска заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента.

- 5 В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой индивидуума, которому проводится диагностика и/или терапия, и/или профилактика.

[0079] Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, вызывающее требуемый эффект, ради которого вводят лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления термин «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» означает количество, которое является достаточным при введении популяции, страдающей от заболевания или состояния или подверженной его развитию в соответствии с режимом терапевтического дозирования, для лечения заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой такое количество, которое снижает частоту и/или тяжесть, стабилизирует одну или несколько характеристик и/или задерживает появление одного или нескольких симптомов заболевания или состояния. Специалистам в данной области науки известно, что термин «терапевтически эффективное количество» фактически не требует достижения успеха лечения у конкретного индивидуума. Скорее, терапевтически эффективным количеством может быть такое количество, которое обеспечивает определенный требуемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления под термином «терапевтически эффективное количество» может подразумеваться количество, измеренное в одной или нескольких конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке, поту, слезах, моче и т.д.). Специалистам в данной области науки известно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может быть приготовлено и/или введено в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может быть приготовлено и/или введено в виде множества доз, например, как часть режима дозирования.

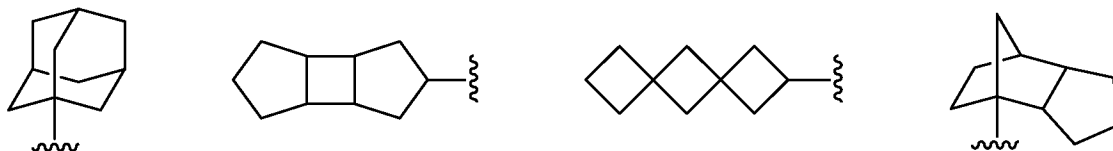
10
15
20
25
30

[0080] Термин «лечение» или «проведение лечения» представляет собой подход к достижению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или требующиеся клинические результаты могут включать один или более из следующих: а) ингибирование заболевания или состояния (например,

35

ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, профилактика или задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или профилактика или замедление распространения (например, метастазирования) заболевания или состояния); и/или c) облегчение заболевания, т.е. инициирование обратного развития клинических симптомов (например, облегчение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости. Термины «лечение» и «лечить» в настоящем изобретении подразумевают введение соединения, композиции или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с описанными здесь вариантами осуществления для облегчения или устранения симптомов ВИЧ-инфекции или ВГВ-инфекции и/или для снижения вирусной нагрузки у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента.

[0081] Используемый в настоящем документе термин «трициклоалкил» относится к углеводородному радикалу, содержащему определенное число атомов углерода и три кольца, причем эти кольца могут быть мостиковыми, конденсированными, спироциклическими или их комбинацией по отношению друг к другу. В некоторых вариантах осуществления трициклоалкил имеет от десяти до шестнадцати атомов углерода или от девяти до двенадцати атомов углерода, является насыщенным и присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Например, трициклодецил может представлять собой мостиковый трициклодецил, конденсированный трициклодецил, диспироциклодецил или смешанный (например, мостиковый-конденсированный) трициклодецил соответственно, как показано ниже:



[0082] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, также охватывают все фармацевтически приемлемые соединения формулы I, меченные изотопами за счет замены одного или более атомов атомом, характеризующимся другой атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O ,

^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. В некоторых вариантах осуществления эти меченые радиоактивными изотопами соединения применимы для содействия в определении или измерении эффективности соединений посредством характеристики, например, участка или способа действия или аффинности связывания с

5 фармакологически важным участком функционирования. Некоторые меченные изотопами соединения формулы **I**, например те, что включают радиоактивный изотоп, находят применение в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно применимы для этой цели ввиду легкости их включения и легкости
10 обнаружения.

[0083] В некоторых вариантах осуществления замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности. Например, может увеличиваться период полужизни *in vivo* или могут снижаться требования к
15 дозировке. Таким образом, в некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительны более тяжелые изотопы.

[0084] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , можно использовать в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые
20 соединения формулы **I** можно получать способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в примерах, которые изложены ниже, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

[0085] Способы, композиции, наборы и изделия, предложенные в настоящем документе, используют или включают соединения (например, соединение по формуле **I**)
25 или их фармацевтически приемлемые соли, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп водорода.
30 Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть применимы для продления времени полужизни соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров или смесей при введении млекопитающему. См., например, Allen B. Foster, Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism, 5 *Trends Pharmacol. Sci.* 524, 524-27 (1984). Такие соединения
35 могут быть синтезированы с помощью способов, хорошо известных в данной области

техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0086] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, также подразумевают включение *in vivo* метаболических продуктов описанных соединений.

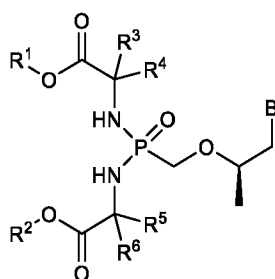
5 Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают соединения, полученные с помощью способа, включающего введение соединения в соответствии с вариантами
10 осуществления, описанными в настоящем документе, млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения его метаболического продукта. Такие продукты обычно идентифицируются путем введения меченого радиоактивными изотопами соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, в определяемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская
15 свинка, обезьяна или человек, что позволяет обеспечить достаточное время для метаболизма и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

[0087] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более
20 асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)-, или (S)-, или как (D)-, или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические, скалемические и оптически чистые
25 формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделяться с использованием способов, таких как хроматография и фракционная кристаллизация. Методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение
30 рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается
35 включение всех таутомерных форм.

Соединения

[0088] В настоящем документе предложены соединения, которые действуют как средства против ВИЧ или средства против ВГВ, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, необязательно в комбинации с одним или несколькими (например, двумя, тремя или четырьмя) дополнительными терапевтическими средствами, и способы применения таких соединения и композиции. Все варианты соединений, описанные в настоящем документе, включают любую их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

[0089] В одном варианте осуществления предложены соединения, имеющие следующую формулу (I), или их фармацевтически приемлемые соли:



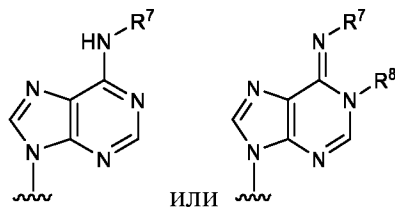
I

где R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-12} алкила, арил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, арил- C_{3-7} циклоалкилена, C_7-12 спироциклоалкила, C_7-12 спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{5-10} бициклоалкила, мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, конденсированного C_{5-10} бициклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{9-12} трициклоалкила, мостикового C_{9-12} трициклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_3-7 циклоалкил- C_3-7 циклоалкилена и 5–7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C_{1-12} алкил, арил- C_{1-4} алкилен, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, арил- C_{3-7} циклоалкилен, C_7-12 спироциклоалкил и C_7-12 спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a ; R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; или необязательно:

R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; или

R^3 и R^4 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; и R^5 , и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; или

R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; и R^5 , и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ;



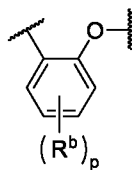
В представляет собой или ;

R^7 представляет собой водород или R^8 ;

R^8 представляет собой $-L^1-(L^2)_m-(L^3)_n-R^{8a}$;

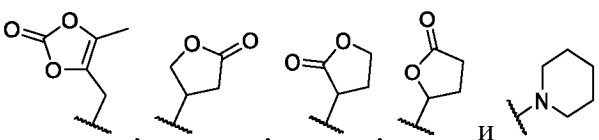
L^1 выбирают из связи, $-C(O)-$ и $-C(O)O-$;

L^2 представляет собой C_{1-6} алкилен;



L^3 представляет собой $-C(O)O-$ или ;

R^{8a} выбирают из C_{1-12} алкила, арила, $-C(O)-$ арила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S-C(O)-C_{1-}$

4алкила, , где арил и $-C(O)-$ арил
необязательно замещен одним или двумя R^c ;

каждый R^a независимо выбирают из C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-4} галогеналкила и $-O-$

5 C_{1-4} алкила;

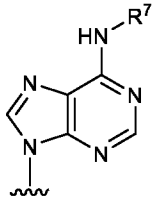
каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

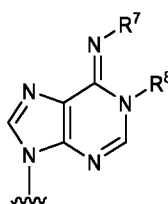
каждый R^c независимо представляет собой C_{1-4} алкил или $-OC(O)-C_{1-4}$ алкил;

m и n независимо равны 0 или 1; и

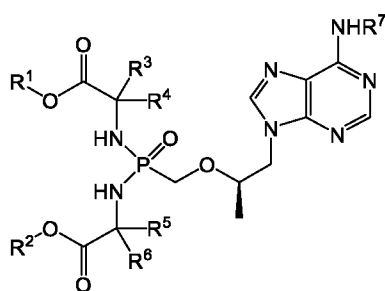
p равен 0, 1 или 2.

10 [0090] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I** или его

фармацевтически приемлемой соли **B** представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления **B** представляет собой .

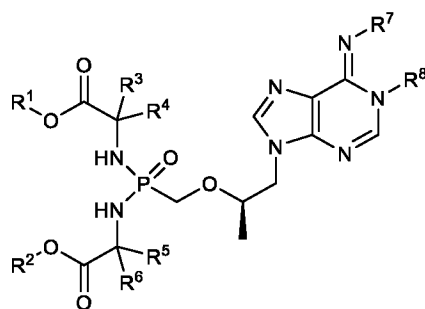
[0091] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле **I** представляет собой соединение по формуле (**II**):



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в формуле **I**.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы (**III**):



III,

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются такими, как определено в формуле I.

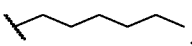
- 5 **[0093]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой соли, R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-8} алкила, арил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, арил- C_{3-7} циклоалкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{5-10} бициклоалкила, мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, конденсированного C_{5-10} бициклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{9-12} трициклоалкила, мостикового C_{9-12} трициклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкил- C_{3-7} циклоалкилена и 5-7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C_{1-8} алкил, арил- C_{1-4} алкилен, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, арил- C_{3-7} циклоалкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-8} алкила, арил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, арил- C_{3-7} циклоалкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{5-10} бициклоалкила- C_{1-4} алкилена, конденсированного C_{5-10} бициклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкила- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{9-12} трициклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкил- C_{3-7} циклоалкилена и 5-7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C_{1-8} алкил, арил- C_{1-4} алкилен, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, арил- C_{3-7} циклоалкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-8} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена и мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{1-8} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен

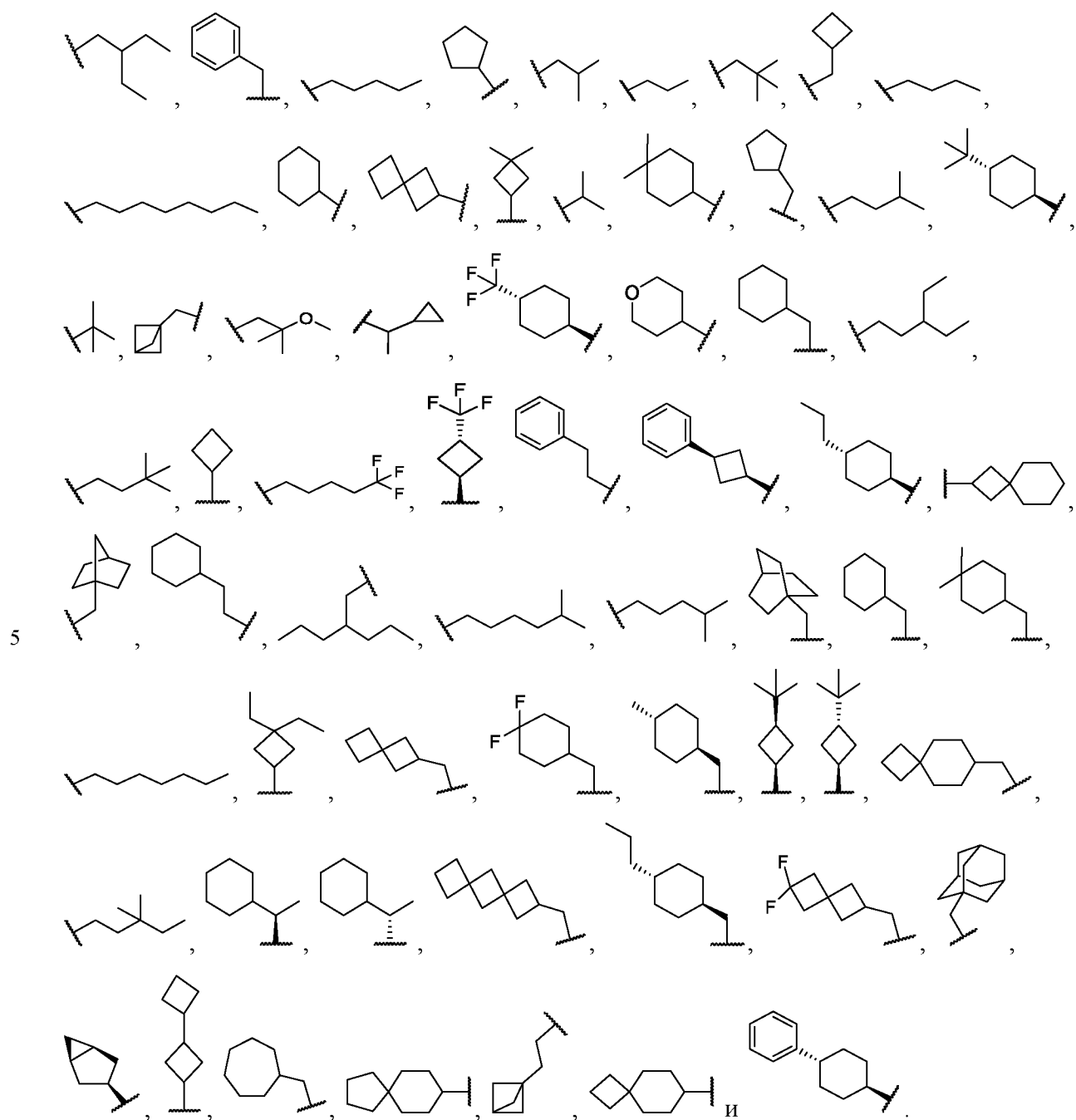
необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{5-8} алкила, C_{5-7} циклоалкила, C_{5-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{7-9} спироциклоалкила, C_{7-9} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена и мостикового C_{5-7} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, причем

каждый C_{5-8} алкил, C_{5-7} циклоалкил, C_{5-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-9} спироциклоалкил и C_{7-9} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R_a , причем R_a соответствует определению выше.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли, R^1 и R^2 отличаются. В некоторых вариантах

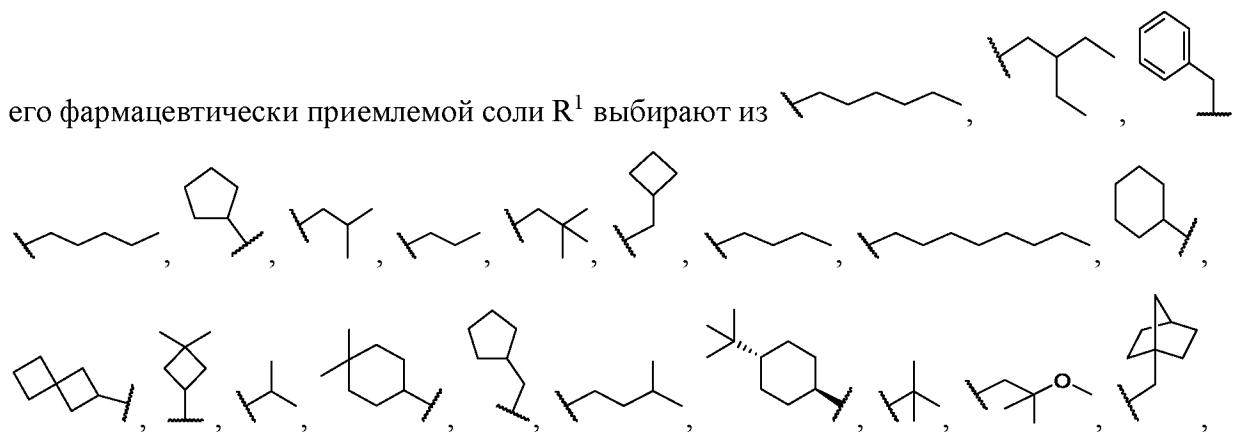
осуществления R^1 и R^2 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковые, и их независимо выбирают из C_{1-8} алкила, арил- C_{1-4} аликлена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} аликлена, арил- C_{3-7} циклоалкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, конденсированного C_{5-10} бициклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{9-12} трициклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкил- C_{3-7} циклоалкилена и 5–7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C_{1-8} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковые, и их выбирают из C_{1-8} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена и мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{1-8} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковы, и их выбирают из C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена и мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковы, и их выбирают из C_{1-8} алкила и C_{3-7} циклоалкила, причем каждый C_{1-8} алкил и C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен от одного до трех R^a , причем R^a соответствует определению выше.

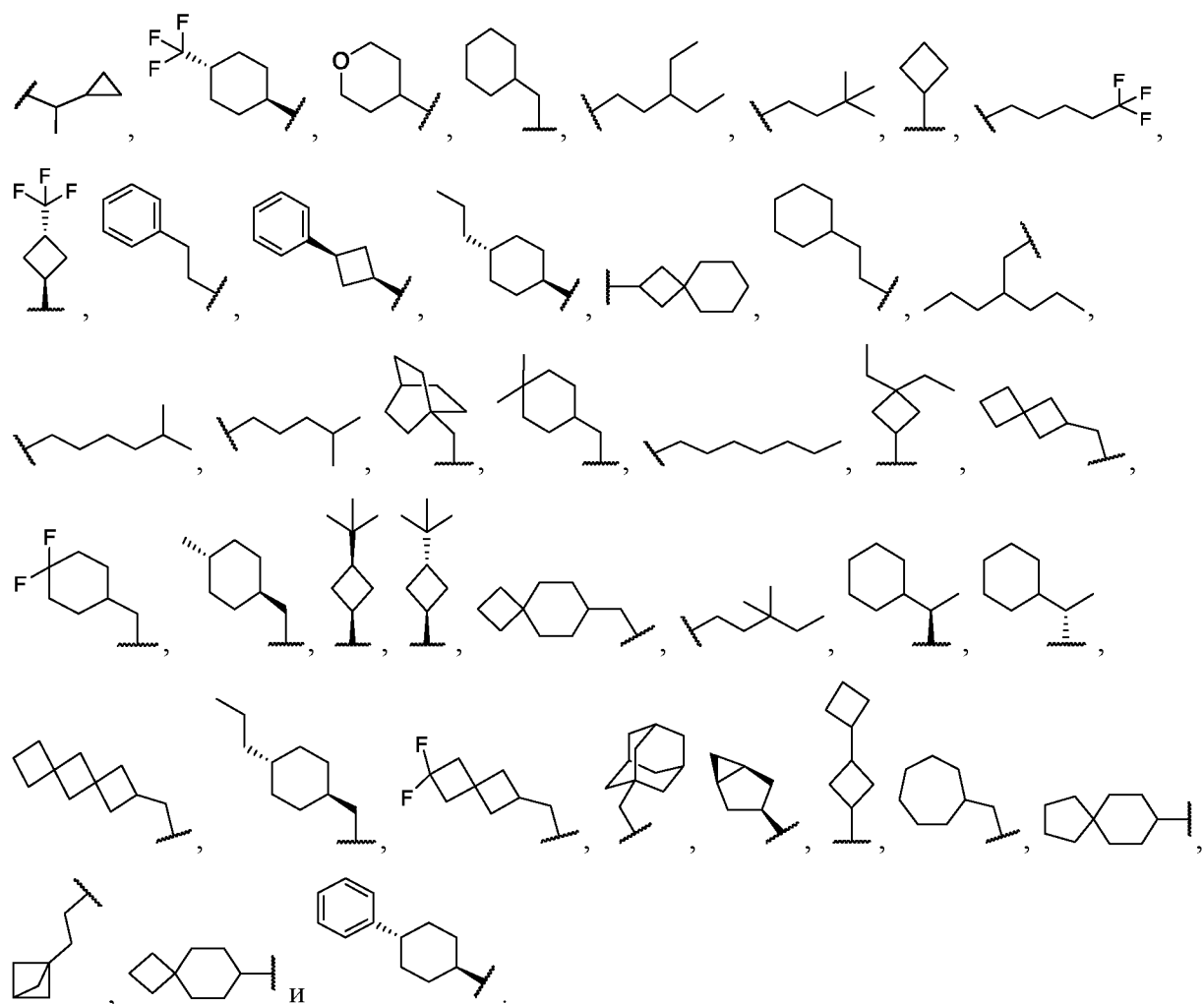
[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^1 и R^2 независимо выбирают из ,



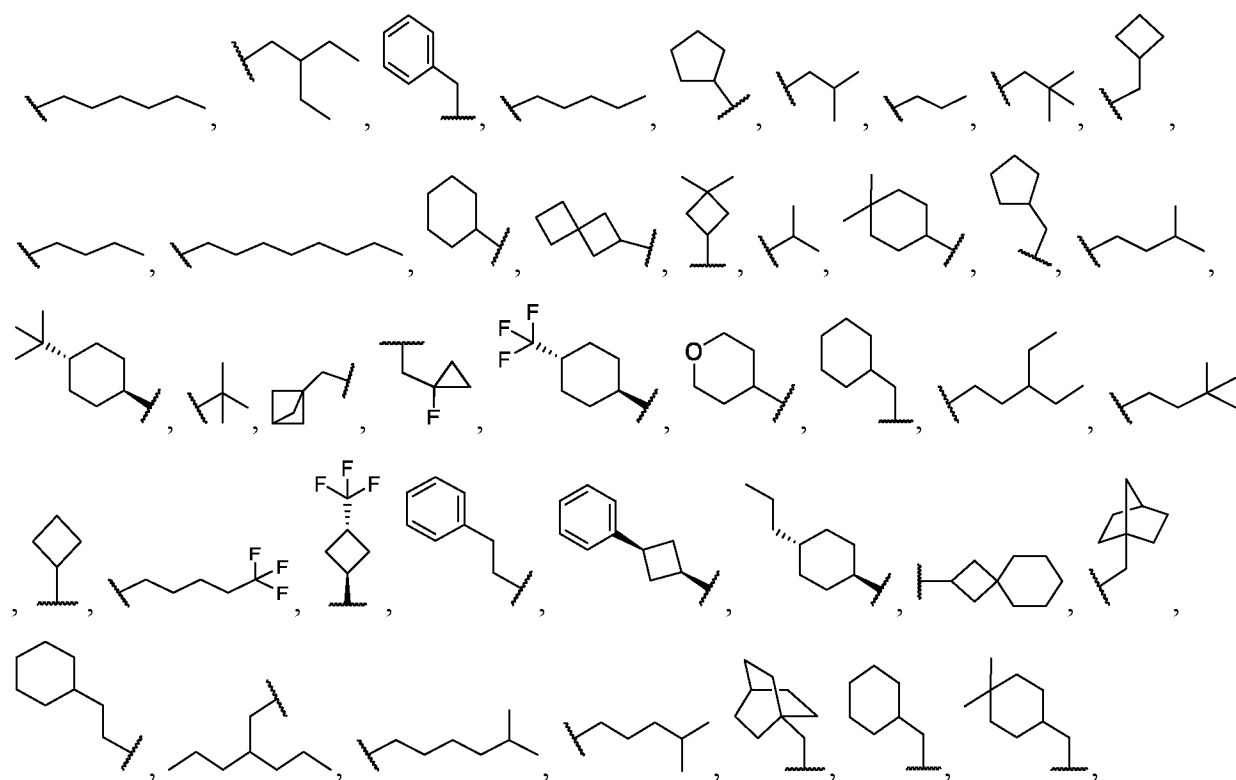
[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле I, II или III или

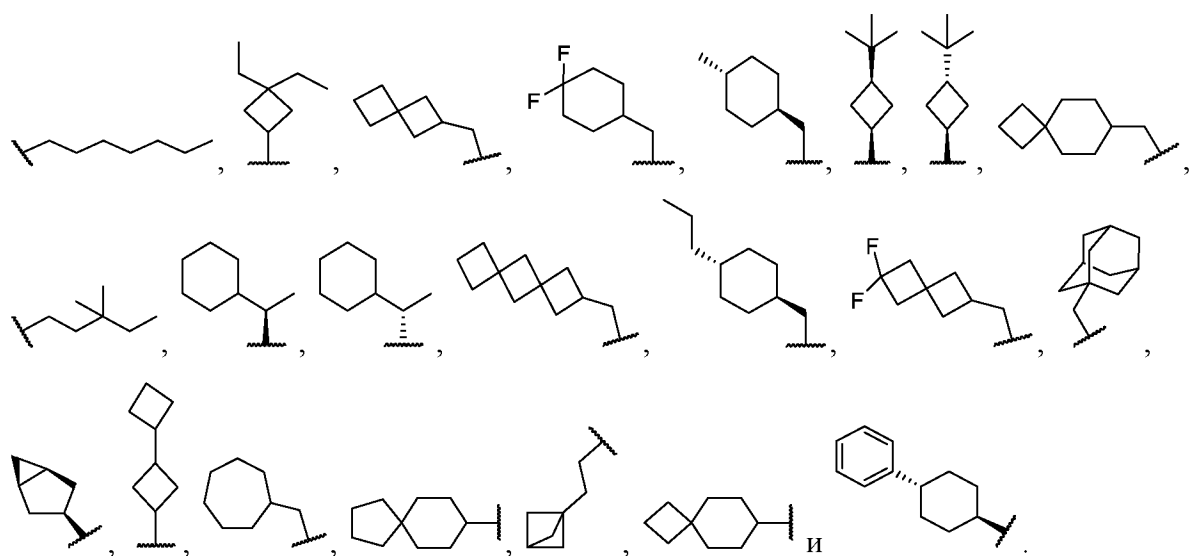
10 его фармацевтически приемлемой соли R¹ выбирают из



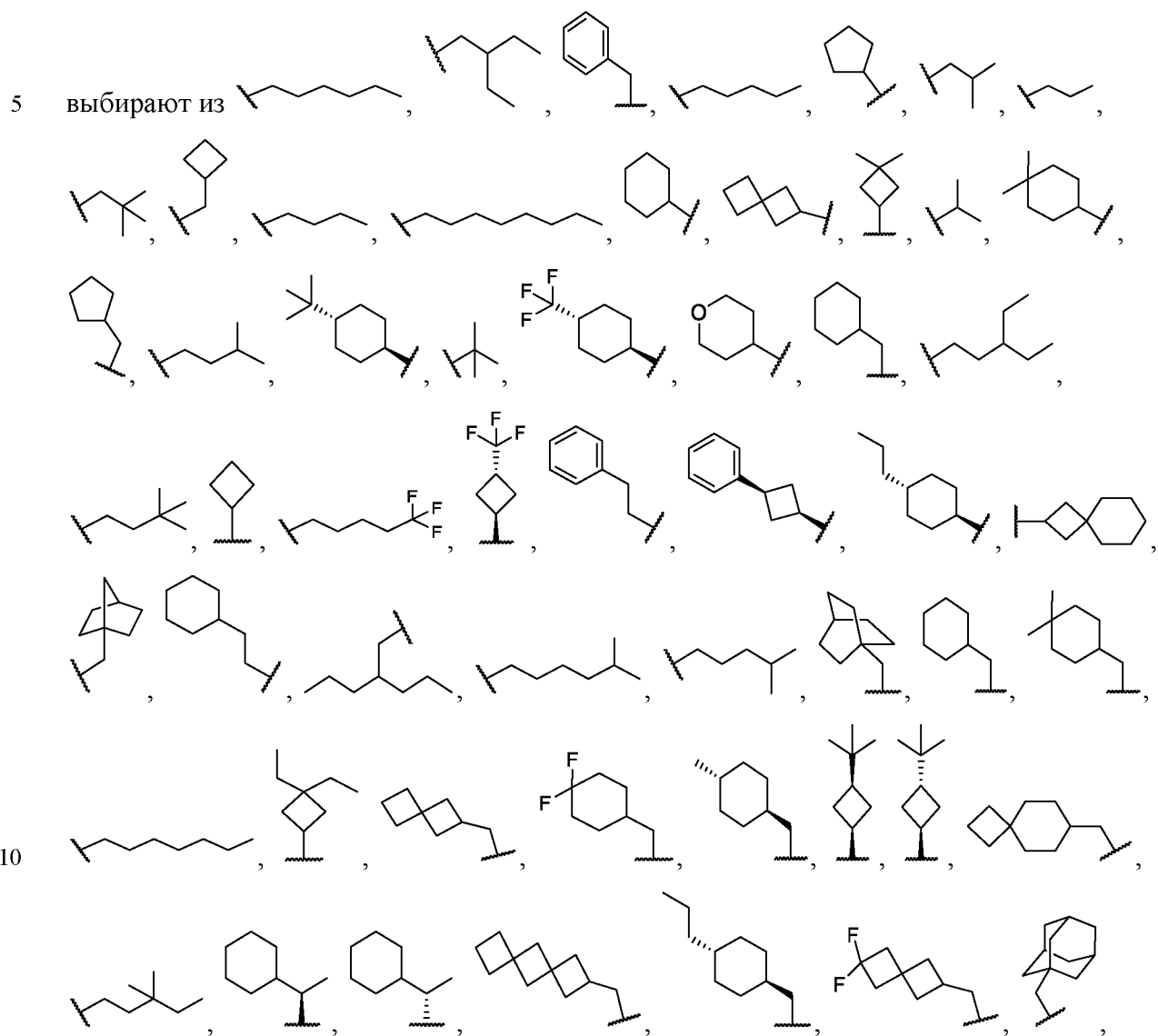


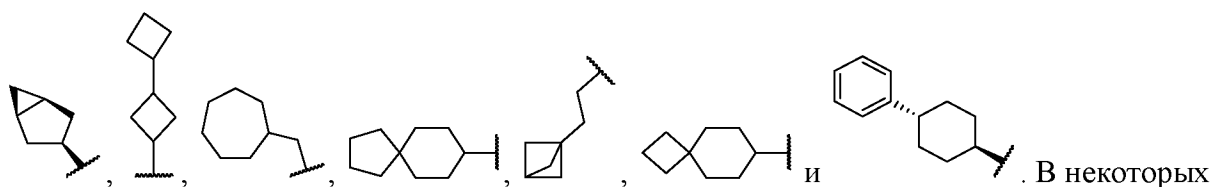
[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^2 выбирают из



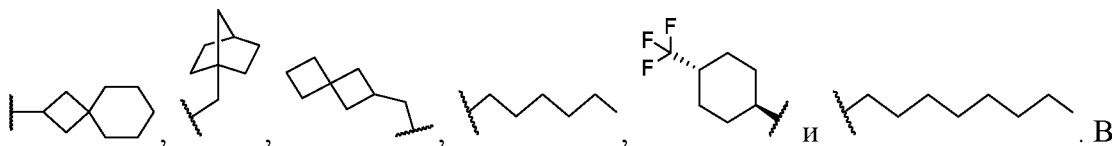


[0098] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются одинаковыми, и их

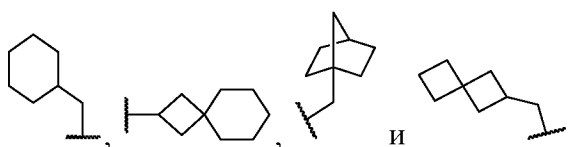




вариантах осуществления R^1 и R^2 являются одинаковыми, и их выбирают из

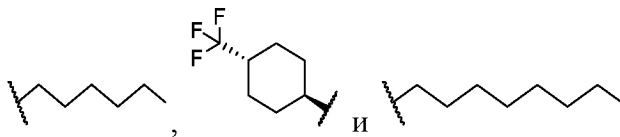


некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются одинаковыми, и их выбирают из



5 . В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2

являются одинаковыми, и их выбирают из



В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 независимо выбирают из C_{1-3} -алкила, C_{3-5} -циклоалкила и арил- C_{1-4} -алкилена, причем каждый C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил и арил- C_{1-4} -алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше.

15 **[0099]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^5 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления и R^3 , и R^5 представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления и R^3 , и R^5 представляют собой этил. В некоторых вариантах осуществления и R^3 и R^5 представляют собой циклопропил. В некоторых вариантах

20 осуществления и R^3 и R^5 представляют собой бензил.

[00100] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^4 и R^6 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления и R^4 и R^6 представляют собой этил или бензил. В некоторых вариантах осуществления и R^4 , и R^6 представляют собой метил. В некоторых вариантах

25 осуществления и R^4 , и R^6 представляют собой этил. В некоторых вариантах

осуществления и R^4 и R^6 представляют собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления и R^4 и R^6 представляют собой бензил.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^4 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления и R^3 , и R^4 представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления и R^3 , и R^4 представляют собой этил. В некоторых вариантах осуществления и R^3 и R^4 представляют собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления и R^3 и R^4 представляют собой бензил.

[00102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^5 и R^6 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления и R^5 , и R^6 представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления и R^5 , и R^6 представляют собой этил. В некоторых вариантах осуществления и R^5 , и R^6 представляют собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления и R^5 , и R^6 представляют собой бензил.

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II**, или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b , и R^5 , и R^6 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо замещено одним R^b . В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо замещено двумя R^b . В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо замещено тремя R^b . В некоторых вариантах реализации R^5 и R^6 независимо выбирают из C_{1-3} алкила,

C_{3-5} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до

 5 трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b , и R^5 и R^6 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил

 10 необязательно замещен от одного до трех R^b .

[00104] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^4 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; и R^5 , и R^6 вместе с атомом

 15 углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое

 20 кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

 25 образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо замещено одним R^b . В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо замещено двумя R^b .

 30 В некоторых вариантах осуществления циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо замещено тремя R^b . В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 независимо выбирают из C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; В

 35 некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил

необязательно замещен от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b .

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II**, или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b . R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b , и R^5 и R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b , и R^5 и R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В

некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b , и R^5 и R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b . В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b и R^5 и R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутановое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b .

[00106] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^b независимо представляет собой метил, этил, пропил или бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^b независимо представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^b независимо представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^b представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^b представляет собой этил.

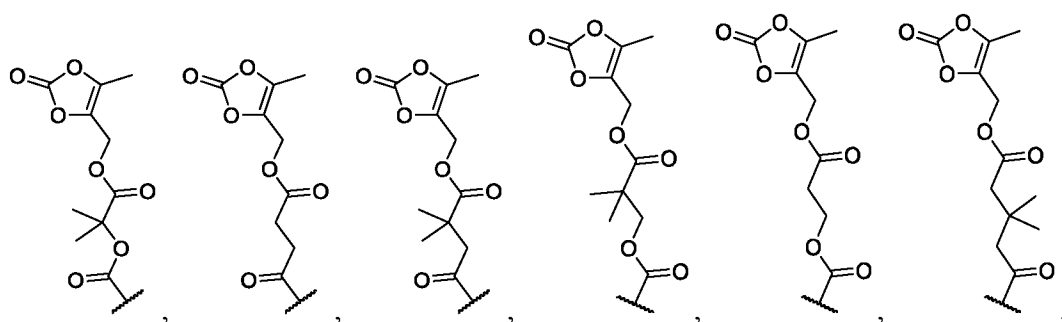
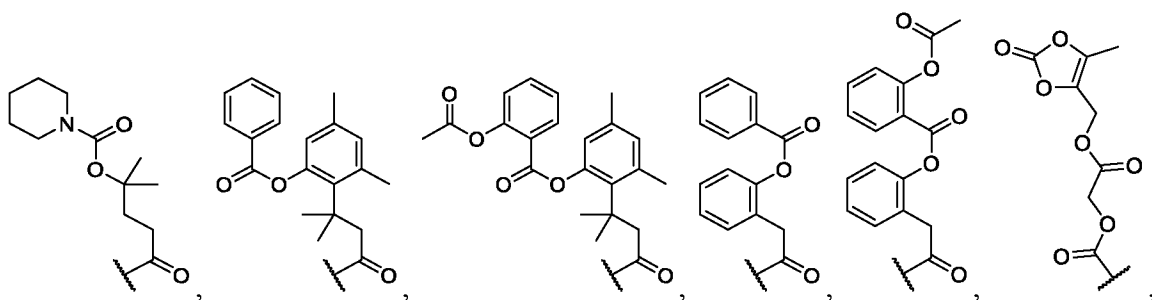
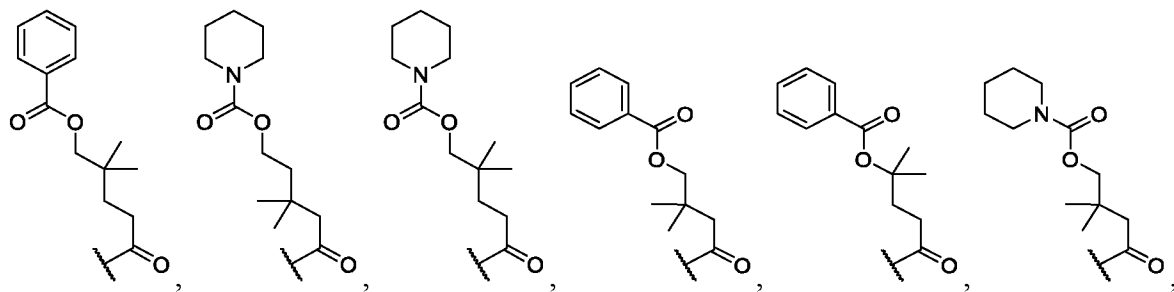
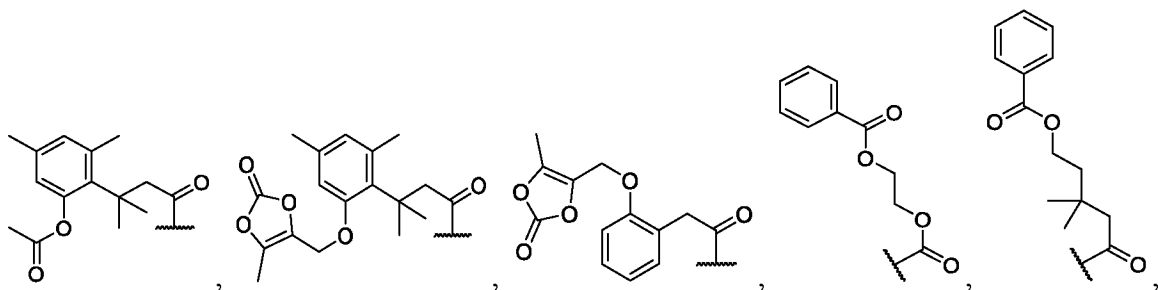
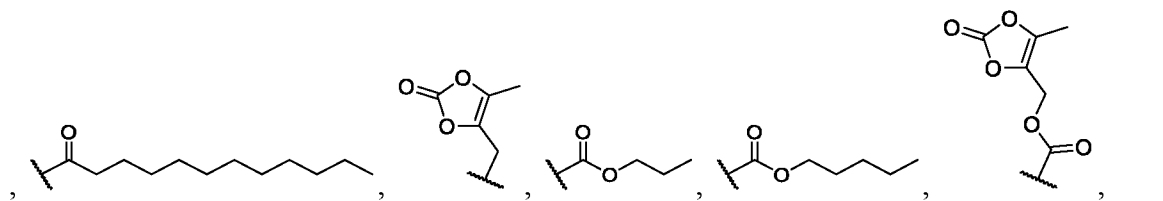
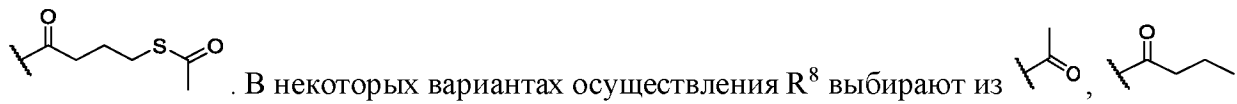
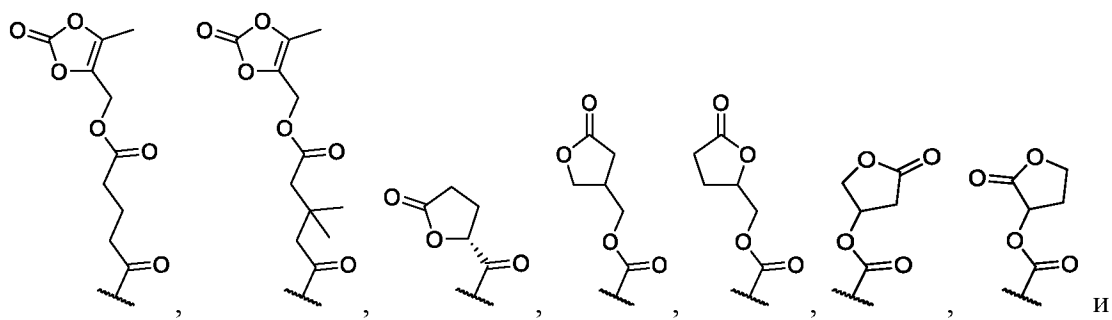
[00107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или арил- C_{1-4} -алкилен, причем каждый C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или арил- C_{1-4} -алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляют собой метил, этил, циклопропил и бензил, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до трех R^b , причем R^b соответствует определению выше. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой бензил.

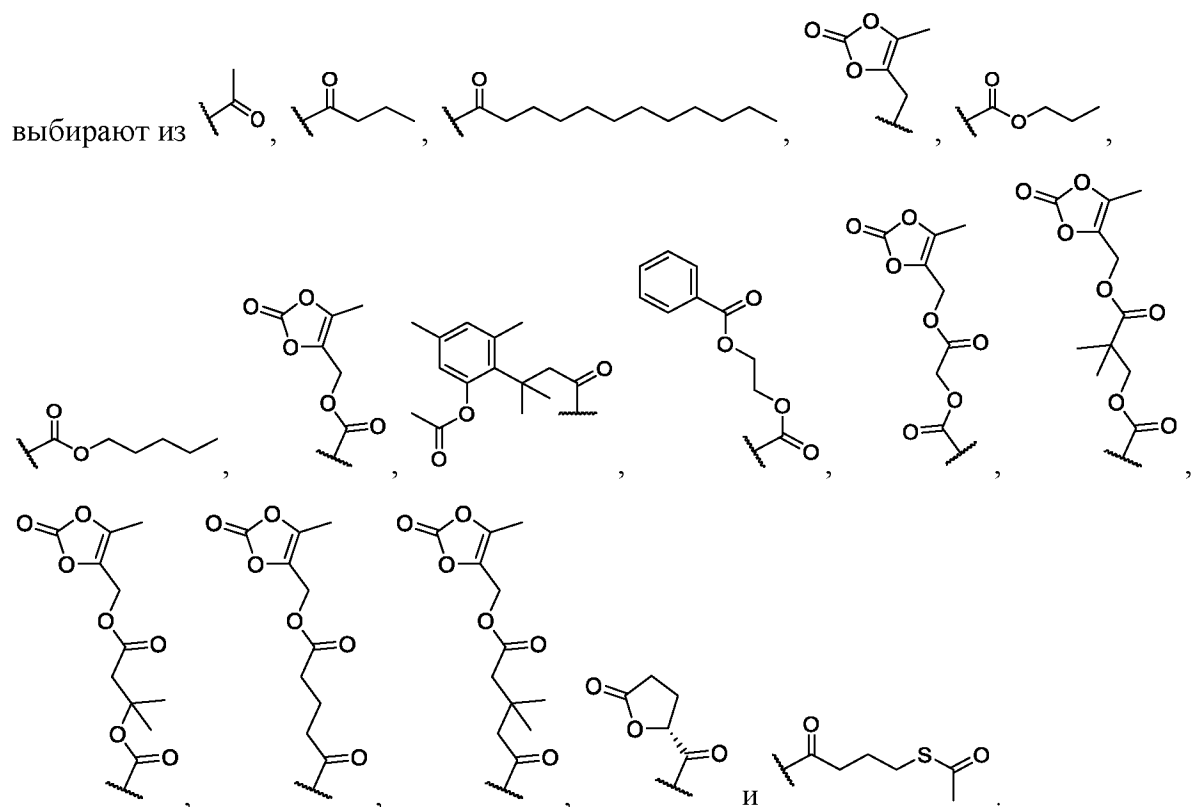
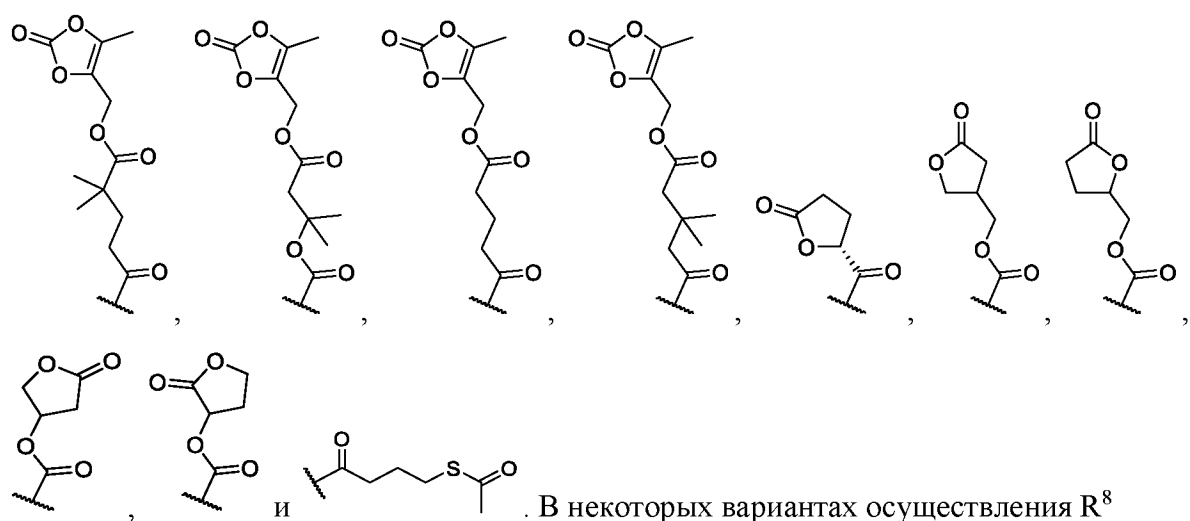
[00108] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой R^8 .

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** R^8 представляет собой $-L^1-L^2-L^3-R^{8a}$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-L^1-(L^3)_m-R^{8a}$. В некоторых вариантах осуществления R^8

5





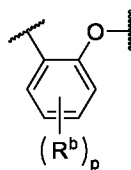


[00110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли L¹ представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой –C(O)–. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой –C(O)O–.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли L² выбирают из –CH₂–, –CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–, –CH₂–C(CH₃)₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–, –CH₂–C(CH₃)₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–C(CH₃)₂–, –CH₂–C(CH₃)₂–CH₂–CH₂–, и –CH₂–CH₂–CH₂–C(CH₃)₂–. В некоторых вариантах осуществления L² выбирают из –CH₂–, –CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–, –CH₂–C(CH₃)₂–, –CH₂–C(CH₃)₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–C(CH₃)₂–, и –CH₂–C(CH₃)₂–CH₂–

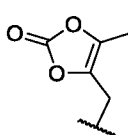
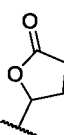
CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-CH₂-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-C(CH₃)₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-.

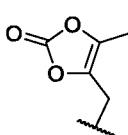
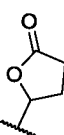
[00112] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли L³ представляет собой -C(O)O-. В некоторых



10 вариантах осуществления L³ представляет собой

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^{8a} выбирают из C₁₋₁₂алкила, арила, -C(O)-C₁₋

4алкила, -S-C(O)-C₁₋₄алкила  и , причем арил необязательно замещен от одного до трех R^c. В некоторых вариантах осуществления R^{8a} выбирают из C₁₋₈алкила,

15 арила, -C(O)-C₁₋₄алкила, -S-C(O)-C₁₋₄алкила,  и , причем арил необязательно замещен одним или двумя R^c.

[00114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^a независимо выбирают из C₁₋₄алкила, галогена и C₁₋₄галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a

20 независимо представляет собой C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой C₁₋₄галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой -O-C₁₋₄алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо выбирают из метила, этила, 25 *n*-пропила, изопропила, фтора, метокси и трифторметила.

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^b независимо представляет собой метил или этил.

[00116] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^c независимо представляет собой $-OC(O)-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^c независимо представляет собой метил или $-OC(O)-$ метил.

[00117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли индексы m и n оба равны 0. В некоторых вариантах осуществления индекс m равен 0 и индекс n равен 1. В некоторых вариантах осуществления индекс m равен 1 и индекс n равен 0. В некоторых вариантах осуществления индекс m и индекс n равны 1.

[00118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли индекс r равен 0 или 2. В некоторых вариантах осуществления индекс r равен 0. В некоторых вариантах осуществления индекс r равен 1. В некоторых вариантах осуществления индекс r равен 2.

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 одинаковы. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 каждый представляет собой метил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 каждый представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой метил.

[00120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой водород, а R^1 и R^2 одинаковые.

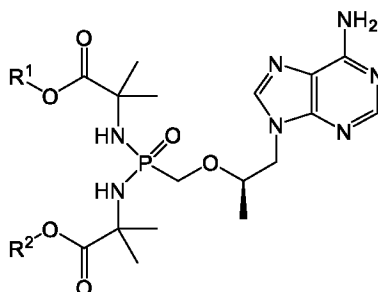
[00121] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 одинаковые. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой метил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой метил.

[00122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **I**, **II** или **III** или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой водород, R^1 и R^2 одинаковы, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 одинаковы. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой метил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет

собой водород, R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, R^1 и R^2 одинаковы, а R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой метил.

[00123] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле **I** или **II**

5 представляет собой соединение по формуле (IV):



IV

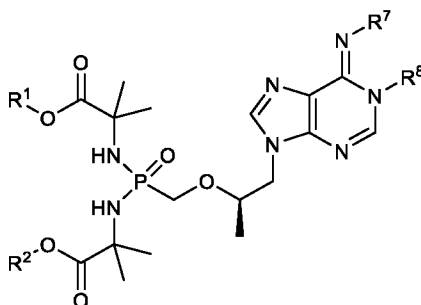
или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^1 и R^2 определены в формуле **I**.

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **IV** R^1 и R^2

10 отличаются. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковые.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле **I** или **III**

представляет собой соединение по формуле (V):



V

15 или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^1 , R^2 , R^7 и R^8 определены выше.

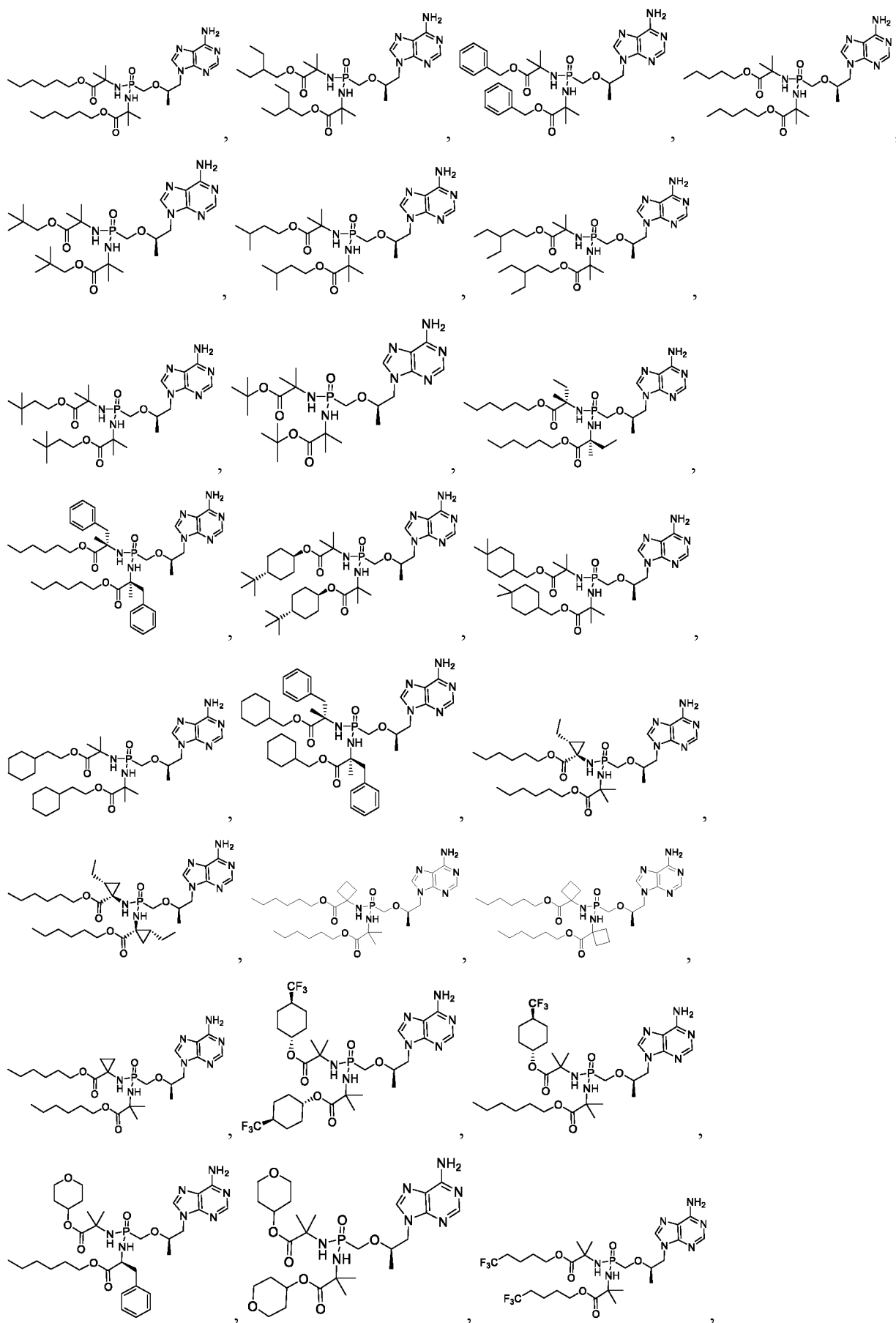
[00126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **V** R^1 и R^2

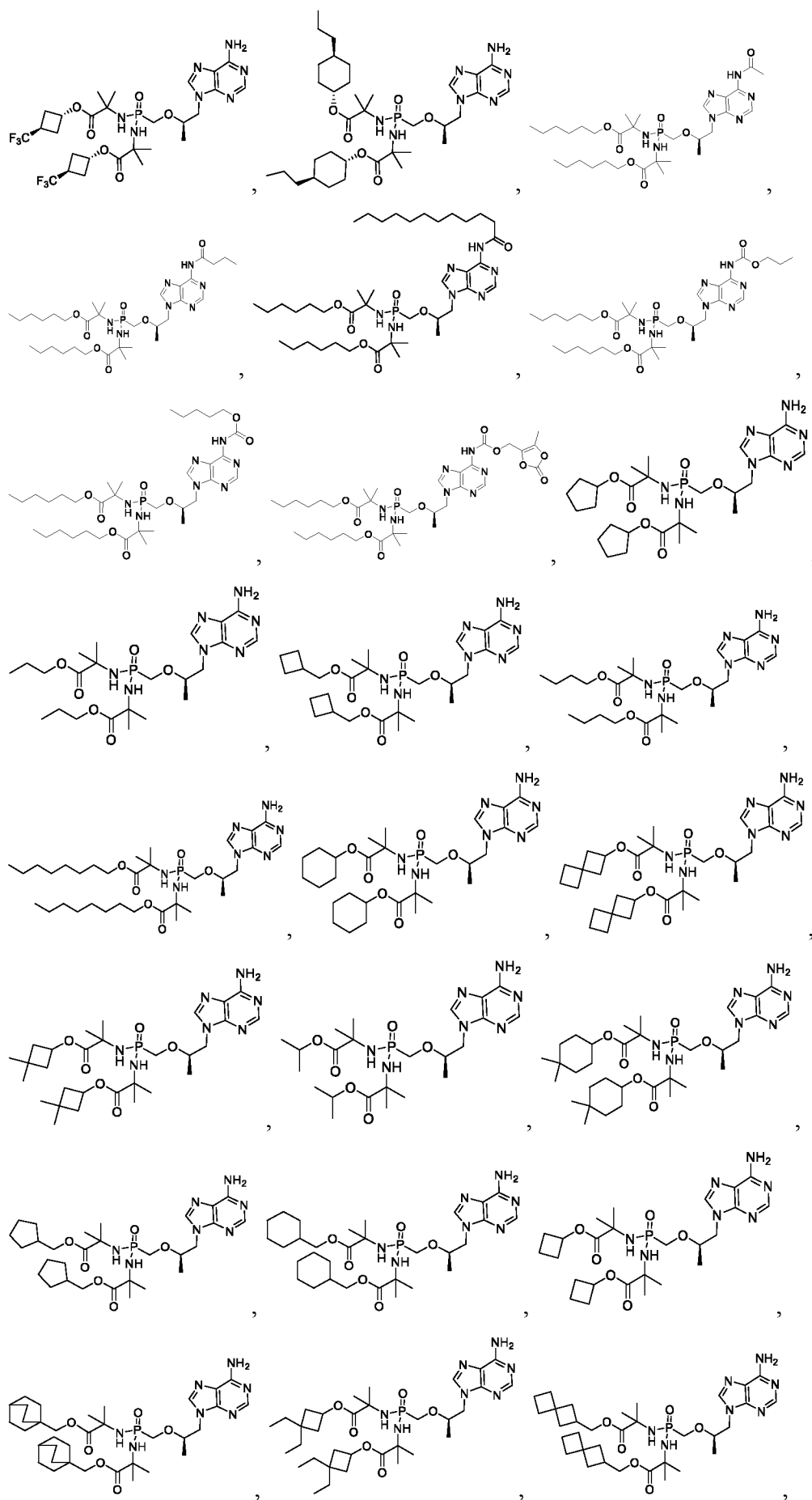
отличаются. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одинаковые. В некоторых

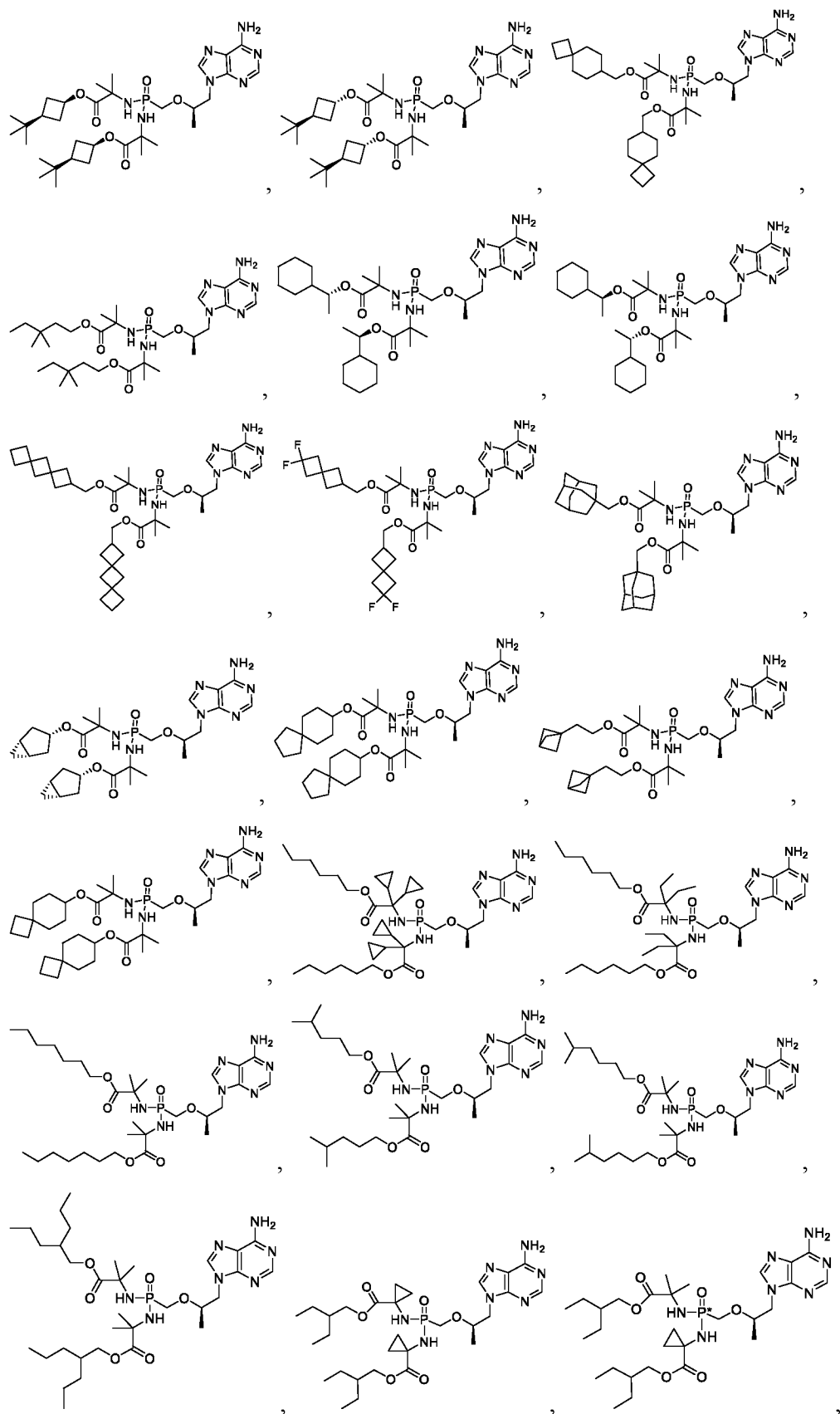
вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах

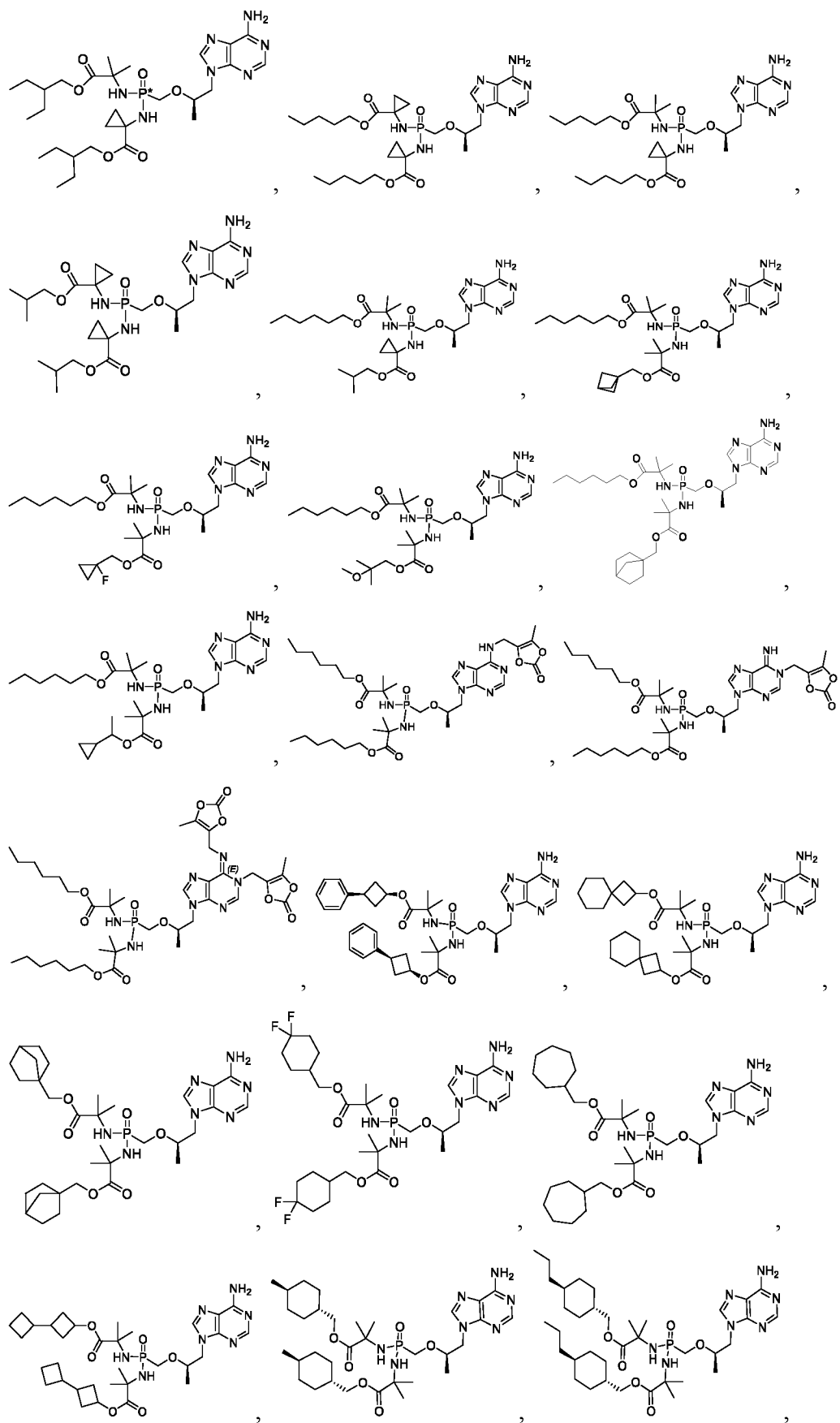
осуществления R^7 представляет собой R^8 .

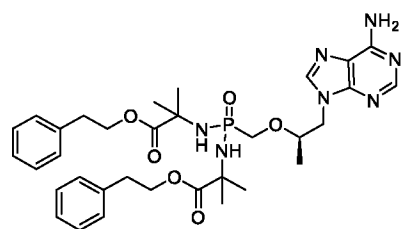
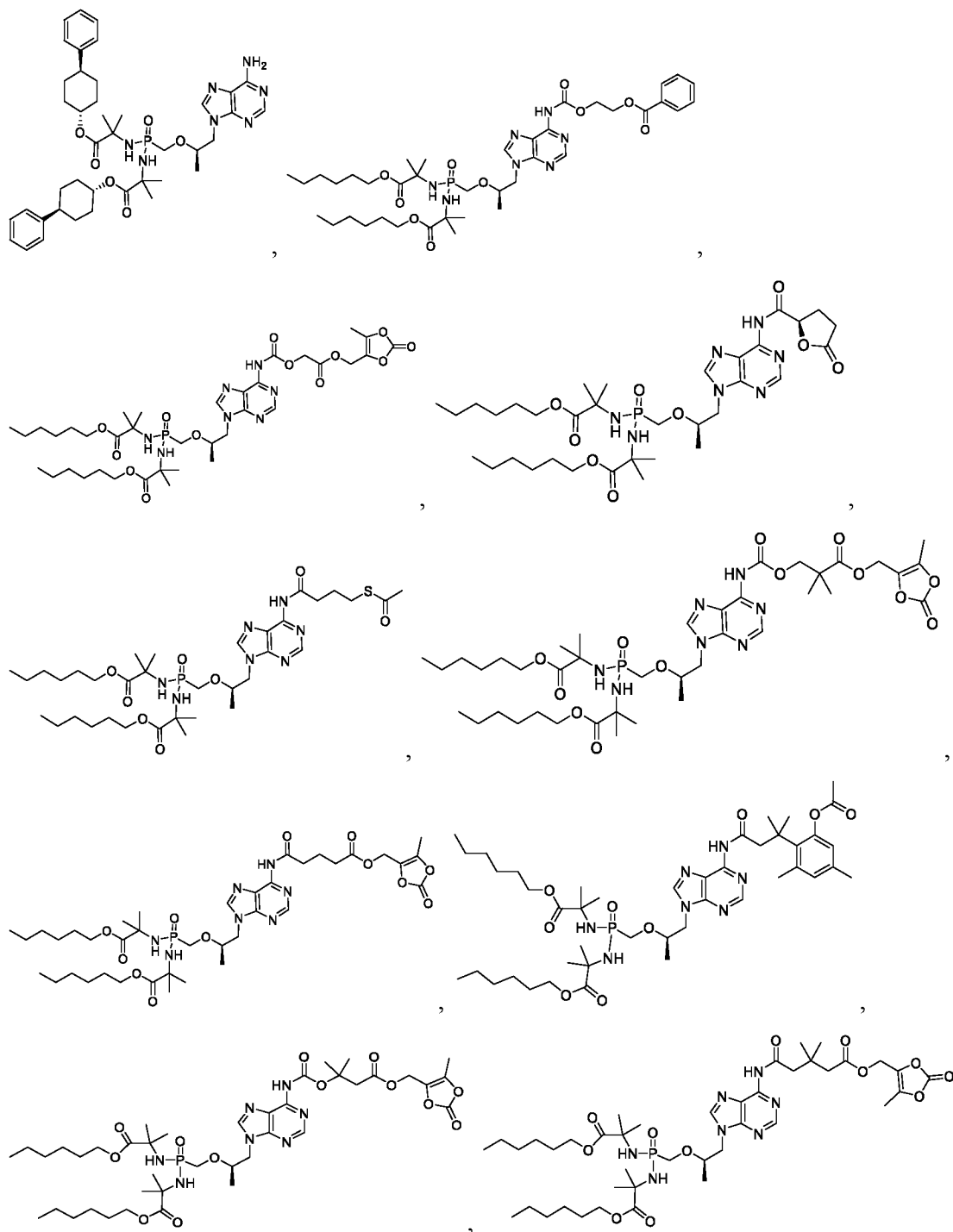
20 **[00127]** В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу:





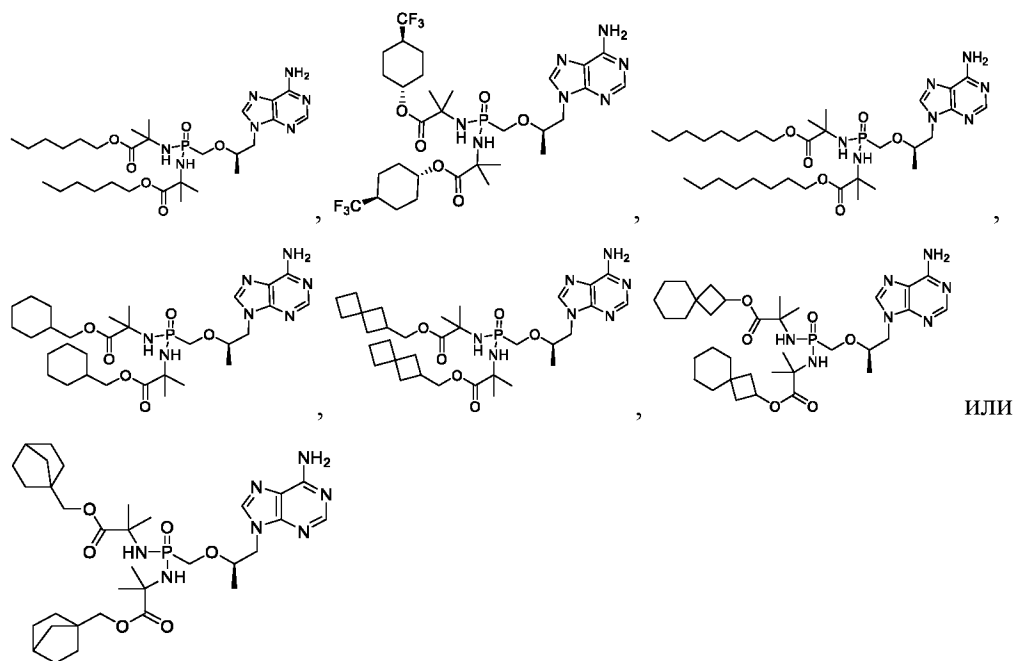






соли.

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу:



[00129] Когда какая-либо переменная представляет собой несимметричную

- 5 двухвалентную группу, должны быть охвачены обе ориентации группы, если не указано иное. Например, если L^3 представляет собой $-C(O)O-$, обе ориентации $-C(O)O-$ включены (т.е. если R^8 представляет собой $-L^1-L^3-R^{8a}$, и $-L^1-C(O)O-R^{8a}$ и $-L^1-OC(O)-R^{8a}$ включены), или если L^2 представляет собой $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, обе ориентации $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ включены (т.е. если R^8 представляет собой $-L^1-L^2-R^{8a}$, обе R^8
- 10 представляют собой $-L^1-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-R^{8a}$ и $-L^1-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-R^{8a}$ включены).

[00130] Следует понимать, что любой вариант осуществления соединений любой из формул **I**, **II**, **III**, **IV** и **V**, как указано выше, и любую конкретную группу или заместитель, указанные в настоящем документе (например, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и их

- 15 заместители) в соединениях формул **I**, **II**, **III**, **IV** и **V**, как указано выше, можно независимо комбинировать с другими вариантами осуществления и/или заместителями соединений любой из формул **I**, **II**, **III**, **IV** и **V** для получения вариантов осуществления, специально не изложенных выше. Кроме того, если список заместителей для любого конкретного R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 не указан в конкретном варианте осуществления и/или формуле изобретения, следует понимать, что каждый отдельный заместитель может
- 20 быть исключен из конкретного варианта осуществления и/или пункта формулы изобретения, и что оставшийся список заместителей будет считаться входящими в объем вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[00131] Соединения формул **I**, **II**, **III**, **IV** и **V** или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой пролекарства, причем прогруппа быстро расщепляется во

- 25 внутриклеточной среде с образованием тенофовира (TFV). В некоторых вариантах

осуществления соединения формул I, II, III, IV, и V или их фармацевтически приемлемые соли подходят для применения в составах длительного действия. Для определенных пациентов, например, пациентов с затрудненным или ограниченным доступом к медицинской помощи, соблюдение ежедневного лечения пероральным путем или профилактических режимов для лечения или профилактики вирусных инфекций (например, ВИЧ-инфекции) может представлять проблему. Лекарственные средства, обладающие фармацевтическими или физико-химическими свойствами, благоприятными для медленного высвобождения (например, улучшенная активность, фармакокинетика длительного действия, пониженная растворимость, повышенная стабильность в плазме и/или другие свойства) позволяют вводить их реже и облегчают соблюдение режима пациентом. Такие улучшения могут, в свою очередь, оптимизировать воздействие лекарственных средств и ограничивать возникновение лекарственной резистентности.

[00132] Без ограничений, накладываемых теорией, считается, что низкая растворимость соединений формул I, II, III, IV и V или их фармацевтически приемлемых солей может привести к медленному высвобождению соединений после внутримышечного или подкожного введения и устойчивым внутриклеточным уровням фармакологически активного агента, тенофовира дифосфата (TFV-DP), делая их способными поддерживать терапевтически эффективную концентрацию TFV-DP в соответствующих типах клеток в течение продолжительного периода времени и приносить пользу при применении в качестве средств длительного действия для лечения или профилактики вирусной инфекции. Разработка плохо растворимых пролекарств для безопасных и эффективных инъекционных препаратов длительного действия обсуждается в Remenar, *Mol. Pharmaceutics* 2014, 11, 1739-1749.

Фармацевтические композиции

[00133] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00134] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента, как более подробно указано ниже.

[00135] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в одном варианте, не содержит агента, влияющего на скорость метаболизма активного ингредиента. Таким

образом, понятно, что композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению в одном аспекте, не содержат агента, который мог бы повлиять (например, замедлить, затруднить или затормозить) метаболизм соединения по настоящему изобретению или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением по настоящему изобретению. Также следует понимать, что любые из способов, наборов, готовых изделий и т. п., подробно описанных здесь в одном аспекте, не содержат агента, который мог бы повлиять (например, замедлить, затруднить или затормозить) метаболизм соединения по настоящему изобретению или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением по настоящему изобретению.

[00136] В некоторых вариантах осуществления описанные выше фармацевтические композиции предназначены для применения у человека или животного.

[00137] Кроме того, изобретение включает соединение по настоящему изобретению для введения в качестве отдельного активного ингредиента фармацевтически приемлемой композиции, которую можно приготовить обычными способами, известными в данной области, например, путем связывания активного ингредиента с фармацевтически приемлемым, терапевтически инертным органическим и/или неорганическим носителем или эксципиентом, или путем смешивания с ними.

[00138] В одном аспекте в настоящем документе предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению в качестве второго или другого активного ингредиента, обладающего синергетическим эффектом с другими активными ингредиентами в известных лекарственных средствах, или введение соединения по настоящему изобретению вместе с такими лекарственными средствами.

Способы лечения

ВИЧ-инфекция

[00139] В настоящем изобретении предложены способы лечения и/или профилактики инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта включает введение субъекту композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения и/или профилактики инфекции ВИЧ-1. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения и/или профилактики инфекции ВИЧ-2.

[00140] В некоторых вариантах осуществления способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления статус субъекта ВИЧ-положителен. В некоторых таких вариантах осуществления статус ВИЧ субъекта
5 неизвестен. В некоторых таких вариантах осуществления статус субъекта не является ВИЧ-отрицательным.

[00141] В некоторых вариантах осуществления способ профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, подверженного риску инфицирования, включает введение субъекту композиции, представленной в настоящем документе. В некоторых таких вариантах
10 осуществления субъект является ВИЧ-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску инфицирования ВИЧ-инфекцией.

[00142] В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или
15 нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAbs ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных
20 контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

[00143] В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или
25 нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAbs ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных
30 контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их
35 комбинаций.

[00144] В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

5

ВГВ-инфекция

[00145] В настоящем изобретении предложены способы лечения и/или профилактики инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) у субъекта. В некоторых вариантах

10 осуществления способ лечения и/или профилактики инфекции ВГВ у субъекта включает введение субъекту композиции, предложенной в настоящем документе.

[00146] В некоторых вариантах осуществления способ лечения инфекции ВГВ у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту композиции, предложенной в настоящем документе.

15 **[00147]** В некоторых вариантах осуществления способ профилактики инфекции ВГВ у субъекта, подверженного риску инфицирования, включает введение субъекту композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых таких вариантах осуществления субъект подвержен риску заражения инфекцией ВГВ.

[00148] В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции
20 комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов
25 гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка X ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов
30 ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к ВГВ, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K),
35 ингибиторов путей индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-

CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот (например, NAP и STOPS), модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

[00149] В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

[00150] В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира.

Комбинированная терапия ВИЧ

[00151] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте осуществления предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

[00152] В одном варианте осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним, двумя, тремя, или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

[00153] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВИЧ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем

документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств, которые являются подходящими для лечения инфекции ВИЧ.

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем

5 документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах

10 осуществления соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими средствами. В других вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими средствами. В дополнительных вариантах

15 осуществления соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими средствами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических средств могут представлять собой разные терапевтические средства, выбранные из того же класса терапевтических средств, и/или они могут быть выбраны из

20 разных классов терапевтических средств.

Введение комбинированной терапии, направленной против ВИЧ

[00155] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем

25 документе, вводят с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами. Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами, как правило, относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одного,

30 двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов, так чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества каждого агента. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[00156] Совместное введение включает введение однократных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения однократных доз одного, двух,

35 трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. Например, соединение,

описанное в настоящем документе, можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем в течение нескольких секунд или минут

5 вводят стандартную дозу одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы сначала вводят стандартную дозу одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в данном документе, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств. В еще одних вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения, описанного в данном документе.

[00157] В некоторых вариантах осуществления представлен набор, содержащий соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V**), или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами.

[00158] В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ или ингибитор полимеризации капсида ВИЧ.

25

Комбинированная терапия ВИЧ

[00159] В приведенных выше вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой агент или агенты, направленные против ВИЧ. В некоторых случаях дополнительный терапевтический агент может представлять собой ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитического сайта (или аллостерического) интегразы ВИЧ, ингибиторы внедрения ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы Tat или Rev

ВИЧ, иммуномодуляторы, иммунотерапевтические агенты, конъюгаты антитело-
лекарственное средство, модификаторы генов, редакторы генов (такие как CRISPR/Cas9,
нуклеазы с цинковыми пальцами, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN),
клеточную терапию (например, терапию на основе Т-клеток с химерным антигенным
5 рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T,
аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток), агенты обращения латентности,
иммунную терапию, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к ВИЧ,
биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы
матричного белка p17 ВИЧ, антагонисты IL-13, модуляторы пептидил-пролил-цис-транс-
10 изомеразы А, ингибиторы протеиндисульфид изомеразы, антагонисты рецептора
комплемента C5a, ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, ингибитор синтазы жирных
кислот, модуляторы гена ВИЧ vif, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора
вирусной инфекционности ВИЧ-1, модуляторы Nef ВИЧ-1, ингибиторы альфа-лиганда
TNF, ингибиторы Nef ВИЧ, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы-3
15 смешанной линии (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, антагонисты интегрин,а,
ингибиторы нуклеопротеинов, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы белка 1,
содержащие домен COMM, ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ, антагонисты IFN,
модуляторы ретроциклина, антагонисты CD3, ингибиторы CDK-4, ингибиторы CDK-6,
ингибиторы CDK-9, модуляторы CXCR4, дендритные ингибиторы захвата ICAM-3
20 неинтегрин 1, ингибиторы белка GAG ВИЧ, ингибиторы белка POL ВИЧ, модуляторы
фактора комплемента H, ингибиторы убиквитинлигазы, ингибиторы
дезоксцитидинкиназы, ингибиторы циклинзависимой киназы, стимуляторы
пропротеинконвертазы PC9, ингибиторы АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X,
ингибиторы комплексов затравки обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и NADH-
25 оксидазы, ингибиторы mTOR комплекса 1, ингибиторы mTOR комплекса 2, модуляторы
Р-гликопротеина, ингибиторы белка TAT, ингибиторы пролилендопептидазы,
ингибиторы фосфолипазы A2, фармакокинетические усилители, генная терапия ВИЧ,
вакцины против ВИЧ и их комбинации.

[00160] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент
30 или агенты выбраны из комбинированных препаратов для лечения 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
проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств, обращающих
35 латентность, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов PI3K, антител и

биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[00161] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано 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 проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств, обращающих латентность, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[00162] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAbs ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

[00163] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

[00164] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира.

Комбинированные лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[00165] Примеры комбинированных лекарственных средств включают, без ограничений, ATRIPLA® (эфавиренз, 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 рилпивири); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир);
- 5 дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира и ламивудина; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивири; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; аналог тенофовира;
- 10 COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); BIKTARVY (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), DOVATO, TRIZIVIR® (абакавира сульфат,
- 15 зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавира и кобицистата; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира и кобицистата; долутегравир и рилпивири; долутегравир и рилпивирина гидрохлорид; долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ламивудина, невирапина и зидовудина; ралтегравира и ламивудина; доравири, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравири,
- 20 ламивудин и тенофовира дизопроксил; долутегравир + ламивудин, 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
- 25 гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин и ламивудин; каботегравир + рилпивири; 3-BNC117 + альбувиртид, элпида (элсульфавири; VM-1500; VM-1500A.

Другие лекарственные средства, направленные против ВИЧ

- 30 [00166] Примеры других препаратов для лечения ВИЧ включают, без ограничений, аспернигрин С, ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, гамимун, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-дикаффеоилхиновую кислоту, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, генную терапию AAV-eCD4-Ig,
- 35 генную терапию MazF, BlockAide, производные бевиримата, ABX-464, AG-1105, APH-

0812, аналоги бриостатина, BIT-225, CYT-107, CS-TATI-1, антисмысловые олигонуклеотиды, модифицированные фтор-бета-D-арабинозой нуклеиновой кислотой (FANA), FX-101, гриффитсин, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, гидроксихлорохин, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, 5 MK-8558, MK-8591 (ислатравир), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, пептид 2-CLIPS, HRF-4467, аналоги тромбоспондина, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URM-099-C, RES-529, Verdinexor, IMC-M113V, IML-106, 10 противовирусный конъюгат fc (AVC) и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

[00167] Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают, без ограничений, ампренавир, 15 атазанавир, брекканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир, мезилат нелфинавира, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, ASC-09 + ритонавир, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031, и TMC-310911.

20

Ингибиторы рибонуклеазы Н ВИЧ

[00168] Примеры ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ включают NSC-727447.

Ингибиторы Nef ВИЧ

25

[00169] Примеры ингибиторов Nef ВИЧ включают FP-1.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

30

[00170] Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают, но не ограничиваются ими, дапивириин, делавирдин, делавирдина мезилат, доравириин, эфавиренц, этравириин, лентинан, невирапин, рилпивириин, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, 35 VM-1500A-LAI, PF-3450074, элсультравириин (пероральный препарат с замедленным

высвобождением, ВИЧ-инфекция), доравирин + ислатравир (комбинация с фиксированной дозой/пероральный таблетированный состав, ВИЧ-1-инфекция), элсульфавирин (инъекционная наносuspension длительного действия, ВИЧ-инфекция) и элсульфавирин (VM-1500).

- 5 **[00171]** Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают, без ограничений, адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир (AGX-1009),
10 тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвудитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира этафенамид (GS-
15 9131), GS-9148, MK-8504, ислатравир, MK-8583, VM-2500 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

- [00172]** Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают, без ограничений, элвитегравир, элвитегравир (микрокапсулы с пролонгированным высвобождением), куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, производные фенэтилового эфира кофейной
25 кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, пегилированный ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (инъекционный препарат длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-
30 699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновую кислоту, T-169, STP-0404, VM-3500 и каботегравир.

[00173] Примеры ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ или аллостерических (NCINI) включают, без ограничений, CX-05045, CX-05168, и CX-14442.

Ингибиторы фактора вирусной инфекционности ВИЧ

[00174] Примеры ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ включают производные 2-амино-N-(2-метоксифенил)-6-((4-нитрофенил)тио)бензамида.

5 *Ингибиторы проникновения ВИЧ*

[00175] Примеры ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ включают, без ограничений, AAR-501, LBT-5001, ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы прикрепления CD4, ингибиторы gp120, ингибиторы gp160 и ингибиторы CXCR4.

[00176] Примеры ингибиторов CCR5 включают, без ограничений, аплавирок, викривирок, маравирок, маравирок (инъекционная наноэмульсия длительного действия), ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела против GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680, тиоравирок и vMIP (Haimipu).

[00177] Примеры ингибиторов gp41 включают, без ограничений, альбувиртид, энфувиртид, гриффитсин (ингибитор gp41/gp120/gp160), BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитый ингибитор ВИЧ-1 (P26-Varc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, Cl3hmAb, тример PIE-12 и сифувиртид.

[00178] Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают, без ограничений, аналоги ибализумаба и CADA.

[00179] Примеры ингибиторов gp120 включают, без ограничений, микробицид против ВИЧ, Radha-108 (рецепол) 3B3-PE38, BanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831, VVX-004 и BMS-663068.

[00180] Примеры ингибиторов gp160 включают фанхиолин.

[00181] Примеры ингибиторов CXCR4 включают, без ограничений, плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Himipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ

30 **[00182]** Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают, без ограничений, BMS-955176, GSK-3640254 и GSK-2838232.

Средства, обращающие латентность

35

[00183] Примеры агентов обращения латентности включают, без ограничений, агонисты toll-подобных рецепторов (TLR) (включая агонисты TLR7, например GS-9620, агонисты TLR8 и TLR9), ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, например велкейд, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4) (такие как ZL-0580, апабеталон), иономицин, антагонисты IAP (ингибитор белков апоптоза, например, APG-1387, LBW-242), миметики SMAC (включая TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), NIZ-985, антитела, модулирующие IL-15, (включая IL-15, слитые белки IL-15 и агонисты рецепторов IL-15), JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, например, аналоги ларгазола, APH-0812 и GSK-343. Примеры активаторов PKC включают индолактамы, простратин, ингенол В и DAG-лактоны.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)

[00184] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с ингибитором гистондеацетилазы, например, гистондеацетилазы 1, гистондеацетилазы 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; идентификационный номер гена: 9734). Примеры ингибиторов HDAC включают, без ограничения, абексинонат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белинонат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CT-101, CUDC-907 (фимепинонат), энтинонат, гивинонат, моцетинонат, панобинонат, працинонат, хизинонат (JNJ-26481585), резминонат, риколинонат, ромидепсин, SHP-141, TMB-ADC, вальпроевую кислоту (VAL-001), воринонат, тиностамустин, реметинонат и энтинонат.

Ингибиторы капсида

[00185] Примеры ингибиторов капсида включают, без ограничений, ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы нуклеокапсида р7 ВИЧ (NCp7), такие как азодикарбонамид, ингибиторы капсидного белка р24 ВИЧ, ленакапавир (GS-6207), серии GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15, PF-3450074, ингибиторы капсида ВИЧ-1 (инфекция ВИЧ-1, Шаньдунский университет) и соединения, описанные в (GSK WO2019/087016).

Модуляторы иммунных контрольных точек

[00186] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами белков или рецепторов ингибирующих иммунных контрольных точек и/или с одним или более стимуляторами, активаторами или агонистами одного или более белков или рецепторов стимулирующих иммунных контрольных точек. Блокада или ингибирование ингибирующих иммунных контрольных точек может положительно регулировать активацию Т-клеток или NK-клеток и предотвращать ускользание от иммунного ответа инфицированных клеток.

Активация или стимуляция стимулирующих иммунных контрольных точек может

усилить эффект ингибиторов иммунных контрольных точек в инфекционной терапии. В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют Т-клеточные ответы (например, рассматриваются в Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют NK-клеточные ответы (например, рассматриваются в Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75 и Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688).

[00187] Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84

(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H

LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272

(ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); белок

программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с

цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный

5 иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6

10 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); белок гена активации лимфоцитов

15 3 (CD223); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E);

20 лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный

25 цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1); и член 7 семейства SLAM (SLAMF7).

[00188] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты

30 комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек.

Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок

35 программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с

цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий переменный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор 10 клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В различных вариантах осуществления агенты, как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или 20 рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); 25 TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). См., например, Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

[00189] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты 30 комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек.

Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, 35 CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и

длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); и лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94). В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). См., например, Zhou et al., *J. Immunol.* (2017) 31:64–75; Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; и Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

[00190] В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают белковый ингибитор (например, антитело или его фрагмент, или миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают малые органические молекулы ингибитора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 включает BPI-002.

[00191] Примеры ингибиторов CTLA4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, ипилимумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1).

[00192] Примеры ингибиторов PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317

(тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181 (будигалимаб), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), и INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

[00193] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с антителами к TIGIT, такими как BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307.

Агонисты или активаторы членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF)

[00194] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с агонистом одного или более членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF), например, агонистом одного или более из TNFRSF1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7132), TNFRSF1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; № гена в NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; № гена в NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8792), TNFRSF11B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, идентификационный номер гена в базе данных NCBI:

23495), TNFRSF13C (CD268, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), TNFRSF19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 27242), и TNFRSF25 (DR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8718).

[00195] Примеры антител к TNFRSF4 (OX40), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562

(таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, и те, которые описаны в WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, и WO2018089628.

[00196] Примеры антител к TNFRSF5 (CD40), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428.

[00197] В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело к TNFRSF7 (CD27) варилумаб (CDX-1127).

[00198] Примеры антител к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373 и ADG-106.

[00199] Примеры антител к TNFRSF18 (GITR), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 и антитела, описанные в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 и WO2018089628. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO2017096179 и WO2018089628.

Привлекающие натуральные клетки-киллеры (NK) биспецифические и триспецифические активаторы

[00200] В различных вариантах осуществления агенты, описанные в настоящем документе, комбинируют с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE) или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) против NK-клеточного активирующего рецептора, например, CD16A, лектиновых

рецепторов С-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектин-подобных рецепторов С-типа клеток-киллеров (NKp65, NKp80), Fc-рецептора FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (41BB). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с мишенью CD16 и один или более антигенов, ассоциированных с ВИЧ, как описано в настоящем документе. BiKE и TriKE описаны, например, в Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333–346; Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54. Примеры привлекающих NK-клетки триспецифических активаторов (TRiKE) включают OXS-3550, ВИЧ-TriKE и CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1)

[00201] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; № гена в NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, но не ограничиваясь этим, BLV-0801, эпакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802, BMS-986205, и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR)

[00202] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с агонистом toll-подобного рецептора (TLR), например, агонистом TLR1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7096), TLR2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7097), TLR3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7098), TLR4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7099), TLR5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7100), TLR6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10333), TLR7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51284), TLR8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51311), TLR9

(идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54106), и/или TLR10
 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81793). Примеры агонистов TLR7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (везатолиמוד), аналог везатолимода, LHC-165, TMX-101 (имиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3М-051, SB-9922, 3М-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics). Агонисты TLR7/TLR8 включают NKTR-262, телратолиמוד и BDB-001. Агонистов TLR8 включают, без ограничений, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотололиמוד, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3М-051, 3М-052, и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), и US20130251673 (Novira Therapeutics). Агонисты TLR9 включают, без ограничений, AST-008, кобитолиמוד, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, литенимоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолиמוד, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефитолиמוד (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, тилсотолиמוד и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают ринтатолиמוד, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххим, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, и ND-1.1. Агонисты TLR4 включают G-100 и GSK-1795091.

Ингибиторы CDK или антагонисты

[00203] В некоторых вариантах осуществления агенты, описанные в настоящем документе, комбинируют с ингибитором или антагонистом CDK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор или антагонист CDK выбирают из группы, состоящей из VS2-370.

5

Агонисты STING, модуляторы RIG-I и NOD2

[00204] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют со стимулятором генов интерферона (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, агониста STING (латентный ВИЧ), 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического ГМФ-АМФ (цГМФ) и циклического ди-АМФ. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с модулятором RIG-I, таким как RGT-100, или модулятором NOD2, таким как SB-9200 и IR-103.

10

15

Ингибиторы LAG-3 и TIM-3

[00205] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с антителом к TIM-3, таким как TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

20

[00206] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с антителом к LAG-3 (активация лимфоцитов), таким как релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

25

Агонисты интерлейкина

[00207] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с агонистом интерлейкина, таким как агонисты IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; примеры агонистов IL-2, такие как пролейкин (альдеслейкин, IL-2); BC-IL (Cel-Sci), пегилированный IL-2 (например, NKTR-214); модифицированные варианты IL-2 (например THOR-707), бемпегальдеслейкин, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; примеры агонистов IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255 и hetIL-15, слитый белок

30

интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, синторин IL-15 (пэгилированный IL-15), P-22339 и слитый белок IL-15-PD-1 N-809; примеры IL-7 включают CYT-107.

[00208] Примеры дополнительных вариантов иммунной терапии, которые можно комбинировать с агентом по этому изобретению, включают интерферон альфа; интерферон α -2b; интерферон α -n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон 5 гамма; Агонисты FLT3, например, CDX-301 и GS-3583; гепон; нормферон, пэгинтерферон альфа-2a, пэгинтерферон альфа-2b, RPI-MN

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[00209] Примеры ингибиторов PI3K включают, без ограничений, иделалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, оротат CAI, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифосин, пиктилисиб, пиларалисиб, пуквитиниба мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, тазелисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR- 10 1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK- 15 2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

[00210] Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают, без ограничений, PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, каротеграст метил и ведолизумаб.

Антитела, нацеленные на ВИЧ

[00211] Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают, без ограничений, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, bNAbs (в широком смысле нейтрализующие антитела к ВИЧ-1), TMB-360 и белки, нацеленные на gp120 или gp41 ВИЧ, молекулы- 25 рекрутеры антител, нацеленные на ВИЧ, моноклональные антитела против CD63, антитела С против вируса GB, анти-GP120/CD4, биспецифическое моноклональное антитело gp120, биспецифическое антитело к CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитело к Rev, антитела к CD18, полученные из верблюдовых, антитела к ICAM-1, полученные из верблюдовых, DCVax-001, таргетные антитела к gp140, терапевтические 30 антитела к ВИЧ на основе gp41, человеческие рекомбинантные mAb (PGT-121), 35

PGT121.414.LS, ибализумаб, ибализумаб (второе поколение), Immuglo, MB-66, моноклональное антитело человека клона 3, нацеленное на KLIC (ВИЧ-инфекция), GS-9721, BG-ВИЧ, VRC-ВИЧМАВ091-00-AB.

[00212] Могут использоваться различные bNAb. Примеры включают, но не

ограничиваются этим, антитела, описанные в патенте США № 8673307, 9493549, 9783594, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008 и PCT/US2015/41272 и WO2017/096221, включая антитела 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, и 10-1074GM. Дополнительные примеры включают антитела, описанные в Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), например, 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (все из которых связывают MPER gp41); PG9, PG16, CH01-04 (все из которых связывают V1V2-гликан), 2G12 (который связывается с гликаном внешнего домена); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, и 8ANC131 (все из которых связывают CD4-связывающий сайт).

[00213] Дополнительные нейтрализующие антитела широкого спектра действия,

которые можно использовать в качестве второго терапевтического агента в комбинированной терапии, описаны, например, в патентах США №№ 8673307; 9,493,549; 9,783,594; и WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, которые включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Дополнительные примеры включают антитела, описанные в Sajadi, et al., *Cell*. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi, et al., *J Infect Dis*. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), например, 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 10-1074 и LN01 (все из которых связывают MPER gp41).

[00214] Примеры дополнительных антител включают, без ограничений, бавитуксимаб, UB-421, BF520.1, BiIA-SG, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10,

CAP256V2LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, Cl3hmAb, GS-9722 (элиповимаб), DH411-2, BG18, GS-9721, GS-9723, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139,
 5 MDX010 (ипилимумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, ИМС-ВИЧ,
 10 iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-ВИЧМАВ080-00-AB, VRC-ВИЧМАВ060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 и VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, и
 15 LN01.

[00215] Примеры биспецифических и триспецифических антител к ВИЧ включают MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, ТМБ-биспецифическое антитело, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01.

[00216] Примеры *in vivo* доставляемых bnAB включают AAV8-VRC07; мПНК,
 20 кодирующая антитело к ВИЧ VRC01; и сконструированные В-клетки, кодирующие 3BNC117 (Hartweger et al, *J. Exp. Med.* 2019, 1301).

Фармакокинетические усилители

25 **[00217]** Примеры фармакокинетических усилителей включают, без ограничений, кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические средства

30 **[00218]** Примеры дополнительных терапевтических средств включают, без ограничений, описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US
 35 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US

2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

5 *Вакцины против ВИЧ*

- [00219]** Примеры вакцин против ВИЧ включают, без ограничений, пептидные вакцины, субъединичные вакцины на основе рекомбинантных белков, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, ДНК-вакцину ВИЧ-MAG, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, вакцины на основе аденовирусных векторов (аденовирусный вектор, такой как Ad5, Ad26 или Ad35), аденовирус обезьян (шимпанзе, гориллы, макаки-резуса, т.е. rhAd), вакцины на основе аденоассоциированного вируса, вакцины на основе аденовируса шимпанзе (например, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), вакцины на основе вирусов Коксаки, вакцины на основе
- 10 кишечных вирусов, вакцины на основе аденовируса горилл, вакцина на основе лентивирусного вектора, вакцины против аренавируса (например, LCMV, Пичинде), вакцина на основе двухсегментного или трехсегментного аренавируса, вакцина против ВИЧ-1 на основе тримеров, вакцины на основе вируса кори, вакцины на основе флавивирусных векторов, вакцина на основе вируса табачной мозаики, вакцина на основе
- 20 вируса ветряной оспы, вакцины на основе вируса парагриппа 3 (PIV3) человека, вакцины на основе поксвируса (модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), штаммы NYVAC, происходящие из ортопоксвируса, и штаммы ALVAC (вируса оспы канареек), происходящие из авипоксвируса); вакцина на основе вируса оспы домашней птицы, вакцины на основе рабдовируса, такие как VSV и марабавирус; вакцина на основе
- 25 рекомбинантного CMV человека (rhCMV), вакцины на основе альфавируса, такие как вирус леса Семлики, вирус венесуэльского конского энцефалита и вирус Синдбис; (см. Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**, DOI: 10.1128/CVI.00298-16); составленные в виде ЛНЧ терапевтические вакцины на основе мРНК; составленные в виде ЛНЧ вакцины на основе самореплицирующейся РНК/самоамплифицирующейся РНК.
- 30 **[00220]** Примеры вакцин включают следующее: вакцина AAVLP-HIV, вакцина против CD40.Env-gp140, Ad4-EnvC150, адъювантная вакцина BG505 SOSIP.664 gp140, BG505 SOSIP.GT1.1 адъювантная вакцина gp140, вакцина ChAdOx1.tВИЧconsv1, триплексная вакцина CMV-MVA, ChAdOx1.HTI, вакцина против ВИЧ от Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC ВИЧ (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144),
- 35 вакцина на основе мономерного gp120 ВИЧ-1 подтипа C, липосомальная субъединичная

вакцина MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401),
 Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК (rAd5),
 rAd5 вакцина на основе gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-
 CMDR, вакцина на основе HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN,
 5 NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адъювантная вакцина, TatImmune, GTU-multiHIV
 (FIT-06), ChAdV63.HIVcons, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, вакцина на основе rVSVIN
 ВИЧ-1 gag, SeV-EnvF, вакцина на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-
 M4, ВИЧАХ, ВИЧАХ-2, N123-VRC-34.01 индуцирующая вакцина на основе эпитопов
 ВИЧ, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11,
 10 GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-
 UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac,
 ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505),
 MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, вакцина на основе ДНК и Sev-векторов,
 экспрессирующих SCAVII, rAd26.MOS1.HIV-Env, вакцина на основе Ad26.Mod.HIV,
 15 Ad26.Mod.HIV + вакцина на основе MVA и вируса мозаики + gp140, AGS-004, AVX-101,
 AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, и
 вакцины с вирусоподобными частицами, такие как псевдовиральная вакцина,
 CombiVICHvac, гибридная вакцина LFn-p24 B/C, ДНК-вакцина на основе GTU, ДНК
 вакцина против ВИЧ на основе gag/pol/nef/env, анти-ТАТ ВИЧ вакцина, вакцина с
 20 конъюгированными полипептидами, вакцины на основе дендритных клеток (например,
 DermaVir), ДНК-вакцина на основе gag, GI-2010, вакцина на основе gp41 ВИЧ-1, вакцина
 против ВИЧ (адъювант РКА), вакцина на основе гибридных пептидов i-key/эпитоп МНС
 класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцина на основе мультикладового Env, вакцина
 против MVA, Pennvax-GP, вакцина на основе дефицитного по pp71 вектора HCMV с gag
 25 ВИЧ, вакцина на основе rgp160 ВИЧ, вакцина против ВИЧ RNaActive, SCB-703, вакцина
 Tat Oyi, TBC-M4, UBI ВИЧ gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцина на основе вариантного
 полипептида gp120, вакцина на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI,
 VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980;
 вакцина eOD-GT8 60mer, PD-201401, ДНК-вакцина env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковая
 30 вакцина gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцина против белков ВИЧ-1
 Env EnvSeq-1 (с адъювантом GLA-SE), прайм-бустерная вакцина на основе плазмидной
 ДНК p24gag, вакцина на основе антител к CD4, стимулирующих/нейтрализующих iglb12
 ВИЧ-1 антител VRC-01, вакцины на основе аренавирусных векторов (Vaxwave, TheraT),
 схема вакцинации против ВИЧ-1 MVA-BN, UBI HIV gp120, профилактические вакцины
 35 на основе мРНК, VPI-211, и TBL-1203HI.

Противозачаточная (контрацептивная) комбинированная терапия

[00221] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе

5 агенты комбинируют с противозачаточной или контрацептивной схемой.

Терапевтические агенты, применяемые против зачатия (для контрацепции), которые можно комбинировать с агентом по этому изобретению, включают ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, 10 местранол, мифепристон, мизопростол, номегестрола ацетат, норэлгестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, ацетат сегестерона, улипристала ацетат и любые их комбинации.

[00222] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя,

15 тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами, выбранными 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

20 эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин);

ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); BIKTARVY (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), адефовир; адефовира

дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира алафенамид и

25 элвитегравир; тенофовира алафенамид + элвитегравир (для ректального применения,

ВИЧ-инфекция); тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата;

тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ®

(долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; пегилированный ралтегравир; ралтегравира и ламивудина; маравирока;

30 тенофовир + эмтрицитабин + маравирик, энфувиртид; 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 сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата;

35 дарунавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира;

элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальция, 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.

[00223] В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе,

или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В еще одном конкретном варианте осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетическим усилителем. В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. В другом варианте осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

[00224] В другом варианте осуществления агент, описанный в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция, комбинируется с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира, и вторым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из эмтрицитабина и ламивудина.

[00225] В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящем документе агент или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом (контрацептивом), выбранным из группы, состоящей из ципротерона ацетата, дезогестрела, диеногеста, дроспиренона, эстрадиола валерата,

этинилэстрадиола, этинодиола, этоногестрела, левомефолата, левоноргестрела, линестренола, медроксипрогестерона ацетата, местранола, мифепристона, мизопростола, номегестрола ацетата, норэлгестромина, норэтиндрона, норэтинодрела, норгестимата, ормелоксифена, ацетата сегестерона, улипристала ацетата и любых их комбинаций.

5

Генная терапия и клеточная терапия

[00226] В определенных вариантах осуществления описанные в настоящем документе агенты комбинируют со схемой генной или клеточной терапии. Генная терапия и клеточная терапия включают, без ограничения, генетическую модификацию для подавления гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузия иммунных клеток, предназначенная для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции. Примеры клеточной терапии включают LB-1903, eNOB-HV-01, gOVX-B01, hSPC, сверхэкспрессирующие ALDH1 (LV-800, ВИЧ-инфекция), терапию на основе клеток AGT103-T и SupT1. Примеры терапии на основе дендритных клеток включают AGS-004. Агенты для редактирования гена CCR5 включают SB-728T. Ингибиторы гена CCR5 включают Cal-1 и лентивирусный вектор CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR, трансфицированные приманкой аутологичные CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники (ВИЧ-инфекция/ВИЧ-связанная лимфома). В некоторых вариантах осуществления экспрессирующие C34-CCR5/C34-CXCR4 CD4-положительные Т-клетки вводят совместно с одним или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты применяют совместно с терапией аутологичными Т-клетками, трансдуцированными AGT-103, или генной терапией AAV-eCD4-Ig.

30

Редакторы генов

[00227] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с редактором генов, например, нацеленным на ВИЧ редактором генов. В различных вариантах осуществления система редактирования генома может

35

быть выбрана из группы, состоящей из: комплекса CRISPR/Cas9, комплекса на основе цинк-пальцевой нуклеазы, комплекса TALEN, комплекса на основе хоминг-эндонуклеаз и комплекса на основе мегануклеаз. Иллюстративная нацеленная на ВИЧ система CRISPR/Cas9 включает, без ограничения, EBT-101.

5

Терапия CAR-T-клетками

[00228] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты можно вводить совместно с популяцией эффекторных иммунных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR содержит домен, связывающий антиген ВИЧ. Антиген ВИЧ включает оболочечный белок ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными. Примеры CAR-T ВИЧ включают конвертируемый CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, анти-CD4 CART-клеточную терапию, Т-клетки CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN, антитело против CD4 MicAbody + Т-клеточную терапию против MicAbody CAR (iNKG2D CAR, ВИЧ-инфекция), терапию GP-120 CAR-T, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4 CAR и пептида C46.

25

Терапия TCR-T-клетками

[00229] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с популяцией TCR-T-клеток. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды ВИЧ, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток, например ImmTAV.

30

Терапия В-клетками

[00230] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе антитела или антигенсвязывающие фрагменты комбинируют с популяцией В-клеток, генетически модифицированных для экспрессии нейтрализующих антител широкого

35

спектра действия, таких как 3BNC117 (Hartweger et al, J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett *et al.*, *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 May 2019.

[00231] Соединение, описанное в настоящем документе, (например, любое соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V**), может применяться в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами в любом дозированном количестве соединения по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** (например, от 1 мг до 500 мг соединения).

[00232] В одном варианте осуществления предложен набор, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами.

[00233] В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты набора представляют собой анти-ВИЧ агент, выбранный из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы некаталитического сайта (или аллостерического) ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами, самонаводящихся нуклеаз, синтетических нуклеаз, TALEN), из клеточной терапии (такой как химерный антигенный рецептор Т-клетки, CAR-T и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, аутологичная Т-клеточная терапия), соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, иммунных терапий, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, широко нейтрализующих антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов белка матрикса p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ, ингибиторов белка TAT, модуляторов ВИЧ Nef, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9,

ингибиторов неинтегрина 1, захватывающих дендритные ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов комплексов праймирования обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и их комбинаций.

[00234] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты набора выбраны из комбинированных препаратов для лечения 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 проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств, обращающих латентность, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[00235] В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретных вариантах осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. В еще одном конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы и фармакокинетический усилитель. В другом варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и два нуклеозидных или нуклеотидных ингибитора

обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает

5 соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор капсида

10 ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один, два, три или четыре bNAbs ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один, два, три или четыре bNAbs ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте

15 осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один, два, три или четыре bNAbs ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ и нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ.

Терапия длительного действия против ВИЧ

20 **[00236]** Примеры препаратов, которые разрабатываются для схем терапии длительного действия, включают, без ограничений, каботегавир, рилпивирин, любую интегразу LA, VM-1500 LAI, маравирик (LAI), имплантат тенофовир, имплантат ислатравир, доравирин, ралтегравир и долутегравир длительного действия.

Комбинированная терапия ВГВ

[00237] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики инфекции ВГВ, включающий введение человеку терапевтически

30 эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе, в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте осуществления предложен способ лечения

35 инфекции ВГВ, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух,

трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех)
дополнительных терапевтических средств.

[00238] В конкретных вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВГВ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, которые подходят для лечения инфекции ВГВ.

[00239] Соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать или комбинировать в одном или более из химиотерапевтического агента, иммуномодулятора, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, терапевтической вакцины, биспецифического антитела и «антителоподобного терапевтического белка» (такого как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производных Fab), конъюгата антитело — лекарственное средство (ADC), модификаторов генов или редакторов генов (таких как CRISPR Cas9, цинкпальцевые нуклеазы, хоминг-эндонуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии, например агентом CAR-T (Т-клетки с химерным антигенным рецептором) и TCR-T (сконструированный Т-клеточный рецептор) или любой их комбинацией.

[00240] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка Х ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного Х-рецептора, антител ВГВ, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-T-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-

CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот (например, NAP и STOPS), модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

[00241] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

[00242] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира.

Комбинированные лекарственные средства, направленные против ВГВ

[00243] Примеры комбинированных препаратов для лечения ВГВ включают, без ограничений, TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); ABX-203, ламивудин и PEG-IFN-альфа; ABX-203 адефовир и PEG-IFN-альфа; и INO-1800 (INO-9112 и RG7944).

Другие лекарственные средства против ВГВ

[00244] Примеры других лекарственных средств для лечения ВГВ включают, без ограничений, альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, бета-гидроксицитозинового нуклеозиды, AL-034, CCC-0975, эльвудитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловая кислота, HepB-nRNA, cTP-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, 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).

Вакцины против ВГВ

5

[00245] Вакцины против ВГВ включают как терапевтические, так и профилактические вакцины. Примеры профилактических вакцин против ВГВ включают, без ограничений, Vaxelis, гексаксим, Hepelisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактическую вакцину против гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, рекомбинантную вакцину против гепатита В (внутримышечно, Kangtai Biological Products), рекомбинантную вакцину против гепатита В (дрожжи *Hansenula polymorpha*, внутримышечно, Hualan Biological Engineering), рекомбинантную вакцину поверхностного антигена ВГВ, Bimmugen, 10 Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivax HB, GerVax, вакцина DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, 20 Shan5, Shan6, вакцину rhHBsAG, пентавакцину HBI, LBVD, Infanrix HeXa и вакцину DTaP-rHB-Hib.

[00246] Примеры терапевтических вакцин против ВГВ включают, но не ограничиваются ими, комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (внутривенно), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидную вакцину (эпсилон PA-44), Hepatrol- 07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, 25 CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцину im/TriGrid/антиген, вакцину с адъювантом Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), рекомбинантную терапевтическую вакцину на основе VLP (ВГВ-инфекция, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 и Lm ВГВ.

30

Ингибиторы ДНК-полимеразы ВГВ

[00247] Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ включают, без ограничений, адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат 35 (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира

алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, 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.

Иммуномодуляторы

10 **[00248]** Примеры иммуномодуляторов включают, без ограничений, ринтатолимод, имидола гидрохлорид, ингарон, дермавир, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин, гидроксимочевину, микофенолата мофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолата мофетил (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, рибавирин, IL-12, INO-9112, полимер полиэтиленимин (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, AB-506, RO-6871765, AIC-649 и IR-103.

Модуляторы Toll-подобных рецепторов (TLR)

20 **[00249]** В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с агонистом toll-подобного рецептора (TLR), например, агонистом TLR1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7096), TLR2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7097), TLR3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7098), TLR4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7099), TLR5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7100), TLR6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10333), TLR7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51284), TLR8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51311), TLR9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54106) и/или TLR10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81793). Примеры агонистов TLR7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (везатолимод), аналог везатолимоды, LHC-165, TMX-101 (имиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795 и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead

Sciences), и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics). Двойным агонистом TLR7/TLR8, который можно вводить совместно, является NKTR-262, телратолиמוד и BDB-001. Примеры агонистов TLR8, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолиמוד, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052 и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), и US20130251673 (Novira Therapeutics). Примеры агонистов TLR9, которые можно вводить совместно, включают, без ограничения, AST-008, кобитолиמוד, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, литенимоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолиמוד, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефитолиמוד (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, тилсотолиמוד и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают ринтатолиמוד, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, и ND-1.1. Примеры агониста TLR4 включают лиганды рецепторов интерферона-альфа G-100 и GSK-1795091

[00250] Примеры лигандов рецепторов интерферона-альфа включают, без ограничений, интерферон альфа-2b (ИНТРОН А®), ПЭГилированный интерферон альфа-2a (ПЭГАСИС®), ПЭГилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b (ГАПГЕН®), велдону, инфрадур, роферон-А, YPEG-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, альгерон, альфарону, ингарон (интерферон гамма), rSIFN-co (рекомбинантный суперинтерферон), YPEG-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пэгинтерферон альфа-2b (ПЭГ-ИНТРОН®), биоферон, новаферон, инмутаг (инферон), МУЛЬТИФЕРОН®, интерферон альфа-n1 (ГУМОФЕРОН®), интерферон бета-1a (AVONEX®), шаферон, интерферон альфа-2b (Аххо), альфаферон, интерферон

5 альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферон-альфа 2 (СJ), лаферон, ВИПЭГ, БЛАУФЕРОН-
 А, м-В, Intermax Alpha, реальдирон, ланстион, пэгаферон, PDferon-B PDferon-B,
 интерферон альфа-2b (IFN, Laboratories Bioprofarma), альфаинтерферон-2b, кальферон,
 пегнано, феронсур, PegiНер, интерферон альфа-2b (Zydus-Cadila), оптипег А, Realfa 2В,
 релиферон, интерферон альфа-2b (Амега), интерферон альфа-2b (Virchow),
 ропегинтерферон альфа-2b, гHSA-IFN альфа-2а (слитый белок рекомбинантного
 человеческого сывороточного альбумина и интерферона альфа 2а), гHSA-IFN альфа 2b,
 рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2а, 2b), пэгинтерферон альфа-2b
 (Амега), пэгинтерферон альфа-2а, реаферон-ЕС, проквиферон, униферон, урифрон,
 10 интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), антерферон, шанферон,
 лайфферон, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, синоген, Fukangtai, пегстат, гHSA-IFN альфа-
 2b, SFR-9216, и Interapo (Interapa).

Ингибиторы гиалуронидазы

15

[00251] Примеры ингибиторов гиалуронидазы включают, без ограничений, астодример.

Ингибиторы поверхностного антигена гепатита В (HBsAg)

20 **[00252]** Примеры ингибиторов HBsAg включают, без ограничений, HBF-0259, PBHBV-
 001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Са, REP-
 2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 and REP-006 и REP-9AC'.

[00253] Примеры ингибиторов секреции HBsAg включают, без ограничений, bM601.

25 *Ингибиторы ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4*
(CTLA4)

[00254] Примеры ингибиторов ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами
 белка 4 (CTLA4) включают, без ограничений, AGEN-2041, AGEN-1884, ипилимумаб,
 30 белатацепт, PSI-001, PRS-010, Probody mAb, тремелимумаб и JHL-1155.

Ингибиторы циклофилина

[00255] Примеры ингибиторов циклофилина включают, без ограничений, CPI-431-32,
 35 EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 и соединения,

описанные в US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) и US20130344029 (Gilead Sciences).

Ингибиторы проникновения вируса ВГВ

5

[00256] Примеры ингибиторов проникновения вируса ВГВ включают, без ограничений, Myrcludex B.

Антисмысловые олигонуклеотиды

10

[00257] Примеры антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на вирусную мРНК, включают, без ограничений, ISIS-BГВRх, IONIS-BГВRх, IONIS-GSK6-LRх, GSK-3389404 и RG-6004. Также известны антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на факторы хозяина, такие как PD-L1.

15

Короткие интерферирующие РНК (киРНК) и днРНКи

[00258] Примеры миРНК включают, без ограничений, ТКМ-ВГВ (ТКМ-НерВ), ALN-ВГВ, SR-008, НерВ-нРНК и ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

20

[00259] Примеры молекул ДНК-направленной РНК-интерференции (днРНКи) включают, без ограничений, ВВ-НВ-331.

Модуляторы эндонуклеазы

25

[00260] Примеры модуляторов эндонуклеазы включают, без ограничений, PGN-514.

Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы

30

[00261] Примеры ингибиторов рибонуклеотидредуктазы включают, без ограничений, тримидокс.

Ингибиторы антител к Е-антигену ВГВ

35

[00262] Примеры ингибиторов антител к Е-антигену ВГВ (НВеАг) включают, без ограничений, вогонин.

Ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК)

5 [00263] Примеры ингибиторов кзкДНК включают, без ограничений, BSBI-25 и CHR-101.

Агонист фарнезоидного X-рецептора

10 [00264] Примеры агонистов фарнезоидного X-рецептора включают, без ограничений, EYP-001, цилофексор, EDP-305, MET-409, тропифексор, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 и GS-8670.

Антитела к ВГВ

15 [00265] Примеры антител к ВГВ, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, включают, без ограничений, GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, терапию полностью человеческими моноклональными антителами (инфекция вирусом гепатита В, Humabs BioMed) и антитела к HBsAg (малый, средний, большой).

20 [00266] Примеры антител к ВГВ, включая моноклональные антитела и поликлональные антитела, включают, без ограничений, Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гипериммунный гепатит В), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, Igantibe, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулин против гепатита В (внутривенно, pH4, инфекция ВГВ, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088).

25 [00267] Полностью человеческие моноклональные антитела включают, без ограничений, HBC-34.

Антагонисты хемокина CCR2

30 [00268] Примеры антагонистов хемокинов CCR2 включают, без ограничений, пропагерманиум.

Агонисты тимозина

35 [00269] Примеры агонистов тимозина включают, без ограничений, тималфазин, рекомбинантный тимозин альфа 1 (GeneScience).

Цитокины

[00270] Примеры цитокинов включают, без ограничений, интерферон-альфа, интерферон-лямбда, рекомбинантный IL-7, CYT-107, интерлейкин-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24, целмолейкин и цитокины, нацеленные на CD4, CD8 или В-клетки, включая, без ограничений, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15 и IL-21.

Модуляторы нуклеопротеинов

[00271] Модификаторы нуклеопротеинов могут представлять собой ингибиторы капсида ВГВ или белка капсида. Примеры модуляторов нуклеопротеинов включают, без ограничений, GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, морфотиадин мезилат, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 и DVR-23.

[00272] Примеры ингибиторов капсида включают, без ограничений, соединения, описанные в US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162 (Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Indiana University), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira).

[00273] Примеры ингибиторов транскрипта включают, без ограничений, соединения, описанные в WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta), WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche),
5 WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Стимуляторы индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1

10 [00274] Примеры стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1 включают, без ограничений, SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170 и RGT-100.

15 *Стимуляторы NOD2*

[00275] Примеры стимуляторов NOD2 включают, без ограничений, SB-9200.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

20 [00276] Примеры ингибиторов PI3K включают, без ограничений, иделалисиб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлисиб, CDZ-173, CLR-457, пиктилисиб, нератиниб, ригосертиб, ригосертиб натрий, EN-3342, TGR-1202, алпелисиб, дувелисиб, IPI-549, UCB-5857, тазелисиб, XL-765, гедатолисиб, ME-401, VS-5584, копанлисиб, CAI оротат,
25 перифосин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиб, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, пиларалисиб, BAY-1082439, пиквитиниб мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналисиб, воксталисиб и CLR-1401.

30 *Ингибиторы пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1)*

[00277] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; № гена в NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, без ограничений, BLV-0801, эпикадостат,
35 F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе

NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802, BMS-986205 и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Рекомбинантный тимозин альфа-1

5

[00278] Примеры рекомбинантного тимозина альфа-1 включают, без ограничений, NL-004 и пегилированный тимозин альфа-1.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

10

[00279] Примеры ингибиторов BTK включают, без ограничений, ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиниб, ибрутиниб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиниб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 и соединения, описанные в US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

15

Ингибиторы KDM

[00280] Примеры ингибиторов KDM5 включают, без ограничений, соединения, описанные в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quantice), US20140171432, US20140213591 (Quantice), US20160039808 (Quantice), US20140275084 (Quantice) и WO2014164708 (Quantice).

25

[00281] Примеры ингибиторов KDM1 включают, без ограничений, соединения, описанные в US 9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552 и RG-6016.

Агонисты STING

30

[00282] Примеры агонистов STING включают, без ограничений, SB-11285, AdVCA0848, STINGVAX и соединения описанные в WO 2018065360 («Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany»), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US

35

20170044206 (Merck), WO 2014179760 (University of California), WO2018098203 (Janssn), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck) и WO2018060323 (Boehringer).

5 *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI)*

[00283] Примеры NNRTI включают, без ограничений, соединения, описанные в WO2018118826 (Merck), WO2018080903 (Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck) и WO2008005555 (Gilead).

10

Ингибиторы репликации ВГВ

[00284] Примеры ингибиторов репликации вируса гепатита В включают, без ограничений, изотиафлудин, IQP-ВГВ, RM-5038 и Xingantie.

15

Ингибиторы аргиназы

[00285] Примеры ингибиторов аргиназы включают, без ограничений, СВ-1158, С-201 и ресминостат.

20

Генная терапия и клеточная терапия

[00286] Генная терапия и клеточная терапия включают генетическую модификацию для подавления экспрессии гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенную для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; и генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции.

25

30

Редакторы генов

[00287] Примеры систем редактирования генома включают, без ограничений, систему CRISPR/Cas9, систему нуклеаз цинковых пальцев, систему TALEN, систему

35

самонаводящихся эндонуклеаз и систему мегануклеаз; например, удаление кзкДНК посредством целевого расщепления и изменение одного или более вирусных генов вируса гепатита В (ВГВ). Изменение (например, нокаут и/или нокдаун) гена *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* или *SP* относится к (1) уменьшению или устранению экспрессии гена *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* или *SP*, (2) нарушению функции прекорового белка, корового белка, белка *X*, белка длинной поверхности, белка средней поверхности, белка *S* (также известного как антиген HBs и HBsAg), белка полимеразы и/или сплайсированного белка гепатита В (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol и/или HBSP) или (3) уменьшению или устранению внутриклеточного, сывороточного и/или интрапаренхиматозного уровней белков HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol и/или HBSP. Нокдаун одного или более из генов *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* и/или *SP* осуществляют путем нацеливания на ген(ы) внутри кзкДНК ВГВ и/или интегрированной ДНК ВГВ.

Терапия CAR-T-клетками

[00288] Терапия CAR-T-клетками включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), причем CAR содержит домен, связывающий антиген ВГВ. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или НК-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

Терапия TCR-T-клетками

[00289] Терапия TCR-T-клетками включает Т-клетки, экспрессирующие ВГВ-специфические рецепторы Т-клеток. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, полученные из ВГВ, представленные на поверхности инфицированных вирусом клеток (например, пептиды, представленные в HLA/pMHC). В некоторых вариантах осуществления Т-клетки экспрессируют TCR, специфичный к поверхностному антигену ВГВ (HBsAg). Примеры терапии TCR-T, направленной на лечение ВГВ, включают, без ограничений, LTCR-H2-1.

[00290] В другом конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с ингибитором полимеразы ДНК ВГВ, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR,

- ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против ВГВ, антител к ВГВ, включая антитела к ВГВ, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (например, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I-подобного рецептора, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из:
- ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к ВГВ, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кпРНК, агентов для генной терапии на основе мпРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 или модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов корового или капсидного белка ВГВ).
- [00291]** В другом конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы ВГВ и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин ВГВ, антител к ВГВ, включая антитела к ВГВ, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, включая антитела к HBsAg (малый, средний, большой), биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO1 и стимуляторов NOD2.
- [00292]** В другом конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы ВГВ и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из: ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител ВГВ, нацеленных на поверхностный антиген вируса гепатита В, включая анти-HBsAg (малый, средний, большой), кпРНК, мпРНК, скшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов корового или капсидного белка ВГВ).

[00293] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с соединениями, такими как описаны в публикации США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публикации США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), патенте США № 8722054 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0045849 (Janssen), публикации США № 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), публикации США № 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), публикации США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публикации США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публикации США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), патенте США № 8513184 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), публикации США № 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324 (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публикации США №. 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) и US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel),

US9186337B2 (Oryzon Genomics), и других лекарственных средств для лечения ВГВ, а также их комбинаций.

Введение

5

Пути введения

[00294] Соединение формулы **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль (также называемое здесь активным ингредиентом) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути введения включают, без ограничений, пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что подходящий путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению могут вводиться парентерально. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению могут вводиться внутривенно, подкожно или внутримышечно. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению являются перорально биодоступными и могут быть введены перорально.

[00295] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль вводят с помощью шприца, подходящего для введения соединения. В некоторых вариантах осуществления используется одноразовый шприц. В некоторых вариантах осуществления используется многоразовый шприц. В некоторых вариантах осуществления шприц предварительно заполнен соединением формулы **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой солью.

[00296] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль вводят с помощью автоматического медицинского шприца. В некоторых вариантах осуществления используется одноразовый шприц. В некоторых вариантах осуществления используется многоразовый шприц. В некоторых вариантах осуществления шприц предварительно заполнен соединением формулы **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой солью.

Режим дозирования

35

[00297] В некоторых вариантах осуществления соединение, такое как соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение требуемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере приблизительно один раз в день, по меньшей мере приблизительно раз в неделю, по меньшей мере приблизительно раз в месяц, по меньшей мере приблизительно раз в 2 месяца, по меньшей мере приблизительно раз в 3 месяца, по меньшей мере приблизительно раз в 4 месяца, о меньшей мере приблизительно раз в 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно раз в 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят ежедневно или в соответствии с прерывистым графиком. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят ежемесячно. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят каждые два месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят каждые три месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят каждые четыре месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят каждые пять месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят каждые 6 месяцев.

[00298] В некоторых вариантах осуществления соединения, такое как соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту подкожно или внутримышечно по меньшей мере приблизительно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения (например соединения по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль) вводят субъекту подкожно или внутримышечно по меньшей мере приблизительно один раз каждые 2 месяца или по меньшей мере приблизительно раз в 3 месяца, или по меньшей мере приблизительно раз в 4 месяца, или по меньшей мере приблизительно раз в 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль) вводят субъекту подкожно по меньшей мере приблизительно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль) вводят субъекту подкожно по меньшей мере приблизительно один раз в 2 месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль) вводят субъекту подкожно по меньшей мере приблизительно один раз в 3 месяца.

[00299] В некоторых вариантах осуществления дозировка или частота дозирования соединения формулы **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли корректируется в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

[00300] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе (например соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V**), или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в объеме эффективной дозы. Например, размер дозы соединения может составлять от 1 мг до 1000 мг.

- 5 **[00301]** В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли на основе наступления событий.

- [00302]** Используемые в настоящем документе термины «на основе наступления события» и «введение на основе наступления события» относятся к введению соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли (1) до события (например, за 2 часа, 1 день, 2 дня, 5 дней или 7 или более дней до события), которое подвергает человека риску заражения ВИЧ (или иным образом повышает риск заражения ВИЧ); и/или (2) во время события (или более одного повторяющегося события), которое может приводить к контакту субъекта с ВИЧ (или иным образом повышать риск заражения индивидуума ВИЧ-инфекцией); и/или (3) после события (или после последнего события в серии повторяющихся событий), которое может приводить к контакту субъекта с ВИЧ (или иным образом повышать риск заражения индивидуума ВИЧ-инфекцией). В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют перед контактом субъекта с ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют после контакта субъекта с ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют до контакта субъекта с ВИЧ и после контакта субъекта с ВИЧ.
- 10
15
20

[00303] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль вводят до контакта субъекта с ВИЧ.

- 25 **[00304]** Пример режима дозирования на основе наступления события включает введение соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли в пределах от 24 до 2 часов до контакта с ВИЧ (например, первый сексуальный контакт с половым партнером, о котором известно, что он ВИЧ-инфицирован, включая половой акт), с последующим введением соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли каждые 24 часа в течение периода контактирования (например, сексуальный контакт с половым партнером, о котором известно, что он ВИЧ-инфицирован), с последующим введением соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли после последнего контакта (например, сексуальный контакт с половым партнером, о котором известно, что он ВИЧ-
- 30

инфицирован), и одно последнее введение соединения формулы **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли через 24 часа.

[00305] Еще один пример режима дозирования на основе наступления события

включает введение соединения формулы **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически

приемлемой соли в течение 24 часов до контакта с ВИЧ (например сексуальный контакт с половым партнером, о котором известно, что он ВИЧ-инфицирован), затем ежедневное введение в течение периода контактирования (например сексуальная активность с половым партнером, о котором известно, что он ВИЧ-инфицирован, включая последний половой акт), с последующим последним введением приблизительно через 24 часа после последнего контакта (это может быть увеличенная доза, например, двойная доза).

[00306] В некоторых вариантах осуществления, например при введении в форме PrEP, соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемая соль

вводится ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, например при введении в форме PrEP на основе наступления события, соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V**

или его фармацевтически приемлемую соль вводят за от 1 часа до 10 дней, от 1 часа до 7 дней, от 1 часа до 5 дней, от 1 до 72 часов, от 1 до 48 часов, от 1 до 24 часов или за 1–12 часов до события, которое может увеличить риск заражения ВИЧ (например, до полового акта или другого контакта с вирусом ВИЧ). В некоторых вариантах осуществления

соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль

вводят в течение 10 дней, 7 дней, 5 дней, 72 часов, 60 часов, 48 часов, 24 часов, 12 часов, 9 часов, 6 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов или за 1 час до события, которое может повысить индивидуальный риск заражения ВИЧ (например перед половым актом или другим контактом с вирусом ВИЧ). В некоторых вариантах осуществления, когда

соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль

вводят перед событием (например, вводят до события), которое может увеличить индивидуальный риск заражения ВИЧ, его вводят ежедневно перед событием (например, сексуальным контактом). В некоторых вариантах осуществления, когда соединение по

формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль вводят до

события, которое может увеличить индивидуальный риск заражения ВИЧ, его вводят от одного до трех раз до события.

[00307] В некоторых вариантах осуществления, например, при введении в рамках

режима PrEP на основе наступления события, соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль вводят во время контакта с ВИЧ. В

некоторых вариантах осуществления соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** вводят

перед контактом, соединение по формуле **I, II, III, IV** или **V** или его фармацевтически

приемлемую соль вводят ежедневно (например, в виде однократной дозы) во время контакта с ВИЧ (например во время полового акта с партнером, о котором известно, что он ВИЧ-инфицирован). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно (например, в течение 1–7 дней) после последнего контакта с ВИЧ (например после периода сексуального контакта с половым партнером, о котором известно, что он ВИЧ-инфицирован). В некоторых вариантах осуществления введение продолжают в течение 1 или 2 дней после последнего контакта с ВИЧ.

[00308] Дополнительные примеры режимов дозирования PrEP и/или PEP можно найти, например, в резюме клинического испытания под названием «On Demand Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection in Men Who Have Sex With Men» (Clinical Trial # NCT01473472); резюме клинического исследования под названием «Prevention of ВИЧ in Île-de-France» (Clinical Trials # NCT03113123), и в Molina, *et al. N. Engl. J. Med.* 2015, 353:2237-2246, описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00309] В некоторых вариантах осуществления способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с защищенным половым актом. В некоторых вариантах осуществления способы снижения риска заражения ВИЧ (например ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение индивидууму с риском заражения ВИЧ. Примеры лиц с высоким риском заражения ВИЧ включают, помимо прочего, лиц, подверженных риску передачи ВИЧ половым путем.

[00310] В некоторых вариантах осуществления снижение риска заражения ВИЧ составляет по меньшей мере около 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления снижение риска заражения ВИЧ составляет по меньшей мере около 75%. В некоторых вариантах осуществления снижение риска заражения ВИЧ составляет приблизительно 80%, приблизительно 85% или приблизительно 90%.

Состав

[00311] Составы, подходящие для парентерального введения, включают, без ограничений, 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. В некоторых вариантах осуществления суспензия представляет собой микросуспензию. В некоторых вариантах осуществления суспензия представляет собой наносуспензию.

[00312] В некоторых вариантах осуществления составы, подходящие для парентерального введения (например, внутримышечного (ВМ) и подкожного (ПК) введения), будут включать один или несколько вспомогательных веществ. Эксципиенты должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и физиологически безвредны для реципиента. Примеры подходящих эксципиентов хорошо известны специалистам в области парентеральных составов и указаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), издание 6, 2009.

[00313] В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент (*например*, соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V**) присутствует в виде свободной кислоты.

[00314] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, представляет собой парентеральный состав. В некоторых вариантах осуществления состав вводят субъекту подкожно. В некоторых вариантах осуществления состав вводят субъекту внутримышечно.

[00315] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от предполагаемого субъекта лечения и особого способа введения. Например, в некоторых вариантах осуществления состав для перорального введения человеку может содержать приблизительно от 1 мг до 1000 мг активного вещества, приготовленного с подходящим количеством вещества-носителя (например неактивного ингредиента или эксципиента). В некоторых вариантах осуществления вещество-носитель варьируется от приблизительно 5% до 95% от общей массы композиции (масса:масса или м:м).

[00316] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции настоящих вариантов осуществления могут включать другие агенты, распространенные в данной области, относящиеся к типу рассматриваемой композиции, например те, которые подходят для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

Наборы и промышленные изделия

[00317] Наборы, которые содержат соединение по настоящему изобретению, или его энантиомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую любое из вышеперечисленного, также включены в настоящее изобретение. В одном варианте осуществления набор дополнительно включает инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединение изобретения или фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и этикетку и/или инструкции по применению соединений при лечении по показаниям, например, заболевания или состояния, описанные в настоящем документе. В одном варианте осуществления наборов, содержащих соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, или от одного до трех, или от одного до четырех), предусмотрены дополнительные терапевтические агенты.

[00318] В настоящем документе также обеспечены изделия, которые включают соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог в приемлемом контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц, имплантат или пакет для внутривенного вливания.

[00319] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор может включать одно, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента, как описано выше. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например по применению для ингибирования интегразы ВИЧ, например для применения при лечении ВИЧ-инфекции или СПИДа, или в качестве исследовательского инструмента. Инструкции по применению, как правило, представляют собой печатные инструкции, хотя электронные носители данных (например магнитные или оптические диски), содержащие инструкции, также приемлемы.

[00320] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтическому набору, включающему один или несколько контейнеров, содержащих соединение по формуле **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемую соль. При необходимости, может предоставляться связанное с таким контейнером(-ами) уведомление в форме, предписанной правительственным агентством,

регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает утверждение агентством производства, применения или продажи для введения человеку. Каждый компонент (при наличии более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть

- 5 объединены в один контейнер, если позволяют перекрестная реактивность и срок годности. Наборы могут представлять собой стандартные формы дозировки, упаковки для оптовой продажи (например, многодозовые упаковки) или субъединичные дозы. Наборы могут также включать несколько стандартных доз соединений и инструкции по применению и быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и
- 10 использования в аптеках (например больничных аптеках и аптеках, изготавливающих препараты по рецепту).

[00321] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, представлены промышленные изделия, содержащие стандартную дозу соединения формулы **I**, **II**, **III**, **IV** или **V** или его фармацевтически приемлемой соли, в подходящей

15 упаковке для применения в способах, описанных в настоящем документе. Подходящая упаковка известна в данной области науки и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п. Промышленное изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или запечатано.

20 Сокращения

ACN	ацетонитрил
Алдритиол-2 или Aldrithiol™-2	2,2'-дипиридилдисульфид
водн.	водный
BLQ	ниже предела количественного определения
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
CC50	цитотоксическая концентрация 50%
д	дублет
DCM	дихлорметан
дд	двойной дублет
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DP	дифосфат

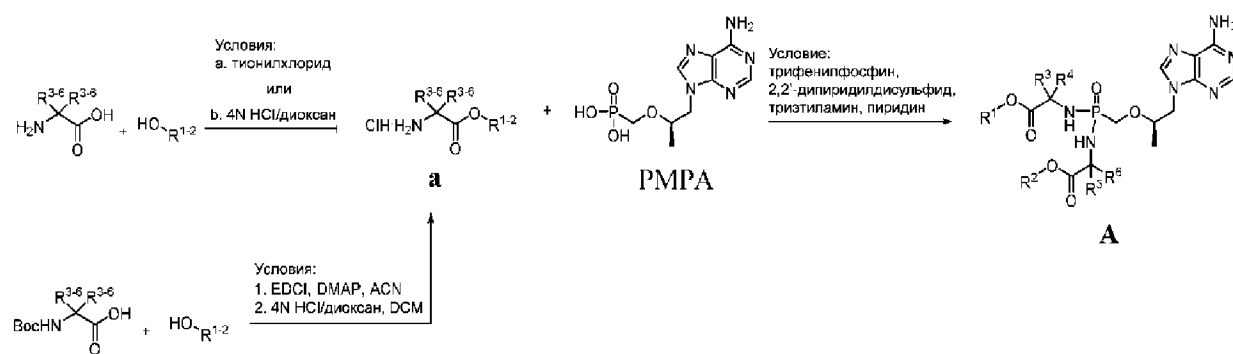
дт	дублет триплетов
EC50	полумаксимальная эффективная концентрация
EDCI	1-этил-3-(3- диметиламинопропил)карбодиимид или <i>N</i> -(3- диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
ELSD	испарительный детектор светорассеяния
EtOAc	Этилацетат
FBS	эмбриональная бычья сыворотка
GTD	генотип D
ч	час(-ы)
ВГВ	вирус гепатита В
Hex	гексан(-ы)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	герц
Дж	константа взаимодействия
ЖХМС	жидкостная хроматография—масс- спектрометрия
М	молярный
м	Мультиплет
MeOH	метанол
мг	миллиграмм(-ы)
МГц	мегагерц
мин	минута(-ы)
мл	миллилитр(-ы)
мм	миллиметр(-ы)
ммоль	миллимоль(-и)
MT-4 или MT4	металлотионеин 4 Т-клеточной линии человека
N	нормальный
NAP	полимер нуклеиновой кислоты
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
п	пентет

МКПК	мононуклеарная клетка периферической крови
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
PEG	полиэтиленгликоль
PHH	первичные гепатоциты человека
PMPA	(R)-(((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфоновая кислота или (R)-9-(2-фосфонометоксипропил)аденин или тенофовир
преп.	препаративный
пуг	пиридин
к	квартет
RPMI	Roswell Park Memorial Institute (питательная среда)
к. т.	комнатная температура
с	синглет
STOPST [™]	ингибирующие транспорт S-антигена олигонуклеотидные полимеры
т	триплет
td	триплет дублетов
TEA	триэтиламин
TFV	тенофовир
TFV-DP	тенофовира дифосфат
μ	микрон
TP	трифосфат
мкМ	микромолярный
ZCCHC	белок «цинковый палец» типа CCHC

[00322] Следующие примеры приведены в иллюстративных целях, а не для ограничения.

ПРИМЕРЫ

5 Общая схема А



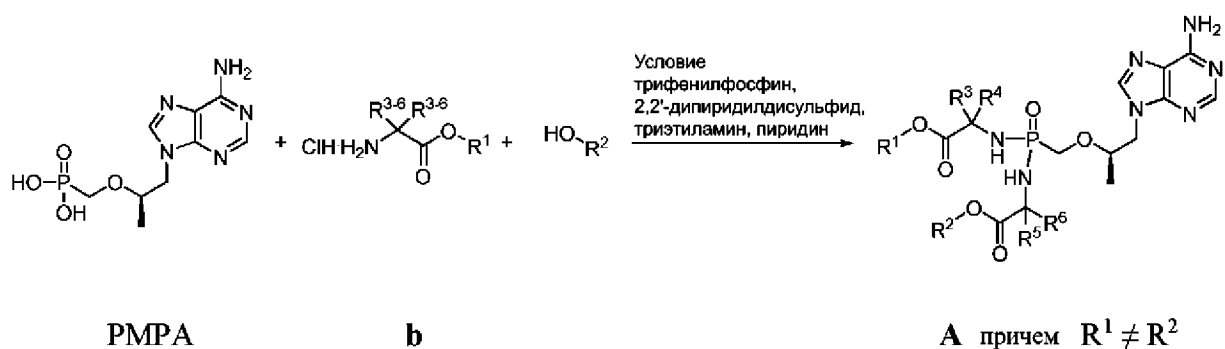
[00323] Соединения формулы **A** можно получить в двух- или трехстадийной

последовательности из геминально дизамещенных аминокислот в соответствии с общей
5 схемой А. Аминокислоты можно превратить в промежуточные аминоэферы формулы **a**
посредством реакции со спиртами в присутствии тионилхлорида или 4N HCl в диоксане.

В качестве альтернативы, защищенные аминокислоты могут быть этерифицированы
спиртами в присутствии EDCI, DMAP и ACN. Полученные N-защищенные аминоэферы
могут быть удалены путем обработки 4N HCl в диоксане и DCM для получения

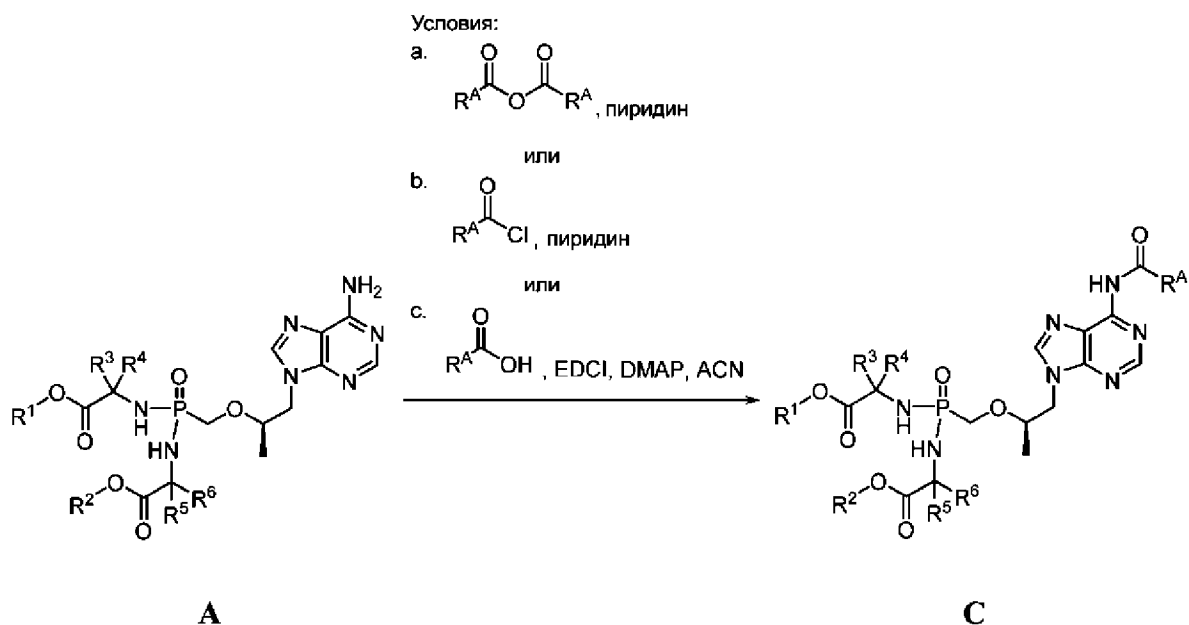
10 промежуточных аминоэфиров формулы **a**. Промежуточные соединения формулы **a** можно
сочетать с (R)-(((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфоновой
кислотой (PMPA) с использованием трифенилфосфина, 2,2'-дипиридилдисульфида,
триэтиламина и пиридина для получения соединений формулы **A**.

Общая схема В



[00324] Соединения формулы **A**, в которых R^1 и R^2 отличаются, могут быть получены в
одну стадию из PMPA, промежуточных соединений формулы **b** и спиртов, отличных от
используемых для получения формулы **b** ($R^1 \neq R^2$), в соответствии с Общей схемой В. Это
20 можно сделать путем объединения PMPA, промежуточных соединений формулы **b** и
спирта с трифенилфосфином, 2,2'-дипиридилдисульфидом, триэтиламином и пиридином
для получения соединений формулы **A**, в которых R^1 и R^2 отличаются.

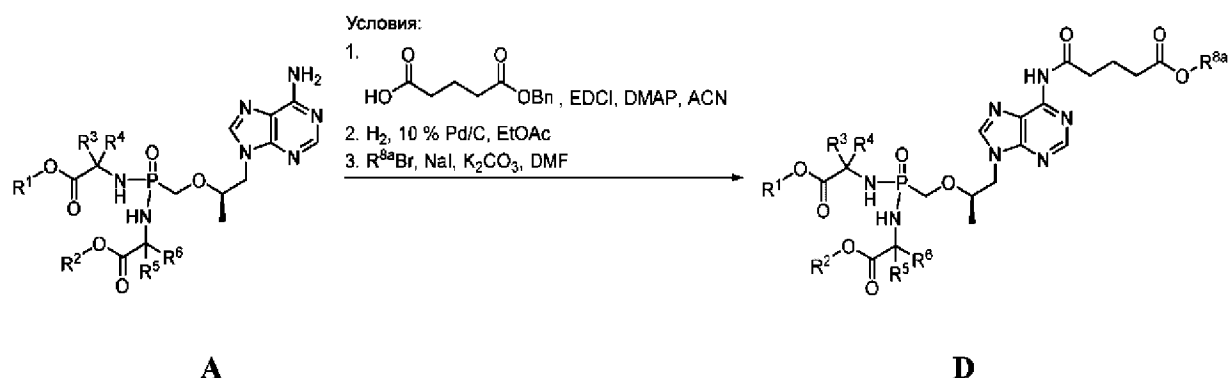
Общая схема С



[00325] Соединения формулы **C** могут быть получены в одну стадию из соединений

формулы **A** в соответствии с Общей схемой С. Соединения формулы **A** можно смешивать
 с ангидридами и пиридином для получения соединений формулы **C**. В качестве
 альтернативы соединения формулы **A** можно смешать с хлорангидридами и пиридином
 для получения соединений формулы **C**. В качестве альтернативы соединения формулы **A**
 можно смешать с карбоновыми кислотами, EDCI, DMAP и ACN для получения
 соединения формулы **C**. R^A определяется R^8 , когда L^1 представляет собой $-C(O)-$.

Общая схема D



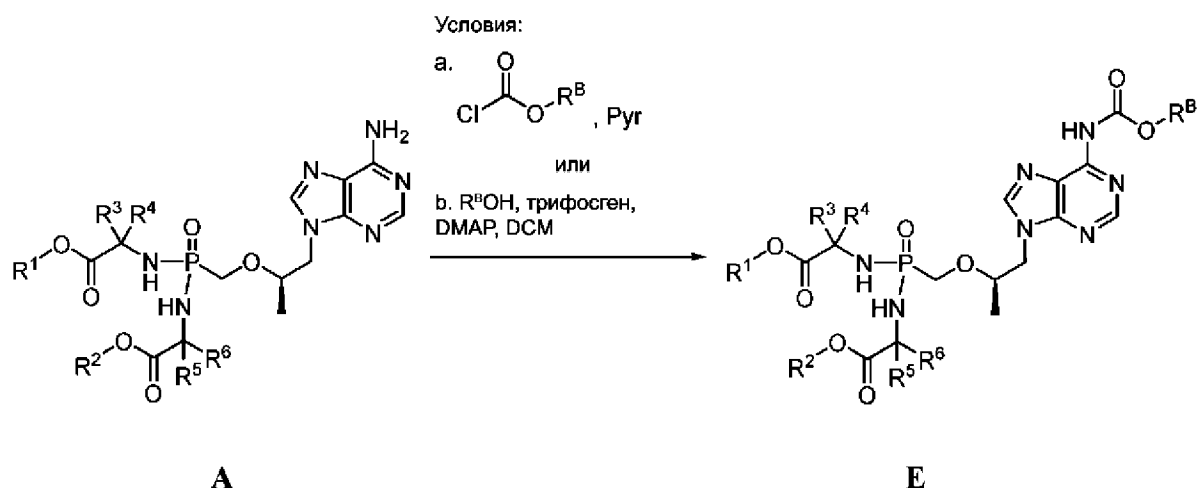
[00326] Соединения формулы **D** могут быть получены в три стадии из соединений

формулы **A** в соответствии с Общей схемой D (в дополнение к получению в одну стадию
 в соответствии с общей схемой С с соответствующим R^A). Соединения формулы **A** можно

смешивать с монобензиловым эфиром дикарбоновой кислоты, EDCI, DMAP и ACN.

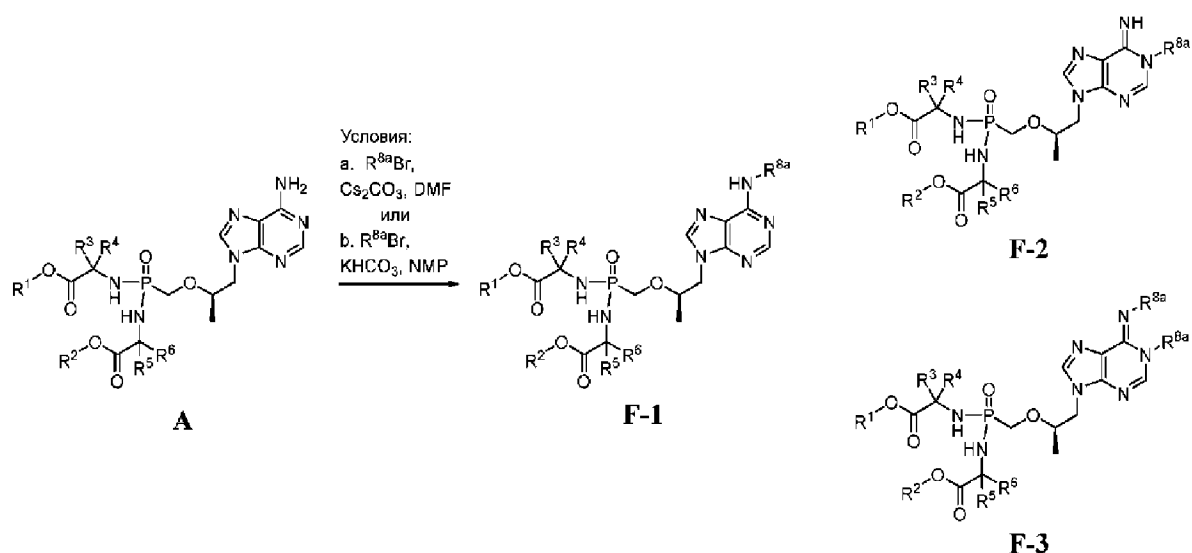
Бензильную защитную группу полученного продукта можно удалить путем смешивания с 10% Pd/C и EtOAc в атмосфере H₂. Карбоновая кислота полученного продукта может быть алкилирована путем смешивания с алкилгалогенидом, как определено R^{8a}, йодидом натрия, карбонатом калия и DMF для получения соединений формулы **D**.

Общая схема E



[00327] Соединения формулы **E** можно получить в одну стадию из соединений формулы **A** в соответствии с Общей схемой E. Соединения формулы **A** можно смешать с хлорформиатами и пиридином для получения соединений формулы **E**. В качестве альтернативы, соединения формулы **A** можно смешивать со спиртами, трифосгеном, DMAP и DCM для получения соединений формулы **E**. R^B R⁸, причем L¹ представляет собой -C(O)O-.

Общая схема F



[00328] Соединения формул **F-1**, **F-2** и **F-3** можно получить в одну стадию из соединений формулы **A** в соответствии с общей схемой F. Соединения формулы **A** можно смешивать с алкилгалогенидами, как определено R^{8a} , карбонатом цезия и DMF для получения соединений формул **F-1**, **F-2** и **F-3**. В качестве альтернативы, соединения формулы **A** можно смешать с алкилгалогенидами, как определено R^{8a} , бикарбонатом калия и NMP для получения соединений формул **F-1**, **F-2** и **F-3**.

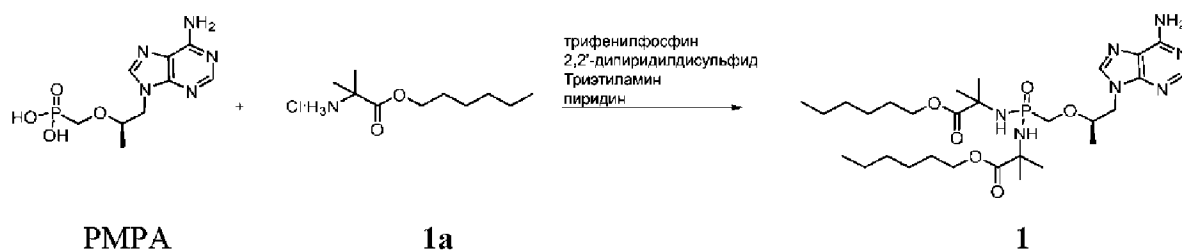
Пример 1. Дигексил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (1)



Синтез гидрохлорида гексил-2-амино-2-метилпропаноата (**1a**)

[00329] К суспензии 2-амино-2-метилпропановой кислоты (5 г, 48,5 ммоль) в 1-гексаноле (49,5 г, 485 ммоль) добавляли тионилхлорид (7,07 мл, 97 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаянной пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водный слой промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл × 2), и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали

для получения промежуточного соединения **1a**. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,27 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,77–1,67 (м, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,46–1,33 (м, 6H), 0,99–0,89 (м, 3H).



- 5 **[00330]** (R)-(((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфоновая кислота (РМРА) (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **1a** (234 мг, 1,04 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) объединяли в пиридине (2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь
- 10 охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл $\times$ 2), водой (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. После удаления осушителя полученный раствор концентрировали и наносили на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали с помощью 15% MeOH в DCM (50 мл). Раствор,
- 15 содержащий продукт, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100 $\times$ 30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**1**). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 4,33–4,14 (м, 4H), 4,11–3,91 (м, 5H), 3,63–3,48 (м, 2H), 1,61–1,51 (м, 4H), 1,40 1,46–1,35 (м, 12H), 1,33–1,19
- 20 (м, 12H), 1,06 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,84 (тд, J = 6,9, 2,1 Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ 18,41 (т, J = 10,2 Гц). ЖХМС: МС m/z = 626,36 [M+1], t_R = 1,78 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 $\times$ 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100%
- 25 ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин ВЭЖХ: t_R = 3,35 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 $\times$ 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

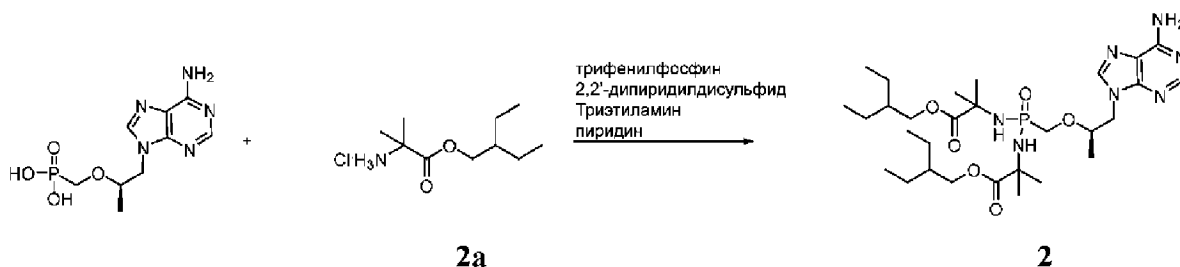
Пример 2. Бис(2-этилбутил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил)) (R)-бис(2-метилпропаноат) (2)



Синтез гидрохлорида 2-этилбутил 2-амино-2-метилпропаноат (**2a**)

[00331] К суспензии 2-амино-2-метилпропановой кислоты (20 г, 194 ммоль) в 2-

- 5 этилбутан-1-оле (85,3 г, 835 ммоль) добавляли тионилхлорид (28,3 мл, 388 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаянной пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой
- 10 (100 мл). Водный слой промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл × 2), и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **2a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (с, 3H), 4,08 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 1,49 (с, 7H), 1,33 (п, J = 7,3 Гц, 4H), 0,86 (т, J = 7,5 Гц, 6H).



[00332] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **2a** (195 мг, 0,87 ммоль)

- и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) и нагревали до 70 °С в течение 5 минут в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (307 мг, 1,39 ммоль) в пиридине (1 мл).
- 20 Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл)
- 25 элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонок Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**2**). ¹H ЯМР (400 МГц,

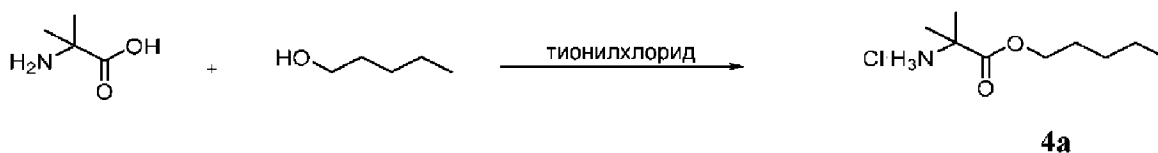
DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,31–4,12 (м, 4H), 4,05–3,89 (м, 5H), 3,66–3,47 (м, 2H)), 1,54–1,22 (м, 22H), 1,06 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,83 (тд, *J* = 7,4, 3,3 Гц, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,43 (т, *J* = 10,2 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 626,38 [M+1], *t*_R = 1,74 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин ВЭЖХ: *t*_R = 3,31 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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 3. Дибензил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (3)



Синтез гидрохлорида бензил 2-амино-2-метилпропаноата (3a)

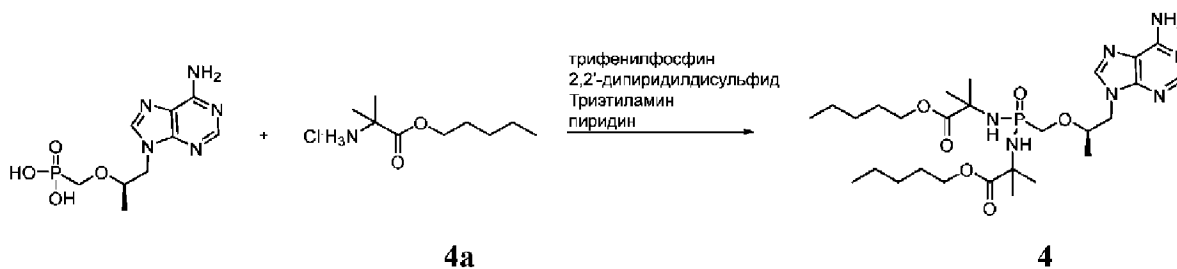
[00333] К суспензии 2-амино-2-метилпропановой кислоты (2 г, 19,4 ммоль) в бензиловом спирте (10,4 г, 97,0 ммоль) добавляли тионилхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаиваемой пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водный слой промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл × 2), и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **3a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (с, 3H), 7,46–7,33 (м, 5H), 5,26 (с, 2H), 1,49 (с, 6H).



Синтез гидрохлорида пентил 2-амино-2-метилпропаноата (4a)

5 пентаноле (8,55 г, 97,0 ммоль) добавляли тионилхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаянной пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водный слой

10 промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл × 2), и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **4a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (с, 3H), 4,17 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,68–1,57 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,36–1,28 (м, 4H), 0,92–0,86 (м, 3H).



[00336] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **4a** (219 мг, 1,04 ммоль) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) и нагревали до 70 °С в течение 5 минут в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (307 мг, 1,39 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**4**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 4,32–4,11 (м, 4H), 4,09–3,90 (м, 5H),

3,63–3,47 (м, 2H), 1,56 (к, $J = 6,7$ Гц, 4H), 1,45–1,35 (м, 12H), 1,27 (п, $J = 3,6$ Гц, 8H), 1,06 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,90–0,79 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 18,43 (т, $J = 10,1$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 598,25$ $[\text{M}+1]$, $t_R = 1,61$ мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, $50 \times 4,6$ мм;

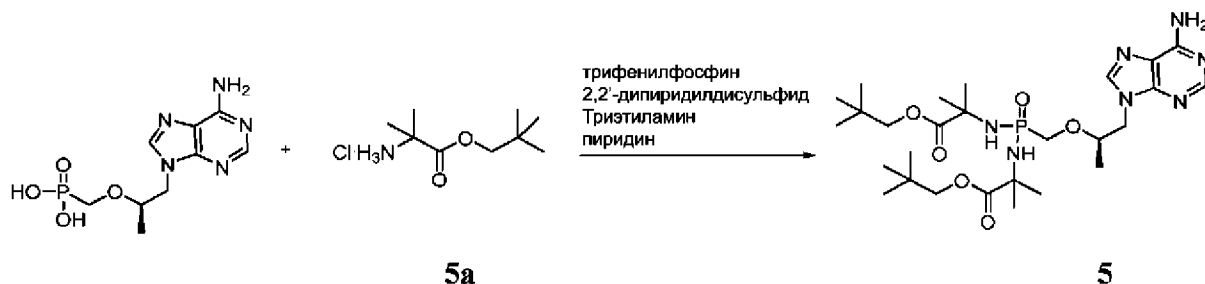
- 5 растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,11$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ 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 5. Дибензил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (5)



15 Синтез гидрохлорида неопентила-2-амино-2-метилпропаноата (5a)

- [00337]** К суспензии 2-амино-2-метилпропановой кислоты (2 г, 19,4 ммоль) в 2,2-диметилпропан-1-оле (8,55 г, 97,0 ммоль) добавляли тионилхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаянной пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водный слой промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл $\times$ 2), и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (х 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **5a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 1,51 (с, 6H), 0,94 (с, 9H).



[00338] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **5a** (219 мг, 1,04 ммоль) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) и нагревали до 70 °С в течение 5 минут в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (307 мг, 1,39 ммоль) в пиридине (1 мл).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические
- 10 слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ (колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**5**), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,30–3,67 (м, 9H), 3,63–3,50 (м, 2H), 1,48–1,39 (м, 12H), 1,05 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,89 (д, *J* = 5,1 Гц, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ
- 15 18,52–18,37 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 589,12 [M+1], *t*_R = 1,57 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин.
- 20 ВЭЖХ: *t*_R = 3,06 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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.

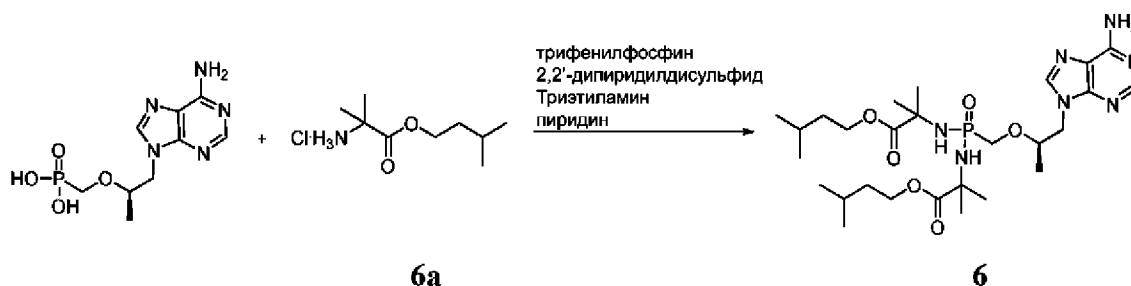
Пример 6. Дисопентил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (6**)**



Синтез гидрохлорида изопентил 2-амино-2-метилпропаноата (6a**)**

- [00339]** К суспензии 2-амино-2-метилпропановой кислоты (2 г, 19,4 ммоль) в 3-метилбутан-1-оле (8,55 г, 97,0 ммоль) добавляли тионилхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаянной пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и
- 30

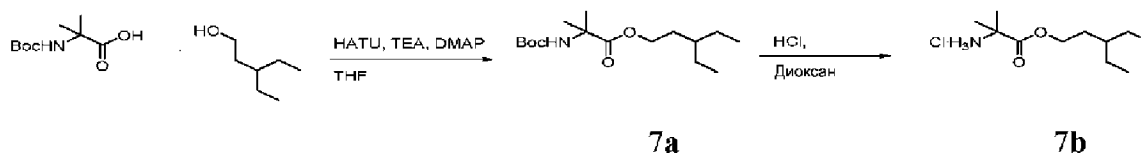
перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водный слой промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл × 2) и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (х 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **6a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,71–8,54 (м, 3H), 4,20 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,75–1,62 (м, 1H), 1,52 (к, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,48 (с, 6H), 0,90 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).



- [00340]** РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **6a** (219 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и развели 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**6**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32–3,91 (м, 9H), 3,63–3,50 (м, 2H), 1,70–1,58 (м, 2H), 1,51–1,34 (м, 16H), 1,07 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 0,89–0,84 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,60–18,39 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 598,10 [M+1], *t*_R = 1,60 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,14 мин; система ВЭЖХ:

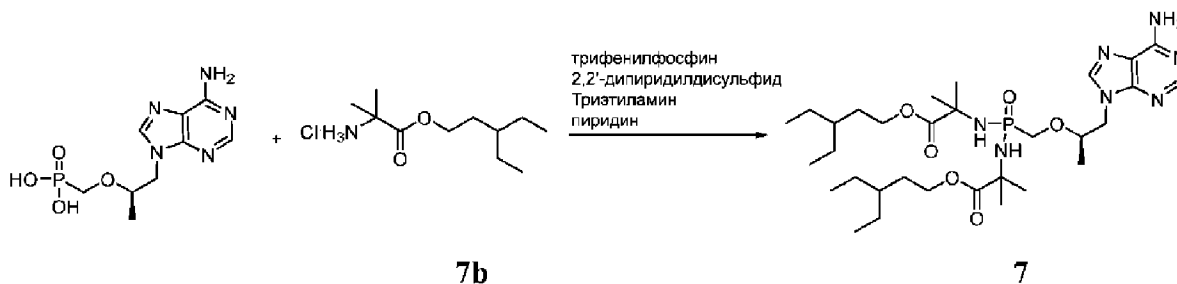
серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин 2–98% ACN, 5,0–6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

Пример 7. Бис(3-этилпентил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (7)



Синтез гидрохлорида 3-этилпентил 2-амино-2-метилпропаноат (7b)

[00341] К раствору 2-амино-2-метилпропановой кислоты (2 г, 9,84 ммоль), 3-этилпентан-1-ола (1,37 г, 11,8 ммоль) и HATU (2,34 г, 9,84 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TEA (5,37 мл, 39,4 ммоль), а затем DMAP (60 мг, 0,49 ммоль). Через 3 часа реакционную смесь разводили DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Промежуточное соединение 7a очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc в Hex). Промежуточное соединение 7a растворяли в 4N HCl в диоксане (48,5 мл, 194 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь концентрировали. Остаток переносили в воду (20 мл) и концентрировали (этот процесс повторяли дважды). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения 7b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (с, 3H), 4,20 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,61–1,54 (м, 2H), 1,48 (с, 5H), 1,35–1,26 (м, 6H), 0,87–0,81 (м, 6H).



[00342] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение 7b (335 мг, 1,41 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор

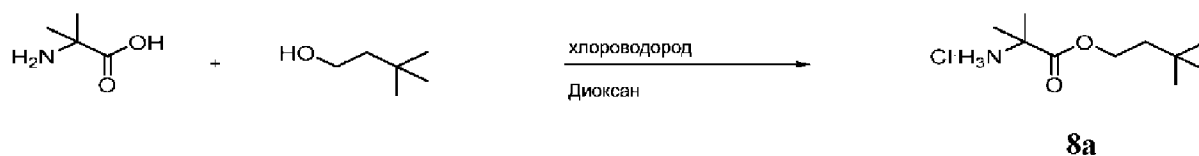
трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc.

Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

- 5 (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке
- 10 соединения (7). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32–3,90 (м, 9H), 3,63–3,48 (м, 2H), 1,55–1,48 (м, 4H), 1,46–1,35 (м, 12H), 1,29–1,22 (м, 10H), 1,06 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,83–0,77 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,44 (т, *J* = 9,6 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 654,17 [M+1], *t*_R = 1,92 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6
- 15 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,50 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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.
- 20

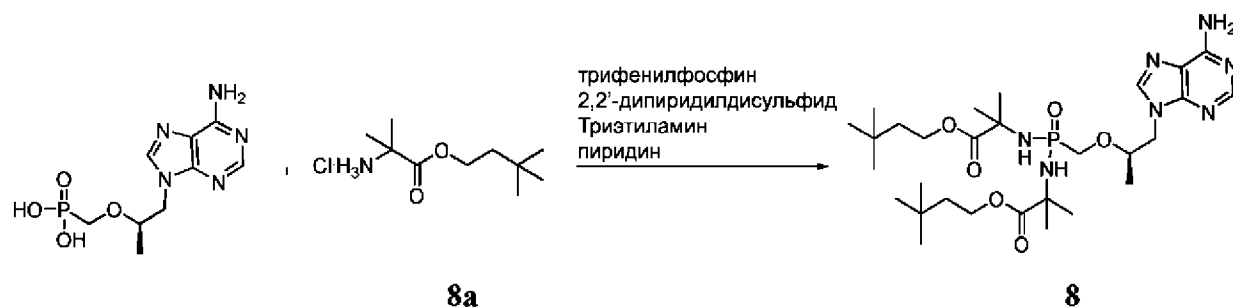
Пример 8. Бис(3,3-диметилбутил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (8)



25 **Синтез гидрохлорида 3,3-диметилбутил 2-амино-2-метилпропаноата (8a)**

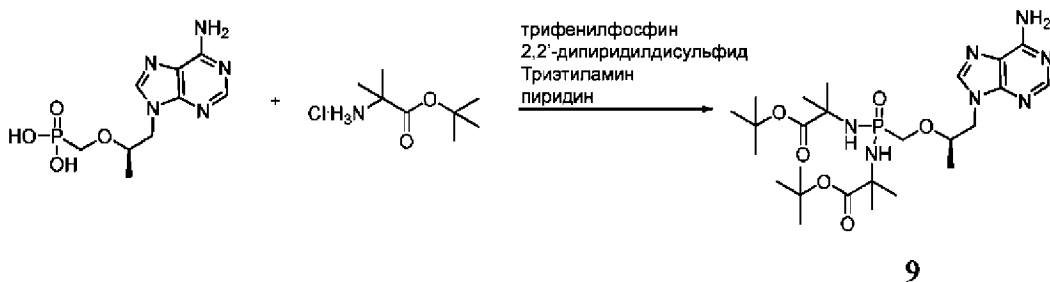
- [00343]** 2-амино-2-метилпропановую кислоту (2 г, 19,4 ммоль) и 3,3-диметилбутан-1-ол (9,91 г, 97,0 ммоль) растворяли в 4N HCl в диоксане (19,4 мл, 77,6 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток
- 30 растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **8a**. ¹H ЯМР (400 МГц,

DMSO-*d*₆) δ 8,47 (с, 3H), 4,23 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,56 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,46 (с, 6H), 0,93 (с, 9H).



- 5 **[00344]** РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **8a** (315 мг, 1,41 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор
- 10 трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM
- 15 (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**8**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32–3,90 (м, 9H), 3,65–3,48 (м, 2H), 1,49 (к, *J* = 7,2 Гц, 4H), 1,45–1,34 (м, 12H), 1,06 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,89 (д, *J* = 3,7 Гц, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,47 (т, *J* = 9,6 Гц).
- 20 ЖХМС: МС *m/z* = 626,21 [M+1], *t*_R = 1,73 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–
- 25 3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,25 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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 9. Ди-*трет*-бутил 2,2'-((((1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (9)



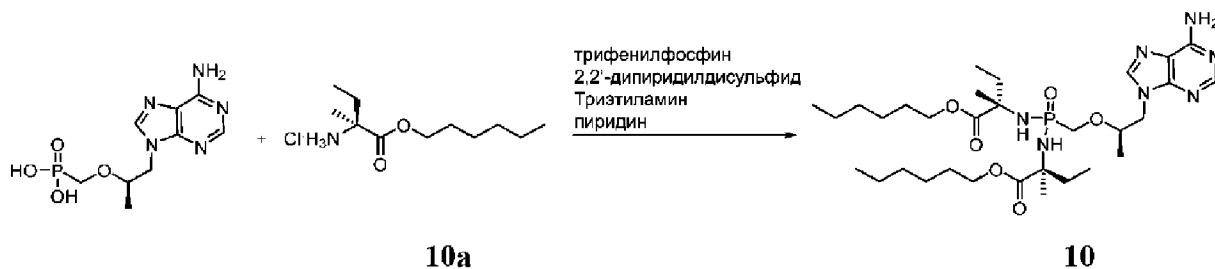
- 5 **[00345]** РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и гидрохлорид *трет*-бутил-2-амино-2-метилпропаноата (204 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-
- 10 дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и
- 15 отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**9**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,29 (дд, *J* = 14,3, 3,8 Гц, 1H), 4,18 (дд, *J* = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,02 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,98–3,92 (м, 1H), 1,45–1,30 (м, 30H), 1,07 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,60–18,39 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 570,27 [M+1], *t_R* = 1,46 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты;
- 25 градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: *t_R* = 2,86 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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 10. Дигексил-2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(2S, 2'S)-бис(2-метилбутаноат) (10)



5 **Синтез гидрохлорида гексил (2S)-2-амино-2-метилбутаноата (10a)**

[00346] (2S)-2-амино-2-метилбутановую кислоту (1 г, 8,6 ммоль) и 1-гексанол (4,36 г, 42,7 ммоль) растворяли в 4N HCl, в диоксане (5,58 мл, 22,3 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **10a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,02 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,64–1,43 (м, 4H), 1,35–1,24 (м, 6H), 1,17 (с, 3H), 0,90–0,84 (м, 3H), 0,78 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).



15

[00347] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **10a** (248 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–

20

25

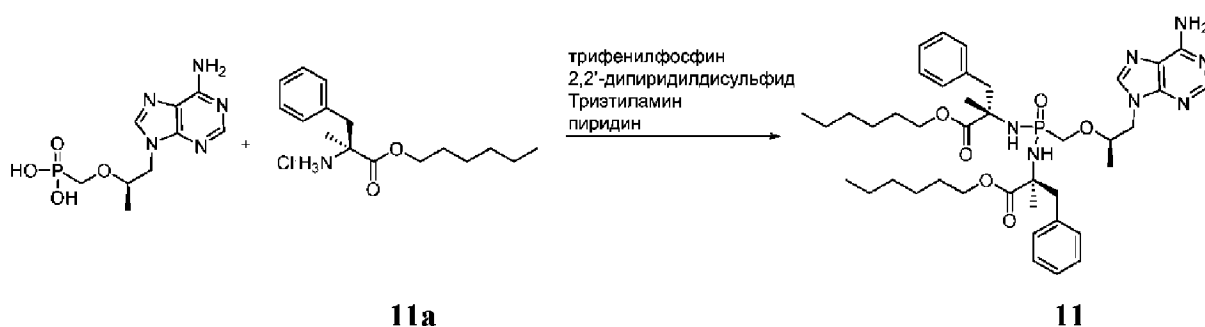
100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**10**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,33 (дд, $J = 14,5, 3,3$ Гц, 1H), 4,23–4,06 (м, 5H), 3,98–3,92 (м, 1H), 3,73–3,43 (м, 4H), 1,90–1,60 (м, 8H), 1,57 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,39–1,28 (м, 12H), 1,19 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,95–0,87 (м, 6H), 0,83 (т, $J = 7,4$ Гц, 30H), 0,78 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_3) δ 17,48 (т, $J = 9,8$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 654,4$ [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. ВЭЖХ: $t_R = 3,55$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 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 11. Дигексил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандирил))(R)-бис(2-метил-3-пропаноат) (11**)**



Синтез гидрохлорида гексил (2S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропаноата (**11a**)

[00348] (2S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропаноатовую кислоту (1 г, 5,6 ммоль) и 1-гексанол (2,85 г, 27,9 ммоль) растворяли в 4N HCl, в диоксане (5,58 мл, 22,3 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **11a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,29–7,19 (м, 3H), 7,16–7,10 (м, 2H), 4,04–3,93 (м, 2H), 2,89 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 2,76 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,59–1,50 (м, 2H), 1,31–1,24 (м, 6H), 1,22 (с, 3H), 0,90–0,83 (м, 3H).

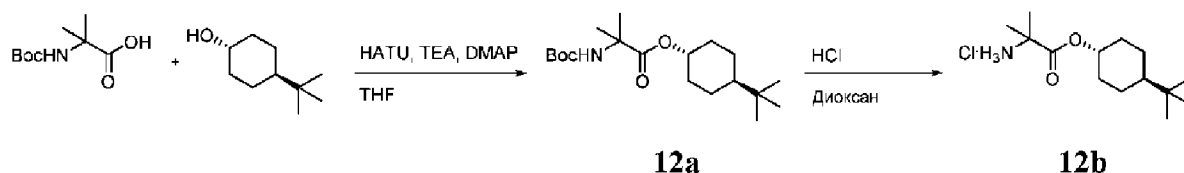


[00349] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **11a** (275 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc.

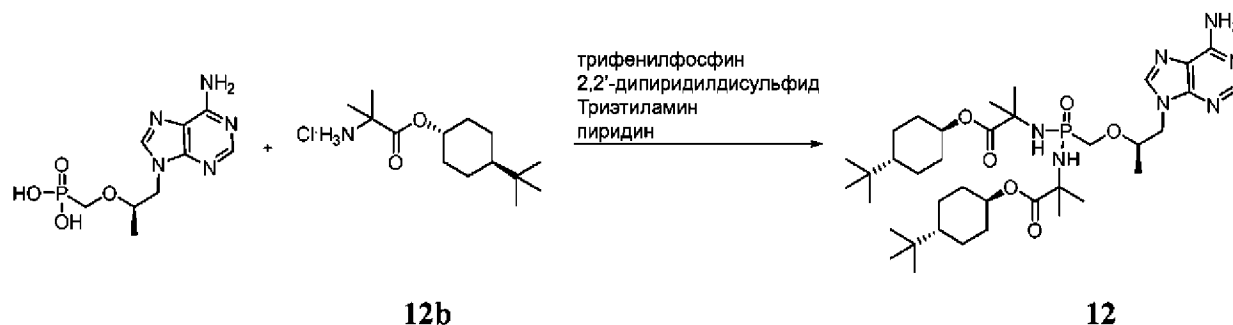
Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**11**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,30–7,08 (м, 12H), 4,27–3,82 (м, 9H), 3,61 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 3,11–2,87 (м, 4H), 1,55–1,39 (м, 10H), 1,27–1,14 (м, 12H), 0,97 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 0,86–0,78 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,45–18,23 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 778,4 [M+1], *t*_R = 1,27 мин; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм × 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. ВЭЖХ: *t*_R = 3,86 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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 12. Бис(транс-4-(трет-бутил)циклогексил) 2,2'-((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (12)



Синтез гидрохлорида *транс*-4-(*трет*-бутил) циклогексил 2-амино-2-метилпропаноата (**12b**)

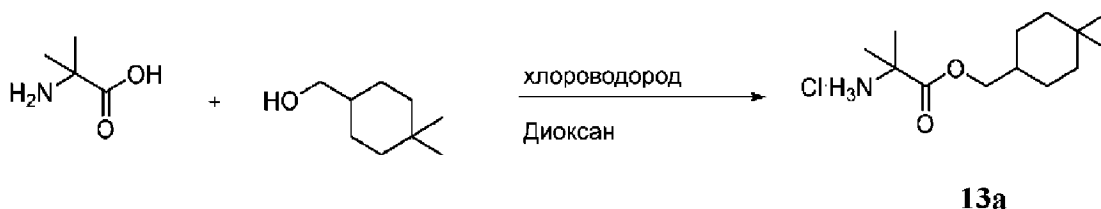
- 5 **[00350]** К раствору 2-амино-2-метилпропановой кислоты (2 г, 9,84 ммоль), *транс*-4-(трет-бутил)циклогексан-1-ола (1,69 г, 10,8 ммоль) и HATU (2,34 г, 9,84 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TEA (5,37 мл, 39,4 ммоль), а затем DMAP (60 мг, 0,49 ммоль). Через 3 часа реакционную смесь разводили DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органические
- 10 слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Промежуточное соединение **12a** очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc в Hex).
- Промежуточное соединение **12a** растворяли в 4N HCl в диоксане (48,5 мл, 194 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения
- 15 промежуточного соединения **12a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (с, 3H), 4,71–4,59 (м, 1H), 2,02–1,93 (м, 2H), 1,81–1,75 (м, 2H), 1,41–1,27 (м, 2H), 1,19–0,95 (м, 3H), 0,85 (с, 9H).



- 20 **[00351]** РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **12b** (290 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор
- трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов.
- Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

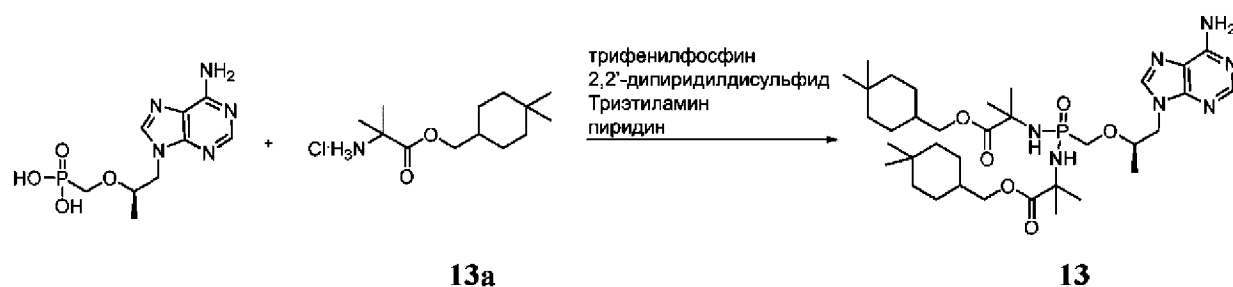
(5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**12**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,57–4,44 (м, 2H), 4,28 (дд, *J* = 14,3, 3,8 Гц, 1H), 4,21–4,06 (м, 3H), 3,98–3,91 (м, 1H), 3,63–3,48 (м, 2H), 1,96–1,86 (м, 4H), 1,79–1,68 (м, 4H), 1,44–1,32 (м, 12H), 1,29–1,17 (м, 4H), 1,13–0,90 (м, 9H), 0,82 (с, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,27 (т, *J* = 9,5 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 734,14 [M+1], *t*_R = 1,99 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 4,13 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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 13. Бис(4,4-диметилциклогексил)метил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (13**)**



Синтез гидрохлорида (4,4-диметилциклогексил)метил-2-амино-2-метилпропаноат (**13a**)

[00352] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1 г, 9,7 ммоль) и (4,4-диметилциклогексил)метанол (2,76 г, 19,4 ммоль) растворяли в 4N HCl в диоксане (9,7 мл, 38,8 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (х 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **13a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (с, 3H), 4,04 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,61–1,41 (м, 10H), 1,40–1,31 (м, 2H), 1,25–1,08 (м, 3H), 0,88 (д, *J* = 11,2 Гц, 6H).



[00353] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **13a** (276 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор

трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов.

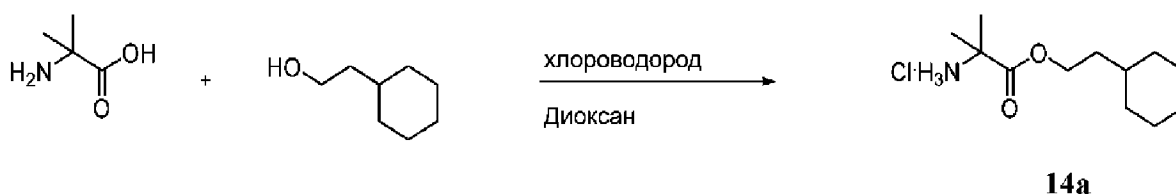
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc.

Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–

100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**13**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32–4,14 (м, 4H), 3,98–3,82 (м, 5H), 3,65–3,49 (м, 2H), 1,55–1,27 (м, 22H), 1,12 (т, *J* = 7,1 Гц, 8H), 1,06 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,87 (д, *J* = 2,2 Гц, 6H), 0,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,35 (т, *J* = 9,7 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 706,40 [M+1], *t*_R = 1,30 мин;

Agilent. ВЭЖХ: *t*_R = 3,78 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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.

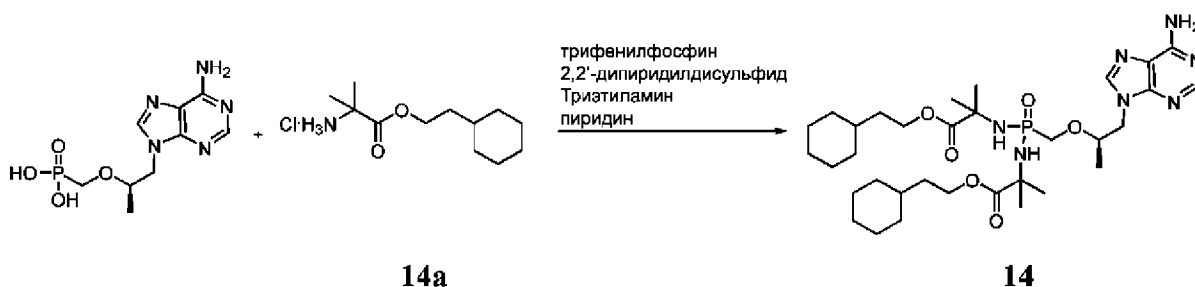
Пример 14. Бис(2-циклогексилэтил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (14**)**



Синтез гидрохлорида 2-циклогексилэтил 2-амино-2-метилпропаноата (**14a**)

[00354] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1 г, 19,4 ммоль) и 2-циклогексилэтанол (3,73 г, 29,1 ммоль) растворяли в 4N HCl в диоксане (9,7 мл, 38,8 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов.

- 5 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (х 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **14a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (с, 3H), 4,20 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,72–1,58 (м, 5H), 1,56–1,42 (м, 7H), 1,40–1,27 (м, 2H), 1,27–1,09 (м, 3H), 0,99–0,81 (м, 2H).



[00355] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **14a** (223 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор

15 трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и развели 5 мл EtOAc.

Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

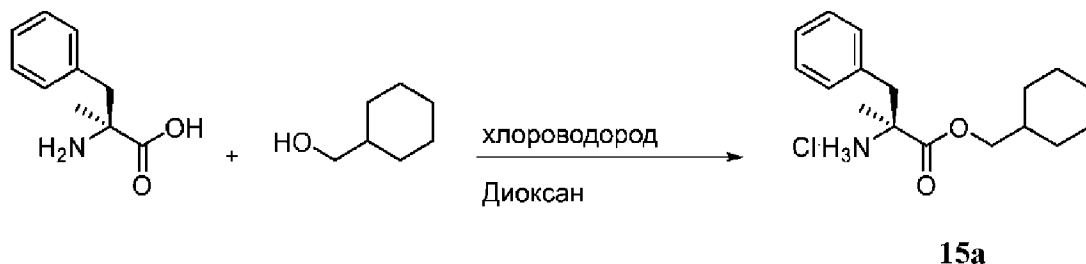
- 20 (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–

- 25 соединения (**14**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32–3,91 (м, 9H), 3,64–3,48 (м, 2H), 1,69–1,56 (м, 10H), 1,51–1,27 (м, 18H), 1,24–1,11 (м, 6H), 1,07 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 0,96–0,82 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,43 (т, *J* = 9,7 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 678,40 [M+1], *t*_R = 1,32 мин; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II для ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix

- 30 2,6 мкм, C18, 100Å, 50 мм × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты,

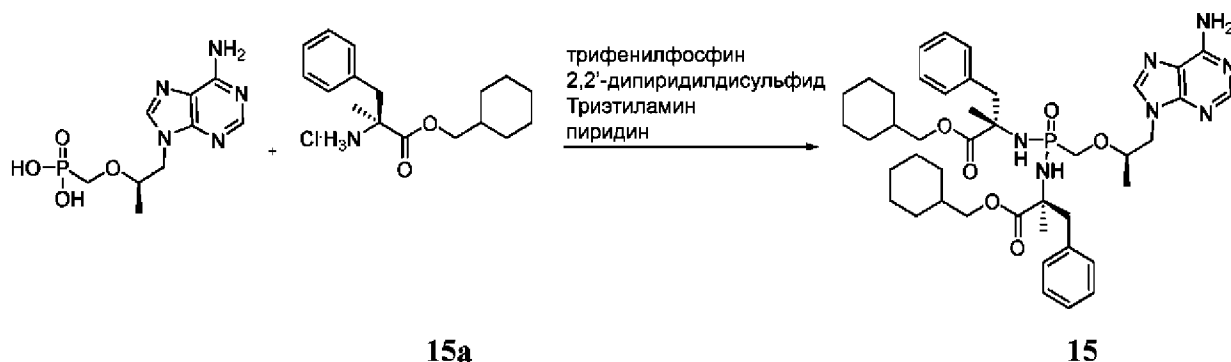
вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: t_R = 3,34 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода 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. Бис(циклогексилметил) 2,2'-((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(2S,2'S)-бис(2-метил-3-пропаноат) (15)



Синтез гидрохлорида циклогексилметил(S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропаноата (15a)

[00356] (2S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропаноатовую кислоту (1 г, 5,6 ммоль) и циклогексилметанол (1,91 г, 16,7 ммоль) растворяли в 4N HCl, в диоксане (5,58 мл, 22,3 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **15a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (с, 3H), 7,39–7,28 (м, 3H), 7,21–7,16 (м, 2H), 3,98 (дд, J = 10,6, 6,2 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 10,6, 6,1 Гц, 1H), 3,15 (с, 2H), 1,72–1,46 (м, 9H), 1,27–1,09 (м, 3H), 1,03–0,85 (м, 2H).



[00357] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение **15a** (326 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола и дважды концентрировали при пониженном давлении. Добавляли пиридин (1 мл) и триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль) и реакционную

смесь нагревали до 70 °С в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов.

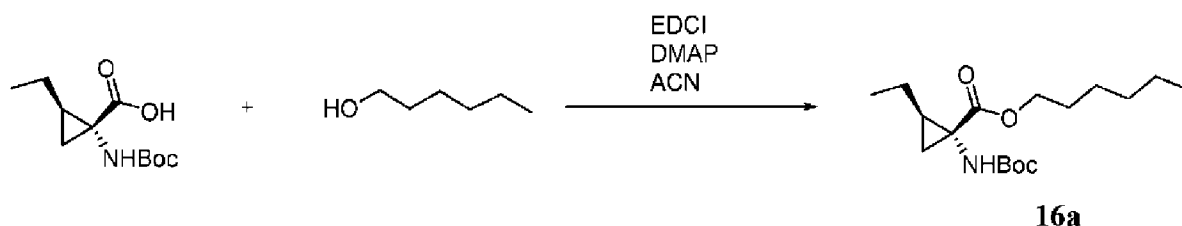
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 5 мл EtOAc.

- 5 Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия. Продукт загружали на силикагель (12 г). EtOAc (100 мл) элюировали и отбрасывали. Продукт извлекали 15% MeOH в DCM (50 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–
- 10 100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**15**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,23 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,36–7,12 (м, 10H), 5,90 (с, 2H), 4,22 (дд, *J* = 14,5, 3,4 Гц, 1H), 4,06–3,75 (м, 6H), 3,70–3,50 (м, 4H), 3,11–2,93 (м, 4H), 1,79–1,61 (м, 13H), 1,49 (с, 3H), 1,36–1,14 (м, 8H), 1,08 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,04–0,87 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,81–17,56 (м). ЖХМС: МС
- 15 *m/z* = 802,30 [M+1], *t*_R = 1,35 мин; система ЖХ: Система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100A, 50 мм × 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.
- 20 ВЭЖХ: *t*_R = 3,34 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 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. Гексил (1R,2R)-1-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси) -2-метил-1-оксопропан-2-

- 25 **ил)амино)фосфорил)амино)-2-этилциклопропан-1-карбоксилат (16)**

Пример 17. Дигексил-1,1'-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(1R,1'R,2R,2'R)-бис(2-этилциклопропан-1-карбоксилат) (17)



Синтез гексил-(1R,2R)-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-этилциклопропан-1-карбоксилата (**16a**)

[00358] К смеси (1R,2R)-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-этилциклопропан-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,36 ммоль), *n*-гексанола (0,82 мл, 6,542 ммоль) и

5 гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (813 мг, 5,234 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли DMAP (1,07 г, 8,723 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и концентрировали *in vacuo*.

Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc, 0–70% в гексане) для получения промежуточного соединения **16a**. ¹H ЯМР (400 МГц,

10 ацетонитрил-*d*₃) δ 5,93 (уш.с, 1H), 4,08 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,68–1,51 (м, 3H), 1,50–1,28 (м, 18H), 1,13 (дд, *J* = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 0,94–0,82 (м, 6H).



Синтез гидрохлорида гексил (1R,2R)-1-амино-2-этилциклопропан-1-карбоксилата (**16b**)

15 [00359] К раствору промежуточного соединения **16a** (600 мг, 1,914 ммоль) в DCM (12 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (1,9 мл) при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., концентрировали *in vacuo*, несколько раз выпаривали совместно с DCM и высушивали в глубоком вакууме в течение 15 ч для получения промежуточного соединения **16b**. ¹H

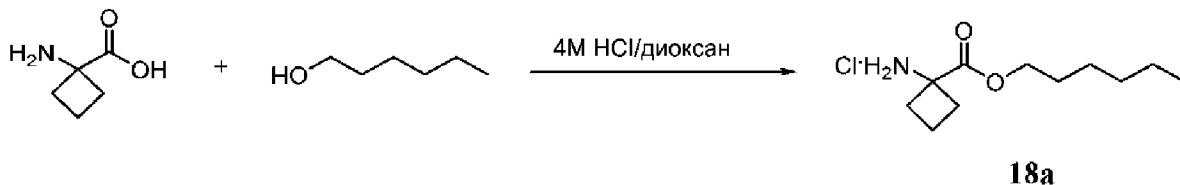
20 ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,59 (уш.с, 3H), 4,21 (м, 2H), 1,97 (м, 1H), 1,87 (дд, *J* = 10,1, 5,8 Гц, 1H), 1,75–1,61(м, 4H), 1,54 (м, 1H), 1,47–1,25 (м, 6H), 0,98 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,95–0,88 (м, 3H).

ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин – 8,5 мин 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

[00362] 17: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,23 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,35 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,21–4,07 (м, 4H), 4,08–3,84 (м, 4H), 3,73 (дд, $J = 12,7, 8,4$ Гц, 1H), 3,51 (дд, $J = 12,6, 10,1$ Гц, 1H), 1,72–1,09 (м, 26H), 0,98–0,84 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 20,76. ЖХМС: МС $m/z = 678,30$ [M+1]; $t_R = 1,69$ 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; 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.

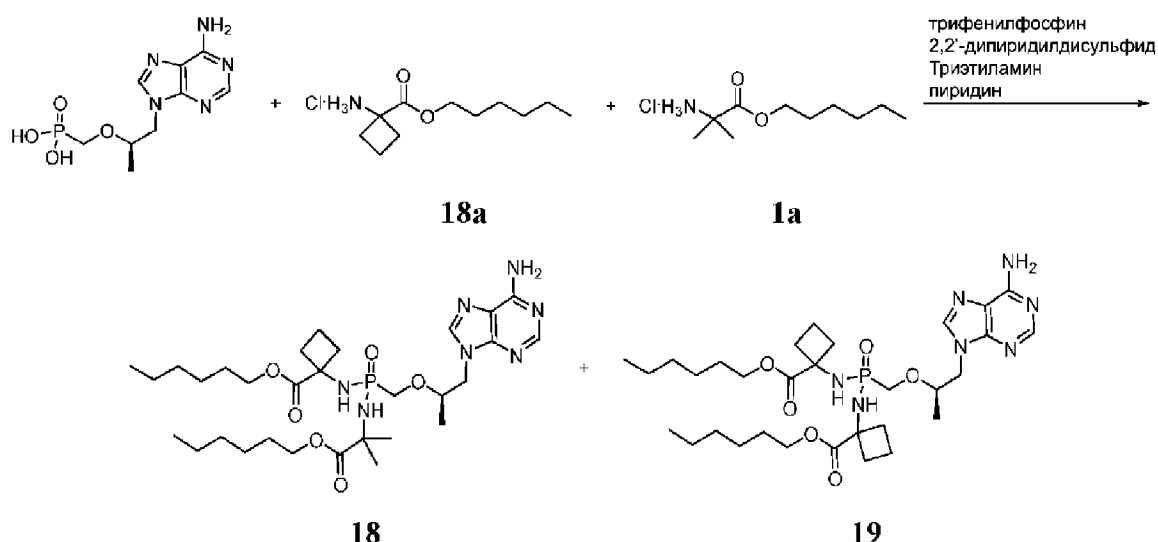
Пример 18. Гексил-1-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)циклобутан-1-карбоксилат (18)

Пример 19. Дигексил-1,1'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(циклобутан-1-карбоксилат) (19)



Синтез гидрохлорида гексил 1-аминоциклобутан-1-карбоксилата **18a**)

[00363] К смеси 1-аминоциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,5 г, 13,03 ммоль) и п-гексанола (30 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (6,5 мл, 26,06 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 80 °C в течение 15 часов и концентрировали при 65 °C в глубоком вакууме. Твердый остаток растирали с эфиром, осадок на фильтре промывали эфиром и сушили в глубоком вакууме в течение 15 ч, получая промежуточный продукт **18a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,74 (уш.с, 3H), 4,25 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,84–2,70 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,32–2,05 (м, 2H), 1,80–1,62 (м, 2H), 1,53–1,23 (м, 6H), 0,93 (м, 3H).



[00364] Соединения **18** и **19** были получены из РМРА по методике, аналогичной

используемой для соединений **16** и **17**.

[00365] **18**: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,22 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,31 (м, 2H), 4,34 (м, 1H), 4,23–4,02 (м, 5H), 4,01–3,85 (м, 2H), 3,82–3,60 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 2,68–2,23 (м, 4H), 2,03–1,82 (м, 2H), 1,73–1,56 (м, 4H), 1,53–1,25 (м, 18H), 1,17 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,96–0,84 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 18,31, 18,29. ЖХМС: МС $m/z =$

638,38 $[\text{M}+1]$; $t_{\text{R}} = 1,77$ 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. ВЭЖХ: $t_{\text{R}} = 6,50$ мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II;

колонка: Phenomenex 2,6 мкм С18 100А, 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.

[00366] **19**: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,22 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,23 (с, 2H), 4,34 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,22–4,01 (м, 5H), 4,02–3,86 (м, 2H), 3,82–3,66 (м, 2H), 3,49 (дд, $J = 12,7, 10,2$ Гц, 1H), 2,65–2,30 (м, 8H), 2,01–1,80 (м, 4H), 1,65 (м, 4H), 1,49–1,24 (м,

12H), 1,17 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,98–0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ

18,78. ЖХМС: МС $m/z = 650,37$ $[\text{M}+1]$; $t_{\text{R}} = 1,79$ 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%

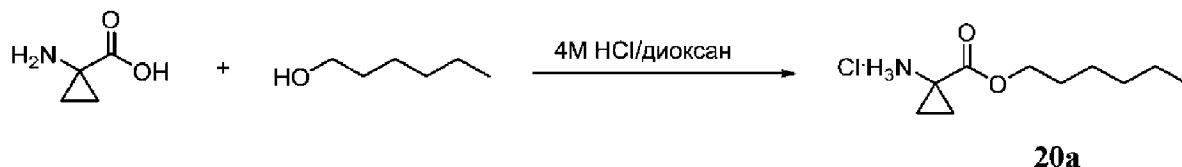
муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин 100–2%

ацетонитрила, 1,85–2,00 мин 2% АСН при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ: $t_{\text{R}} = 6,56$ мин; система

ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм С18 100А, 100 x 4,6 мм;

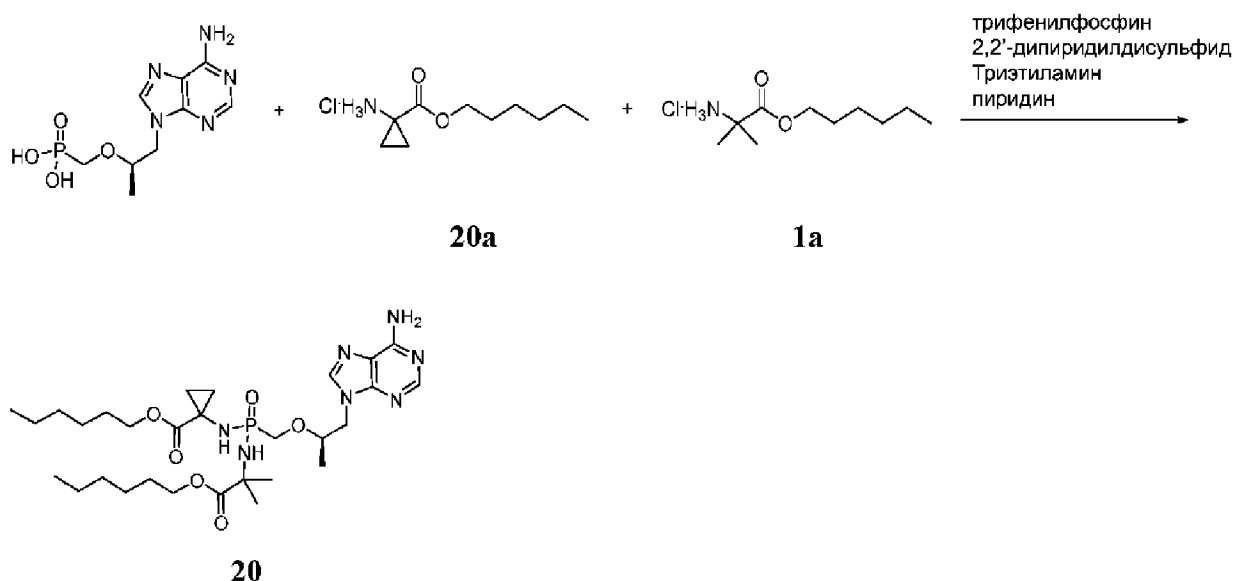
растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин – 8,5 мин 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

Пример 20. Гексил-1-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)циклопропан-1-карбоксилат (20)



Синтез гидрохлорида гексил 1-аминоциклопропан-1-карбоксилата **20a**)

[00367] Промежуточное соединение **20a** получали из 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты способом, аналогичным показанному для промежуточного соединения **18a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,52 (уш.с, 3H), 4,17 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,75–1,58 (м, 4H), 1,52–1,42 (м, 2H), 1,43–1,28 (м, 6H), 1,03–0,82 (м, 3H).



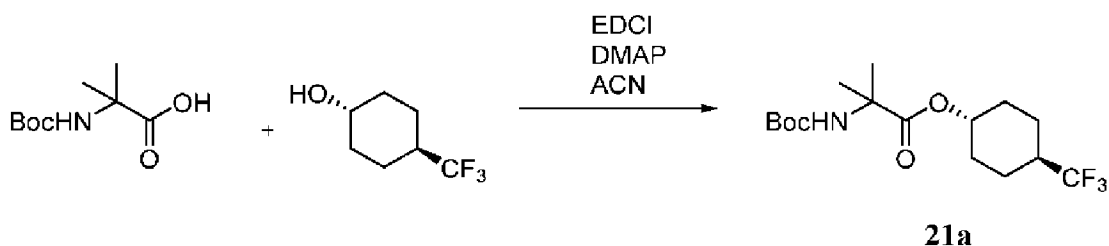
[00368] Смесь РМРА (170 мг, 0,59 ммоль), промежуточного соединения **1a** (199 мг, 0,89 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (782 мг, 3,55 ммоль), трифенилфосфина (931 мг, 3,55 ммоль) и триэтиламина (0,66 мл, 4,74 ммоль) в пиридине (3 мл) нагревали до 70 °С в течение 1 часа. Добавляли промежуточное соединение **20a** (197 мг, 0,89 ммоль) в пиридине (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 18 часов. После концентрирования *in vacuo* остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 15% в DCM) и преп. ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 12 мин,

100% ACN в течение 5 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**20**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,25-8,20 (м, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 6,48 (с, 2H), 4,42–4,26 (м, 2H), 4,24–3,82 (м, 7H), 3,71 (м, 1H), 3,57-3,42 (м, 1H), 1,73–1,21 (м, 26H), 1,16 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,95-0,81 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 19,92, 19,85.

- 5 ЖХМС: МС m/z = 624,30 [M+1]; t_R = 1,76 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 = 6,21 мин (43%), 6,28 мин (54%);
- 10 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 21. Бис(*транс*-4-(трифлуорометил)циклогексил) 2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (21**)**

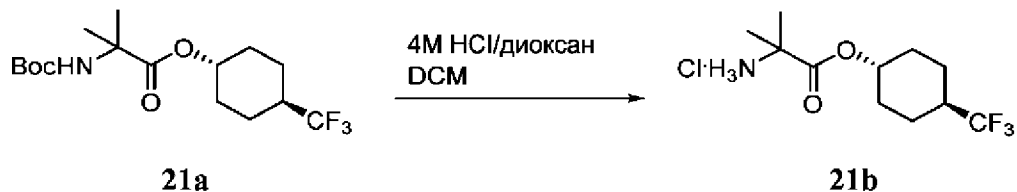
Пример 22. Гексил-2-((((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-((*транс*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (22**)**



Синтез *транс*-4-(трифторметил)циклогексил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата (**21a**)

- [00369]** К смеси 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (650 мг, 3,20 ммоль), *транс*-4-(трифторметил)циклогексан-1-ола (1076 мг, 6,40 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, гидрохлорида (993 мг, 6,40 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли DMAP (781 мг, 6,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc, 0–70%

в гексане) для получения промежуточного соединения **21a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 5,60 (уш.с, 1H), 4,66 (м, 1H), 2,27-2,09 (м, 1H), 2,07–1,91 (м, 4H), 1,59-1,30 (м, 19H).

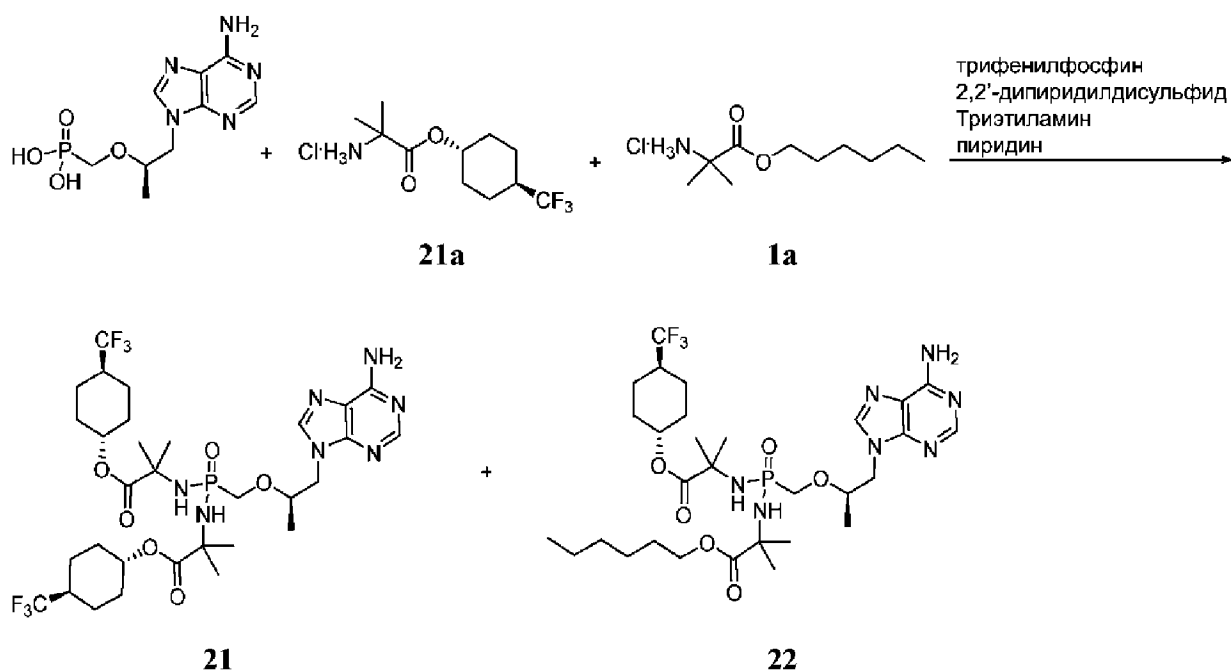


5

Синтез гидрохлорида *транс*-4-(трифторметил)циклогексил 2-амино-2-метилпропаноата (**21b**)

[00370] К раствору промежуточного соединения **21a** (451 мг, 1,28 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (1,6 мл) при комнатной температуре.

- 10 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч., концентрировали *in vacuo*, несколько раз выпаривали совместно с DCM и высушивали в глубоком вакууме в течение 15 ч для получения промежуточного соединения **21b**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,62 (уш.с, 3H), 4,79 (м, 1H), 2,20 (с, 1H), 2,10 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 2,07–1,99 (м, 2H), 1,65 (с, 6H), 1,54–1,44 (м, 4H).



15

[00371] Смесь РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), промежуточного соединения **21b** (303 мг, 1,04 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (460 мг, 2,089 ммоль), трифенилфосфина (548 мг, 2,089 ммоль) и триэтиламина (0,4 мл, 2,785 ммоль) в пиридине (2 мл) нагревали при 80 °C в течение 3 часов и добавляли промежуточное соединение **1a** (117 мг, 0,522 ммоль) в пиридине (0,5 мл). Смесь нагревали при 80 °C в течение 15 часов, концентрировали *in*

20

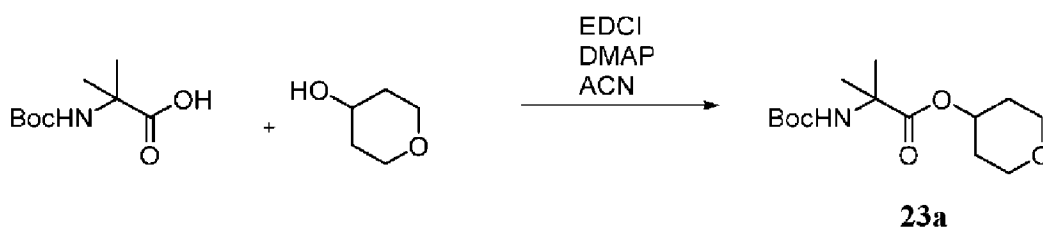
важно и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 15% в DCM) с получением смеси двух продуктов, которые разделяли препаративной ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 12 мин, 100% в течение 5 мин) для получения соединений **21** и **22**.

- 5 **[00372] 21:** ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,35 (с, 2H), 4,66 (м, 2H), 4,34 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J = 14,5, 7,1$ Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,77–3,62 (м, 2H), 3,55 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J = 12,6, 9,8$ Гц, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,10–1,89 (м, 8H), 1,57–1,27 (м, 20H), 1,19 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,89. ЖХМС: МС $m/z = 758,27$ [M+1]; $t_R = 1,70$ 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: $t_R = 6,12$ 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.

- 15 **[00373] 22:** ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,23 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,17 (с, 2H), 4,75–4,55 (м, 1H), 4,37–4,30 (м, 1H), 4,24–4,01 (м, 3H), 3,93 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,26–2,11 (м, 1H), 2,10–1,90 (м, 4H), 1,63 (м, 2H), 1,56–1,23 (м, 22H), 1,18 (м, 3H), 0,96–0,80 (м, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,96, 17,90. ЖХМС: МС $m/z = 692,25$ [M+1]; $t_R = 1,74$ 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: $t_R = 6,25$ 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.

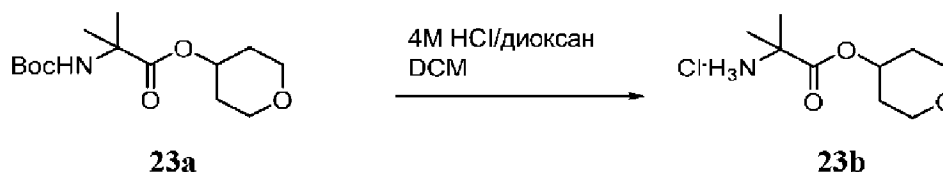
- 30 **Пример 23. Гексил (((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)-L-фенилаланинат (23)**

Пример 24. Бис(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (24)



Синтез тетрагидро-2H-пиран-4-ил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата (**23a**)

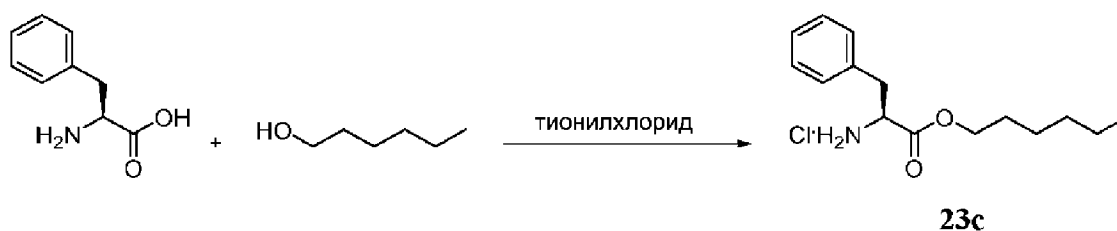
- 5 **[00374]** К смеси 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (1,0 г, 4,92 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ола (0,70 мл, 7,381 ммоль), и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, гидрохлорида (1,15 г, 7,381 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DMAP (1,20 г, 9,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и концентрировали *in vacuo*. Полученный
- 10 остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc, 0–50% в гексане) для получения промежуточного соединения **23a**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 5,62 (с, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,77–1,59 (м, 15H).



15

Синтез гидрохлорида тетрагидро-2H-пиран-4-ил-2-амино-2-метилпропаноата (**23b**)

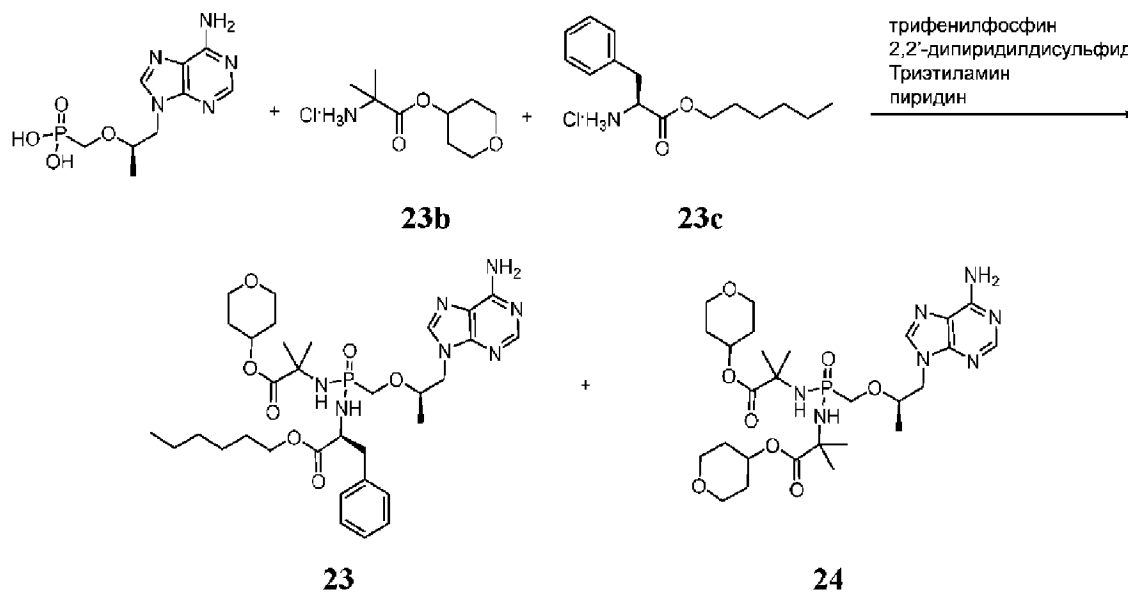
- [00375]** К раствору промежуточного соединения **23a** (490 мг, 1,71 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч., концентрировали *in vacuo*, несколько раз выпаривали совместно с DCM и высушивали в глубоком вакууме в течение 15 ч для получения промежуточного соединения **23b**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,48 (уш.с, 3H), 5,06 (м, 1H), 3,89 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,76–1,59 (м, 8H).
- 20



25

Синтез гидрохлорида гексил-*L*-фенилаланината (**23c**)

[00376] К смеси L-фенилаланина (2,5 г, 15,1 ммоль) и n-гексанола (30 мл) медленно добавляли SOCl_2 (4,4 мл, 60,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 80 °C в течение 15 ч и концентрировали при 65 °C в глубоком вакууме. После охлаждения продукт осаждали и фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали в эфире, перемешивали в течение ночи, фильтровали и сушили в глубоком вакууме в течение 24 часов для получения промежуточного соединения **23c**. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,42–7,29 (м, 3H), 7,28–7,22 (м, 2H), 4,29 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,35–1,25 (м, 6H), 0,91 (т, $J = 6,85$ Гц, 3H).



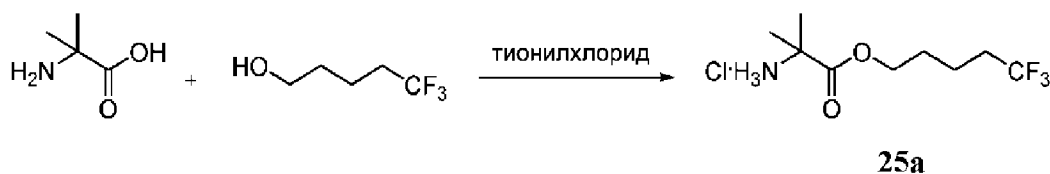
[00377] Смесь РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточного соединения **23b** (156 мг, 0,696 ммоль) несколько раз продували азотом и растворяли в пиридине (2 мл). Добавляли трифенилфосфин (548 мг, 2,09 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (460 мг, 2,09 ммоль) и триэтиламин (0,39 мл, 2,79 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80 °C в течение 40 мин. Добавляли промежуточное соединение **23c** (299 мг, 1,04 ммоль) в пиридине (0,5 мл). Смесь нагревали при 80 °C в течение 3 часов, концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 25% в DCM) до двух продуктов, которые далее очищали ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 12 минут) 100% ACN в течение 5 минут для **23** и ACN от 10 до 100% в воде в течение 17 минут для **24**), чтобы получить **23** и **24**.

[00378] **23**: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,27 (с, 0,5H), 8,25 (с, 0,5H), 8,08 (с, 0,5H), 8,03 (с, 0,5H), 7,33–7,16 (м, 5H), 6,87–6,55 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 4,39–3,95 (м, 4H), 3,94–3,68 (м, 4H), 3,61 (дд, $J = 12,8, 8,8$ Гц, 0,5H), 3,54–3,41 (м, 3,5H), 3,24 (дд, $J = 12,7, 10,4$ Гц, 0,5H), 3,15 (д, $J = 11,3$ Гц, 0,5H), 3,06–2,90 (м, 1,5H), 2,82 (дд, $J = 13,5, 8,1$ Гц, 0,5H), 1,92–1,77 (м, 2H), 1,65–1,46 (м, 4H), 1,43–1,19 (м, 12H), 1,11 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,92–

0,83 (м, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 19,52, 19,39. ЖХМС: МС m/z = 688,31 [M+1]; t_R = 1,57 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 = 5,57 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.

[00379] 24: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,92 (м, 2H), 4,34 (дд, J = 14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,82 (дт, J = 10,6, 5,7 Гц, 4H), 3,75 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 12,7, 8,8 Гц, 1H), 3,59–3,42 (м, 6H), 1,89 (м, 4H), 1,62 (м, 4H), 1,54 (с, 3H), 1,47 (с, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,90. ЖХМС: МС m/z = 626,18 [M+1]; t_R = 1,21 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 = 3,81 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.

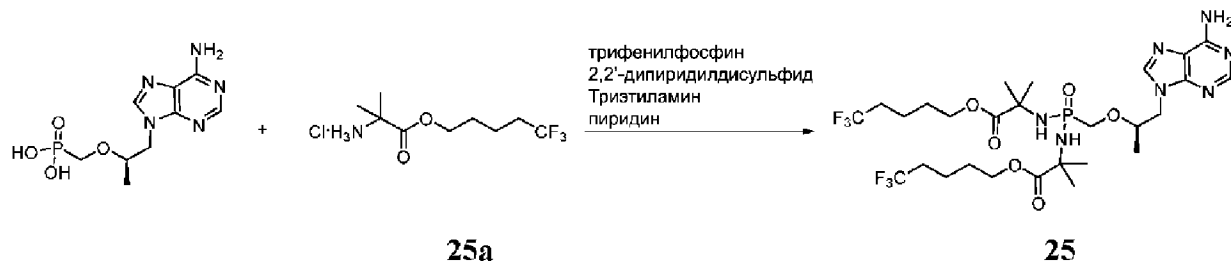
Пример 25. Бис(5,5,5-трифторпентил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (25a)



Синтез гидрохлорида 5,5,5-трифторпентил-2-амино-2-метилпропаноата (25a)

[00380] К смеси 2-амино-2-метилпропановой кислоты (600 мг, 5,82 ммоль) и 5,5,5-трифторпентан-1-ола (5,0 г, 35,2 ммоль) медленно добавляли SOCl_2 (0,72 мл, 9,89 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 80 °C в течение 15 ч и концентрировали при 70 °C в глубоком вакууме. К полученному остатку добавляли гексан, который перемешивали в течение 30 минут, и отфильтровывали выпавшее в осадок твердое вещество. Осадок на фильтре несколько раз промывали эфиром и сушили

в высоком вакууме в течение 15 часов с получением промежуточного соединения **25a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,69 (уш.с, 3H), 4,23 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,86–1,73 (м, 2H), 1,72–1,59 (м, 8H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -67,50.



5

[00381] Смесь РМРА (500 мг, 1,74 ммоль), промежуточное соединение **25a** (1,51 г, 5,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (2,30 г, 10,4 ммоль), трифенилфосфин (2,74 г, 10,4 ммоль) несколько раз продували газообразным азотом, растворяли в пиридине (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,4 мл, 2,785 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90 °С в течение 20 часов, концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 20% в DCM) и препаративной ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 12 мин, ACN 100% в течение 5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**25**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,34 (дд, $J = 14,4, 3,2$ Гц, 1H), 4,22–4,03 (м, 5H), 3,94 (м, 1H), 3,77–3,61 (м, 2H), 3,56 (д, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J = 12,7, 9,8$ Гц, 1H), 2,22 (м, 4H), 1,82–1,56 (м, 8H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,19 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -67,52 (д, $J = 5,3$ Гц). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,83. ЖХМС: МС $m/z = 706,31$ [$M+1$]; $t_R = 1,57$ 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: $t_R = 5,53$ 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.

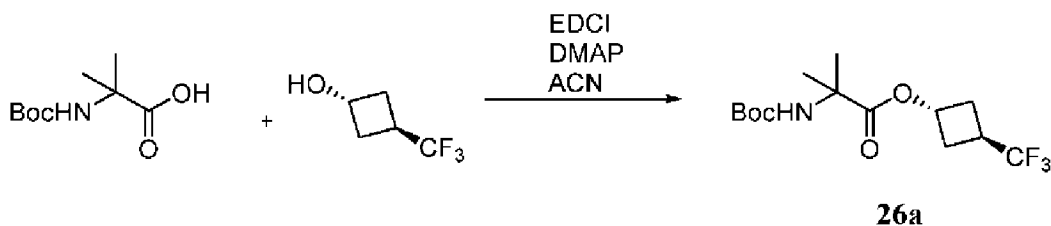
10

15

20

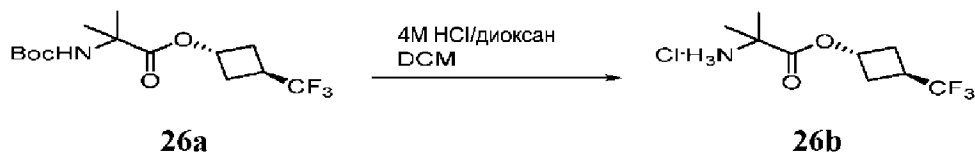
25

Пример 26. Бис(*транс*-3-(трифлуорометил)циклобутил) 2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил)бис(2-метилпропаноат) (**26**)



Синтез *транс*-3-(трифторметил)циклобутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата (**26a**)

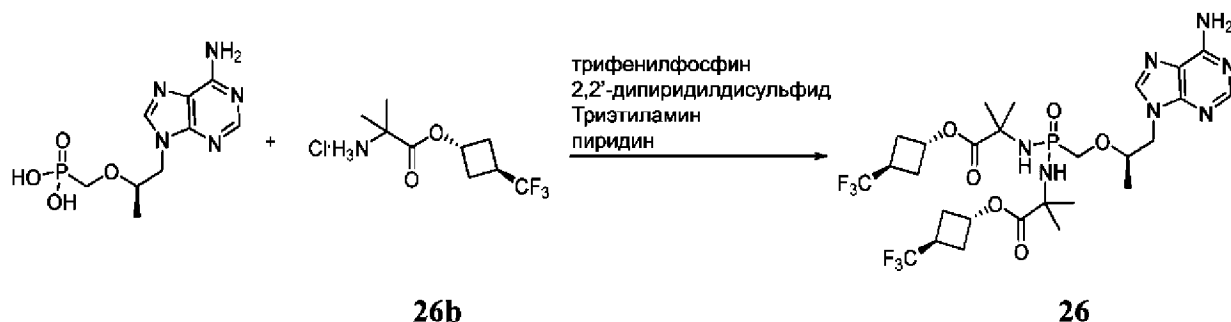
- 5 **[00382]** К смеси *транс*-3-(трифторметил)циклобутан-1-ола (1,0 г, 7,14 ммоль), 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (2,9 г, 14,3 ммоль) и DMAP (1,9 г, 15,7 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (2,44 г, 15,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили водой и
- 10 концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc, 0–70% в гексане) для получения промежуточного соединения **26a**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 5,68 (с, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 1,59–0,92 (м, 15H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ -74,34. ЖХМС: МС *m/z* = 325,59 [M+1]; *t*_R = 1,84 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС:
- 15 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.



Синтез *транс*-3-(трифторметил)циклобутил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида (**26b**)

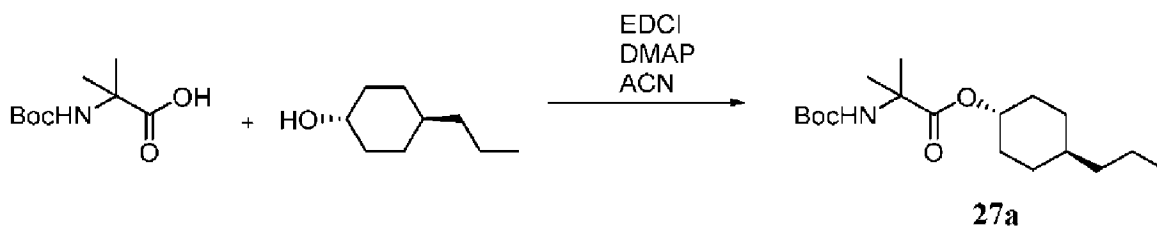
- [00383]** К раствору промежуточного соединения **26a** (1,96 г, 6,02 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (7,53 мл) при комнатной температуре.
- 25 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали *in vacuo*, несколько раз совместно выпаривали с DCM, суспендировали в эфире, перемешивали в течение 5 минут и фильтровали. Осадок на фильтре несколько раз промывали эфиром и сушили в высоком вакууме в течение 15 часов с получением промежуточного соединения **26b**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,70 (уш.с, 3H),

5,18 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,66–2,49 (м, 2H), 2,40–2,25 (м, 2H), 1,74–1,57 (м, 6H).
 ЖХМС: МС $m/z = 226,02$ $[M+1-HCl]$; $t_R = 0,96$ 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%
 5 муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин 100–2%
 ацетонитрила, 1,85–2,00 мин 2% АСN при 1800 мкл/мин.



[00384] Смесь РМРА (300 мг, 1,04 ммоль), промежуточного соединения **26b** (600 мг,
 2,29 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (768 мг, 3,48 ммоль) и трифенилфосфина (914 мг,
 3,48 ммоль) несколько раз продували азотом и растворяли в пиридине (5 мл). Добавляли
 триэтиламин (0,8 мл, 5,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение
 20 часов, концентрировали *in vacuo*, несколько раз совместно выпаривали с толуолом и
 очищали хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 20% в DCM) и с помощью преп.
 15 ВЭЖХ (АСN от 10 до 100% в воде в течение 12 мин, 100% АСN в течение 5 мин) для
 получения указанного в заголовке соединения (**26**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ
 8,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,06 (м, 2H), 4,34 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,17 (дд, J
 $= 14,5, 7,3$ Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,73–3,63 (м, 2H), 3,55–3,35 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,65–
 2,51 (м, 2H), 2,51–2,36 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,20 (д, J
 20 $= 6,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -74,27. ^{31}P ЯМР (162 МГц,
 ацетонитрил- d_3) δ 18,10. ЖХМС: МС $m/z = 702,22$ $[M+1]$; $t_R = 1,37$ 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% АСN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ: t_R
 25 $= 5,50$ мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм С18 100А, 100 x
 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФА, вода с 0,1% ТФА; градиент: 0 мин – 8,5
 мин 2–98% АСN при 1,5 мл/мин.

Пример 27. Бис(*транс*-4-пропилциклогексил) 2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (27)



5 Синтез *транс*-4-пропилциклогексил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата (27a)

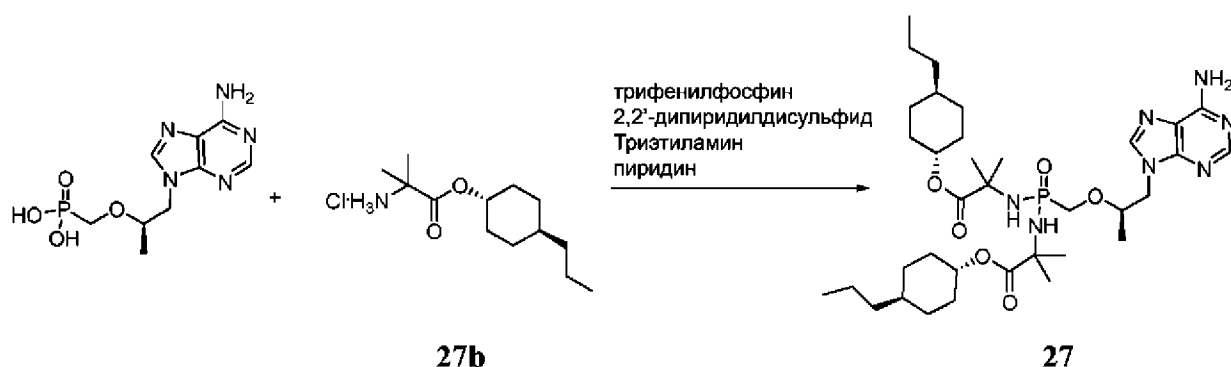
[00385] К смеси *транс*-4-пропилциклогексан-1-ола (1,0 г, 7,03 ммоль), 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (2,14 г, 10,5 ммоль) и DMAP (1,72 г, 14,1 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-
 10 диметиламинопропил)карбодиимида (2,18 г, 14,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo* и очищали
 15 хроматографией на силикагеле (EtOAc, от 0 до 70% гексана) с получением промежуточного соединения **27a**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 5,58 (уш.с, 1H), 4,61 (м, 1H), 1,96–1,83 (м, 2H), 1,85–1,73 (м, 2H), 1,45–1,14 (м, 22H), 1,05 (м, 2H), 0,90 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС: МС *m/z* = 327,77 [M+1]; *t*_R = 1,98 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
 20 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.



Синтез *транс*-4-пропилциклогексил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида (27b)

25 [00386] К раствору промежуточного соединения **27a** (1,46 г, 4,46 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, концентрировали *in*

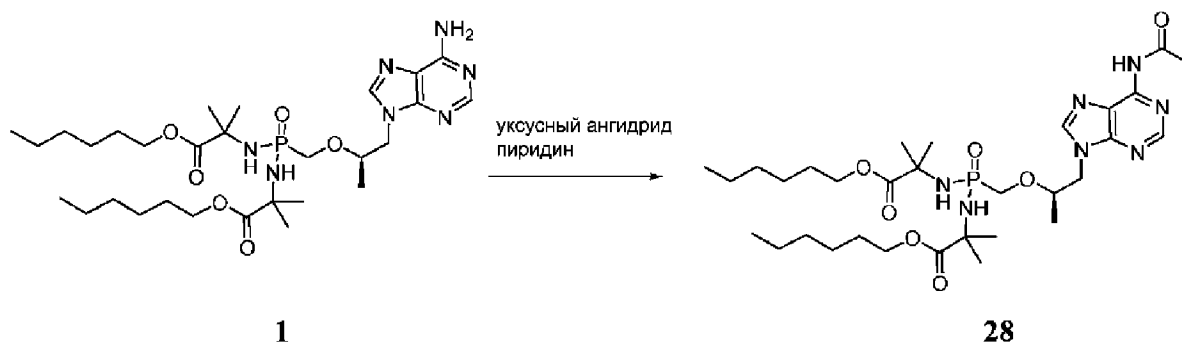
vacuo, несколько раз совместно выпаривали с DCM, суспендировали в эфире, перемешивали в течение 5 минут и фильтровали. Осадок на фильтре несколько раз промывали эфиром и сушили в высоком вакууме в течение 15 часов с получением промежуточного соединения **27b**. ¹H ЯМР (400 МГц, Chloroform-*d*) δ 8,98 (уш.с, 3H), 4,76 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,48 (м, 2H), 1,38–1,12 (м, 5H), 0,99 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС: МС *m/z* = 227,89 [M+1-HCl]; *t_R* = 1,19 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% ACN при 1800 мкл/мин.



[00387] Смесь РМРА (300 мг, 1,04 ммоль), промежуточного соединения **27b** (600 мг, 2,27 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (768 мг, 3,49 ммоль) и трифенилфосфина (914 мг, 3,49 ммоль) несколько раз продували азотом и растворяли в пиридине (5 мл). Добавляли триэтиламин (0,8 мл, 5,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 20 часов, концентрировали *in vacuo*, несколько раз совместно выпаривали с толуолом и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 15% в DCM) для получения промежуточного соединения (**27**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,62 (м, 2H), 4,34 (дд, *J* = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,17 (дд, *J* = 14,5, 7,0 Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,74 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,66 (дд, *J* = 12,7, 8,9 Гц, 1H), 3,55 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 3,46 (дд, *J* = 12,6, 9,8 Гц, 1H), 1,96–1,87 (м, 4H), 1,85–1,72 (м, 4H), 1,57–0,95 (м, 33H), 0,91 (т, *J* = 7,3 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,59. ЖХМС: МС *m/z* = 706,37 [M+1]; *t_R* = 1,89 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% ACN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ: *t_R* = 7,84 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II;

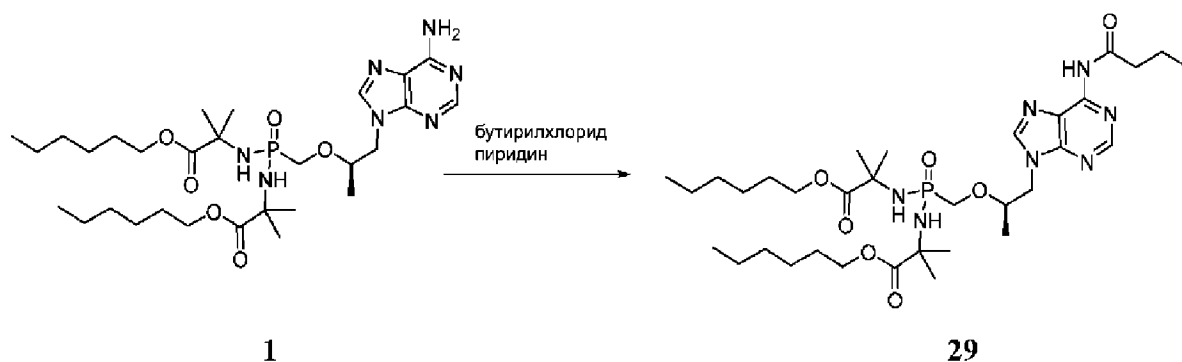
колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100A, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин – 8,5 мин 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

Пример 28. Дигексил-2,2'-((((1-(6-ацетида-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (28)



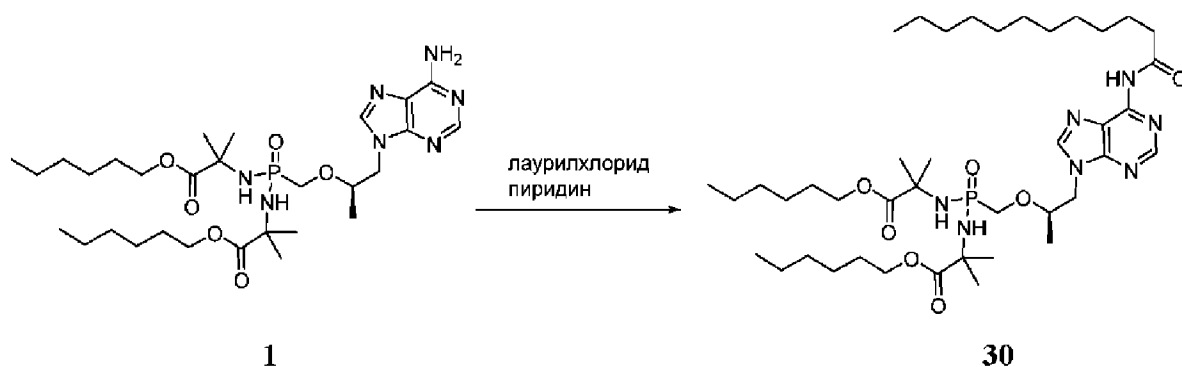
[00388] К раствору **1** (100 мг, 0,210 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,03 мл, 0,320 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и очищали преп. ВЭЖХ (ACN 10–100% в воде в течение 8 мин, 100% ACN в течение 18 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**28**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 9,13 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 4,43 (дд, *J* = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,17–4,01 (м, 4H), 3,97 (м, 1H), 3,75 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,69 (дд, *J* = 12,8, 8,6 Гц, 1H), 3,59 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,62 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,42–1,23 (м, 15H), 1,20 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 0,95–0,88 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,75. ЖХМС: МС *m/z* = 668,42 [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% ACN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 6,66 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 29. Дигексил-2,2'-((((1-(6-бутирамида-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (29)



[00389] К раствору **1** (100 мг, 0,210 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли бутирилхлорид (0,033 мл, 0,320 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и очищали преп. ВЭЖХ (ACN 10–100% в воде в течение 8 мин, 100% ACN в течение 15 мин) для получения указанного в заголовке соединения (**29**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,98 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,43 (дд, $J = 14,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J = 14,5$, 7,2 Гц, 1H), 4,17–4,01 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,78–3,64 (м, 2H), 3,57 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J = 12,7$, 9,9 Гц, 1H), 2,77 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,48–1,42 (м, 6H), 1,43–1,23 (м, 15H), 1,20 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,02 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,96–0,84 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,756. ЖХМС: МС $m/z = 696,31$ [$M+1$]; $t_R = 2,02$ 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: $t_R = 7,02$ 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.

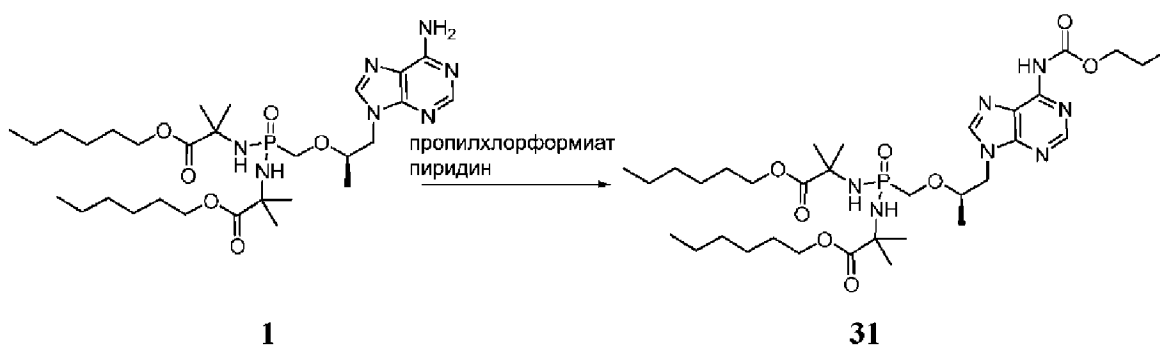
Пример 30. Дигексил-2,2'-((((1-(6-додеканамидо-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (30)



[00390] К раствору **1** (100 мг, 0,210 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли лаурилхлорид (0,07 мл, 0,320 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили добавлением метанола, концентрировали *in vacuo* и очищали с

5 помощью хроматографии на силикагеле (MeOH 0–15% в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (**30**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,96 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,43 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,30–4,23 (м, 1H), 4,17–4,01 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,77–3,64 (м, 2H), 3,54 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,43 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 1H), 2,78 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,78–1,53 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,46–1,40 (м, 6H), 1,40–1,25 (м, 3H), 1,20 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,93–0,83 (м, 9H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,71. ЖХМС: МС *m/z* = 808,83 [M+1]; ВЭЖХ: *t*_R = 2,58 мин, система ЖХ: Dionex Ultimate 3000 UHPLC; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–0,2 мин 40% ацетонитрила, 0,2–1,55 мин 40–100% ацетонитрила, 1,55–2,80 мин–100% ацетонитрила, 2,80–2,81 мин 100–40% ацетонитрила при 1100 мкл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 8,92 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.

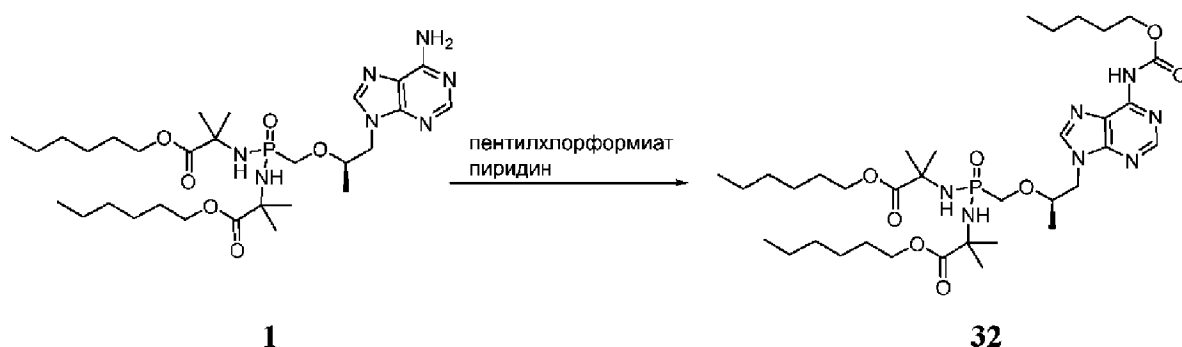
Пример 31. Дигексил-2,2'-((((1-(6-((пропоксикарбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат)
(**31**)



[00391] К раствору **1** (200 мг, 0,32 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли пропилхлорформат (118 мл, 0,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и реакцию гасили добавлением воды. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 5 минут и ACN 100% в течение 18 минут) для получения указанного в заголовке

соединения (**31**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,88 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,43 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J = 14,5, 7,2$ Гц, 1H), 4,20–4,01 (м, 6H), 4,01–3,91 (м, 1H), 3,75 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J = 12,8, 8,6$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J = 12,8, 9,9$ Гц, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,69–1,58 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,41–1,26 (м, 15H), 1,20 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,00 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,93–0,83 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,86. ЖХМС: МС $m/z = 712,31$ [$M+1$]; $t_R = 1,84$ 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. ВЭЖХ: $t_R = 7,12$ мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм С18 100А, 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.

Пример 32. Дигексил-2,2'-((((1-(6-(((пентилокси)карбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандирил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (32**)**

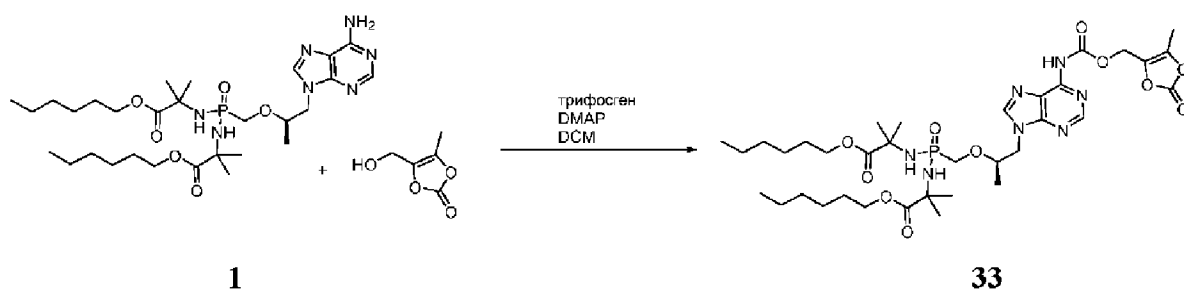


[00392] К раствору **1** (200 мг, 0,32 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли пентилхлорформиат (144 мл, 0,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, реакцию гасили добавлением воды и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (от 10 до 100 % ацетонитрила в воде в течение 5 мин и 100 % ацетонитрила в течение 18 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**32**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,74 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,43 (дд, $J = 14,5, 3,1$ Гц, 1H), 4,30–4,17 (м, 3H), 4,17–4,01 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,74 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J = 12,8, 8,6$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J = 12,7, 9,9$ Гц, 1H), 1,77–1,56 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,47–1,26 (м, 25H), 1,20 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,98–0,85 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,80. ЖХМС: МС $m/z = 740,39$ [$M+1$]; $t_R = 1,96$ 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 = 7,61 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка:

5 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 33. Дигексил-2,2'-((((1-(6-((((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (33)



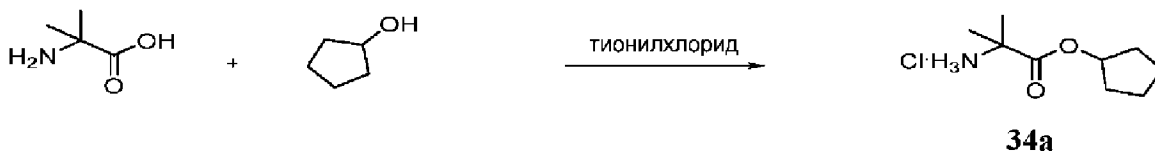
[00393] К смеси **1** (200 мг, 0,32 ммоль) и трифосгена (38 мг, 0,128 ммоль) в DCM (4 мл) медленно порциями добавляли DMAP (234 мг, 1,92 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и при

15 комнатной температуре добавляли 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (60 мг, 0,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 15% в DCM) и препаративной ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 8 мин, ACN 100% в течение 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**33**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,69 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,44 (дд, J = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,16–4,02 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,79–3,61 (м, 2H), 3,55 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,44 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70–1,55 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,42–1,26 (м, 15H), 1,20 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,95–0,83 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,63. ЖХМС: МС m/z = 782,17 [$M+1$]; t_R = 2,00 мин;

25 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 = 7,05 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6

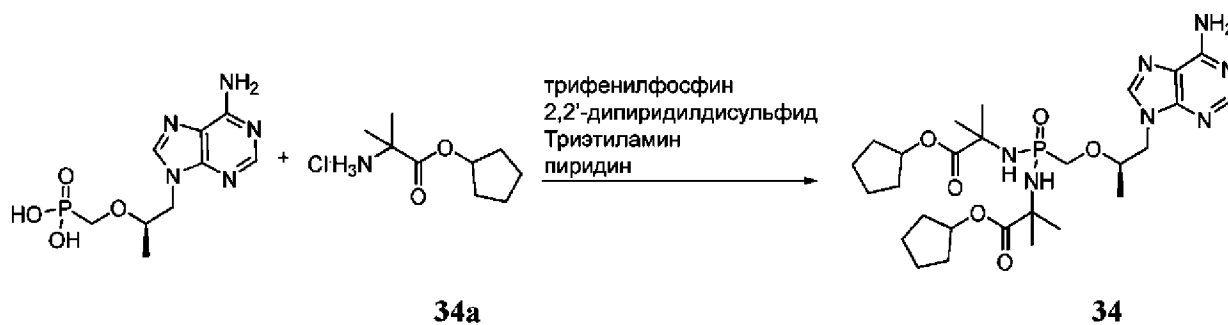
мкм C18 100A, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0 мин – 8,5 мин 2–98% ACN при 1,5 мл/мин.

Пример 34. Дициклопентил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (34)



Синтез гидрохлорида циклопентил 2-амино-2-метилпропаноата (34a)

[00394] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 9,70 ммоль) суспендировали в циклопентаноле (17,6 мл, 194 ммоль). Тионилхлорид (1,4 мл, 19,4 ммоль) медленно добавляли в течение 3 минут. Смесь нагревали при 70 °С в течение 3 дней. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (20 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 20 мл), диэтиловым эфиром (3 x 20 мл) и дихлорметаном (3 x 20 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли при пониженном давлении. Объем уменьшали до 20 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (10 мл) и подвергали лиофилизации. Твердое вещество промывали при перемешивании гексаном в течение 15 минут и отделяли фильтрованием, получая промежуточный продукт **34a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (с, 3H), 5,18 (м, 1H), 1,94–1,78 (м, 2H), 1,76–1,62 (м, 4H), 1,62–1,52 (м, 2H), 1,45 (с, 6H).

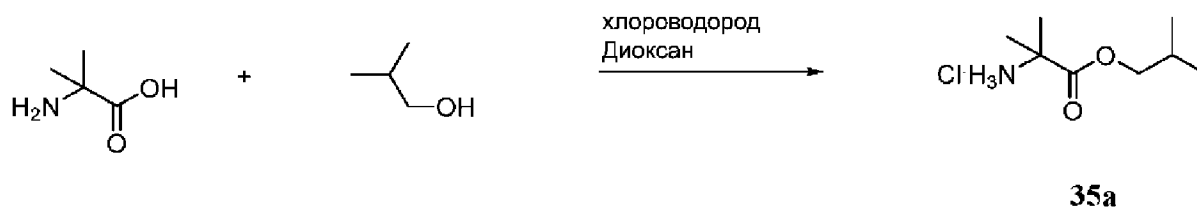


[00395] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **34a** (289 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 3 дней. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (2×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида

кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали

5 препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**34**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,20 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,43 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (д, *J* = 11,9 Гц, 0,39H), 4,27 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 0,24H), 4,08–3,96 (м, 1H), 3,80 (дд, *J* = 12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,89 (м, 5H), 1,82–1,69 (м, 6H), 1,66 (м, 5H), 1,55 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,26 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,98–20,75 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 594,58 [M+1]; *t*_R = 1,145 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 2,706 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 35. Диизобутил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (35a**)**



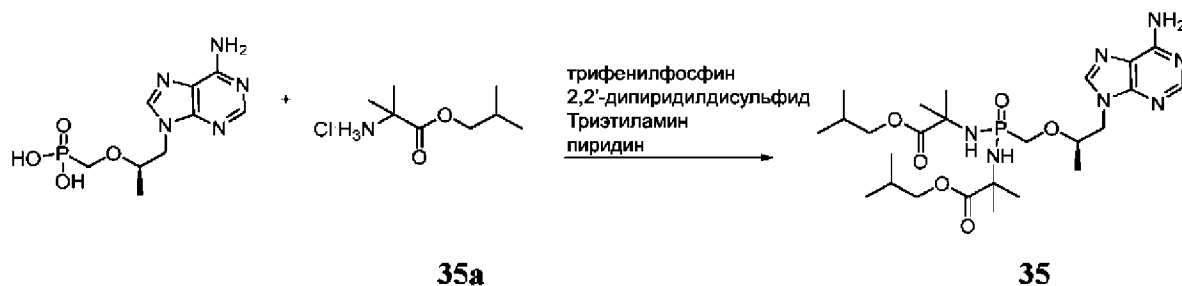
Синтез гидрохлорида изобутил 2-амино-2-метилпропаноата (35a**)**

[00396] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) суспендировали в 2-метилпропан-1-оле (22 мл, 282 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 60 мл, 242 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 5 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 50 мл) и водой

30

(50 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (50 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 50 мл), диэтиловым эфиром (3 x 50 мл) и дихлорметаном (3 x 50 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили

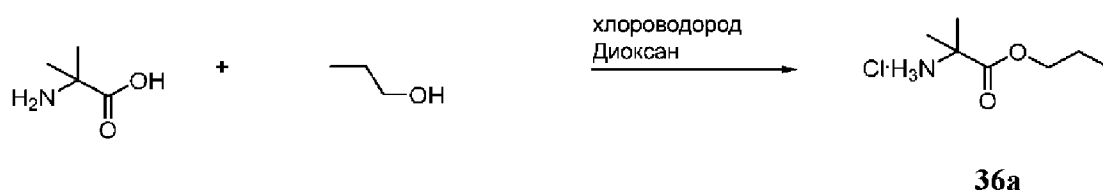
ацетонитрилом (20 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации. Твердое вещество перемешивали с гексаном (20 мл) и выделяли фильтрованием с промывкой гексаном для получения промежуточного продукта **35a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (с, 3H), 3,98 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 0,92 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).



[00397] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (341 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **35a** (289 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 18 часов. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3x10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250x30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**35**). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,45 (дд, $J = 14,5$, 3,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 14,5$, 7,4 Гц, 1H), 4,05–3,88 (м, 5H), 3,88–3,75 (м, 1H), 3,55 (дд, $J = 12,8$, 10,2 Гц, 1H), 2,03–1,90 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,26 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,02–0,92 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,78 (т, $J = 9,3$ Гц). ЖХМС: МС m/z = 570,14 [$\text{M}+1$]; t_{R} = 1,350 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% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%

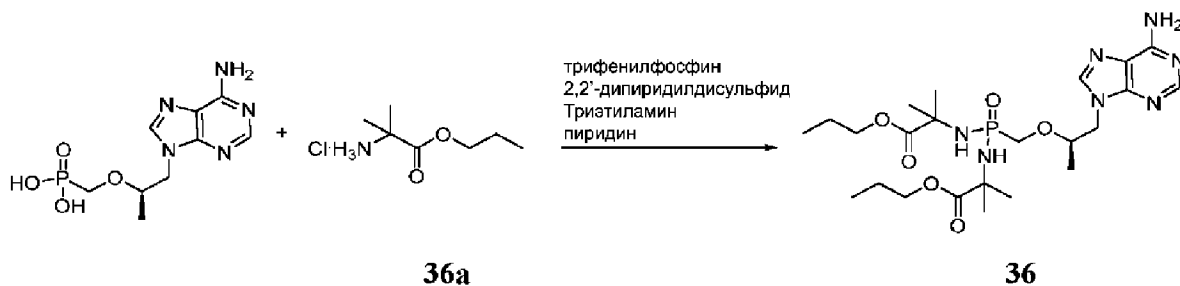
трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,673$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 36. Дипропил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (36)



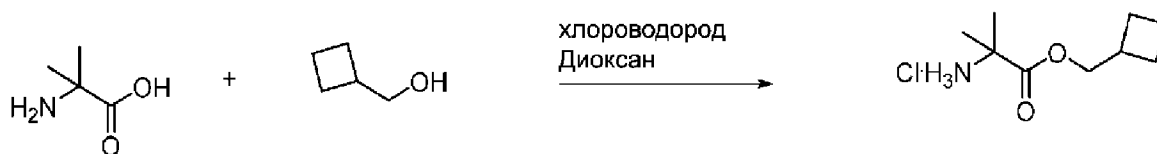
Синтез гидрохлорида 2-амино-2-метилпропаноата (36a)

[00398] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1 г, 9,7 ммоль) суспендировали в пропан-1-оле (17,6 мл, 278 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 12,1 мл, 48,5 ммоль). Смесь нагревали при 40 °С в течение 5 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (50 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 50 мл), диэтиловым эфиром (3 x 50 мл) и дихлорметаном (3 x 50 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации. Твердое вещество перемешивали с гексаном (20 мл) и выделяли фильтрованием с промывкой гексаном для получения промежуточного продукта **36a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76–8,33 (м, 3H), 4,14 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,49 (с, 6H), 0,92 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).



[00399] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **36a** (341 мг, 1,88 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**36**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 4,45 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 14,5, 7,5 Гц, 1H), 4,21–4,03 (м, 4H), 4,03–3,96 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,77–1,63 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,26 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,03–0,92 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,76. ЖХМС: МС *m/z* = 542,11 [M+1]; *t*_R = 1,240 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 2,402 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

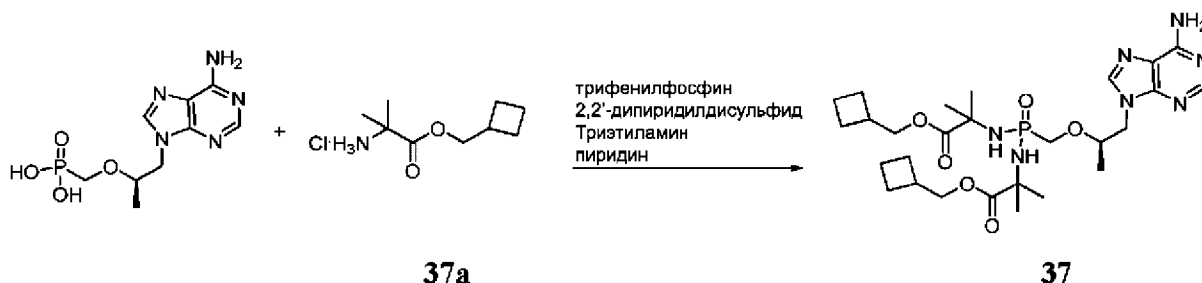
Пример 37. Бис (циклобутилметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандирил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (37**)**



37a

Синтез гидрохлорида циклобутилметил 2-амино-2-метилпропаноата (**37a**)

[00400] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 9,7 ммоль) суспендировали в циклобутилметаноле (8,8 мл, 97 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 24,2 мл, 97 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 3 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (100 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 100 мл), диэтиловым эфиром (3 x 100 мл) и дихлорметаном (3 x 100 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации для получения промежуточного продукта **37a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (с, 3H), 4,16 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,71–2,56 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,95–1,70 (м, 4H), 1,48 (с, 6H).

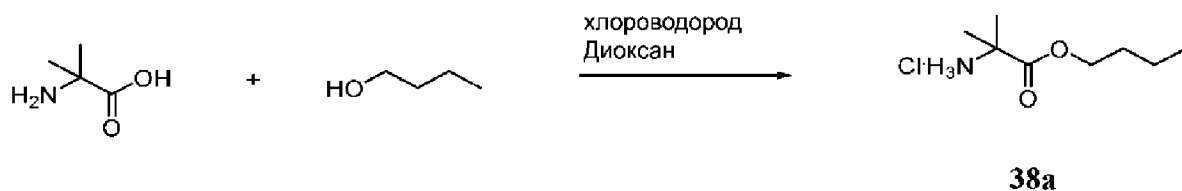


[00401] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **37a** (341 мг, 1,64 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 105 °С в течение 19 часов. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**37**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,46–4,35 (м, 2H), 4,33–4,24 (м, 1H), 4,11 (м, 5H), 4,02–3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, *J* = 12,8, 10,3 Гц, 1H), 2,77–2,56 (м, 2H), 2,16–2,02 (м, 4H), 2,02–1,88 (м, 4H), 1,88–1,74 (м, 4H), 1,58

(с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,26 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,87 (т, $J = 9,4$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 594,54$ [M+1]; $t_R = 1,203$ 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%

- 5 трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,811$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 x 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

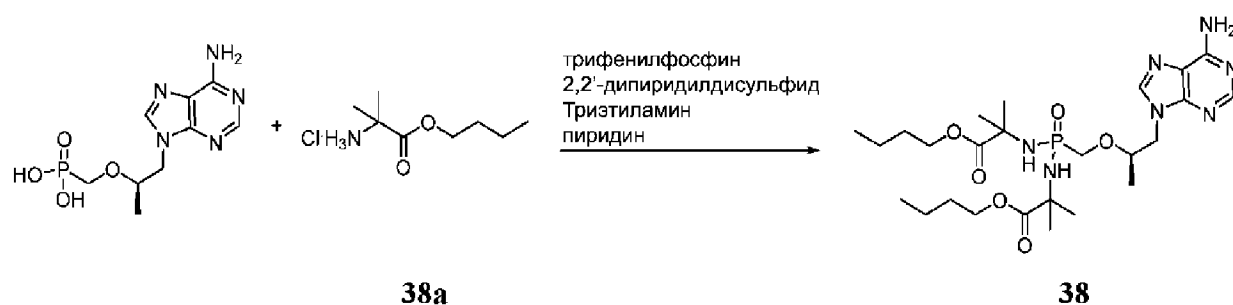
Пример 38. Дибутил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (38a)



15

Синтез гидрохлорида бутил 2-амино-2-метилпропаноата (38a)

- [00402]** 2-амино-2-метилпропановую кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) суспендировали в бутан-1-оле (22 мл, 240 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 30,3 мл, 121 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 2 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 x 100 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 100 мл), диэтиловым эфиром (3 x 100 мл) и дихлорметаном (3 x 100 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации для получения промежуточного продукта **38a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60 (с, 3H), 4,18 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,68–1,54 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,42–1,28 (м, 2H), 0,91 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).



[00403] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-

дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **38a** (341 мг,

1,74 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли

триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95 °С в течение

16 часов и при 105 °С в течение 18 часов. Пиридин удаляли при пониженном давлении.

Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергли абсорбции

посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой

загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на

картридже твердой загрузки, подвергли флэш-хроматографии (0–20%

метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергли препаративной ВЭЖХ

(Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и

подвергли лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**38**). ¹H ЯМР

(400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 4,50 (дд, *J* = 14,4, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (дд, *J*

= 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,26–4,07 (м, 4H), 4,06–3,98 (м, 1H), 3,82 (дд, *J* = 12,9, 8,3 Гц, 1H), 3,56

(дд, *J* = 12,9, 10,2 Гц, 1H), 1,73–1,60 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,47–

1,36 (м, 7H), 1,26 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,02–0,92 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ

20,67 (т, *J* = 9,1 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 570,49 [M+1]; *t*_R = 1,124 мин; система ЖХ: Thermo

Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6

мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной

кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил,

0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–

10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 2,710 мин;

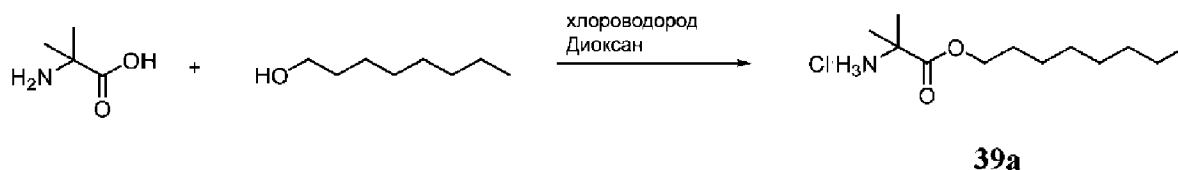
система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм;

растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% ТФА, В — вода с 5% ацетонитрила и

0,1% ТФА; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В,

5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 39. Диоктил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (39)

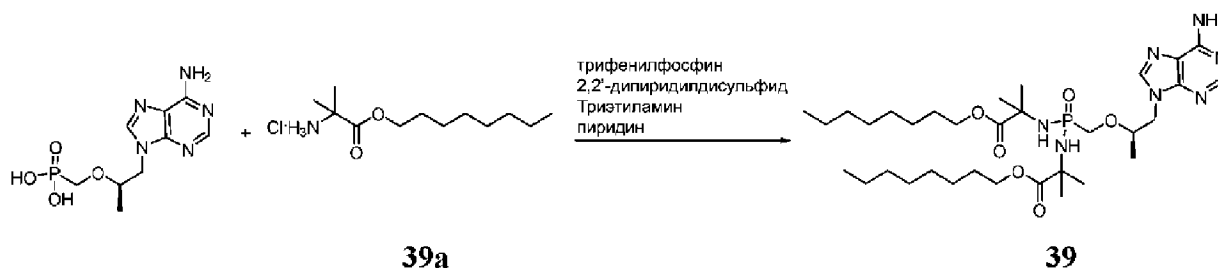


5 **Синтез гидрохлорида октил 2-амино-2-метилпропаноата (39a)**

[00404] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) суспендировали в *n*-октаноле (22,0 мл, 137 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 30,3 мл, 121 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 40 ч. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 x 200 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 200 мл), диэтиловым эфиром (3 x 200 мл) и дихлорметаном (3 x 200 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 100 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (50 мл) и подвергали лиофилизации для получения

10 промежуточного продукта **39a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (с, 3H), 4,16 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,68–1,57 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,40–1,18 (м, 10H), 0,93–0,79 (м, 3H).

15



[00405] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **39a** (341 мг, 1,35 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч и 105 °С в течение 6 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством

20 пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с градиентом 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20%

25 метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

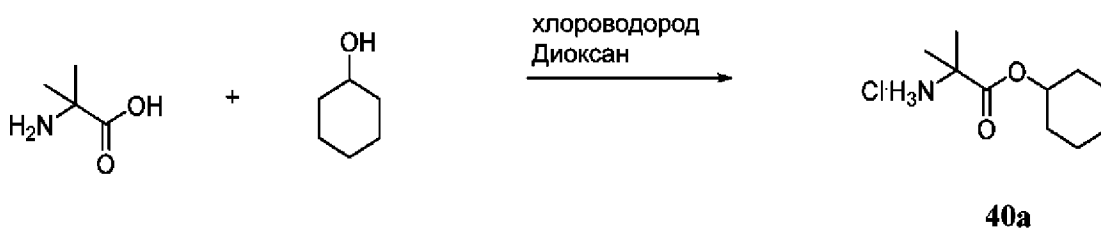
ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (39).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,48–4,34 (м, 1,5H), 4,27 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,23–4,04 (м, 5H), 4,04–3,93 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,76–1,60 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,49 (м, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,42–1,27 (м, 20H), 1,25 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,96–0,86 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,84 (т, *J* = 9,3 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 682,71 [M+1]; *t*_R = 1,751 мин; система ЖХ: Thermo Accela

1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,945 мин;

система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

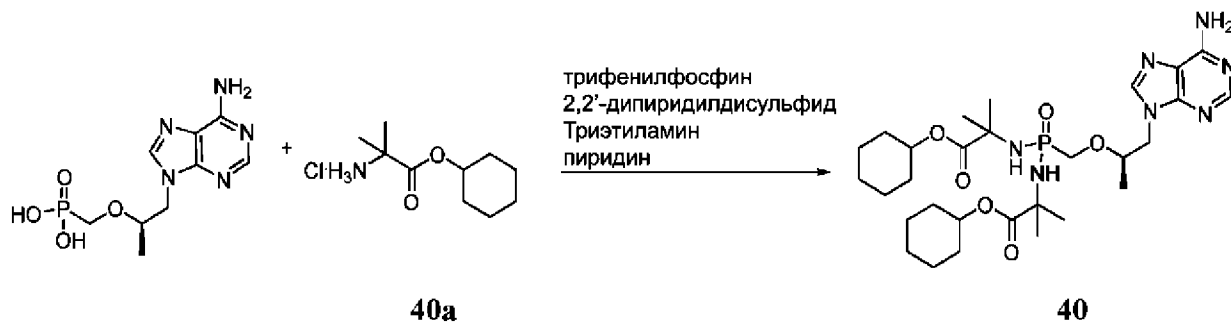
Пример 40. Дициклогексил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (40)



Синтез гидрохлорида циклогексил 2-амино-2-метилпропаноата (40a)

[00406] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) суспендировали в циклогексаноле (11,2 мл, 97 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 30,3 мл, 121 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 3 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 × 200 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 × 200 мл), диэтиловым эфиром (3 × 200 мл) и дихлорметаном (3 × 200 мл). Любой остаточный растворитель в водной

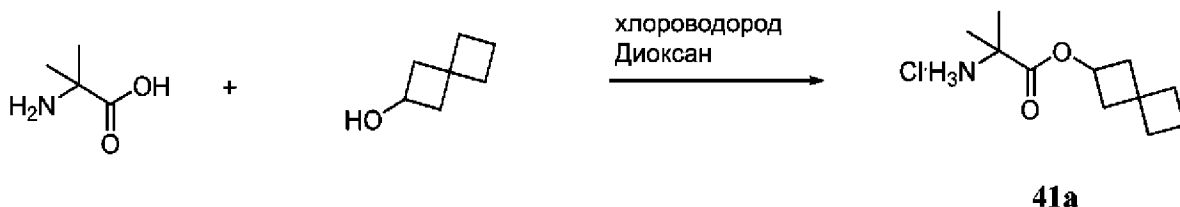
фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (50 мл) и подвергали лиофилизации для получения промежуточного продукта **40a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (с, 3H), 4,83–4,78 (м, 1H), 1,83–1,73 (м, 2H), 1,73–1,61 (м, 2H), 1,58–1,43 (м, 9H), 1,43–1,18 (м, 3H).



[00407] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **40a** (309 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с градиентом 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**40**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,86–4,78 (м, 1H), 4,78–4,69 (м, 1H), 4,43 (дд, *J* = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,05–3,95 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,56 (дд, *J* = 12,7, 10,3 Гц, 1H), 1,97–1,79 (м, 4H), 1,79–1,67 (м, 4H), 1,67–1,52 (м, 6H), 1,52–1,46 (м, 8H), 1,46–1,28 (м, 10H), 1,26 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,88 (т, *J* = 9,4 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 622,60 [*M*+1]; *t*_R = 1,278 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% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,006 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка:

Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 41. Ди(спиро[3,3]гептан-2-ил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (41)

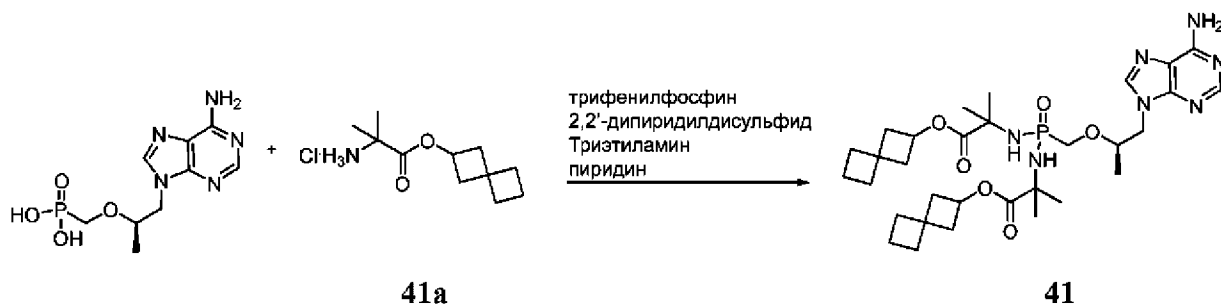


Синтез гидрохлорида спиро[3,3]гептан-2-ил 2-амино-2-метилпропаноата (41a)

[00408] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (250 мг, 2,42 ммоль) суспендировали в спиро[3,3]гептан-2-оле (0,671 мл, 4,85 ммоль) и раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 3,03 мл, 12,1 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 5 дней.

Реакционную смесь охлаждали и любое твердое вещество удаляли фильтрованием. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 25 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 x 25 мл).

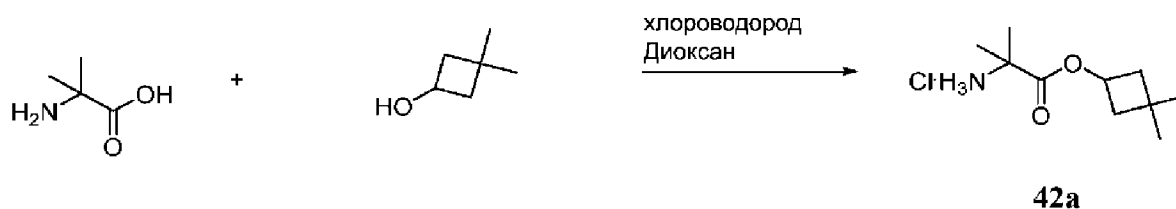
Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 25 мл), диэтиловым эфиром (3 x 25 мл) и дихлорметаном (3 x 25 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 20 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и подвергали лиофилизации для получения промежуточного продукта **41a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (м, 3H), 4,89 (п, *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,46 (м, 2H), 2,08–1,94 (м, 6H), 1,85–1,75 (м, 2H), 1,46 (с, 6H).



[00409] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **41a** (326 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение

16 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с градиентом 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (41). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 4,88–4,77 (м, 2H), 4,49 (дд, *J* = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,32 (дд, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,07–3,94 (м, 1H), 3,80 (дд, *J* = 12,9, 8,3 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J* = 12,9, 10,1 Гц, 1H), 2,48 (м, 4H), 2,12–1,95 (м, 12H), 1,95–1,80 (м, 4H), 1,54 (с, 3H), 1,47 (м, 6H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,65 (т, *J* = 9,3 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 646,55 [M+1]; *t*_R = 1,413 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,205 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 42. Бис (3,3-диметилциклобутил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (42)



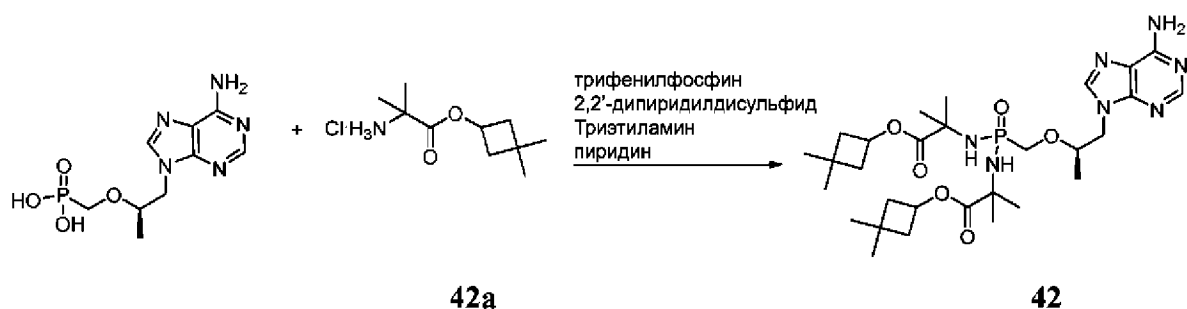
Синтез гидрохлорида 3,3-диметилциклобутил 2-амино-2-метилпропаноата (42a)

[00410] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (250 мг, 2,42 ммоль) суспендировали в 3,3-диметилциклобутаноле (0,671 мл, 5,43 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 3,03 мл, 12,1 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 5 дней.

Реакционную смесь охлаждали и любое твердое вещество удаляли фильтрованием. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 25 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 x 25 мл).

Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 25 мл),

- 5 диэтиловым эфиром (3 x 25 мл) и дихлорметаном (3 x 25 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 20 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и подвергали лиофилизации для получения промежуточного продукта **42a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60 (с, 3H), 5,04 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,94–1,79 (м, 2H), 1,47 (м, 6H), 1,15 (с, 3H), 1,13 (с,
- 10 3H).



[00411] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **42a** (309 мг,

- 15 1,39 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли

триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3x10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с градиентом 40%,

- 20 затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток

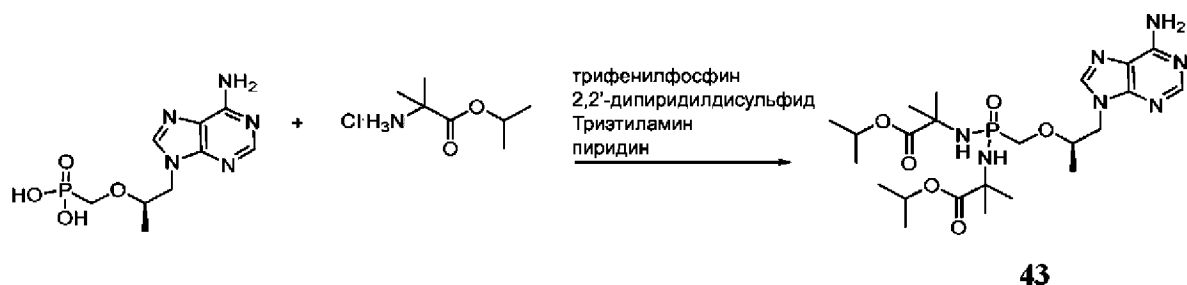
подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250x30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт,

- 25 объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**42**). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 5,10–5,00 (м, 1H), 5,00–4,93 (м, 1H), 4,49 (дд, $J = 14,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J = 14,5, 7,3$ Гц, 1H), 4,07–3,93 (м, 1H), 3,80 (дд, $J = 12,8, 8,3$ Гц, 1H), 3,54 (дд, $J = 12,8, 10,1$ Гц, 1H), 2,33–2,19 (м, 4H), 1,97–1,79 (м, 4H), 1,56 (с, 3H), 1,52–1,47 (м, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,26 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,18 (м, 12H).

- 30 ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,66 (т, $J = 9,2$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 622,56$ [$\text{M}+1$]; $t_{\text{R}} =$

1,337 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% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 3,057 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм С18 110А, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% ТФА, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% ТФА; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

10 **Пример 43. Диизопропил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (43)**

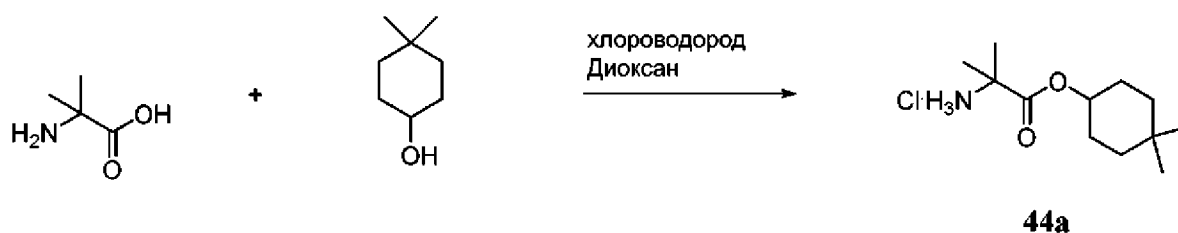


15 **[00412]** РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и гидрохлорид изопропил 2-амино-2-метилпропаноата (341 мг, 1,88 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с градиентом 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**43**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,11–5,01 (м, 1H), 5,01–4,93 (м, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 12,2 Гц, 0,18H), 4,27 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,12 (д, *J* = 11,6 Гц, 0,28H), 4,07–3,95 (м, 1H), 3,81

(дд, $J = 12,8, 8,5$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J = 12,8, 10,2$ Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,29 (д, $J = 2,5$ Гц, 3H), 1,28–1,23 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,81 (т, $J = 9,3$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 542,33$ [M+1]; $t_R = 1,000$ мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex

- 5 Kinetex 2,6 мкм ХВ-С18 100А, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,411$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм С18
- 10 110А, 50 x 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% ТФА, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% ТФА; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

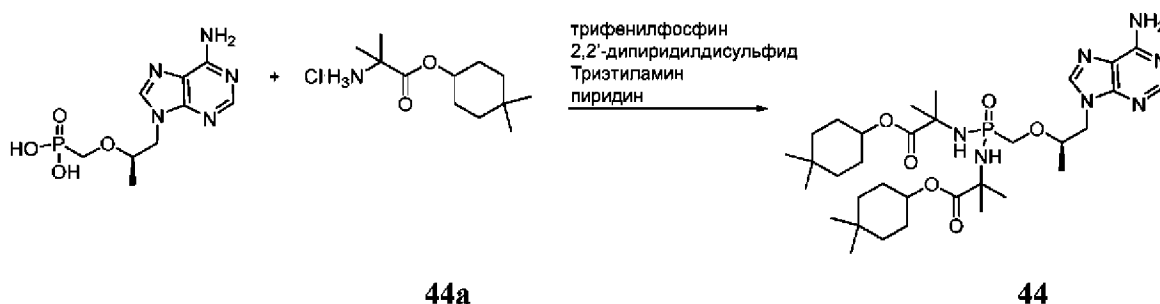
Пример 44. Бис (4,4-диметилциклогексил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (44)



15

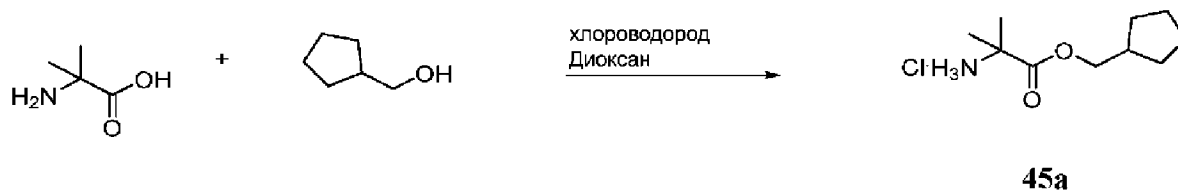
Синтез гидрохлорида 4,4-диметилциклогексил 2-амино-2-метилпропаноата (44a)

- [00413]** 2-амино-2-метилпропановую кислоту (500 мг, 2,42 ммоль) суспендировали в 4,4-диметилциклогексаноле (2,15 мл, 13,6 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,06 мл, 24,2 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 3 дней.
- 20 Реакционную смесь охлаждали и любое твердое вещество удаляли фильтрованием. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 x 50 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 50 мл),
- 25 диэтиловым эфиром (3 x 50 мл) и дихлорметаном (3 x 50 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и подвергали лиофилизации с получением промежуточного продукта **44a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (с, 3H), 4,86–4,72 (м, 1H), 1,79–1,66 (м, 2H), 1,66–1,53 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,44–1,38 (м, 2H), 1,24
- 30 (м, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).



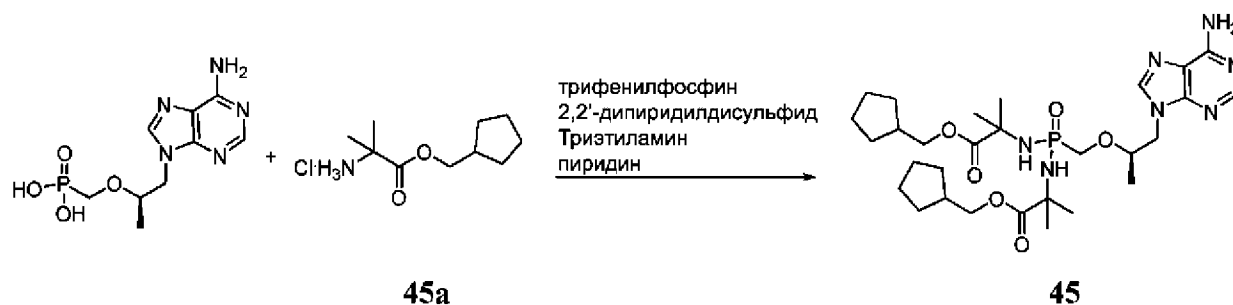
[00414] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (341 мг, 1,36 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **44a** (341 мг, 1,36 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с градиентом 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**44**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,86–4,77 (м, 1H), 4,77–4,68 (м, 1H), 4,43 (дд, *J* = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,56 (дд, *J* = 12,8, 10,3 Гц, 1H), 1,87–1,70 (м, 4H), 1,70–1,60 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,55–1,45 (м, 10H), 1,43 (с, 3H), 1,38–1,28 (м, 4H), 1,26 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,01–0,92 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,85 (т, *J* = 9,4 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 678,61 [M+1]; *t*_R = 1,512 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,507 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 45. Бис (циклопентилметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (45)



5 Синтез гидрохлорида циклопентилметил 2-амино-2-метилпропаноата (45a)

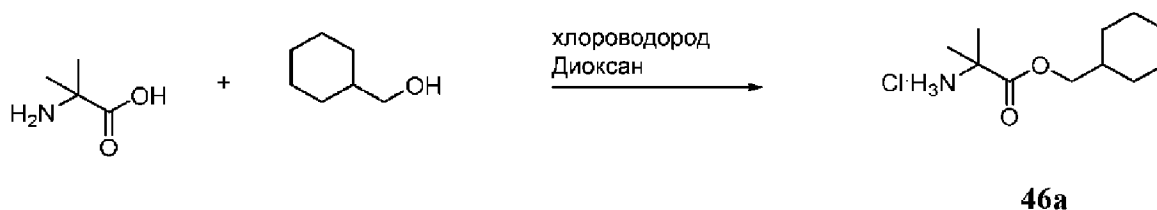
[00415] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 9,99 ммоль) суспендировали в циклопентилметаноле (4,9 мл, 40 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 12,5 мл, 49,9 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 3 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (100 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 100 мл), диэтиловым эфиром (3 x 100 мл) и дихлорметаном (3 x 100 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации с получением промежуточного продукта **45a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (с, 4H), 4,07 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,79–1,66 (м, 2H), 1,66–1,51 (м, 4H), 1,49 (с, 6H), 1,25 (м, 2H).



[00416] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и промежуточное соединение **45a** (341 мг, 1,54 ммоль) суспендировали в пиридине (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали

флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**45**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,14–3,94 (м, 5H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J* = 12,8, 10,3 Гц, 1H), 2,34–2,15 (м, 2H), 1,86–1,72 (м, 4H), 1,71–1,59 (м, 6H), 1,58 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,36–1,27 (м, 3H), 1,27 (с, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,86 (т, *J* = 9,3 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 622,48 [M+1]; *t*_R = 1,327 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,065 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

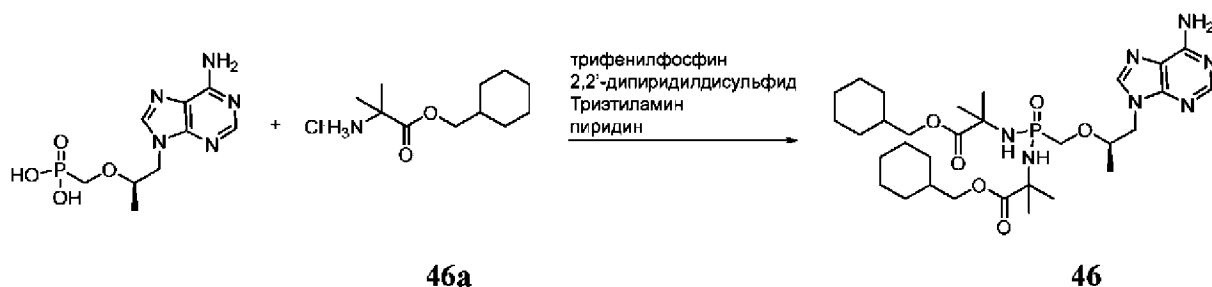
Пример 46. Бис (циклогексилметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (46**)**



Синтез гидрохлорида циклогексилметил 2-амино-2-метилпропаноата (46a**)**

[00417] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 9,70 ммоль) суспендировали в циклобутилметаноле (4,79 мл, 34 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 12,1 мл, 48,5 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 5 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (100 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 × 100 мл), диэтиловым эфиром (3 × 100 мл) и дихлорметаном (3 × 100 мл). Любой остаточный растворитель в водной

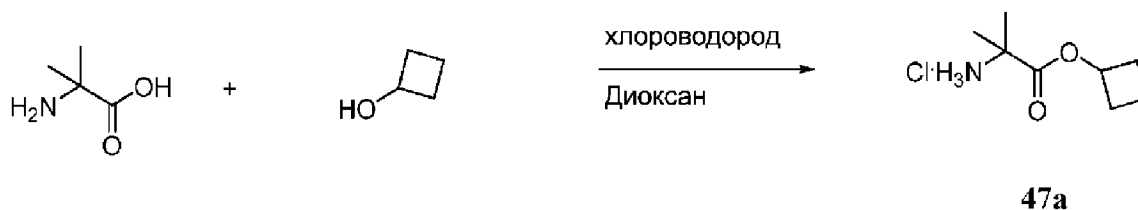
фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации с получением промежуточного продукта **46a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (с, 3H), 3,99 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,68 (м, 6H), 1,49 (с, 6H), 1,31–1,07 (м, 3H), 1,07–0,88 (м, 2H).



[00418] РМРА (100 мг, 0,384 ммоль) и промежуточное соединение **46a** (328 мг, 1,54 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 17 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**46**). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,37 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 4,46 (дд, $J = 14,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 14,5, 7,3$ Гц, 1H), 4,06–3,86 (м, 5H), 3,81 (дд, $J = 12,8, 8,4$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J = 12,9, 10,2$ Гц, 1H), 1,88–1,61 (м, 12H), 1,58 (с, 3H), 1,53–1,46 (м, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,37–1,16 (м, 9H), 1,12–0,94 (м, 4H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 18,38 (р, $J = 9,4$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 650,59$ [$\text{M}+1$]; $t_R = 1,430$ 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% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,85 мин 10–100% ацетонитрил, 1,85–2,14 мин 100% ацетонитрил, 2,14–2,15 мин 100–10% ацетонитрил, 2,15–2,25 мин 10% ацетонитрил при 1,8 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,351$ мин; система ВЭЖХ:

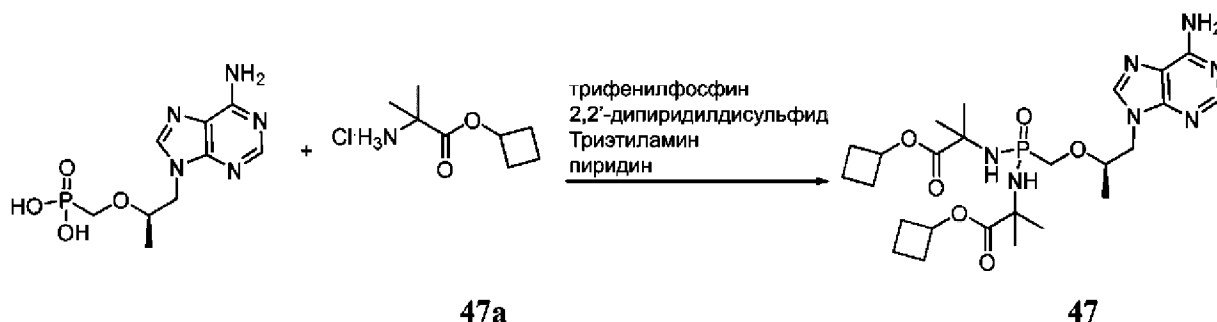
серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

5 **Пример 47. Дициклобутил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (47)**



Синтез гидрохлорида циклобутил 2-амино-2-метилпропаноата (47a)

- 10 **[00419]** 2-амино-2-метилпропановую кислоту (3,0 г, 29,1 ммоль) суспендировали в циклобутаноле (20,7 мл, 233 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 36,3 мл, 145 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и любое твердое вещество удаляли фильтрованием. 1,4-диоксан удаляли при
- 15 пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 × 100 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 × 100 мл), диэтиловым эфиром (3 × 100 мл) и дихлорметаном (3 × 100 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 50 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (20 мл) и подвергали лиофилизации с получением
- 20 промежуточного продукта **47a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (с, 3H), 5,06–4,94 (м, 1H), 2,39–2,25 (м, 2H), 2,17–2,01 (м, 2H), 1,85–1,71 (м, 1H), 1,71–1,59 (м, 1H), 1,48 (с, 6H).



- [00420]** РМРА (200 мг, 0,696 ммоль) и промежуточное соединение **47a** (547 мг, 3,48 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли

трифенилфосфин (688 мг, 2,79 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (614 мг, 2,79 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,950 мл, 7,05 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции

5 посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ

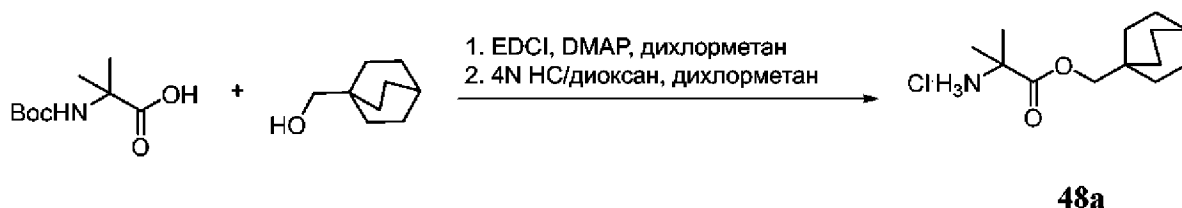
10 (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (47). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,07–4,99 (м, 1H), 4,99–4,91 (м, 1H), 4,41 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 12,0 Гц, 0,87H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,5 Гц, 1H), 4,07 (д,

15 *J* = 11,4 Гц, 0,92H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,79 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, *J* = 12,8, 10,1 Гц, 1H), 2,44–2,29 (м, 4H), 2,19–1,99 (м, 4H), 1,91–1,76 (м, 2H), 1,76–1,60 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,82 (t, *J* = 10,4, 9,5 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 566,21 [M+1]; *t*_R = 1,253 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo

20 LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 2,468 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5%

25 воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

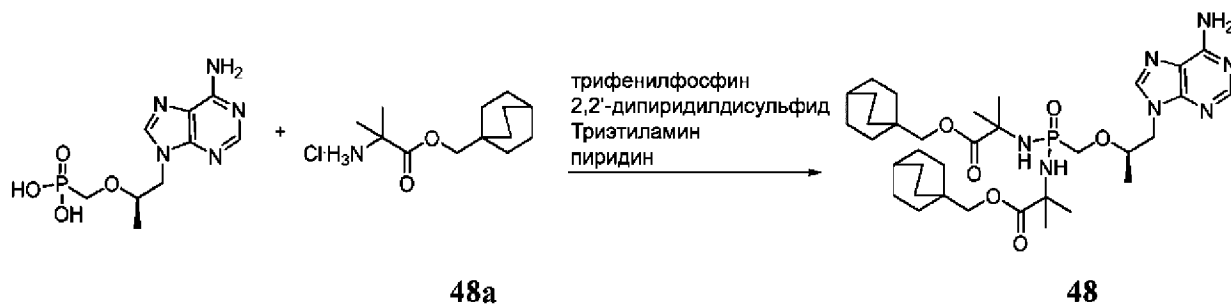
Пример 48. Бис(бицикло[2.2.2]октан-1-илметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(*R*)-бис(2 -метилпропаноат) (48)



Синтез гидрохлорида бицикло[2,2,2]октан-1-илметил 2-амино-2-метилпропаноата (**48a**)

[00421] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), 1-бицикло[2,2,2]октанилметанол (875 мг, 6,24 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (2,8 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл).
5 Через 16 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие
10 продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

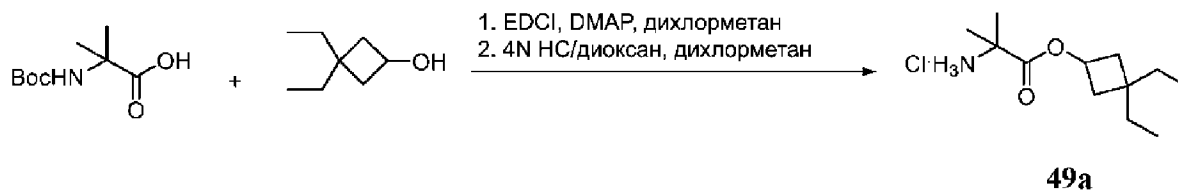
[00422] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,2 мл, 24,6 ммоль). Через 90 мин растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения
15 промежуточного соединения **48a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 1,61–1,50 (м, 7H), 1,49 (с, 6H), 1,42–1,34 (м, 6H).



[00423] РМПА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **48a** (328 мг, 1,25 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли трифенилфосфин (344 мг, 1,39 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции
25 посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ
30 (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**48**). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, $J = 14,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 12,1$ Гц, 0,29H), 4,26 (дд, $J = 14,5, 7,3$ Гц, 1H), 4,12 (д, $J = 11,5$ Гц, 0,37H), 4,03–3,92 (м, 1H), 3,86–3,64 (м, 6H), 3,56 (дд, $J = 12,8, 10,3$ Гц, 1H), 1,69–1,53 (м, 17H), 1,49 (д, $J = 5,2$ Гц, 6H), 1,48–1,37 (м, 15H), 1,25 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,84 (t, $J = 10,5, 9,6$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 702,25$ [M+1]; $t_R = 1,680$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,582$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

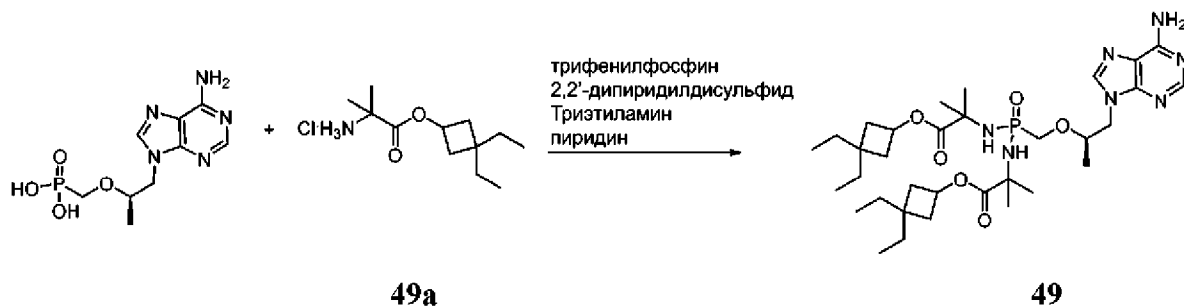
Пример 49. Бис (3,3-диэтилциклобутил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (49**)**



Синтез гидрохлорида 3,3-диэтилциклобутил 2-амино-2-метилпропаноата (49a**)**

- [00424]** 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), 3,3-диэтилциклобутанол (875 мг, 6,83 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (2830 мг, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 18 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3–10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.
- [00425]** К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,2 мл, 24,6 ммоль). Через 90 мин растворитель удаляли при

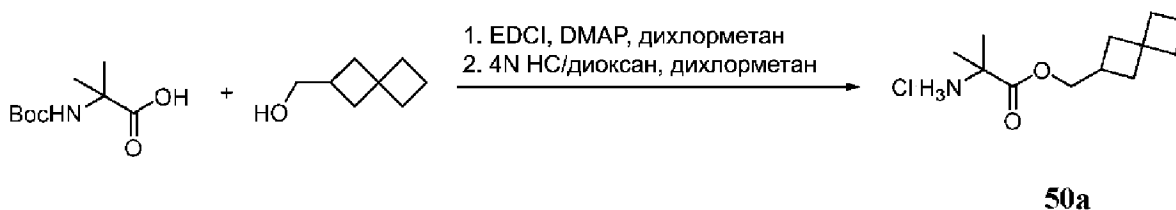
пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **49a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (с, 3H), 5,07–4,88 (м, 1H), 2,26–2,14 (м, 2H), 1,85–1,71 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,46–1,40 (м, 4H), 0,80–0,73 (м, 6H).



[00426] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **49a** (366 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 174 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**49**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,06–4,95 (м, 1H), 4,95–4,90 (м, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,36 (д, *J* = 12,1 Гц, 0,06H) 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (д, *J* = 11,5 Гц, 0,06H), 4,05–3,92 (м, 1H), 3,80 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,32–2,16 (м, 4H), 1,85–1,67 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,54–1,43 (м, 14H), 1,42 (с, 3H), 1,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,90–0,81 (м, 6H), 0,81–0,72 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,75 (т, *J* = 9,2 Гц, 1P). ЖХМС: МС *m/z* = 678,18 [M+1]; *t_R* = 1,600 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой;

градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,470$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

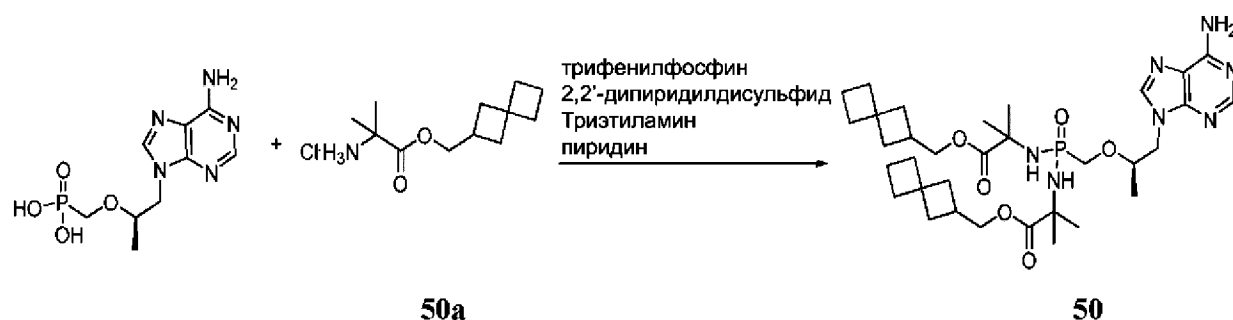
Пример 50. Бис(спиро[3,3]гептан-2-илметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (50)



Синтез гидрохлорида спиро[3,3]гептан-2-илметил 2-амино-2-метилпропаноата (50a)

[00427] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), спиро[3,3]гептан-2-илметанол (1313 мг, 10,4 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,7 г, 22,1 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (4,25 г, 22,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 90 мин реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3–10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00428] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 90 мин растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **50a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (с, 3H), 4,12 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,10–2,01 (м, 2H), 2,01–1,96 (м, 2H), 1,92–1,84 (м, 2H), 1,81–1,70 (м, 4H), 1,48 (с, 6H).



[00429] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **50a** (363 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли

трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении.

Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой

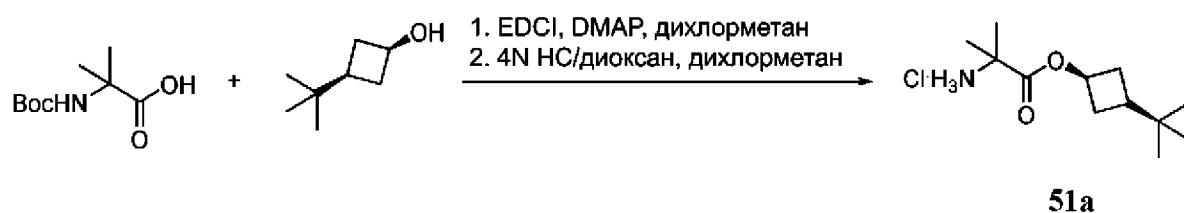
загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20%

метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**50**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,19–3,92 (м, 5H), 3,80 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,59–2,36 (м, 2H), 2,18–1,97 (м, 8H), 1,97–1,87 (м, 4H), 1,87–1,70 (м, 8H), 1,57 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,72 (т, *J* = 9,2 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 674,19 [M+1]; *t*_R = 1,600 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–

0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,41 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

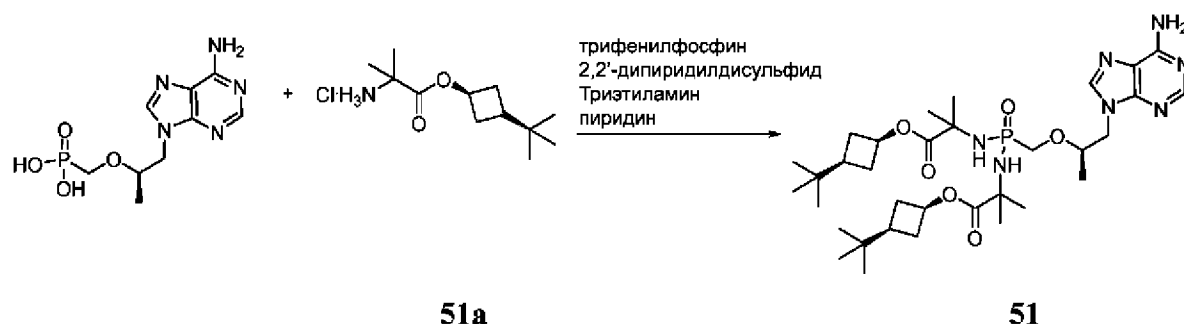
Пример 51. Бис((1*S*,3*S*)-3-(*трет*-бутил)циклобутил) 2,2'-(((((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (51)



5 Синтез гидрохлорида (1*S*,3*S*)-3-(трет-бутил)циклобутил 2-амино-2-метилпропаноата (51a)

[00430] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), (1*S*,3*S*)-3-(*трет*-бутил)циклобутан-1-ол (875 мг, 6,83 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминиметиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амин (2,8 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 45 мин реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00431] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4*N*, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **51a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (с, 3H), 4,84 (п, *J* = 7,4 Гц, 1H), 2,25 (м, 2H), 1,87–1,65 (м, 3H), 1,46 (с, 6H), 0,82 (с, 9H).

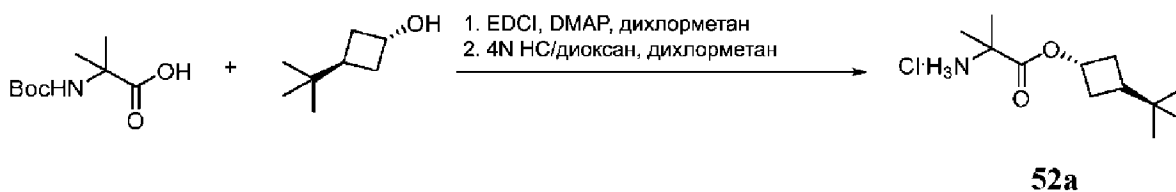


[00432] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **51a** (366 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль).

Смесь нагревали при 90 °С в течение 21 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на

- 5 картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и
- 10 подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**51**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,08 (с, 0,10H), 4,87–4,80 (м, 1H), 4,80–4,71 (м, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 12,0 Гц, 0,07H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,11 (д, *J* = 11,4 Гц, 0,12H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,80 (дд, *J* = 12,9, 8,4 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J* = 12,8, 10,1 Гц, 1H), 2,38–2,18 (м, 4H), 1,89–1,68 (м, 6H), 1,57 (с, 3H), 1,48 (с,
- 15 3H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,84 (с, 9H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,71 (т, *J* = 9,2 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 678,18 [*M*+1]; *t*_R = 1,647 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%
- 20 трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,504 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В,
- 25 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 52. Бис((1*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутил)циклобутил) 2,2'-((((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (52**)**



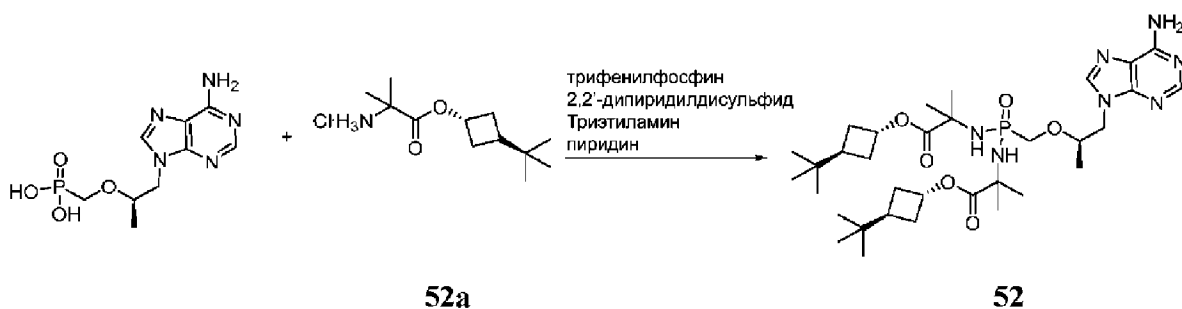
Синтез гидрохлорида (1*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутил)циклобутил 2-амино-2-метилпропаноата (52a)

[00433] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), (1*R*,3*R*)-3-(*трет*-бутил)циклобутан-1-ол (1,14 мг, 8,86 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,7 г, 22,1 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминиметиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амин (4,2 г, 22,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 3 дня реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3–10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия.

Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-

хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00434] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4*N*, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 90 мин растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **52a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (с, 3H), 5,02–4,88 (м, 1H), 2,35–2,18 (м, 3H), 2,15–1,97 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 0,83 (с, 9H).



[00435] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **52a** (366 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 21 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении.

Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ

(Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и

подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**52**). ¹H ЯМР

(400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,99–4,94 (м, 1H), 4,94–4,89 (м, 1H),

5 4,47–4,35 (м, 1,32H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,16–4,12 (м, 0,41H), 4,04–3,95 (м, 1H),

3,86–3,76 (м, 1H), 3,62–3,49 (м, 1H), 2,34–2,19 (м, 6H), 2,18–1,99 (м, 4H), 1,59 (с, 3H), 1,51

(с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,86 (с, 9H). ³¹P ЯМР

(162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,75 (т, *J* = 9,4 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 678,14 [M+1]; *t*_R = 1,627

мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС:

10 Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм;

растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%

трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 %

ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,468 мин;

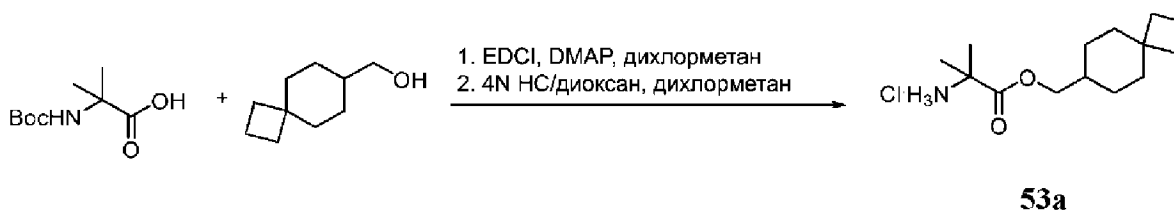
система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм;

15 растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и

0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В,

5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 53. Бис(спиро[3,5]нонан-7-илметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(*R*)-бис(2-метилпропаноат)
20 **(53)**



Синтез гидрохлорида спиро[3,5]нонан-7-илметил 2-амино-2-метилпропаноата (**53a**)

[00436] 2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (2,0 г,

25 9,84 ммоль), спиро[3,5]нонан-7-илметанол (1,75 г, 11,3 ммоль), 4-диметиламинопиридин

(3,6 г, 29,5 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-

амина (5,65 г, 29,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через несколько дней

реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3–10 мл),

насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия.

30 Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-

хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

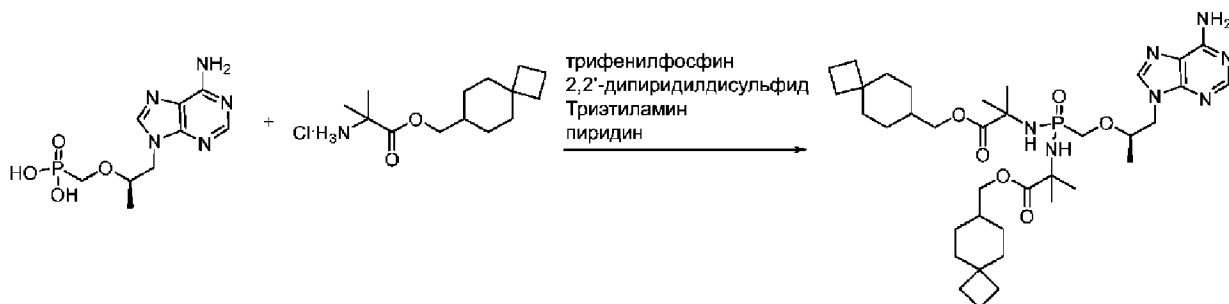
[00437] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого

водорода в 1,4-диоксане (4N, 12,3 мл, 49,2 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при

5 пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток

подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения

промежуточного соединения **53a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (с, 3H), 3,99 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,88–1,77 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,70–1,62 (м, 4H), 1,62–1,50 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,22 (м, 2H), 1,00 (м, 2H).



53a

53

[00438] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **53a** (404 мг,

1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли

трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а

15 затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль).

Смесь нагревали при 90 °С в течение 21 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении.

Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции

посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой

загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на

20 картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20%

метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ

(Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали

25 лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**53**). ^1H ЯМР (400 МГц,

метанол- d_4) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,48–4,35 (м, 1,54H), 4,26 (дд, J = 14,5, 7,2 Гц, 1H),

4,16 (дд, J = 11,6, 1,5 Гц, 0,46H), 4,06–3,92 (м, 4H), 3,92–3,85 (м, 1H), 3,81 (дд, J = 12,8,

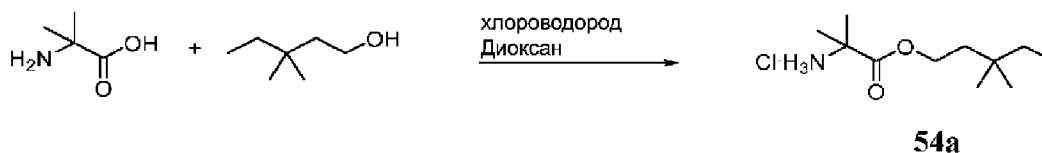
8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,94–1,82 (м, 4H), 1,82–1,65 (м, 11H), 1,65–1,52

(м, 10H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,35–1,15 (м, 7H), 1,15–0,97 (м, 4H). ^{31}P

ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,77 (t, $J = 10,3, 9,7$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 730,2$ [M+1]; $t_R = 1,800$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%

- 5 трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,955$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 10 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

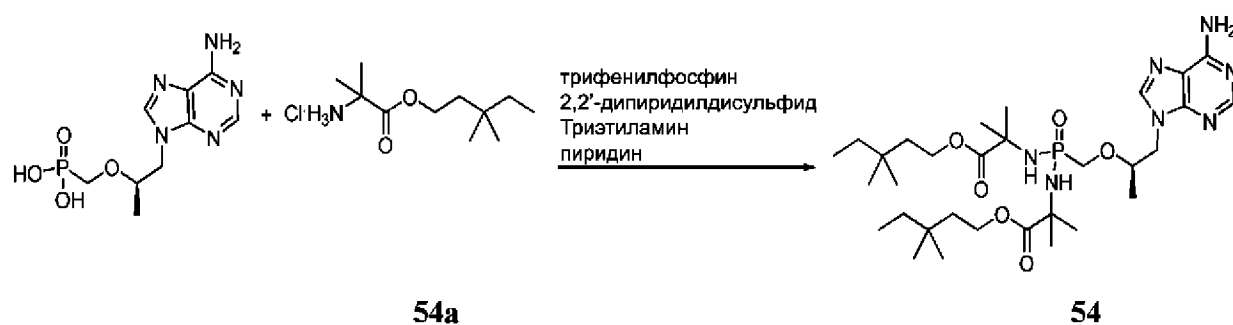
Пример 54. Бис (3,3-диметилпентил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (54)



15 Синтез гидрохлорида 3,3-диметилпентил 2-амино-2-метилпропаноат (54a)

[00439] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (0,50 г, 4,85 ммоль) суспендировали в 3,3-диметилпентан-1-оле (2,08 мл, 14,5 ммоль) и растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,06 мл, 24,2 ммоль). Смесь нагревали при 65 °С в течение 3 дней.

- Реакционную смесь охлаждали и любое твердое вещество удаляли фильтрованием. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (2 x 100 мл). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом/гексаном (1:1, 3 x 100 мл), диэтиловым эфиром (3 x 100 мл) и дихлорметаном (3 x 100 мл). Любой остаточный растворитель в водной фазе удаляли и объем уменьшали до 10 мл при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (8 мл) и подвергали лиофилизации с получением промежуточного продукта **54a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (м, 3H), 4,21 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,54 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,24 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 0,87 (с, 6H), 0,81 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).
- 25



[00440] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **54a** (349 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли

5 трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 20 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой

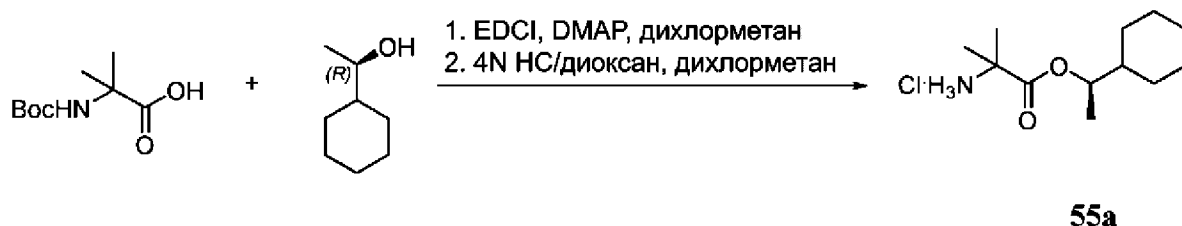
10 загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода

15 в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**54**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,33–4,08 (м, 5H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, *J* = 12,8, 10,1 Гц, 1H), 1,65–1,53 (м, 7H), 1,49 (д, *J* = 4,8 Гц, 6H), 1,42 (с, 3H), 1,35–1,27 (м, 4H), 1,25 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 0,92

20 (с, 6H), 0,91 (с, 6H), 0,90–0,82 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,80 (т, *J* = 9,2 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 654,19 [M+1]; *t_R* = 1,617 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин

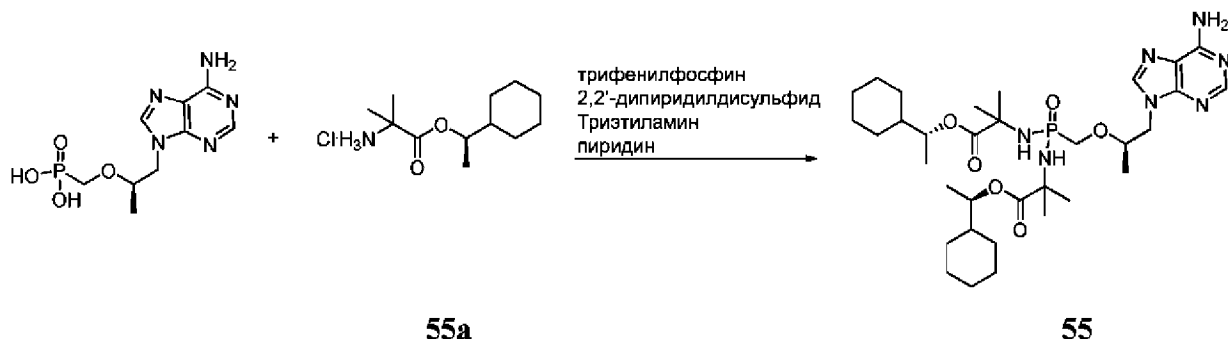
25 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t_R* = 3,416 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 55. Бис((*R*)-1-циклогексилэтил 2,2'-(((((((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (55)



5 **Синтез гидрохлорида (*R*)-1-циклогексилэтил 2-амино-2-метилпропаноата (55a)**

- [00441]** 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановая кислота (1,0 г, 4,92 ммоль), (*R*)-1-циклогексилэтан-1-ол (757 мг, 5,90 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амина (2,8 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 19 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3–10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.
- 10
- [00442]** К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4*N*, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **55a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (с, 3H), 4,74 (п, *J* = 6,3 Гц, 1H), 1,81–1,69 (м, 4H), 1,69–1,54 (м, 3H), 1,47 (м, 7H), 1,29–1,11 (м, 4H), 1,11–0,83 (м, 2H).
- 20



- [00443]** РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **55a** (366 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли
- 25

трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 24 ч. пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции

5 посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ

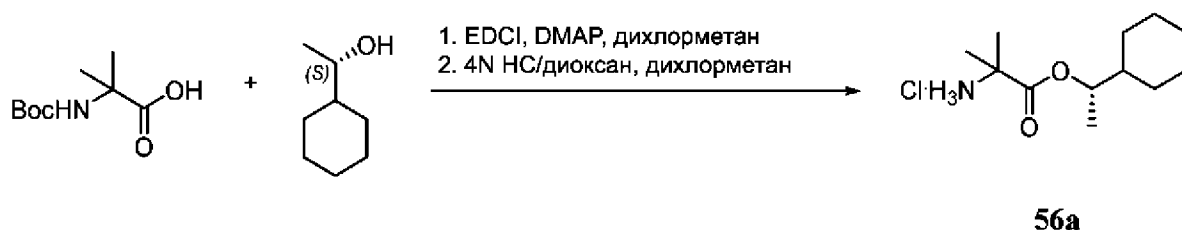
10 (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**55**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,78 (п, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,70 (п, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,48–4,35 (м, 1,56H), 4,27 (дд, *J* = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,16 (дд, *J* = 11,4, 1,2 Гц, 0,62H), 4,09–3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,58 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,90–1,63 (м, 11H), 1,60 (с, 3H), 1,58–1,40 (м, 11H), 1,36–1,13 (м, 14H), 1,13–0,93 (м, 4H).

15 ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,74 (t, *J* = 10,4, 9,8 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 678,21 [M+1]; *t*_R = 1,650 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%

20 трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,534 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и

25 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

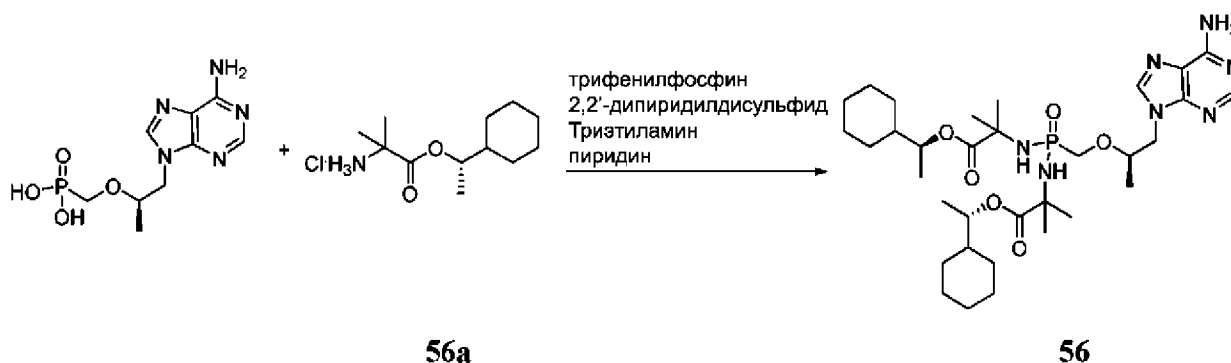
Пример 56. Бис((*S*)-1-циклогексилэтил) 2,2'-(((((((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (56**)**



Синтез гидрохлорида (*R*)-1-циклогексилэтил 2-амино-2-метилпропаноат (**56a**)

[00444] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановая кислота (1,0 г, 4,92 ммоль), (*S*)-1-циклогексилэтан-1-ол (757 мг, 5,90 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амина (2,8 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 19 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00445] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4*N*, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **56a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (с, 3H), 4,74 (п, *J* = 6,3 Гц, 1H), 1,81–1,67 (м, 4H), 1,67–1,55 (м, 3H), 1,55–1,35 (м, 7H), 1,31–1,11 (м, 4H), 1,11–0,83 (м, 2H).



[00446] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **56a** (366 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 24 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

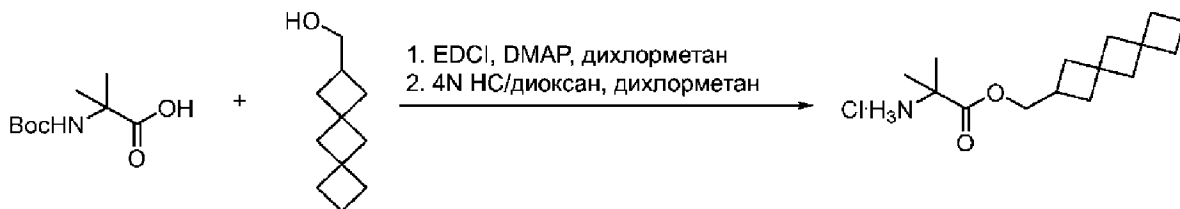
ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (56). ¹H ЯМР

(400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,82–4,62 (м, 2H), 4,47–4,36 (м, 1,71H), 4,27 (дд, *J* = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,18 (д, *J* = 11,8 Гц, 0,83H), 4,07–3,93 (м, 1H), 3,81 (дд, *J* = 12,8, 8,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, *J* = 12,8, 9,9 Гц, 1H), 1,89–1,61 (м, 11H), 1,57 (с, 3H), 1,55–1,45 (м, 7H), 1,43 (с, 3H), 1,33–1,13 (м, 14H), 1,13–0,90 (м, 5H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,71 (п, *J* = 10,5, 9,7 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 678,20 [M+1]; *t*_R = 1,657 мин; система ЖХ:

Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,527 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100;

колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 57. Бис(диспиро[3,1,3⁶,1⁴]декан-2-илметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (57)



57a

Синтез гидрохлорида диспиро[3.1.36.14]декан-2-илметил 2-амино-2-метилпропаноата (57a)

[00447] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,5 г,

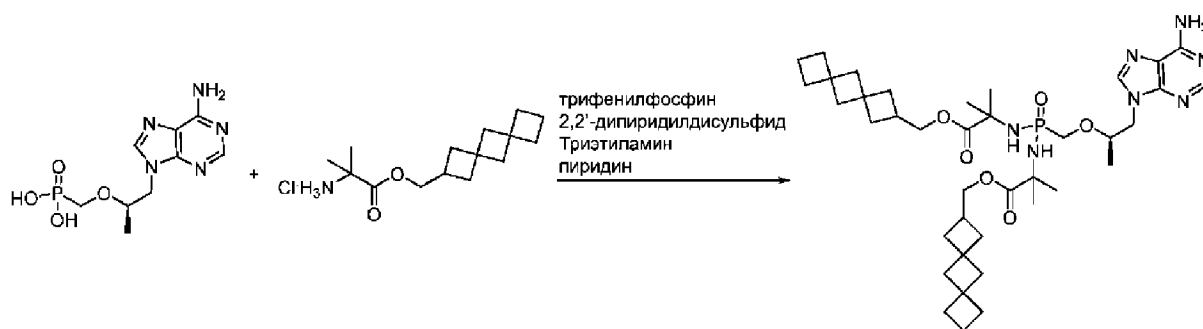
7,38 ммоль), диспиро[3,1,36,14]декан-2-илметанол (1,47 г, 8,86 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,7 г, 22,1 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (4,2 г, 22,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 16 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия.

Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-

хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00448] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при

5 пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **57a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (с, 3H), 4,11 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,50–2,41 (м, 1H), 2,06–1,95 (м, 4H), 1,95–1,83 (м, 6H), 1,81–1,70 (м, 4H), 1,47 (с, 6H).



10

57a

57

[00449] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **57a** (422 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а

15 затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении.

Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на

20 картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20%

метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100%

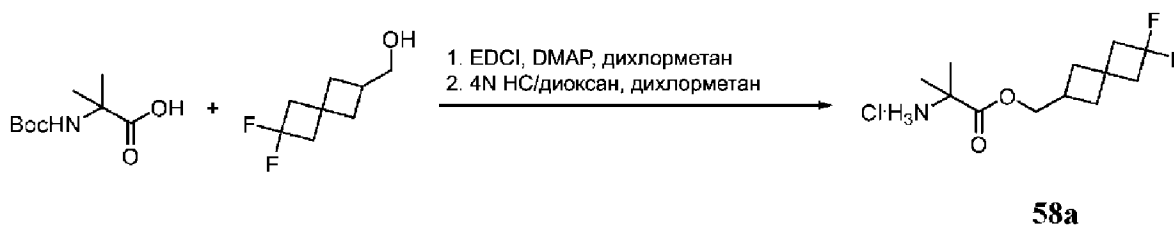
ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и

25 подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**57**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,27 (дд, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,17–3,92 (м, 5H), 3,80 (дд, *J* = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, *J* = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,56–2,42 (м, 2H), 2,12–1,97 (м, 8H), 1,97–1,85 (м, 12H), 1,85–1,70 (м, 8H), 1,57 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР

(162 МГц, метанол- d_4) δ 20,73 (т, $J = 9,2$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 754,23$ [M+1]; $t_R = 1,880$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%

- 5 трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 4,210$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 10 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 58. Бис(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)метил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (58)



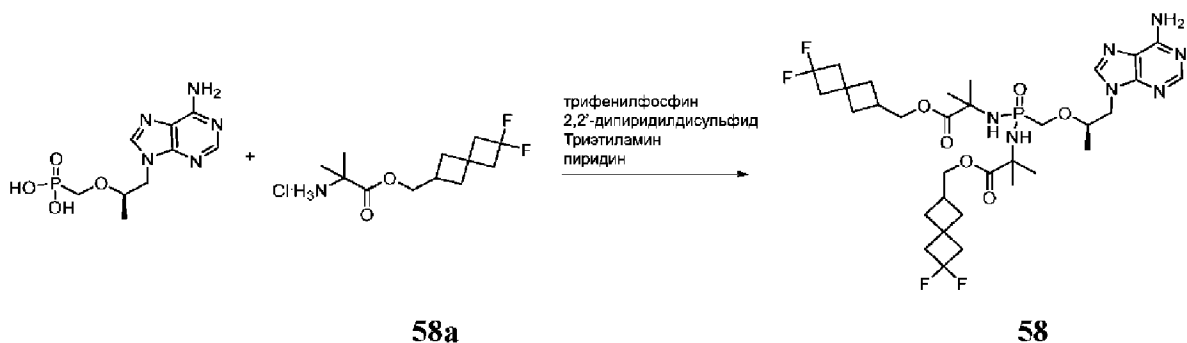
15

Синтез гидрохлорида 6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)метил 2-амино-2-метилпропаноата (58a)

- [00450] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), (2,2-дифторспиро[3,3]гептан-6-ил)метанол (1,47 г, 9,08 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,7 г, 22,1 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (4,2 г, 22,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 16 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3 $\times$ 10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.
- 25

- [00451] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения
- 30

промежуточного соединения **58a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (с, 3H), 4,14 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,75–2,58 (м, 2H), 2,58–2,52 (м, 3H), 2,23–2,10 (м, 2H), 2,03–1,91 (м, 2H), 1,48 (с, 6H). ^{19}P ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -89,58 (р, $J = 12,6$ Гц).



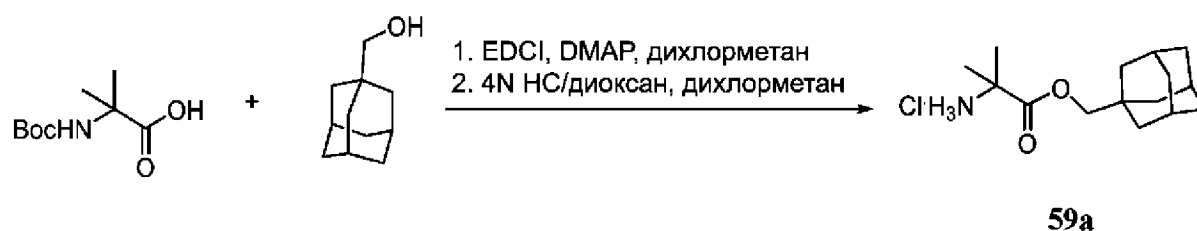
5

[00452] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **58a** (416 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль).

- 10 Смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20%
- 15 метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**58**). ^1H ЯМР
- 20 (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,42 (дд, $J = 14,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, $J = 14,5$, 7,4 Гц, 1H), 4,22–4,02 (м, 4H), 4,02–3,93 (м, 1H), 3,81 (дд, $J = 12,8$, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, $J = 12,8$, 10,2 Гц, 1H), 2,69–2,54 (м, 6H), 2,54–2,41 (м, 4H), 2,27–2,12 (м, 4H), 2,04–1,86 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,77 (т, $J = 9,4$ Гц). ^{19}P ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -92,77 (пд, $J = 12,4$, 4,8 Гц). ЖХМС: МС $m/z = 746,23$ [$\text{M}+1$]; $t_R = 1,467$ мин; система ЖХ: Thermo
- 25 Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил

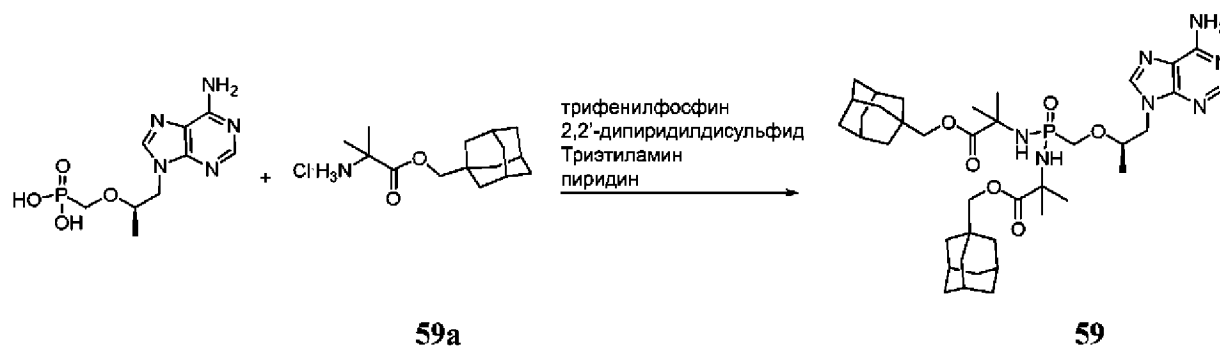
при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,072$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

5 **Пример 59. Бис(((1S,3S)-адамантан-1-ил)метил) 2,2'-(((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (59)**

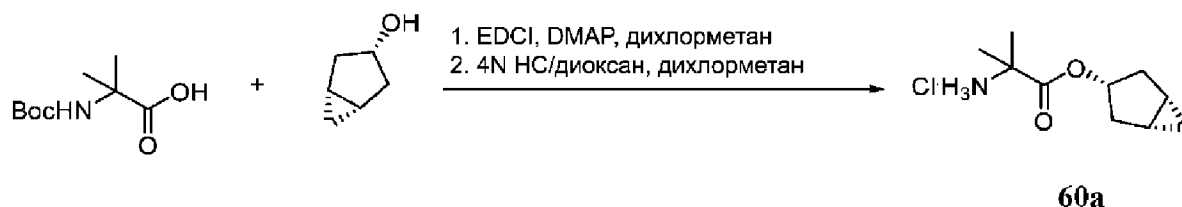


Синтез гидрохлорида 1-адамантилметил 2-амино-2-метилпропаноата (59a)

- 10 **[00453]** 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановая кислоту (2,0 г, 9,84 ммоль), 1-адамантиметанол (1,96 г, 11,8 ммоль), 4-диметиламинопиридин (3,6 г, 29,5 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амина (5,6 г, 29,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 1 ч реакцию смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором
- 15 хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.
- [00454]** К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого
- 20 водорода в 1,4-диоксане (4N, 12,3 мл, 49,2 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **59a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 2,00–1,91 (м, 3H), 1,77–1,60 (м, 6H), 1,53 (м, 6H), 1,50 (с, 6H).

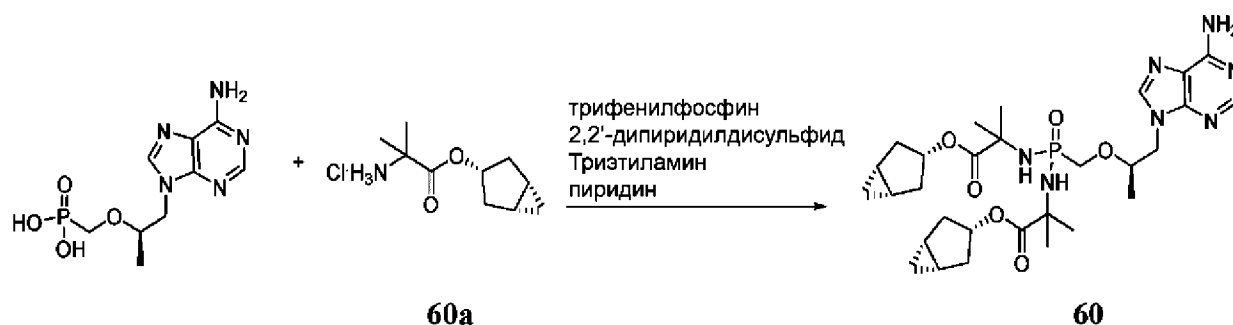


- [00455]** РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **59a** (416 мг, 1,37 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а
- 5 затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на
- 10 картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и
- 15 подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**59**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,48–4,36 (м, 1,34H), 4,26 (дд, *J* = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,16 (д, *J* = 11,5 Гц, 0,42H), 4,06–3,95 (м, 1H), 3,88–3,63 (м, 5H), 3,57 (дд, *J* = 12,7, 10,3 Гц, 1H), 2,03–1,92 (м, 6H), 1,85–1,74 (м, 6H), 1,74–1,64 (м, 6H), 1,63–1,58 (м, 9H), 1,58–1,54 (м, 6H), 1,54–1,49 (м, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,78 (т, *J* = 9,8 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 754,33 [M+1]; *t*_R = 1,825 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%
- 20 трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,948 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.
- 30 **Пример 60. Ди((1*R*,3*R*)5(*S*-бицикло[3,1,0]гексан-3-ил) 2,2'-(((((*R*)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (60)**



Синтез гидрохлорида (1R,3R,5S)-бицикло[3,1,0]гексан-3-ил 2-амино-2-метилпропаноата (60a)

- 5 **[00456]** 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (5,0 г, 24,6 ммоль), (1R,5S)-бицикло[3,1,0]гексан-3-ол (2,89 г, 29,5 ммоль), 4-диметиламинопиридин (6,01 г, 29,5 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (9,4 г, 49,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл). Через 2 ч реакционную смесь развели DCM (20 мл). Раствор промывали водой (3×20 мл),
- 10 насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.
- [00457]** К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого
- 15 водорода в 1,4-диоксане (4N, 15,3 мл, 61,0 ммоль). Через 90 мин растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **60a**, которое использовали в следующей реакции.



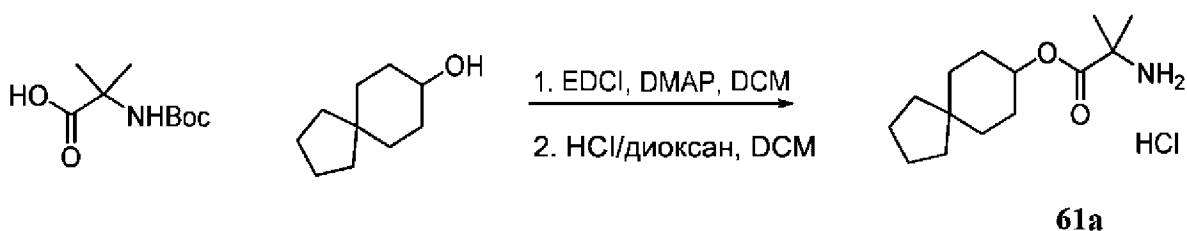
- 20 **[00458]** РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **60a** (322 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль).
- 25 Смесь нагревали при 90 °С в течение 24 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой

загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ

- 5 (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**60**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,26 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,04–3,94 (м, 1H), 3,80 (дд, J = 12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,32–2,12 (м, 5H), 1,90–1,77 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,43 (с, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,37–1,29 (м, 3H), 1,25 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,58–0,46 (м, 2H), 0,38–0,34 (м, 1H), 0,33–0,30 (м, 1H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,90 (т, J = 9,4 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 618,09 [M+1]; t_R = 1,360 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: 15 Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 2,756 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 61. Ди(спиро[4,5]декан-8-ил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (61)



25

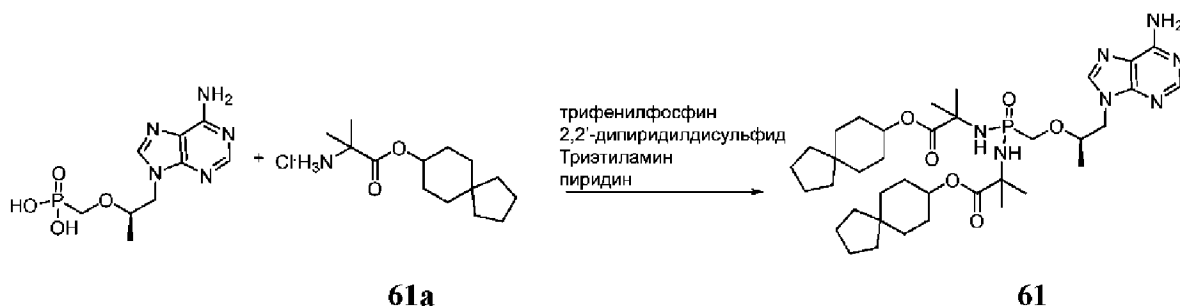
Синтез гидрохлорида спиро[4,5]декан-8-ил 2-амино-2-метилпропаноата (**61a**)

- [00459]** 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), спиро[4,5]декан-8-ол (835 мг, 5,41 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (2,8 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 20 ч реакционную смесь

30

разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00460] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **61a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (с, 3H), 4,81 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,63–1,48 (м, 7H), 1,47 (с, 6H), 1,43–1,27 (м, 7H).



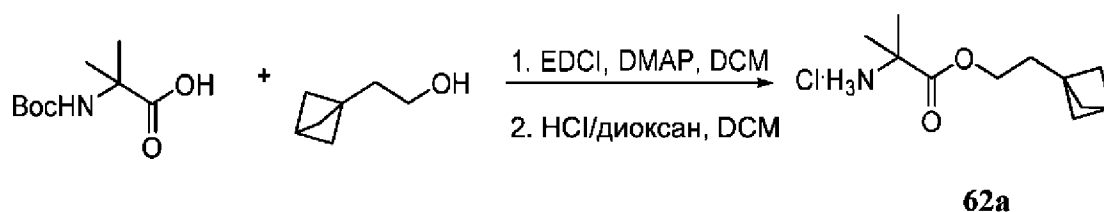
[00461] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **61a** (404 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 24 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении.

Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ

(Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**61**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,85–4,77 (м, 1H), 4,77–4,67 (м, 1H), 4,42 (дд, J = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 12,0 Гц, 0,83H), 4,27 (дд, J = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 11,4 Гц, 0,85H), 4,03–3,96 (м, 1H), 3,81 (дд, J = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,57 (дд, J = 12,8, 10,2 Гц,

1H), 1,87–1,69 (м, 4H), 1,69–1,51 (м, 18H), 1,51–1,48 (м, 6H), 1,48–1,28 (м, 16H), 1,25 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,80 (к, J = 10,4 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 730,20 [M+1]; t_R = 1,790 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100А, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 3,823 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 62. Бис(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)этил) 2,2'-((((1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(*R*)-бис(2-метилпропаноат) (62)



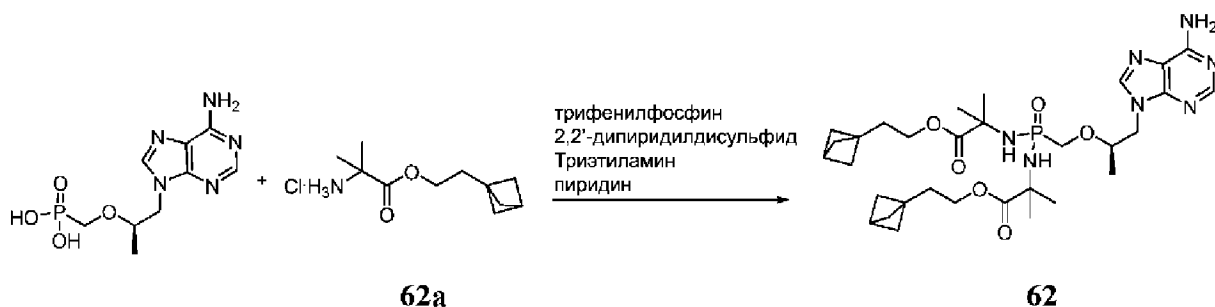
Синтез гидрохлорида 2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)этил-2-амино-2-метилпропаноата (62a)

[00462] 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,8 г, 8,86 ммоль), 2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)этан-1-ол (993 мг, 8,86 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,1 г, 17,7 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амин (3,4 г, 17,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Через 90 мин реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3–10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00463] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4*N*, 11,1 мл, 44,3 ммоль). Через 90 мин растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл).

Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения

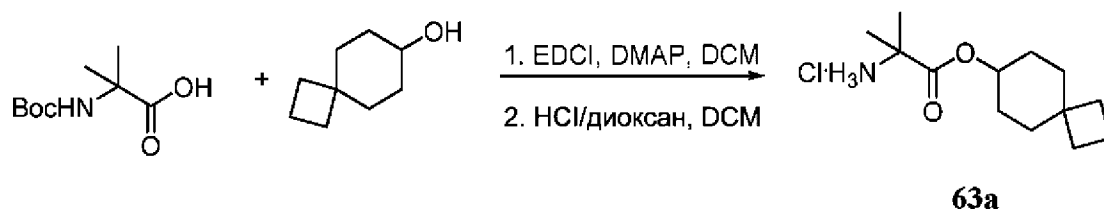
промежуточного соединения **62a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (с, 3H), 4,16 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,47 (с, 1H), 1,77 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,48 (с, 6H).



- 5 **[00464]** РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **62a** (343 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении.
- 10 Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли
- 15 растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**62**). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,42 (дд, J = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,22–4,03 (м, 4H), 4,03–3,92 (м, 1H), 3,81 (дд, J = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,45 (с, 1H), 1,84–1,76 (м, 2H), 1,75 (м, 7H), 1,73 (м, 7H), 1,57 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,78 (т, J = 9,2 Гц). ЖХМС: МС m/z = 646,11 [$M+1$]; t_R = 1,537 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС:
- 25 Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 3,115 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм;
- 30 растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и

0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

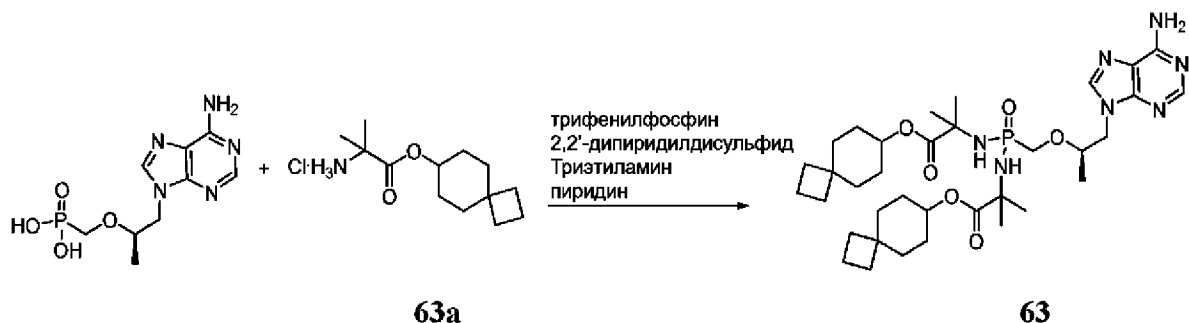
Пример 63. Ди(спиро[3,5]нонан-7-ил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (63)



Синтез гидрохлорида спиро[3,5]нонан-7-ил 2-амино-2-метилпропаноата (63a)

[00465] 2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (2,9 г, 14,3 ммоль), спиро[3,5]нонан-7-ол (2,0 г, 14,3 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,6 г, 21,4 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (4,1 г, 21,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл). Через 18 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00466] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 17,8 мл, 71,3 ммоль). Через 3 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **63a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (с, 3H), 4,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,94–1,77 (м, 2H), 1,77–1,60 (м, 8H), 1,57–1,34 (м, 10H).

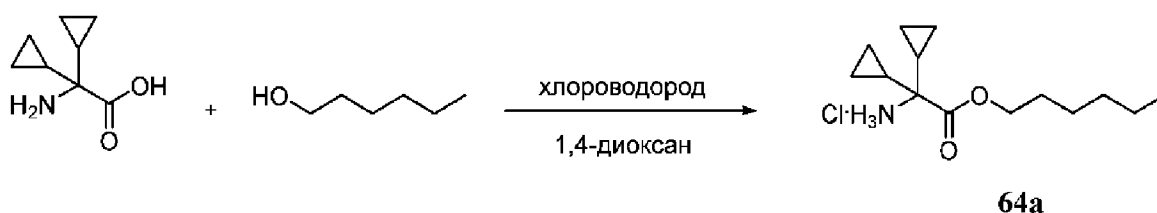


[00467] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **63a** (384 мг, 1,39 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×10 мл). Добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) и 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль), а затем пиридин (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (0,475 мл, 3,48 ммоль).

- 5 Смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Пиридин удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток подвергали абсорбции посредством пробки из диоксида кремния с использованием картриджа для твердой загрузки ISCO с 40%, затем 100% этилацетата/гексана. Материал, оставшийся на картридже твердой загрузки, подвергали флэш-хроматографии (0–20%
- 10 метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**63**). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,20 (с, 0,09H), 4,81–4,73 (м, 1H), 4,73–4,64 (м, 1H), 4,43 (дд, J = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 12,0 Гц, 0,05H), 4,27 (дд, J = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 11,5 Гц, 0,05H), 4,05–3,95 (м, 1H), 3,81 (дд, J = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,57 (дд, J = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,97–1,82 (м, 4H), 1,82–1,62 (м, 16H), 1,57 (с, 3H), 1,54–1,44 (м, 13H), 1,44–1,36 (м, 4H), 1,24 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ³¹Р ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 20,74
- 20 (т, J = 9,4 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 702,22 [M+1]; *t*_R = 1,703 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил
- 25 при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,557 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

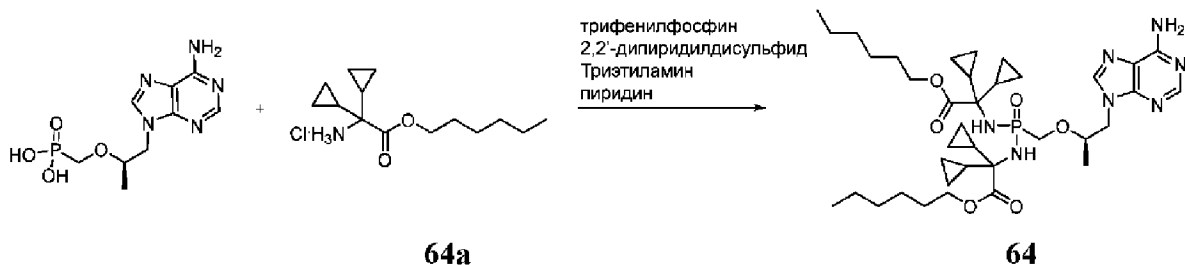
Пример 64. Дигексил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-

- 30 **ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2,2-дициклопропилацетат) (64)**



Синтез гидрохлорида гексил 2-амино-2,2-дициклопропилацетата (**64a**)

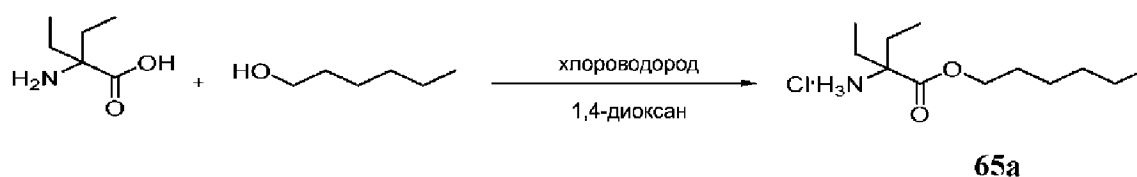
[00468] 2-амино-2,2-дициклопропилуксусную кислоту (2 г, 10,4 ммоль) и 1-гексанол (5,3 г, 52,2 ммоль) растворяли в 4N HCl в 1,4-диоксане (13 мл, 52 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердые вещества и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток переносили в толуол и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в воду и лиофилизировали в течение выходных, чтобы получить промежуточное соединение **64a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (уш.с, 3H), 4,16 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,69–1,51 (м, 2H), 1,43–1,23 (м, 5H), 1,21–1,05 (м, 3H), 0,92–0,81 (м, 3H), 0,77–0,42 (м, 8H). ЖХМС: МС *m/z* = 240,2 [M+1], *t*_R = 0,70 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.



[00469] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **64a** (384 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,09 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 50 °С в течение 5 мин. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли свежеприготовленный ярко-желтый раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 20 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 2), солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Добавляли гексан (0,5 объемного эквивалента), смесь наносили на 3 см слой силикагеля и промывали этилацетатом, требуемое соединение элюировали 10% метанолом в DCM. Органические

слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**64**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,17–7,97 (м, 2H), 7,15 (уш.с, 2H), 4,32–4,12 (м, 2H), 4,10–3,89 (м, 5H), 3,80–3,58 (м, 4H), 1,69–1,47 (м, 4H), 1,41–1,20 (м, 14H), 1,15–0,95 (м, 5H), 0,91–0,77 (м, 6H), 0,71–0,56 (м, 2H), 0,55–0,20 (м, 14H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 19,18 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 730,4 [M+1], *t*_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 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. ВЭЖХ: *t*_R = 3,73 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин 2–98% ацетонитрил, 5,0–6,0 мин 98% ацетонитрил при 2 мл/мин.

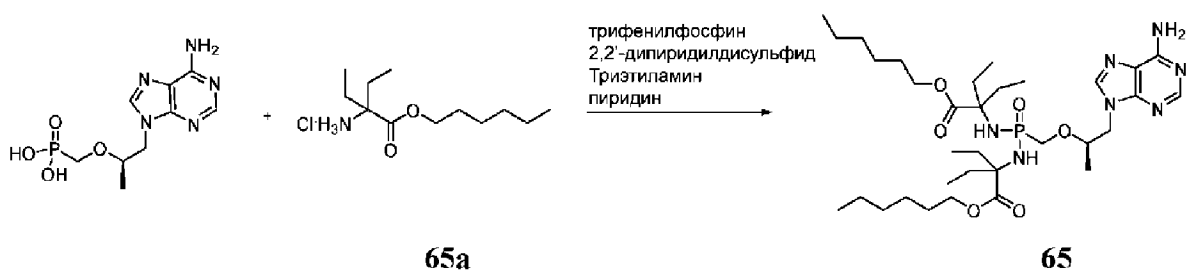
Пример 65. Дициклопентил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-этилбутаноат) (65)



Синтез гидрохлорида гексил 2-амино-2-этилбутаноата (**65 a**)

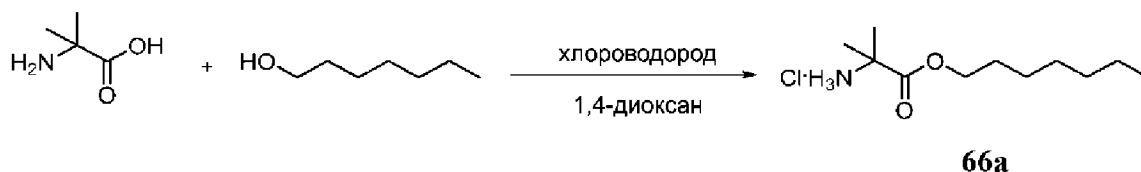
[00470] 2-амино-2-этилбутановую кислоту (1,7 г, 10,1 ммоль) и 1-гексанол (5,2 г, 50,7 ммоль) растворяли в 4N HCl в 1,4-диоксане (12,7 мл, 50,7 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердые вещества и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток переносили в толуол и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемещали в воду и лиофилизировали в течение выходных для получения промежуточного соединения **65a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (уш.с, 3H), 4,19 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,97–1,76 (м, 4H), 1,71–1,52 (м, 2H), 1,43–1,16 (м, 6H), 0,98–0,77 (м, 9H). ЖХМС: МС *m/z* = 216,2 [M+1], *t*_R = 0,68 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.



[00471] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **65a** (350 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,09 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 50 °С в течение 5 мин К вышеуказанной реакционной смеси добавляли свежеприготовленный ярко-желтый раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 20 мл EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 2), соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Добавляли 0,5 объемного эквивалента гексана, смесь наносили на 3 см слой силикагеля и промывали этилацетатом, требуемое соединение элюировали 10% метанолом в DCM. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**65**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,16 (уш.с, 2H), 4,30–4,15 (м, 2H), 4,13–4,01 (м, 4H), 4,01–3,92 (м, 2H), 3,84 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,67–3,47 (м, 2H), 2,18–1,94 (м, 2H), 1,93–1,48 (м, 10H), 1,38–1,17 (м, 12H), 1,07 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,90–0,58 (м, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 16,75 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 682,4 [*M*+1], *t_R* = 1,31 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. ВЭЖХ: *t_R* = 3,76 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин 2–98% ацетонитрил, 5,0–6,0 мин 98% ацетонитрил при 2 мл/мин.

Пример 66. Дигептил 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (66)

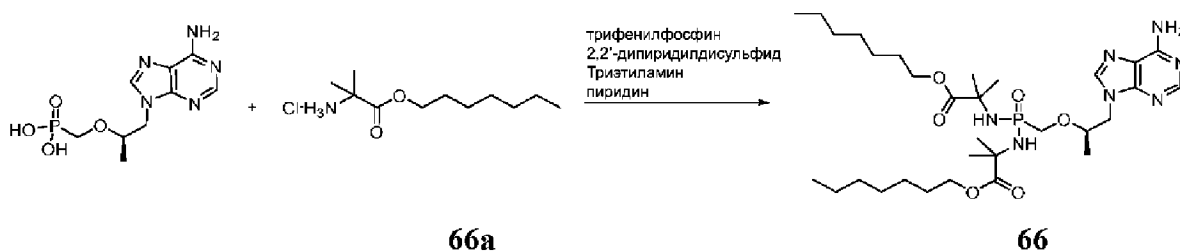


5 Синтез гидрохлорида гептил 2-амино-2-метилпропаноата (66a)

[00472] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) и 1-гептанол (6,2 г, 53,7 ммоль) растворяли в 4N HCl в 1,4-диоксане (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердые вещества и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток переносили в толуол и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемещали в воду и лиофилизировали в течение выходных для получения промежуточного соединения **66a**.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (с, 3H), 4,16 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,71–1,47 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,35–1,18 (м, 8H), 0,89–0,81 (м, 3H). ЖХМС: МС *m/z* = 202,2 [M+1], *t_R* = 0,66 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.



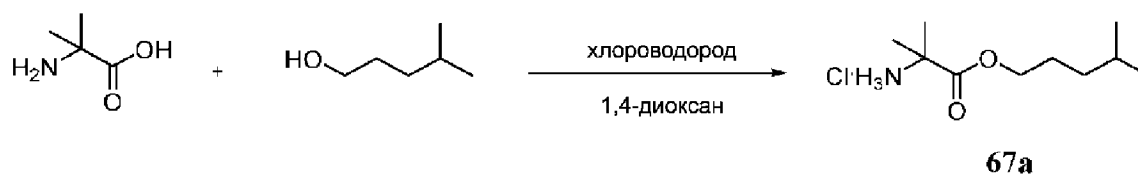
25 **[00473]** РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **66a** (331 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,09 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 50 °С в течение 5 мин К вышеуказанной реакционной смеси добавляли свежеприготовленный ярко-желтый раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали при температуре 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и развели 20 мл EtOAc.

Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 2), соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Добавляли

- 5 гексан (0,5 объемного эквивалента), смесь наносили на 3 см слой силикагеля и промывали этилацетатом, требуемое соединение элюировали 10% метанолом в DCM. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**66**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,36–4,09 (м, 4H), 4,09–3,90 (м, 5H), 3,67–3,43 (м, 2H), 1,67–1,50 (м, 4H), 1,46–1,33 (м, 12H), 1,32–1,17 (м, 16H), 1,06 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,87–0,74 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,42 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 654,4 [M+1], *t*_R = 1,25 мин; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-кварупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100Å, 50 мм × 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. ВЭЖХ: *t*_R = 3,59 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110Å, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин 2–98% ацетонитрил, 5,0–6,0 мин 98% ацетонитрил при 2 мл/мин.

Пример 67. Бис (4-метилпентил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (67a**)**

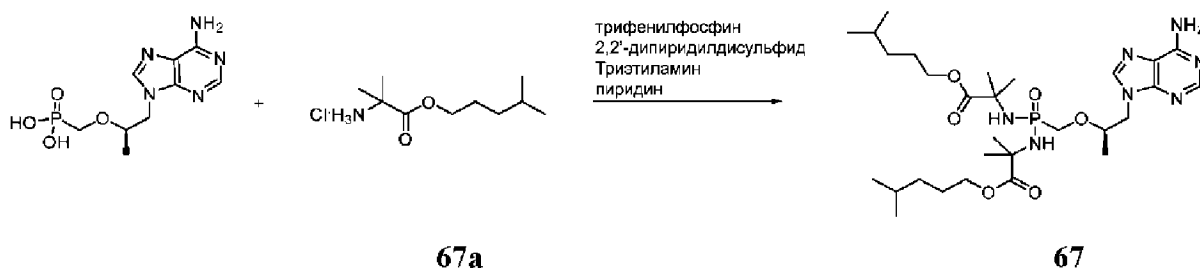


25 Синтез гидрохлорида 4-метилпентил 2-амино-2-метилпропаноат (**67a**)

[00474] 2-амино-2-метилпропановую кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) и 4-метилпентан-1-ол (5,49 г, 53,7 ммоль) растворяли в 4N HCl в 1,4-диоксане (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердые вещества и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (40 мл) и

концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток переносили в толуол и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемещали в воду и лиофилизировали в течение выходных для получения промежуточного соединения **67a**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (уш.с, 3H), 4,15 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,67–1,48 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,27–1,14 (м, 2H), 0,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ЖХМС: МС $m/z = 188,2$ [$\text{M}+1$], $t_R = 0,61$ 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.



[00475] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **67a** (312 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,09 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 50 °С в течение 5 мин К вышеуказанной реакционной смеси добавляли свежеприготовленный ярко-желтый раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали при температуре 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 20 мл EtOAc.

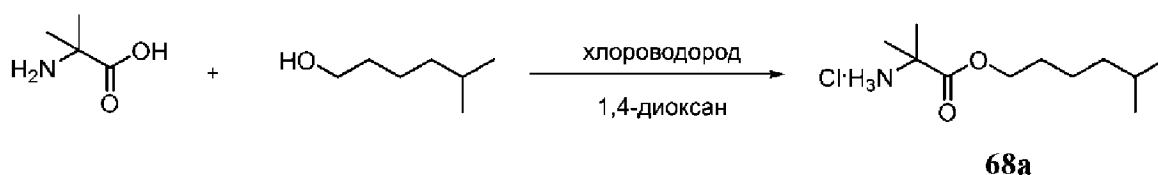
Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл x 2), солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Добавляли 0,5 объемного эквивалента гексана, смесь наносили на 3 см слой силикагеля и промывали этилацетатом, требуемое соединение элюировали 10% метанолом в DCM. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ

(колонка Gemini 5 мкм C18–110 Å 100x30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**67**). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (уш.с, 2H), 4,35–4,11 (м, 4H), 4,09–3,89 (м, 5H), 3,66–3,47 (м, 2H), 1,61–1,46 (м, 6H), 1,45–1,32 (м, 12H), 1,26–1,12 (м, 4H), 1,06 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,87–0,80 (м, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 18,42 (м). ЖХМС: МС $m/z = 626,3$ [$\text{M}+1$], $t_R = 1,11$ мин; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 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. ВЭЖХ: $t_R = 3,29$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм;

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

Пример 68. Бис (5-метилгексил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (68)



Синтез гидрохлорида 5-метилгексил 2-амино-2-метилпропаноата (68a)

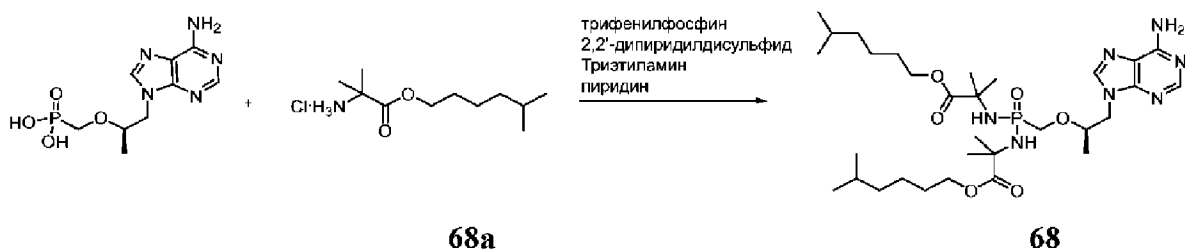
[00476] 2-амино-2-этилпропановую кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) и 5-метилгексан-1-ол (6,24 г, 53,7 ммоль) растворяли в 4N HCl в 1,4-диоксане (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 часов.

15 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердые вещества и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток переносили в толуол и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемещали в воду и

20 лиофилизировали в течение выходных для получения промежуточного соединения **68a**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (уш.с, 3H), 4,16 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,65–1,49 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,38–1,26 (м, 2H), 1,22–1,11 (м, 2H), 0,86 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ЖХМС: МС $m/z = 202,2$ $[\text{M}+1]$, $t_R = 0,63$ 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

25 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.



[00477] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **68a** (331 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,09 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 50 °С в течение 5 мин К вышеуказанной реакционной смеси добавляли свежеприготовленный ярко-желтый раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл).

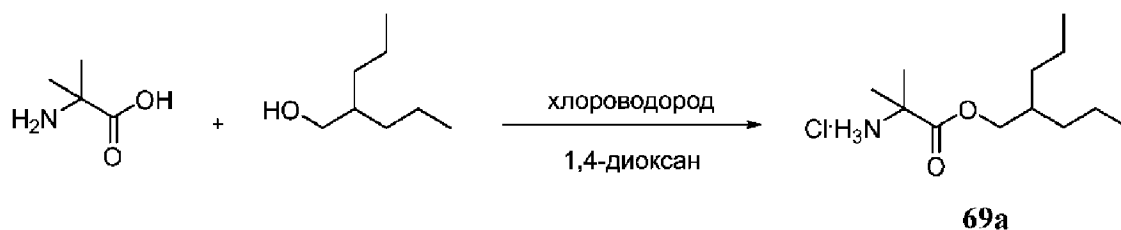
Реакционную смесь перемешивали при температуре 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 20 мл EtOAc.

Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 2), соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Добавляли 0,5 объемного эквивалента гексана, смесь наносили на 3 см слой силикагеля и промывали этилацетатом, требуемое соединение элюировали 10% метанолом в DCM. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ

(колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**68**). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (уш.с, 2H), 4,33–4,11 (м, 4H), 4,10–3,86 (м, 5H), 3,66–3,46 (м, 2H), 1,60–1,45 (м, 6H), 1,45–1,34 (м, 12H), 1,33–1,21 (м, 4H), 1,18–1,09 (м, 4H), 1,06 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,85–0,79 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,41 (м).

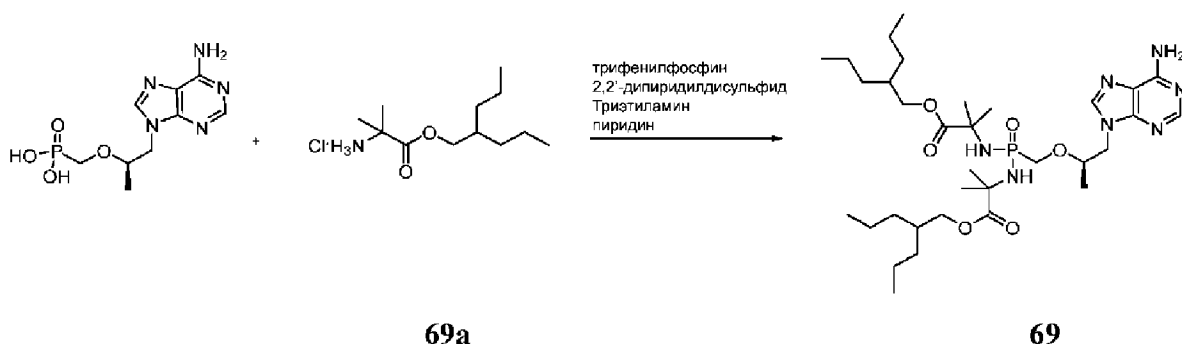
ЖХМС: МС *m/z* = 654,4 [*M*+1], *t_R* = 1,21 мин; система ЖХ: Agilent 1260 Infinity II ВЭЖХ; система МС: одно-квадрупольный масс-детектор G6124B; колонка: Kinetix 2,6 мкм, C18, 100А, 50 мм × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–1,00 мин 10%–100% ацетонитрила, 1,00–1,35 мин 100% ацетонитрила, 1,35–1,36 мин 100–10% ацетонитрила при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: *t_R* = 3,52 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин 2–98% ацетонитрил, 5,0–6,0 мин 98% ацетонитрил при 2 мл/мин.

Пример 69. Бис(2-пропилпентил) 2,2'-((((1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(*R*)-бис(2-метилпропаноат) (69**)**



Синтез гидрохлорида 2-пропилпентил 2-амино-2-метилпропаноата (**69a**)

[00478] 2-амино-2-этилпропановую кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) и 2-пропилпентан-1-ол (6,3 г, 48,4 ммоль) растворяли в 4N HCl в 1,4-диоксане (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфере аргона в запаянной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердые вещества и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток переносили в толуол и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемещали в воду и лиофилизировали в течение выходных для получения промежуточного соединения **69a**.
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (уш.с, 3H), 4,08 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 1,77–1,60 (м, 1H), 1,48 (с, 6H), 1,35–1,20 (м, 8H), 0,94–0,80 (м, 6H). ЖХМС: МС *m/z* = 216,2 [*M*+1], *t_R* = 0,62 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.



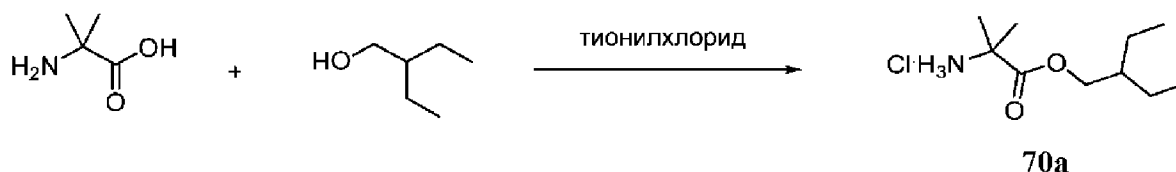
[00479] РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), промежуточное соединение **69a** (351 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,09 ммоль) объединяли в пиридине (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 50 °С в течение 5 мин. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли свежеприготовленный ярко-желтый раствор трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (384 мг, 1,74 ммоль) в пиридине (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали при температуре 85 °С в течение ночи. Затем
 реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 20 мл EtOAc.
 Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия
 (10 мл × 2), соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Добавляли 0,5
 5 объемного эквивалента гексана, смесь наносили на 3 см слой силикагеля и промывали
 этилацетатом, требуемое соединение элюировали 10% метанолом в DCM. Органические
 слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом ВЭЖХ
 (колонок Gemini 5 мкм C18–110 Å 100×30 мм, градиент 25–100% ацетонитрила в воде в
 течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**69**). ¹H ЯМР (400 МГц,
 10 DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,20 (уш.с, 2H), 4,37–4,10 (м, 4H), 4,05–3,82 (м, 5H),
 3,66–3,46 (м, 2H), 1,72–1,51 (м, 2H), 1,48–1,35 (м, 12H), 1,30–1,19 (м, 16H), 1,06 (д, *J* =
 6,2 Гц, 3H), 0,87–0,80 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-*d*₆) δ 18,34 (м). ЖХМС: МС *m/z*
 = 682,3 [M+1], *t*_R = 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 ×
 15 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. ВЭЖХ: *t*_R = 3,78 мин;
 система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 4,6 мм;
 растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–5,0 мин 2–98%
 20 ацетонитрил, 5,0–6,0 мин 98% ацетонитрил при 2 мл/мин.

**Пример 70. Бис(2-этилбутил) 1,1'-((((1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-
 ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(циклопропан-1-карбоксилат) (70)**

**Пример 71. 2-Этилбутил 1-(((((((R)-1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-
 ил)окси)метил)((1-(2-этилбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-
 25 л)амино)фосфорил)амино)циклопропан-1-карбоксилат (71)**

**Пример 72. 2-Этилбутил 1-(((((((R)-1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-
 ил)окси)метил)((1-(2-этилбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-
 ил)амино)фосфорил)амино)циклопропан-1-карбоксилат (72)**



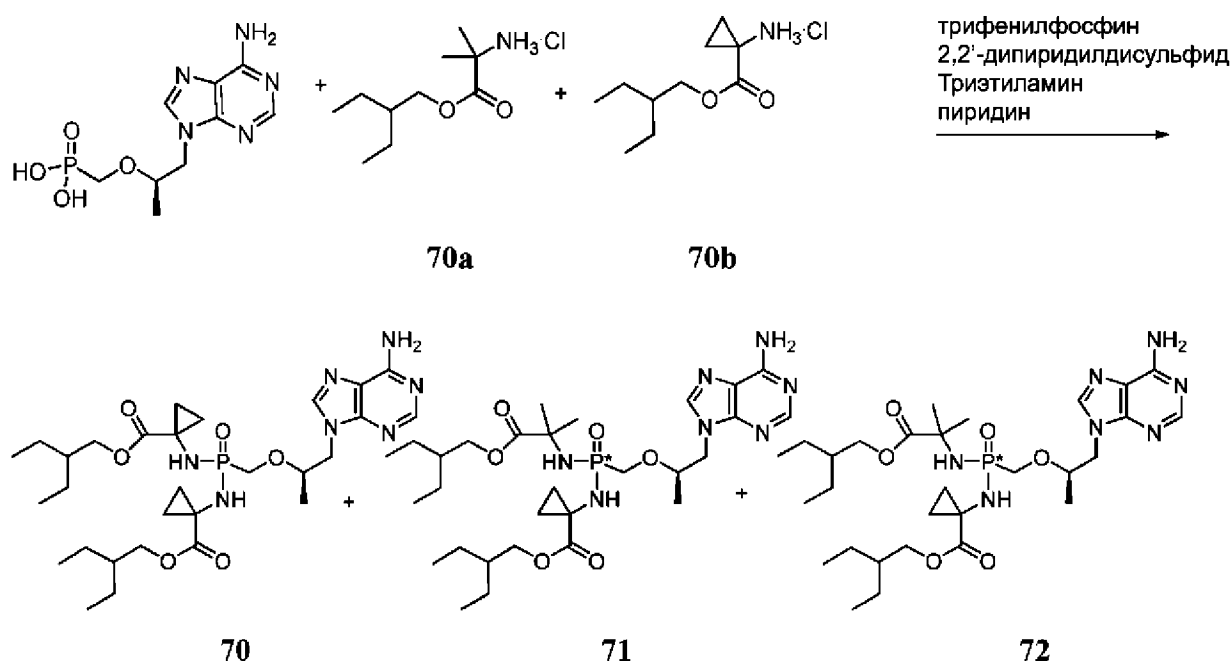
Синтез гидрохлорида 2-этилбутил 2-амино-2-метилпропаноата (70a)

[00480] К 2-амино-2-метилпропановой кислоте (5 г, 48,5 ммоль) в круглодонной колбе на 250 мл, снабженной перемешивающим бруском, добавляли 2-этилбутан-1-ол (29,7 мл, 291 ммоль). К хорошо перемешиваемой смеси при комнатной температуре добавляли по каплям тионилхлорид (7,08 мл, 97,0 ммоль) в течение 5 минут в атмосфере аргона (температуру поддерживали ниже 25°C). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении при 65°C, совместно выпаривали с THF (50 мл × 2) и один раз с DCM (50 мл). Неочищенный продукт помещали в воду (100 мл) и промывали смесью EtOAc:гексаны, 1:1 (50 мл × 2) и один раз DCM (40 мл). Водный раствор замораживали и концентрировали с использованием лиофилизатора (30 ч) с получением промежуточного соединения **70a** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (с, 3H), 4,09 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 1,50 (с, 7H), 1,37-1,30 (м, 4H), 0,86 (т, *J* = 7,4 Гц, 6H).



Синтез гидрохлорида 2-этилбутил 1-аминоциклопропан-1-карбоксилата (70b)

[00481] Промежуточное соединение **70b** синтезировали таким же образом, как промежуточное соединение **70a**, с использованием 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (2,5 г, 24,7 ммоль), 2-этилбутан-1-ола (18,6 мл, 148 ммоль) и тионилхлорида (3,61 мл, 49,5 ммоль) для получения промежуточного соединения **70b**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (с, 3H), 4,05 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 1,53-1,46 (м, 3H), 1,39-1,25 (м, 6H), 0,85 (т, *J* = 7,4 Гц, 7H).



[00482] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), промежуточное соединение **70a** (156 мг, 0,696), промежуточное соединение **70b** (154 мг, 0,696) помещали во флакон на 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,5 мл), а затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона, прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и объединяли с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин) и выделяли **70**, **71** и **72**.

[00483] **70**: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,23 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,43–4,09 (м, 4H), 4,04–3,85 (м, 5H), 3,79 (дд, $J = 12,8, 8,0$ Гц, 1H), 3,52 (дд, $J = 12,8, 10,4$ Гц, 1H), 1,46 (дк, $J = 10,4, 6,0$ Гц, 2H), 1,38–1,24 (м, 14H), 1,23–1,10 (м, 6H), 0,94–0,80 (м, 12H). ЖХМС: МС $m/z = 622,3$ $[\text{M}+1]$; $t_R = 1,5$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин

10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,98$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

[00484] 71: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,23 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,39–4,23 (м, 2H), 4,17 (дд, $J = 14,6, 7,2$ Гц, 1H), 4,09–3,93 (м, 4H), 3,93–3,83 (м, 2H), 3,73 (дд, $J = 12,8, 8,2$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J = 12,7, 10,4$ Гц, 1H), 1,58–1,43 (м, 3H), 1,41 (д, $J = 1,7$ Гц, 6H), 1,38–1,27 (м, 10H), 1,19 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,15–1,07 (м, 1H), 0,89 (тд, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 12H). ЖХМС: МС $m/z = 624,3$ [M+1]; $t_R = 1,52$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка:

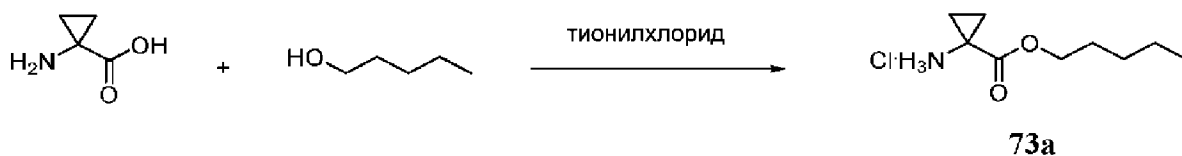
Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,81$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

[00485] 72: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,23 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,48–4,12 (м, 3H), 4,12–3,83 (м, 6H), 3,79–3,61 (м, 1H), 3,59–3,34 (м, 1H), 1,63–1,24 (м, 18H), 1,22–1,07 (м, 4H), 0,93–0,72 (м, 12H). ЖХМС: МС $m/z = 624,3$ [M+1]; $t_R = 1,53$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%

трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,85$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, $50 \times 4,6$ мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 73. Дипентил-1,1'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандирил))(R)-бис(циклопропан-1-карбоксилат) (73)

Пример 74. Пентил 1-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)циклопропан-1-карбоксилат (74)



5

Синтез гидрохлорида пентил 1-аминоциклопропанкарбоксилата (73a)

[00486] Промежуточное соединение **73a** синтезировали таким же образом, как промежуточное соединение **70a**, с использованием 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (2,5 г, 24,7 ммоль), пентан-1-ола (16,1 мл, 148 ммоль) и SOCl_2 (3,61 мл,

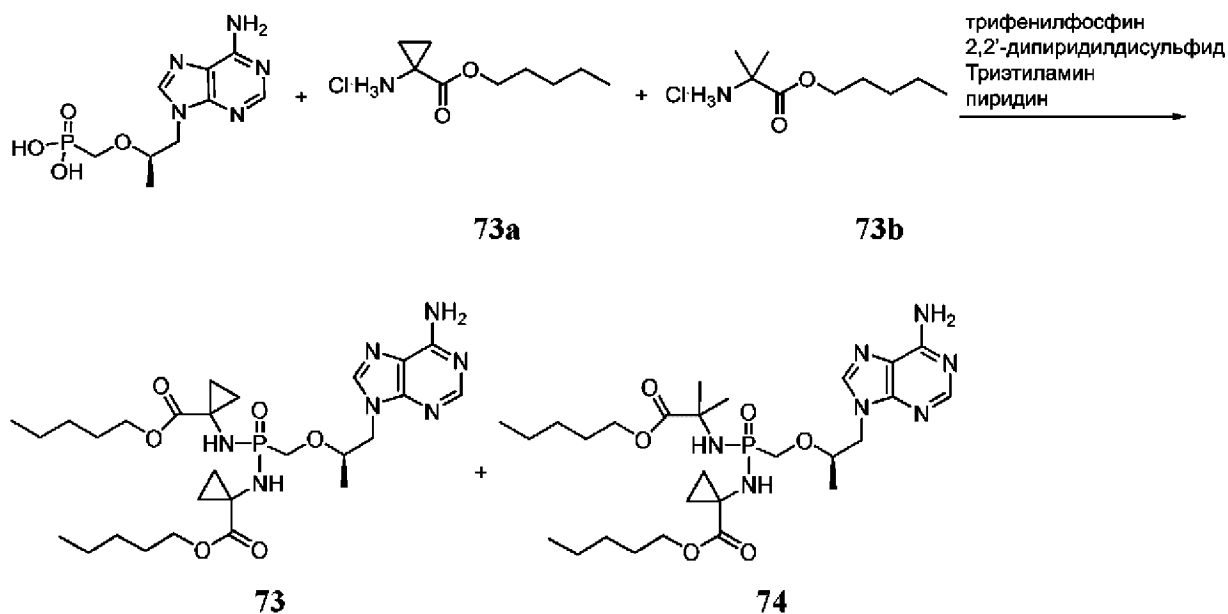
10 49,5 ммоль) для получения промежуточного соединения **73a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,14 (с, 3H), 4,11 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,58 (дк, $J = 10,7, 6,8, 5,2$ Гц, 2H), 1,53–1,47 (м, 2H), 1,39–1,33 (м, 2H), 1,29 (h, $J = 3,7$ Гц, 4H), 0,93–0,79 (м, 3H).



15 Синтез гидрохлорида пентил 2-амино-2-метилпропаноата (73b)

[00487] Промежуточное соединение **73b** синтезировали таким же образом, как промежуточное соединение **70a**, с использованием 2-амино-2-метилпропановой кислоты (2,5 г, 24,7 ммоль), пентан-1-ола (15,8 мл, 145 ммоль) и SOCl_2 (3,54 мл, 48,5 ммоль) для получения промежуточного соединения **73b**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,06 (с, 3H), 3,92 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,89 (дк, $J = 13,3, 6,6$ Гц, 1H), 1,60–1,28 (м, 4H), 0,90 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).

20



[00488] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), промежуточное соединение **73a** (145 мг, 0,696 ммоль), промежуточное соединение **73b** (146 мг, 0,696 ммоль) помещали во флакон на 8 мл с перемешивающим бруском. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,5 мл), а затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона, прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в дихлорметане, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин) и выделяли **73** и **74**.

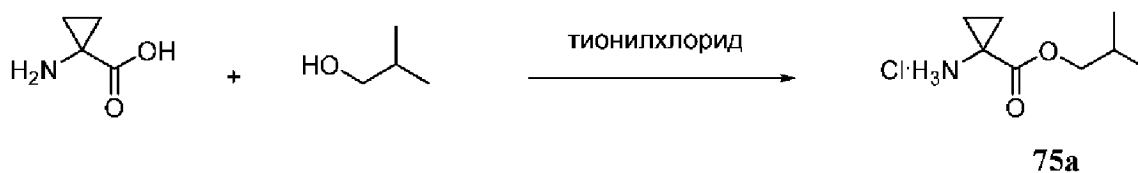
[00489] **73**: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,41 (дд, *J* = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,21 (дд, *J* = 14,5, 7,7 Гц, 1H), 4,08 (тт, *J* = 7,9, 4,0 Гц, 3H), 4,02–3,78 (м, 5H), 3,59 (дд, *J* = 12,8, 11,7 Гц, 1H), 1,65–1,50 (м, 4H), 1,40–1,26 (м, 10H), 1,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,20–1,08 (м, 4H), 0,90 (к, *J* = 6,7 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 25,55. ЖХМС: МС *m/z* = 594,25 [M+1]; *t_R* = 1,38 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой,

вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

[00490] 74: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 4,40 (дт, $J = 14,4, 3,0$ Гц, 1H), 4,23 (дт, $J = 14,4, 7,1$ Гц, 1H), 4,18–4,10 (м, 2H), 4,07 (зд, $J = 6,6, 2,2$ Гц, 2H), 4,02–3,91 (м, 2H), 3,82 (ддд, $J = 13,1, 7,9, 5,4$ Гц, 1H), 3,56 (ддд, $J = 15,8, 12,8, 10,7$ Гц, 1H), 1,69–1,53 (м, 4H), 1,48 (д, $J = 10,1$ Гц, 4H), 1,40 (д, $J = 6,3$ Гц, 4H), 1,38–1,26 (м, 6H), 1,23 (дд, $J = 6,2, 1,9$ Гц, 4H), 1,20–1,10 (м, 1H), 0,90 (зд, $J = 7,1, 4,2$ Гц, 7H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 23,09 (д, $J = 12,3$ Гц). ЖХМС: МС $m/z = 596,23$ $[\text{M}+1]$; $t_R = 1,43$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 2,88$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

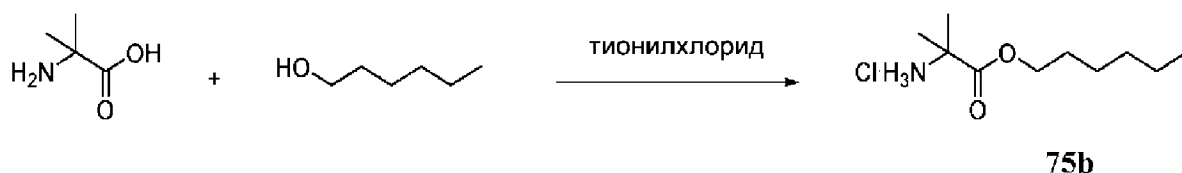
Пример 75. Диизобутил-1,1'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(циклопропан-1-карбоксилат) (75)

Пример 76. Изобутил-1-(((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)циклопропан-1-карбоксилат (76)



Синтез гидрохлорида изобутил 1-аминоциклопропан-1-карбоксилата 75a)

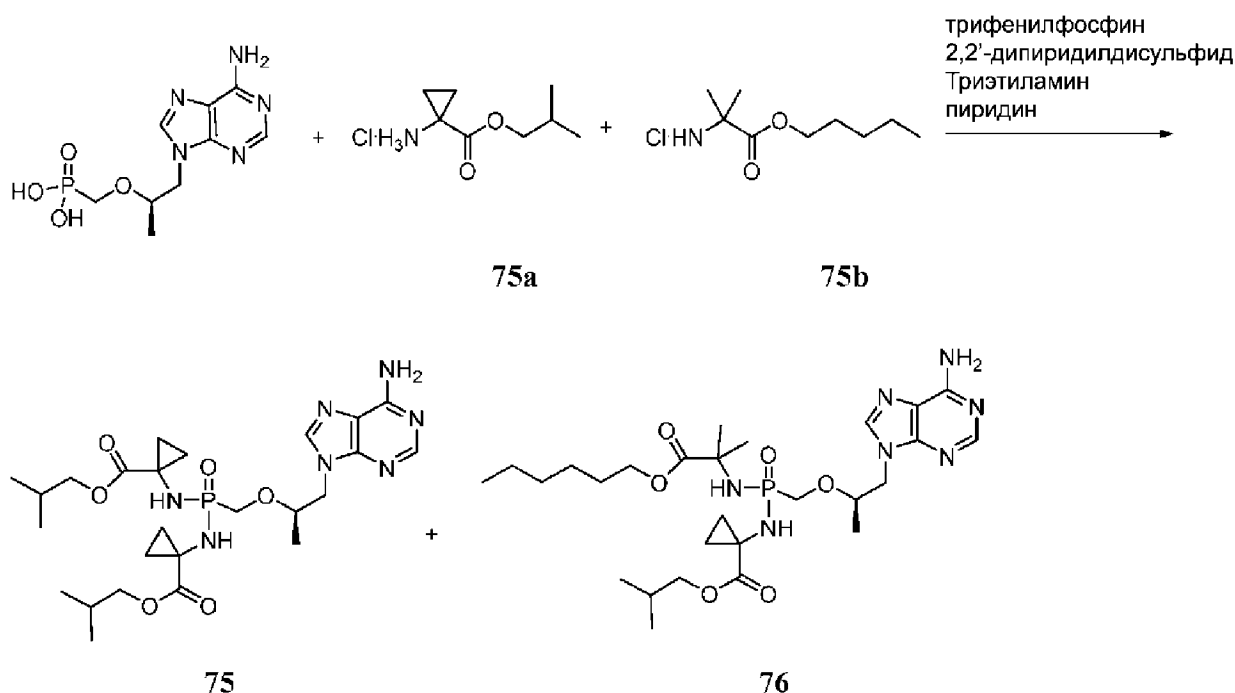
[00491] Промежуточное соединение **75a** синтезировали таким же образом, как промежуточное соединение **1a**, с использованием 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (2,5 г, 24,7 ммоль), 2-метилпропан-1-ола (13,5 мл, 148 ммоль) и тионилхлорида (3,61 мл, 49,5 ммоль) для получения промежуточного соединения **75a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,06 (с, 3H), 3,92 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,60–1,28 (м, 4H), 0,90 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).



Синтез гидрохлорида гексил 2-амино-2-метилпропаноата (**75b**)

[00492] К суспензии 2-амино-2-метилпропановой кислоты (5 г, 48,5 ммоль) в 1-

- 5 гексаноле (49,5 г, 485 ммоль) добавляли тионилхлорид (7,07 мл, 97 ммоль) в течение 10 мин при 5 °С в атмосфере аргона в запаянной пробирке. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водный слой промывали смесью EtOAc:Hex, 1:1 (50 мл × 2) и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и концентрировали (x 2). Остаток переносили в толуол и концентрировали для получения промежуточного соединения **75b**. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,27 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,77–1,67 (м, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,46–1,33 (м, 6H), 0,99–0,89 (м, 3H).



[00493] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), гидрохлорид изобутил 1-

аминоциклопропанкарбоксилата (**75a**) (135 мг, 0,696 ммоль), гидрохлорид гексил-2-амино-2-метилпропаноата (**75b**) (146 мг, 0,696 ммоль) помещали во флакон для

микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим бруском. К этой смеси

добавляли ТЕА (0,5 мл), а затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль) и

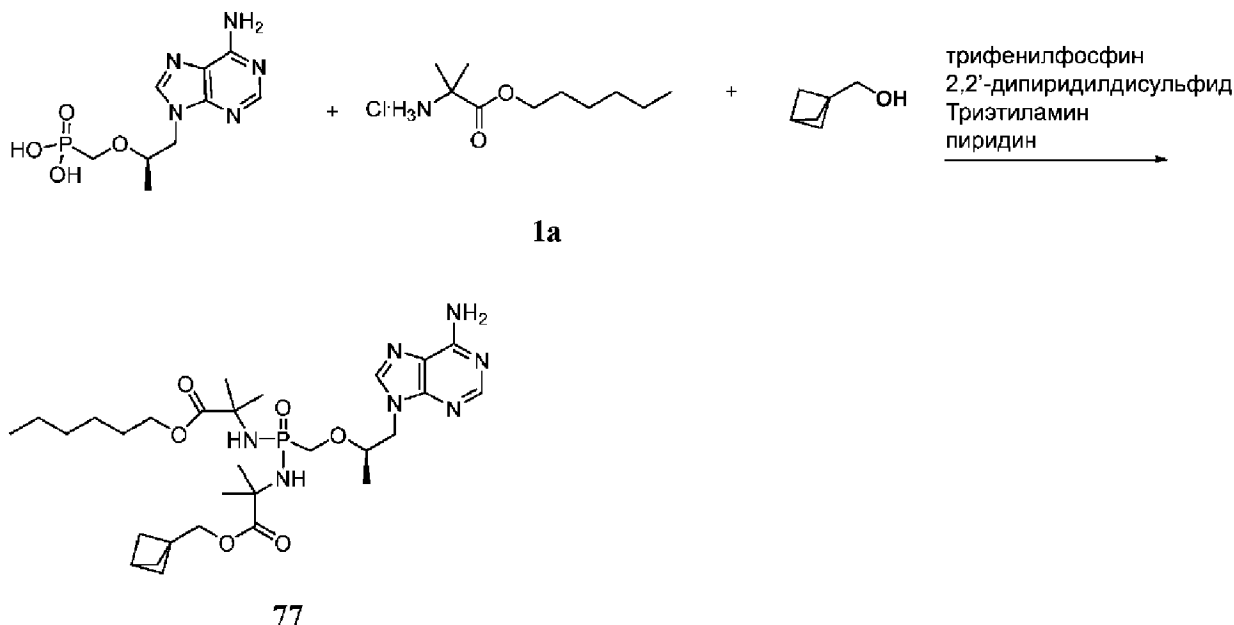
трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) смешивали в другом флаконе на 8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона, прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи.

- 5 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и объединяли с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали
- 10 препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин) и выделяли **75** и **76**.

[00494] **75**: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,41 (дд, *J* = 14,5, 2,9 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J* = 14,5, 7,9 Гц, 1H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,93–3,81 (м, 4H), 3,68 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,65–3,54 (м, 1H), 1,93–1,77 (м, 2H), 1,42–1,29 (м, 6H), 1,24 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,21–1,06 (м, 3H), 0,91 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 0,86 (дд, *J* = 6,7, 1,9 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 25,67. ЖХМС: МС *m/z* = 566,22 [M+1]; *t*_R = 1,27 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 2,70 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

- 25 **[00495]** **76**: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,27 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,40 (дт, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,27–4,19 (м, 1H), 4,17–4,11 (м, 1H), 4,09–4,03 (м, 1H), 4,02–3,89 (м, 1H), 3,88–3,68 (м, 3H), 3,61–3,48 (м, 1H), 1,94–1,79 (м, 1H), 1,70–1,54 (м, 2H), 1,48 (д, *J* = 10,0 Гц, 4H), 1,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 4H), 1,37–1,26 (м, 5H), 1,25–1,11 (м, 5H), 0,97–0,82 (м, 10H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 23,19, 23,09. ЖХМС: МС *m/z* = 596,23 [M+1]; *t*_R = 1,43 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.
- 30

Пример 77. Бицикло[1,1,1]пентан-1-илметил 2-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (77)



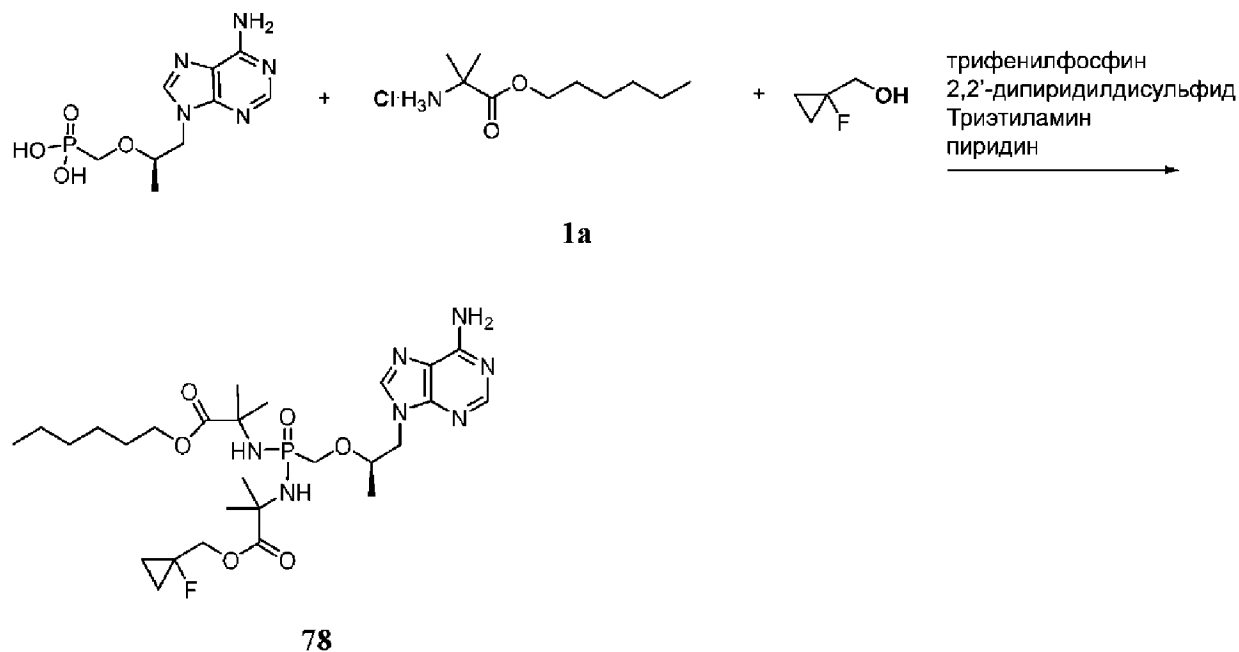
5

[00496] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), 1-бицикло[1,1,1]пентанилметанол (103 мг, 1,04 ммоль), промежуточное соединение **1a** (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль), трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) помещали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом, добавляли триэтиламин (0,5 мл) и пиридин (2,4 мл). Смесь продували аргоном, закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут) с получением указанного в заголовке соединения (**77**) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,21 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,45–4,33 (м, 1H), 4,26 (ддд, *J* = 14,5, 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,07 (к, *J* = 6,7 Гц, 3H), 3,92–3,61 (м, 4H), 2,48 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,66–1,53 (м, 2H), 1,51–1,40 (м, 14H), 1,38–1,27 (м, 4H), 1,23 (т, *J* = 5,8 Гц, 3H), 0,96–0,82 (м, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 26,62, 26,47. ЖХМС: МС *m/z* = 622,32 [M+1]; *t*_R = 1,41 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка:

20

Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

5 **Пример 78. (1-фторциклопропил)метил 2-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (78)**

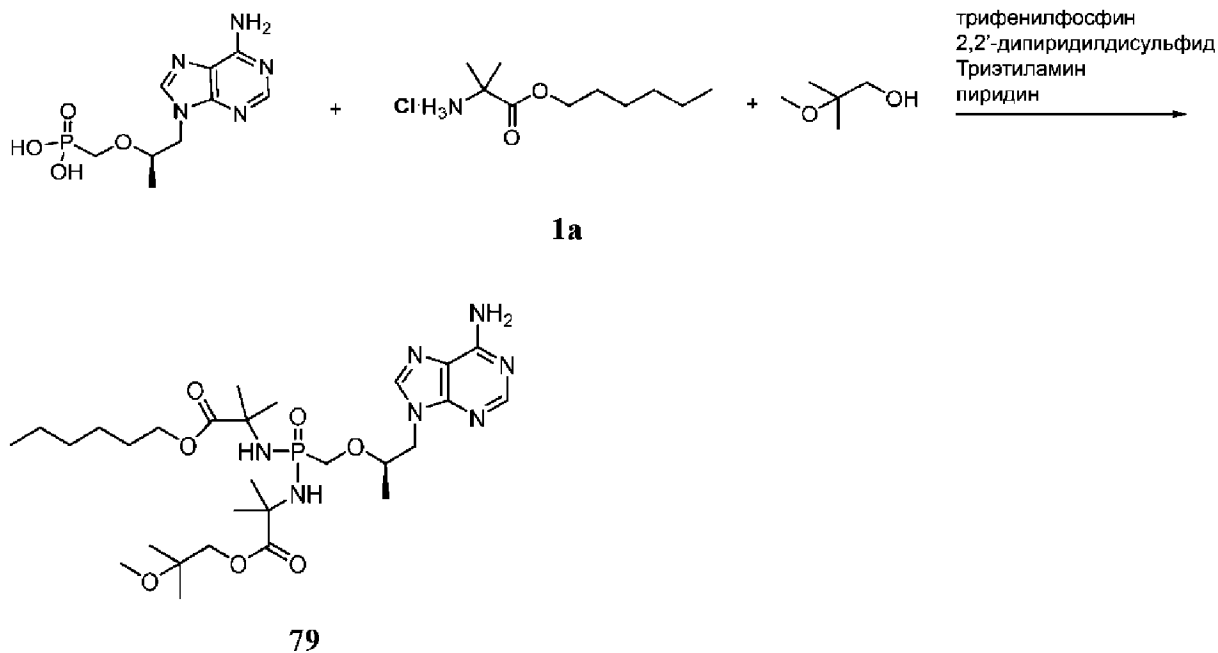


- 10 **[00497]** РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), (1-фторциклопропил)метанол (94 мг, 1,04 ммоль), промежуточное соединение **1a** (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль), трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) помещали во флакон для микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим брусом, добавляли триэтиламин (0,5 мл) и пиридин (2,4 мл). Смесь продували аргоном, закрывали крышкой
- 15 и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь
- 20 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**78**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,18 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,39 (дт, J =

14,6, 3,0 Гц, 1H), 4,31–4,11 (м, 3H), 4,10–3,96 (м, 2H), 3,90 (тд, $J = 12,7, 12,2, 8,4$ Гц, 1H), 3,73 (ддд, $J = 18,2, 13,5, 9,1$ Гц, 1H), 1,59 (д, $J = 8,7$ Гц, 3H), 1,51–1,40 (м, 12H), 1,39–1,26 (м, 6H), 1,23 (дд, $J = 6,2, 1,6$ Гц, 3H), 1,07 (дд, $J = 18,1, 8,4$ Гц, 2H), 0,89 (т, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,84–0,74 (м, 2H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 26,94, 26,80. ЖХМС: МС $m/z = 614,29$

5 [M+1]; $t_R = 1,32$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

10 **Пример 79. Гексил-2-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(2-метокси-2-метилпропокси) -2-метил-1-оксoproпан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (79)**

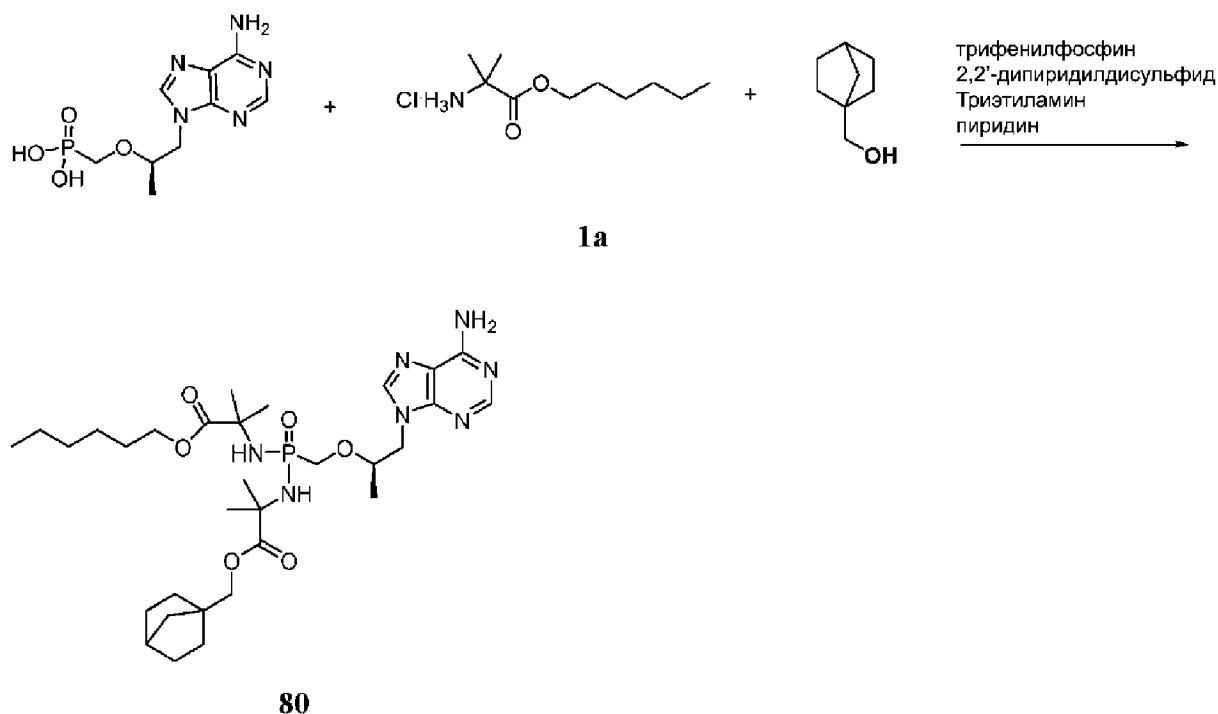


15 **[00498]** РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), 2-метокси-2-метил-пропан-1-ол (109 мг, 1,04 ммоль), промежуточное соединение **1a** (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль), трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) помещали во флакон для микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим брусом, добавляли триэтиламин (0,5 мл) и пиридин (2,4 мл). Смесь продували аргоном,

20 закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропуском азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и

элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (79). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,21 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,39 (ддд, *J* = 14,5, 6,0, 3,4 Гц, 1H), 4,26 (ддд, *J* = 14,6, 7,1, 3,0 Гц, 1H), 4,12–3,96 (м, 3H), 3,94–3,63 (м, 5H), 3,20 (д, *J* = 10,5 Гц, 3H), 1,68–1,54 (м, 2H), 1,50–1,44 (м, 8H), 1,42 (д, *J* = 3,2 Гц, 4H), 1,38–1,26 (м, 3H), 1,23 (дд, *J* = 6,3, 2,6 Гц, 3H), 1,13 (дд, *J* = 16,2, 7,4 Гц, 7H), 0,94–0,83 (м, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 26,76, 26,57. ЖХМС: МС *m/z* = 628,32 [M+1]; *t_R* = 1,32 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100Å, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

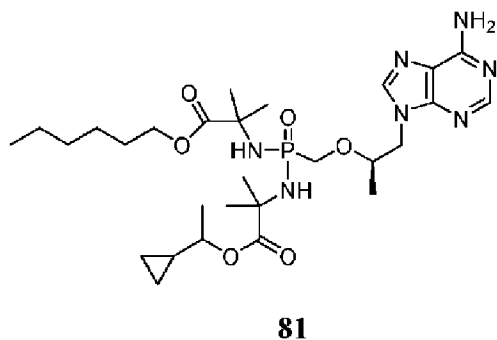
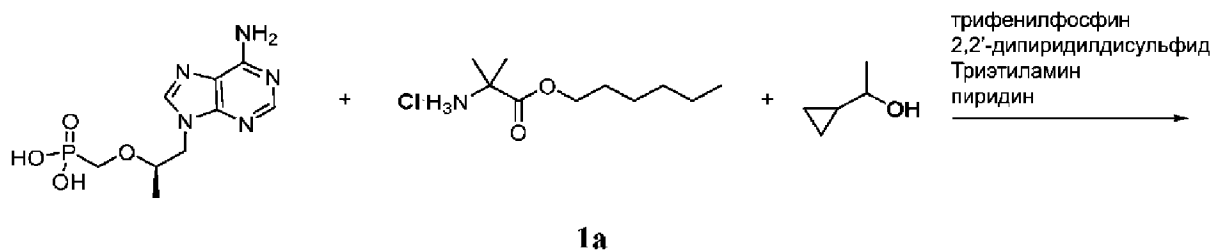
Пример 80. Бицикло[2,2,1]гепатн-1-илметил 2-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1 -(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфил)амино)-2-метилпропаноат (80)



[00499] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), норборнан-1-илметанол (132 мг, 1,04 ммоль), промежуточное соединение **1a** (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг,

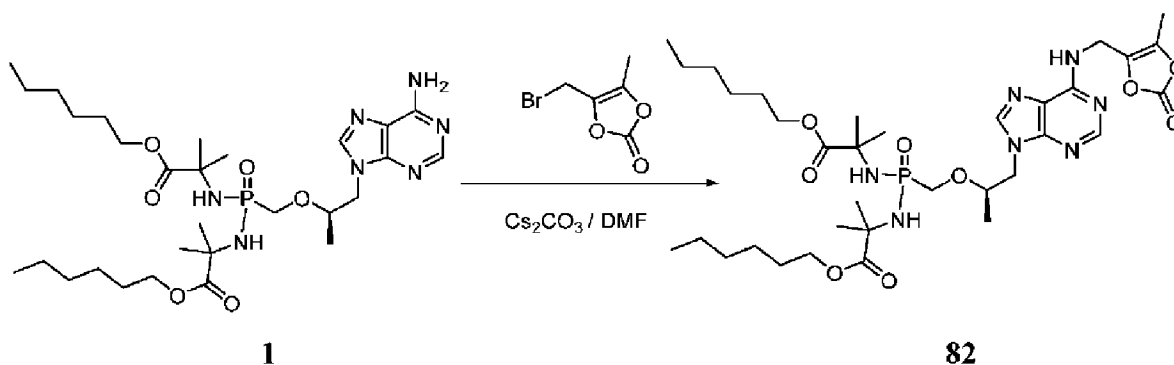
1,39 ммоль), трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) помещали во флакон для микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим брусом, добавляли триэтиламин (0,5 мл) и пиридин (2,4 мл). Смесь продували аргоном, закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 продуктов. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**80**). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,38 (ддд, *J* = 14,5, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (ддд, *J* = 14,4, 7,2, 3,5 Гц, 1H), 4,11–3,97 (м, 4H), 3,96–3,80 (м, 2H), 3,69 (тд, *J* = 13,4, 9,1 Гц, 1H), 2,18 (дт, *J* = 9,7, 4,3 Гц, 1H), 1,71–1,53 (м, 5H), 1,52–1,41 (м, 13H), 1,38–1,27 (м, 7H), 1,26–1,08 (м, 6H), 0,95–0,78 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-*d*₄) δ 26,38, 26,16. ЖХМС: МС *m/z* = 650,37 [M+1]; *t*_R = 1,49 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

Пример 81. 1-циклопропилэтил 2-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (81)



[00500] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), 1-циклопропилэтанол (90 мг, 1,04 ммоль), промежуточное соединение **1a** (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфид (307 мг, 1,39 ммоль), трифенилфосфин (365 мг, 1,39 ммоль) помещали во флакон для микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим бруском, добавляли триэтиламин (0,5 мл) и пиридин (2,4 мл). Смесь продували аргоном, закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь 3 соединений. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 20–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин) и выделяли **81**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,41–4,10 (м, 3H), 4,05–3,96 (м, 3H), 3,92–3,70 (м, 2H), 3,68–3,45 (м, 2H), 1,70–1,51 (м, 3H), 1,47–1,25 (м, 20H), 1,24–1,14 (м, 4H), 0,95–0,82 (м, 4H), 0,56–0,17 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 24,75–23,19 (м). ЖХМС: МС *m/z* = 610,19 [M+1]; *t*_R = 1,37 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

Пример 82. Дигексил-2,2'-((((1-(6-((((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)амино)-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (82)



5

[00501] Соединение **1** (50 мг, 0,079 ммоль), 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (31 мг, 0,16 ммоль), Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль), NaI (59,9 мг, 0,4 ммоль) помещали во флакон для микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим брусом и добавляли DMF (1 мл). Смесь продували аргоном, закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре 4 ч и нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой, экстрагировали DCM, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 12 г и элюировали смесью 0–20% MeOH/DCM в течение 15 минут с получением смеси, обогащенной указанным в заголовке соединением. Эту смесь растворяли в MeOH (2 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**82**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,33 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,35 (дд, *J* = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,24–3,99 (м, 5H), 3,97–3,90 (м, 1H), 3,81–3,60 (м, 2H), 3,58–3,31 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,71–1,56 (м, 5H), 1,52 (с, 3H), 1,44 (д, *J* = 4,4 Гц, 6H), 1,40–1,26 (м, 14H), 1,19 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,98–0,80 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,71. ЖХМС: МС *m/z* = 738,30 [M+1]; *t*_R = 2,01 мин, система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 3,80 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды

10

15

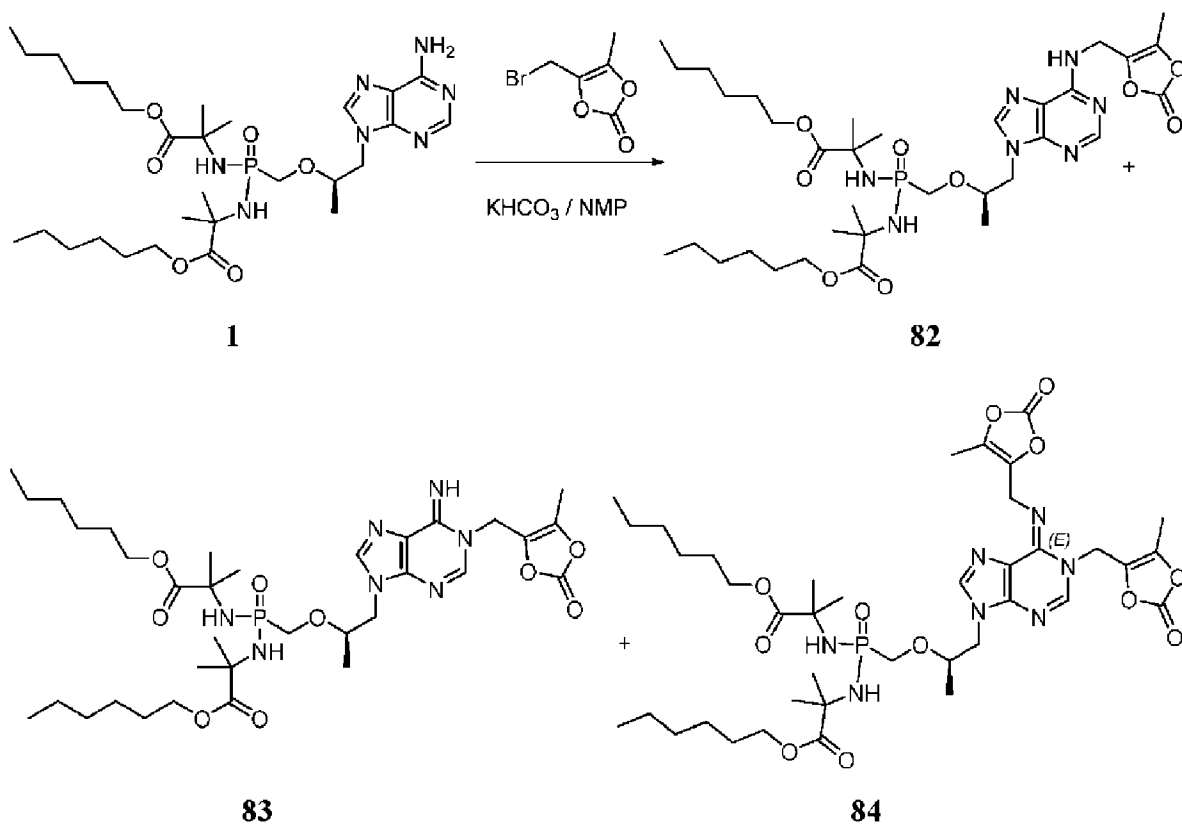
20

25

и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 83. Дигексил 2,2'-((((1-(6-имино-1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (83)

Пример 84. Дигексил-2,2'-((((1-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-6-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)имино)-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R,E)-бис(2-метилпропаноат) (84)



[00502] Соединение 1 (200 мг, 0,32 ммоль) и K_2CO_3 (64 мг, 0,64 ммоль) переносили во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл с перемешивающим бруском и добавляли NMP (4 мл). К хорошо перемешанной смеси по каплям добавляли 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (71 мкл, 0,64 ммоль) и перемешивали при 70 °С в течение 15 часов. На этой стадии добавляли избыток K_2CO_3 (32 мг, 0,32 ммоль) и 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (36 мкл, 0,32 ммоль) и продолжали перемешивание при 70 °С в течение дополнительных 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили водой путем добавления по каплям и экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Этилацетатный слой один раз промывали насыщенным водным раствором хлорида

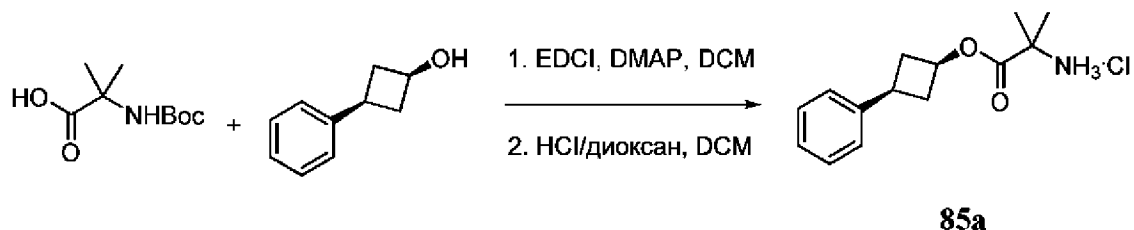
аммония, один раз водой и один раз соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, загружали в золотую колонку 12 г, сушили, элюировали смесью 0–20% MeOH/DCM в течение 15 минут, получая смесь 3 соединений.

- 5 Эту смесь растворяли в MeOH (4 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкм, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин) и выделяли **82**, **83** и **84**.

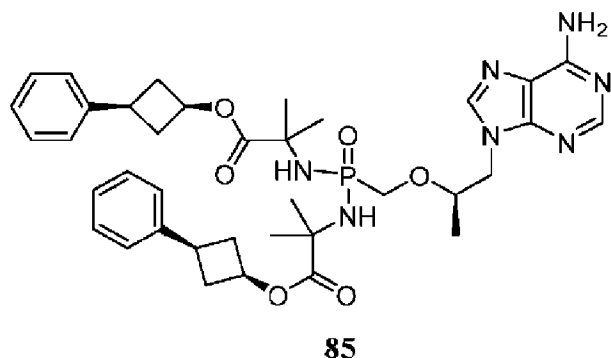
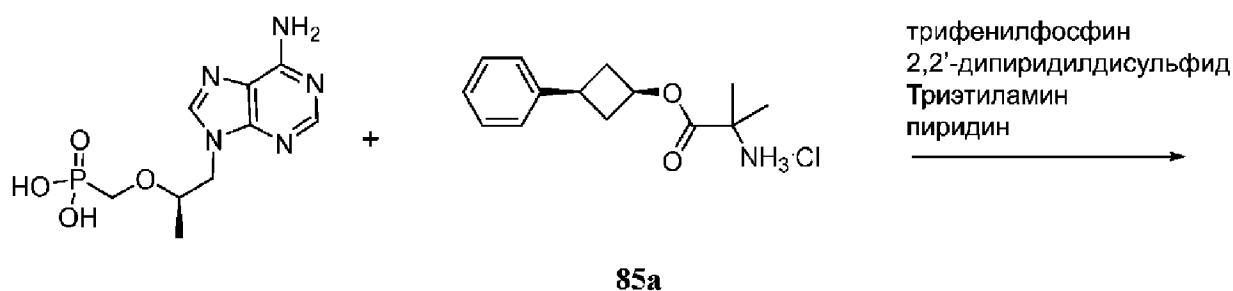
- [00503] 83:** ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 7,87 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,23 (дд, $J = 14,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,17–4,05 (м, 5H), 3,92–3,85 (м, 1H), 3,77–3,61 (м, 10 2H), 3,60–3,35 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,73–1,58 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (д, $J = 3,2$ Гц, 6H), 1,42–1,26 (м, 12H), 1,17 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,97–0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,69. ЖХМС: МС $m/z = 738,15$ [M+1]; $t_R = 1,56$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 15 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,79$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0– 20 5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

- [00504] 84:** ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 7,92 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,13–4,97 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,25 (дд, $J = 14,4, 3,2$ Гц, 1H), 4,18–3,99 (м, 5H), 3,96–3,82 (м, 1H), 3,75– 3,62 (м, 2H), 3,58–3,37 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,69–1,50 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (д, $J = 1,6$ Гц, 6H), 1,40 (с, 4H), 1,34–1,25 (м, 7H), 1,19 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,95–0,83 (м, 6H). 25 ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,65, ЖХМС: МС $m/z = 850,07$ [M+1]; $t_R = 1,34$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % 30 ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 3,81$ мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 85. Бис((1*S*,3*S*)-3-фенилциклобутил 2,2'-((((((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (85)



- 5 Синтез гидрохлорида (1*S*,3*S*)-3-фенилциклобутил 2-амино-2-метилпропаноата (**85a**)
- [00505]** 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (0,50 г, 2,46 ммоль), 3-фенилциклобутанол (438 мг, 2,95 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,90 г, 7,38 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амин (1,4 г, 7,38 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при комнатной
- 10 температуре. Через 17 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.
- 15 **[00506]** К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4*N*, 3,0 мл, 12,3 ммоль). Через 18 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **85a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (с, 3H), 7,38–7,30 (м, 2H), 7,30–7,25 (м, 2H), 7,25–7,18 (м, 1H), 5,11–5,00 (м, 1H), 3,24–3,10 (м, 1H), 2,89–2,76 (м, 2H), 2,23–2,09 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).
- 20



[00507] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **85a** (276 мг, 1,39 ммоль) отбирали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,5 мл), затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 мин (не полностью растворимое, суспензия). 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль) и трифенилфосфин (457 мг, 1,74 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона, прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в золотую колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 015% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**85**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,34–3,19 (м, 10H), 6,12 (с, 2H), 4,97 (к, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,47–4,02 (м, 2H), 3,99–3,33 (м, 5H), 3,17 (с, 2H), 2,94–2,68 (м, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,18–2,07 (м, 6H), 1,46 (т, *J* = 28,0 Гц, 10H), 1,17 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,95. ЖХМС: МС *m/z* = 718,34 [M+1]; *t_R* = 1,51 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet;

колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100%

ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 2,28 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100;

5 колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 86. Ди(спиро[3,5]нонан-2-ил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (86)



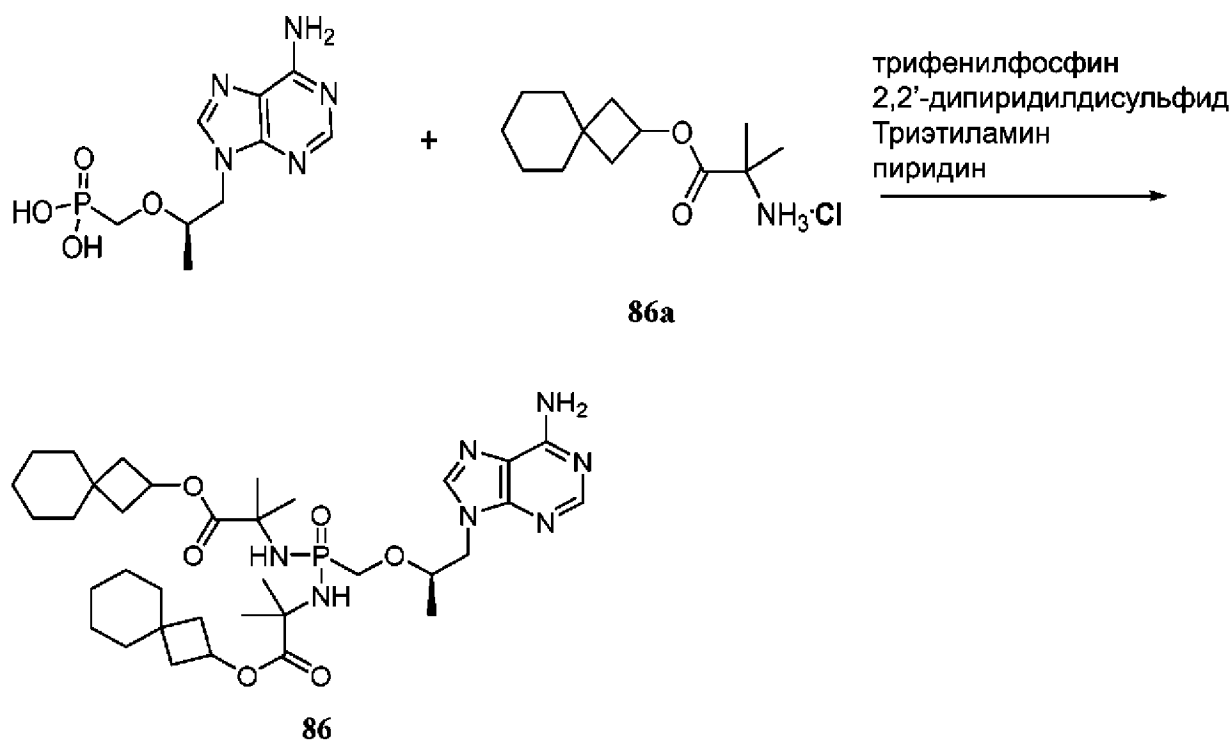
Синтез гидрохлорида спиро[3,5]нонан-2-ил 2-амино-2-метилпропаноата (86a)

[00508] 2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), спиро[3,5]нонан-2-ол (1,03 г, 7,38 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,8 г, 14,8 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (2,8 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 17 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (3 × 10 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток

20 подвергали флэш-хроматографии (0–40% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

[00509] К раствору остатка в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (10 мл). Остаток

25 подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **86a**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (с, 3H), 5,04–4,97 (м, 1H), 2,32–2,19 (м, 2H), 1,82–1,71 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,1 Гц, 10H), 1,43–1,26 (м, 6H).



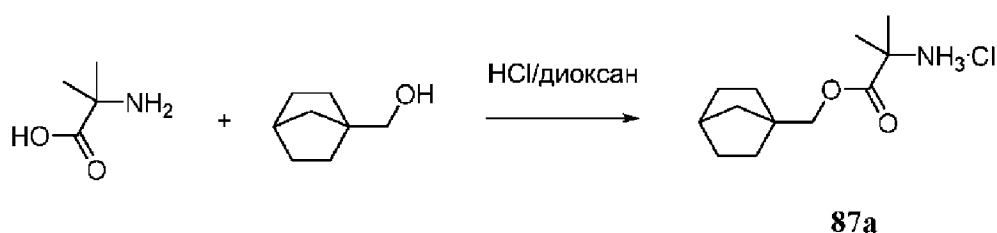
[00510] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **86a** (273 мг, 1,04 ммоль) отбирали во флакон для микроволновой обработки объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли ТЕА (0,5 мл), затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 мин (не полностью растворимое, суспензия). 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль) и трифенилфосфин (457 мг, 1,74 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона, прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в золотую колонку 24 г, сушили колонку пропусканьем азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 015% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**86**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,99–4,88 (м, 2H), 4,34 (дд, *J* = 14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, *J* = 14,5, 7,0 Гц, 1H), 3,96–3,89 (м, 1H), 3,80–3,60 (м, 2H), 3,59–3,31 (м, 2H), 2,27 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,79–1,70 (м, 5H), 1,56–1,41 (м, 21H), 1,37 (д, *J* = 5,0 Гц, 13H), 1,19 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P

ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,81. ЖХМС: МС m/z = 702,23 [M+1]; t_R = 1,55 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 2,1 мм; растворители:

ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой;

5 градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

Пример 87. Бис(бицикло[2,2,1]гептан-1-илметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (87)

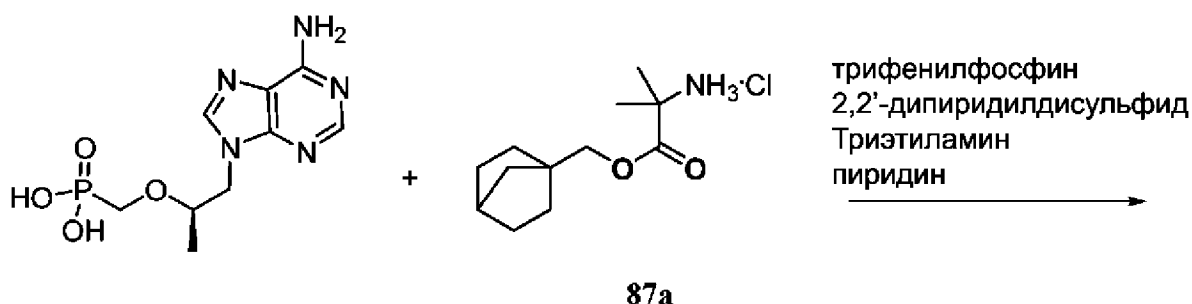


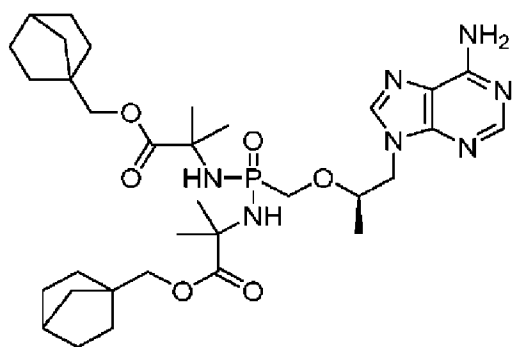
Синтез гидрохлорида бицикло[2,2,1]гептан-1-илметил 2-амино-2-метилпропаноата (87a)

[00511] В запаивную трубку объемом 40 мл с перемешивающим бруском помещают 2-амино-2-метилпропановую кислоту (0,5 г, 4,85 ммоль) и бицикло[2,2,1]гептан-1-

15 илметанол (2,44 г, 19,4 ммоль), добавляют раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (20 мл, раствор 4N в диоксане). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 дней. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом/гексаном (1:1, 50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу экстрагировали водой (50 мл). Объединенную водную фазу промывали этилацетатом/гексанами (1:1, 2 x 50 мл). Любой остаточный

20 растворитель в водной фазе удаляли при пониженном давлении. Водную фазу разводили ацетонитрилом (10 мл) и водой (10 мл) и подвергали лиофилизации с получением промежуточного соединения **87a**.





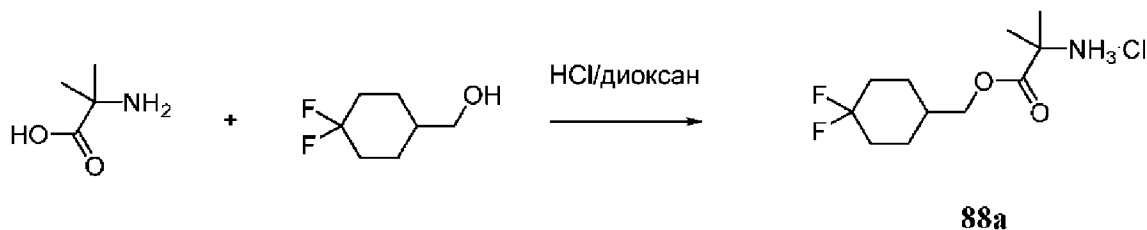
87

[00512] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **87a** (259 мг, 1,04 ммоль) отбирали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,5 мл), затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 мин (не полностью растворимое, суспензия). 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль) и трифенилфосфин (457 мг, 1,74 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона, прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в золотую колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 015% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**87**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,43–4,10 (м, 8H), 3,97–3,90 (м, 1H), 3,77 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,71–3,54 (м, 2H), 3,48 (дд, *J* = 12,6, 9,8 Гц, 1H), 1,72–1,56 (м, 6H), 1,54 (с, 3H), 1,50–1,45 (м, 10H), 1,42 (с, 3H), 1,38–1,27 (м, 6H), 1,24 (д, *J* = 8,1 Гц, 5H), 1,18 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,71. ЖХМС: МС *m/z* = 674,19 [M+1]; *t*_R = 1,59 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: *t*_R = 2,89 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6

мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 88. Бис(4,4-дифторциклогексил)метил 2,2'-((((1-(6-амино-9Н-пурин-9-

ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (88)



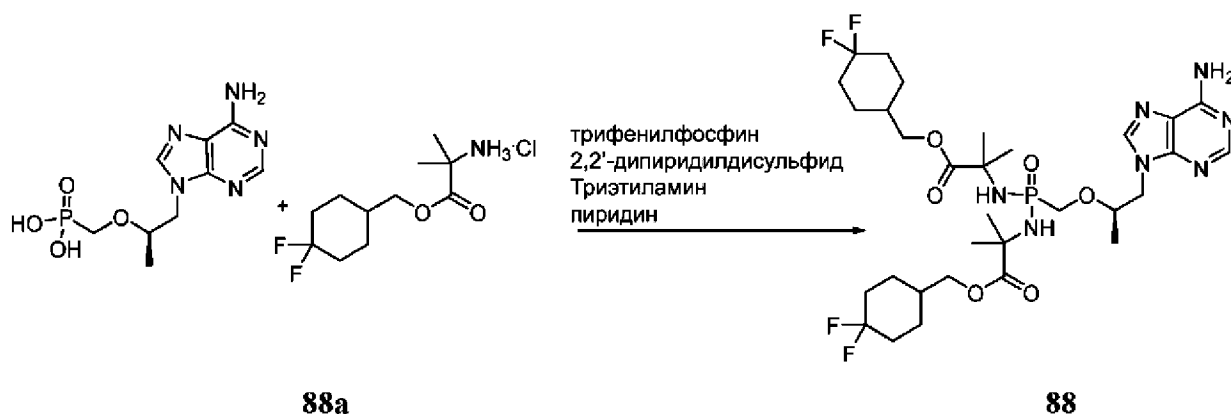
Синтез гидрохлорида 4,4-дифторциклогексил)метил-2-амино-2-метилпропаноата (88a)

[00513] Промежуточное соединение **88a** синтезировали таким же образом, как и

промежуточное соединение **87a**, с использованием 2-амино-2-метилпропановой кислоты (0,5 г, 4,85 ммоль), (4,4-дифторциклогексил)метанола (1,22 г, 8,15 ммоль) и

4N HCl//диоксана (10 мл) с получением промежуточного соединения **88a**. ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (с, 3H), 4,07 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,09–1,69 (м, 6H), 1,48 (с, 6H), 1,36–1,17 (м, 3H).



[00514] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **88a** (246 мг,

1,05 ммоль) отбирали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,475 мл), а затем пиридин (1,2 мл), закрывали крышкой и

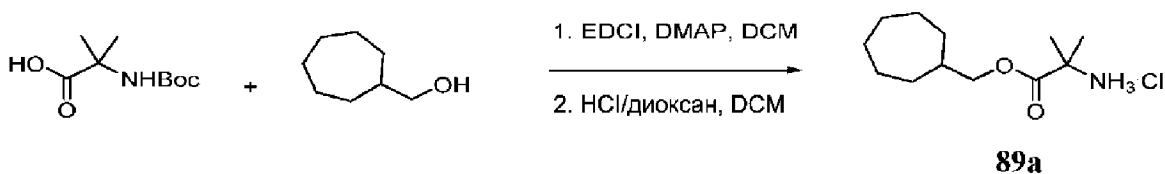
перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг,

1,74 ммоль) и трифенилфосфин (430 мг, 1,74 ммоль) смешивали в другом флаконе на

8 мл, добавляли пиридин (1,4 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона. Прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую

суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г и высушивали в колонке пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM). Колонку элюировали с помощью 100 % EtOAc в течение 6 мин, с помощью 0–15 % MeOH/DCM в течение 15 мин, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**88**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,25 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,05–7,91 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,44–4,04 (м, 3H), 4,05–3,92 (м, 4H), 3,84–3,44 (м, 4H), 2,09 (д, *J* = 23,7 Гц, 3H), 1,89–1,65 (м, 4H), 1,55–1,09 (м, 22H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,86. ЖХМС: МС *m/z* = 722,34 [M+1]; *t*_R = 1,34 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

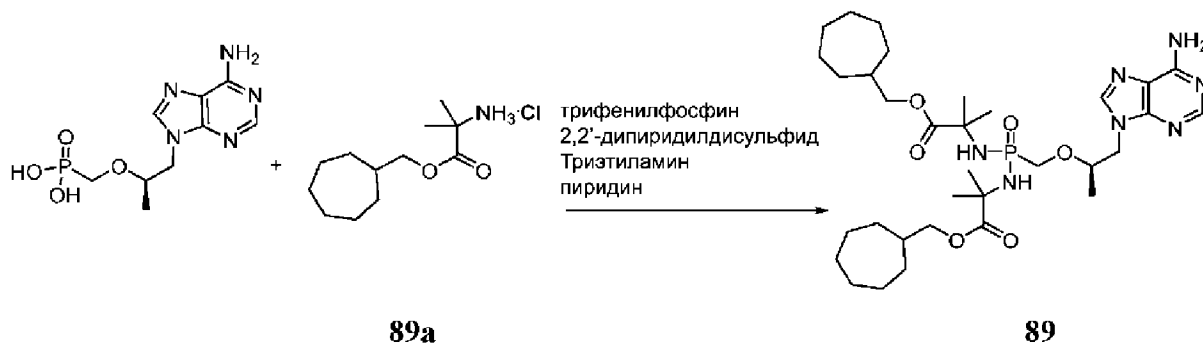
Пример 89. Бис(циклогептилметил) 2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (89a**)**



Синтез циклогептилметил 2-(хлор-15-азанил)-2-метилпропаноата (**89a**)

[00515] 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (2,5 г, 12,3 ммоль), циклогептилметанол (2,18 г, 17,1 ммоль), 4-диметиламинопиридин (4,5 г, 36,9 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (7,07 г, 36,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 17 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (2×50 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–50% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. К

раствору остатка в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 10 мл, 24,6 ммоль). Через 18 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (40 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **89a**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (с, 3H), 3,98 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,8871,78 (м, 1H), 1,74–1,60 (м, 3H), 1,58–1,50 (м, 2H), 1,49 (с, 6H), 1,46–1,12 (м, 6H).



[00516] РМРА (150 мг, 0,522 ммоль) и промежуточное соединение **89a** (417 мг, 1,67 ммоль) отбирали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,755 мл), а затем пиридин (3 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (575 мг, 2,61 ммоль) и трифенилфосфин (685 мг, 2,61 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (3 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона. Прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (30 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в испарительную колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**89**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,35 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J = 14,5, 7,0$ Гц, 1H), 3,99–3,82 (м, 6H), 3,78 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,73–3,56 (м, 2H), 3,46 (дд, $J = 12,7, 9,9$ Гц, 1H), 2,27 (с, 8H), 1,92–1,56 (м, 10H), 1,53 (с, 4H), 1,46 (д, $J = 1,7$ Гц, 8H), 1,40 (с, 3H), 1,25 (ддт, $J = 15,0, 9,1, 2,7$ Гц, 4H), 1,18 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,80. ЖХМС: МС $m/z = 678,16$ [M+1]; $t_R = 1,66$ мин; система

ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100%

5 ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

Пример 90. Ди([1,1'-би(циклобутан)]-3-ил)2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (90)



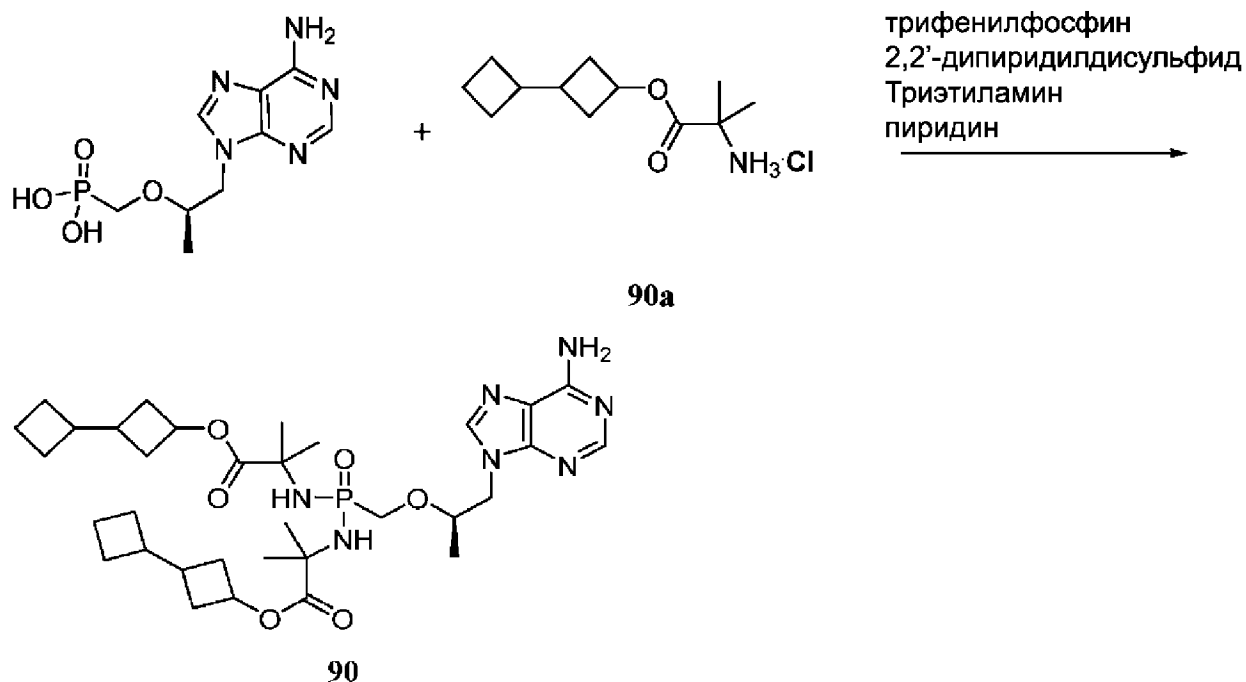
10 Синтез [1,1'-би(циклобутан)]-3-ил 2-амино-2-метилпропаноата (90a)

[00517] 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (1,2 г, 5,9 ммоль), [1,1'-би(циклобутан)]-3-ол (1,05 г, 8,32 ммоль), 4-диметиламинопиридин (2,16 г, 17,7 ммоль) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (3,39 г, 17,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и перемешивали при комнатной

15 температуре. Через 17 ч реакционную смесь разводили DCM (10 мл). Раствор промывали водой (2×20 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–50% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении.

20 **[00518]** К раствору остатка в дихлорметане (6 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4N, 6,2 мл, 24,6 ммоль). Через 18 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном (40 мл). Остаток подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 5 часов для получения промежуточного соединения **90a**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (с, 3H), 4,91–4,84 (м, 1H), 2,45–2,25 (м, 3H), 2,08–1,86 (м, 3H), 1,83–1,52 (м, 6H), 1,47 (с, 6H).

25

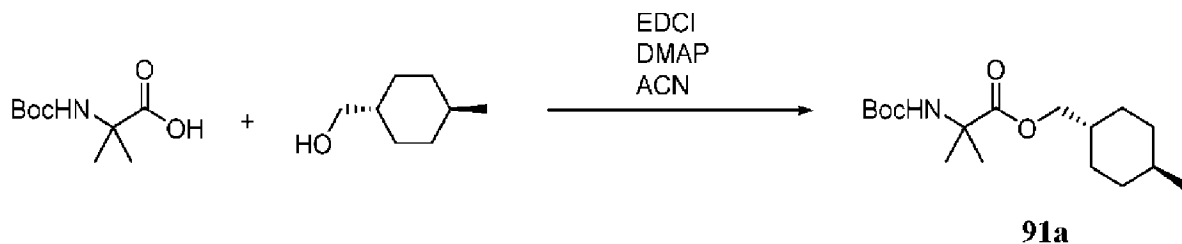


[00519] РМРА (150 мг, 0,522 ммоль) и промежуточное соединение **90a** (410 мг,

- 5 1,66 ммоль) отбирали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,755 мл), а затем пиридин (3 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (575 мг, 2,61 ммоль) и трифенилфосфин (685 мг, 2,61 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (3 мл), обрабатывали ультразвуком до полного
- 10 растворения в атмосфере аргона. Прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (30 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в колонку 24 г, сушили колонку
- 15 пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 μM, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 50–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин), чтобы получить **90**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,86–4,75 (м, 2H), 4,34 (дд, *J* = 14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, *J* = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,00–3,83 (м, 1H), 3,74–3,57 (м, 2H), 3,55–3,35 (м, 2H), 2,46–2,29 (м, 6H), 2,21–2,01 (м, 5H), 1,90–1,73 (м, 5H), 1,72–1,57 (м, 8H), 1,51 (с, 3H), 1,44 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,19 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,69. ЖХМС: МС *m/z* = 674,14 [M+1]; *t*_R = 1,63 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система

МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм;
растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1%
трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 %
ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

5 **Пример 91. Бис((*транс*-4-метилциклогексил)метил) 2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9Н-
пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-
метилпропаноат) (91)**



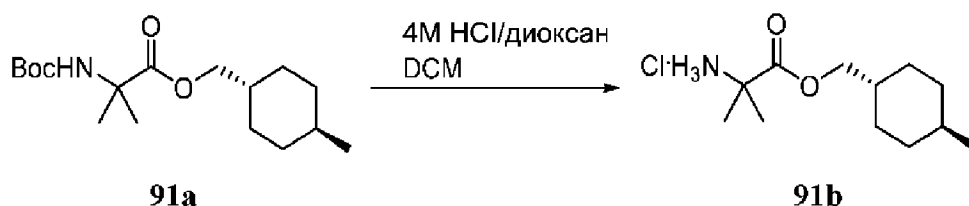
10 **Синтез (*транс*-4-метилциклогексил)метил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-
метилпропаноата (91a)**

[00520] К смеси (*транс*-4-метилциклогексил)метанола (1,0 г, 7,80 ммоль), 2-((*трет*-
бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (2,4 г, 11,7 ммоль) и DMAP (1,91 г,
15,6 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-

15 диметиламинопропил)карбодиимида (2,42 г, 15,6 ммоль) при комнатной температуре.

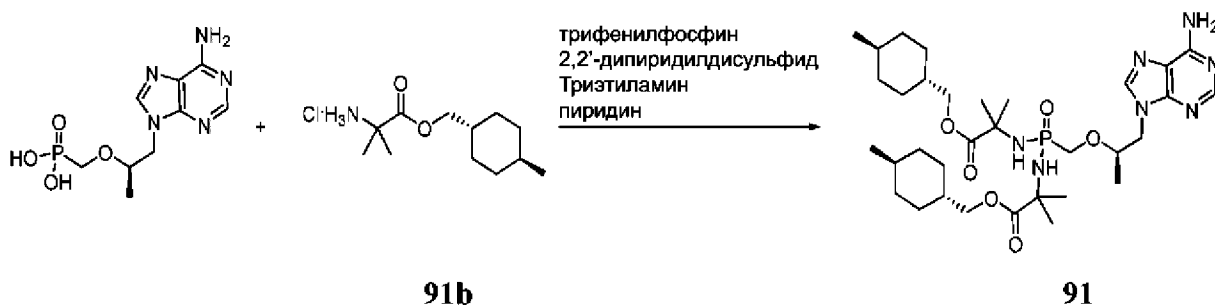
Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и
концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали солевым
раствором, сушили, концентрировали *in vacuo*, остаток очищали хроматографией на
силикагеле (EtOAc, от 0 до 50% гексана) с получением промежуточного соединения **91a**.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 5,62 (с, 1H), 3,88 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,83–1,67 (м,
4H), 1,56 (м, 1H), 1,45–1,26 (м, 16H), 1,10–0,83 (м, 7H). ЖХМС: МС *m/z* = 313,83 [M+1]; *t*_R
= 2,12 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–
25 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.



Синтез *транс*-4-метилциклогексил)метил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида (91b)

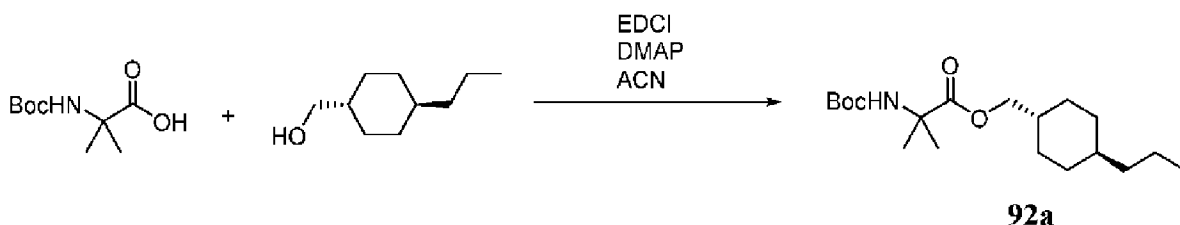
[00521] К раствору промежуточного соединения **91a** (2,1 г, 6,70 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч., концентрировали *in vacuo*, несколько раз выпаривали совместно с DCM и высушивали в глубоком вакууме в течение 15 ч. для получения промежуточного соединения **91b**. ¹H ЯМР (400 МГц, Chloroform-*d*) δ 9,00 (уш.с, 3H), 4,04 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,91–1,58 (м, 11H), 1,32 (м, 1H), 1,09–0,85 (м, 7H). ЖХМС: МС *m/z* = 214,02 [M+1-HCl]; *t_R* = 1,89 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.



[00522] Смесь РМРА (300 мг, 1,04 ммоль), промежуточного соединения **91b** (800 мг, 3,20 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (1,15 г, 5,22 ммоль) и трифенилфосфина (1,37 г, 5,22 ммоль) несколько раз продували азотом и растворяли в пиридине (7 мл). Добавляли TEA (1,16 мл, 8,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 20 часов, концентрировали *in vacuo*, несколько раз совместно выпаривали с толуолом, растворяли в EtOAc, энергично промывали насыщ. бикарбонатом натрия несколько раз, сушили сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 15% в DCM) и с помощью преп. ВЭЖХ (ACN 0 до 100% в течение 5 мин в воде и 100% в течение 18 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**91**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,34 (дд, *J* = 14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, *J* = 14,5, 7,0 Гц, 1H), 4,01–3,82 (м, 5H), 3,74 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 3,66 (дд, *J* = 12,7, 8,9 Гц, 1H), 3,56 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, *J* = 12,7, 9,9 Гц, 1H), 1,83–1,65 (м, 8H), 1,63–1,55 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,49–1,44 (м, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,37–1,24 (м, 2H), 1,18 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,11–0,83 (м, 14H). ³¹P ЯМР (162 МГц,

ацетонитрил- d_3) δ 17,60. ЖХМС: МС m/z = 678,36 [M+1]; t_R = 1,94 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 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% ACN при 1800 мкл/мин. ВЭЖХ: t_R = 6,95 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100А, 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.

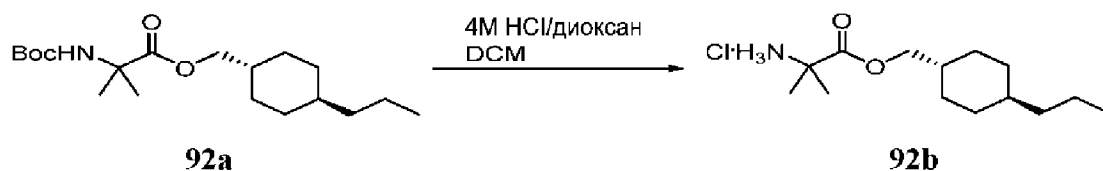
Пример 92. Бис(*транс*-4-пропилциклогексил)метил 2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (92)



Синтез (*транс*-4-пропилциклогексил)метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата (92a)

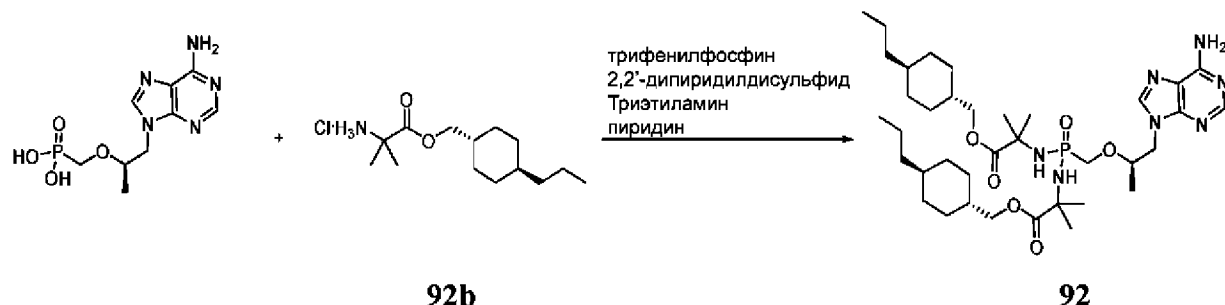
[00523] К смеси (*транс*-4-пропилциклогексил)метанола (1,0 г, 6,40 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (1,951 г, 9,60 ммоль) и DMAP (1,56 г, 12,8 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1,99 г, 12,8 ммоль) при комнатной температуре.

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали соевым раствором, сушили сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc, от 0 до 50% гексана) с получением промежуточного соединения **92a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 5,55 (уш.с, 1H), 3,88 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,83–1,70 (м, 4H), 1,67–1,49 (м, 1H), 1,45–1,29 (м, 17H), 1,28–1,13 (м, 3H), 1,10–0,80 (м, 7H). ЖХМС: МС m/z = 341,80 [M+1]; t_R = 2,07 мин; система ЖХ: Dionex Ultimate 3000 UHPLC; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100А, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–0,2 мин 40% ацетонитрила, 0,2–1,55 мин 40–100% ацетонитрила, 1,55–2,80 мин 100% ацетонитрила, 2,80–2,81 мин 100–40% ацетонитрила при 1100 мкл/мин.



Синтез *транс*-4-пропилциклогексил)метил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида (92b)

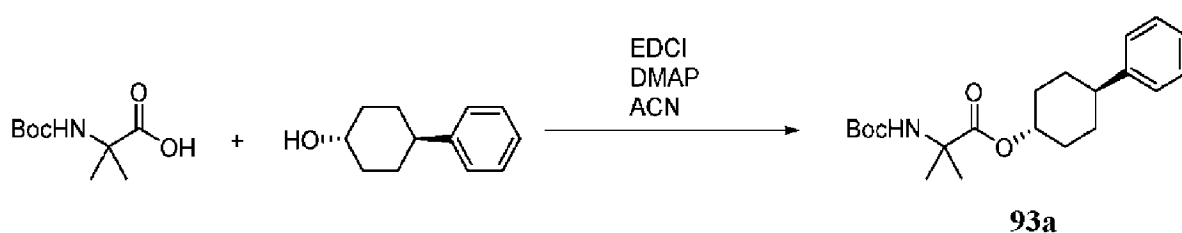
- 5 **[00524]** К раствору промежуточного соединения **92a** (2,0 г, 5,86 ммоль) в DCM (5 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (4,83 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч, концентрировали *in vacuo*, несколько раз выпаривали совместно с DCM и высушивали в глубоком вакууме в течение 15 ч для получения промежуточного соединения **92b**. ¹H ЯМР (400 МГц, Chloroform-*d*) δ 9,00 (уш.с, 3H), 4,04 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,88–1,59 (м, 11H), 1,33 (м, 2H), 1,26–1,11 (м, 3H), 1,05–0,81 (м, 7H). ЖХМС: МС *m/z* = 242,05 [*M*+1-HCl]; *t_R* = 1,38 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–
- 10 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.



- 20 **[00525]** Смесь РМРА (400 мг, 1,39 ммоль), промежуточного соединения **92b** (1,16 г, 4,18 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (1,53 г, 6,96 ммоль) и трифенилфосфина (1,83 г, 6,96 ммоль) несколько раз продували азотом и растворяли в пиридине (10 мл). Добавляли триэтиламин (1,54 мл, 11,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 20 часов, концентрировали *in vacuo*, несколько раз совместно выпаривали с толуолом, растворяли в EtOAc, энергично промывали насыщ. бикарбонатом натрия несколько раз, сушили сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 10% в DCM) и с помощью преп. ВЭЖХ (ACN 100% в течение 43 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**92**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,34 (дд, *J* = 14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17

(дд, $J = 14,5, 7,0$ Гц, 1H), 4,01-3,83 (м, 5H), 3,75 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,66 (дд, $J = 12,7, 8,9$ Гц, 1H), 3,57 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J = 12,7, 9,8$ Гц, 1H), 1,82-1,68 (м, 8H), 1,60 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,50-1,42 (м, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,38-1,29 (м, 4H), 1,24-1,10 (м, 9H), 1,09-0,80 (м, 14H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,58. ЖХМС: МС $m/z = 734,42$ [M+1]; $t_R = 2,15$ мин; система ЖХ: Dionex Ultimate 3000 UHPLC; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–0,2 мин 40% ацетонитрила, 0,2–1,55 мин 40–100% ацетонитрила, 1,55–2,80 мин 100% ацетонитрила, 2,80–2,81 мин 100–40% ацетонитрила при 1100 мкл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 8,35$ 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 93. Бис(*транс*-4-фенилциклогексил) 2,2'-((((((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси) метил)фосфорил)бис(азандиил))бис(2-метилпропаноат) (93)



Синтез *транс*-4-фенилциклогексил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата (93a)

[00526] К раствору *транс*-4-фенилциклогексанола (1,0 г, 5,67 ммоль), 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (1,73 г, 8,51 ммоль) и DMAP (1,39 г, 11,3 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1,76 г, 11,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, гасили водой и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc, от 0 до 50% гексана) с получением промежуточного соединения **93a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 7,36–7,11 (м, 5H), 5,55 (уш.с, 1H), 4,76 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,96–1,86 (м, 2H), 1,72–1,58 (м, 2H), 1,57–1,45 (м, 2H), 1,42-1,32 (м, 15H). ЖХМС: МС $m/z = 361,84$ [M+1]; $t_R = 1,85$ мин; система ЖХ: Dionex Ultimate 3000 UHPLC; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A,

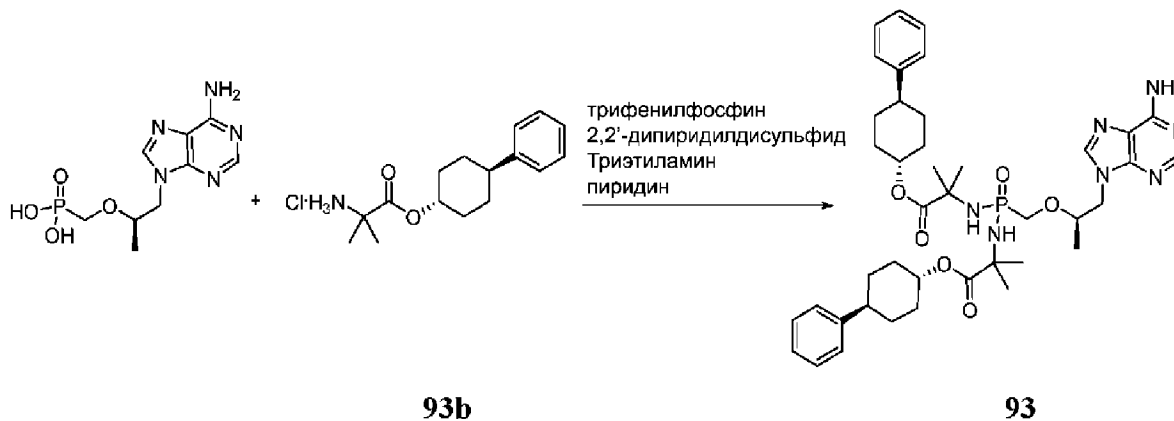
50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–0,2 мин 40% ацетонитрила, 0,2–1,55 мин 40–100% ацетонитрила, 1,55–2,80 мин 100% ацетонитрила, 2,80–2,81 мин 100–40% ацетонитрила при 1100 мкл/мин.



Синтез *транс*-4-фенилциклогексил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида (**93b**)

[00527] К смеси промежуточного соединения **93a** (1,1 г, 3,04 ммоль) в DCM (5 мл) медленно добавляли 4М HCl в диоксане (2,51 мл) при комнатной температуре.

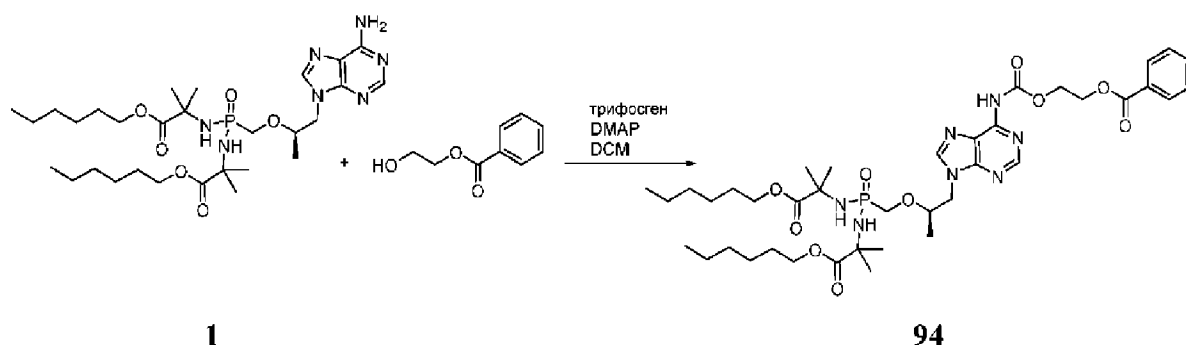
- 10 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., концентрировали *in vacuo*, несколько раз выпаривали совместно с DCM и высушивали в глубоком вакууме в течение 15 ч для получения промежуточного соединения **93b**. ¹H ЯМР (400 МГц, Chloroform-*d*) δ 9,06 (уш.с, 3H), 7,34–7,26 (м, 2H), 7,24–7,13 (м, 3H), 4,92 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,18 (дд, *J* = 12,9, 4,2 Гц, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,89–1,50 (м, 10H).



[00528] Смесь РМРА (320 мг, 1,11 ммоль), промежуточного соединения **93b** (929 мг, 3,12 ммоль), 2,2'-дипиридилдисульфида (1,23 г, 5,57 ммоль) и трифенилфосфина (1,46 г, 5,57 ммоль) несколько раз продували азотом и растворяли в пиридине (10 мл). Добавляли ТЕА (1,54 мл, 11,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 20 часов, концентрировали *in vacuo*, несколько раз совместно выпаривали с толуолом, растворяли в EtOAc, энергично промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия несколько раз, сушили сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 10% в DCM) для получения соединения (**93**). ¹H ЯМР

(400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,36–7,14 (м, 10H), 6,12 (с, 2H), 4,78 (м, 2H), 4,36 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J = 14,5, 7,0$ Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,78 (д, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J = 12,6, 8,9$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,49 (дд, $J = 12,6, 9,8$ Гц, 1H), 2,57 (м, 2H), 2,12–2,01 (м, 4H), 1,96–1,84 (м, 4H), 1,73–1,44 (м, 17H), 1,42 (с, 3H), 1,21 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,68. ЖХМС: МС $m/z = 774,31$ $[\text{M}+1]$; $t_{\text{R}} = 1,90$ 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. ВЭЖХ: $t_{\text{R}} = 6,99$ мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм С18 100А, 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.

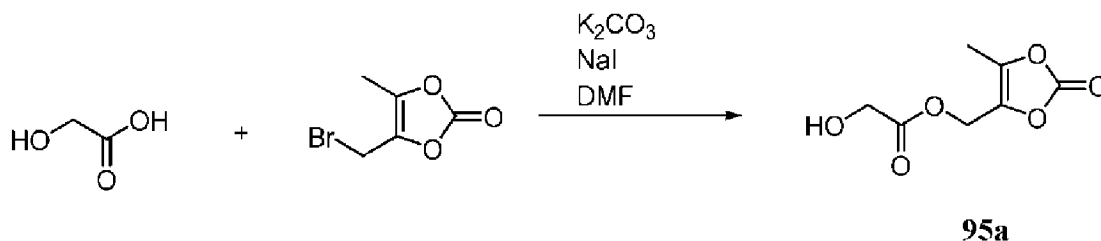
Пример 94. Дигексил-2,2'-((((1-(6-(((2-(бензоилокси)этокси)карбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (94)



[00529] К смеси **1** (200 мг, 0,32 ммоль) и трифосгена (38 мг, 0,128 ммоль) в DCM (4 мл) медленно порциями добавляли DMAP (234 мг, 1,92 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и при комнатной температуре и добавляли 2-бензоилоксиэтанол (60 мг, 0,46 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (**94**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,67 (уш.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,01–7,92 (м, 2H), 7,65–7,57 (м, 1H), 7,47–7,40 (м, 2H), 4,59–4,53 (м, 4H), 4,36 (дд, $J = 14,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J = 14,5, 7,1$ Гц, 1H), 4,16–3,99 (м, 4H), 3,93 (м, 1H), 3,73 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,67 (дд, $J = 12,8, 8,7$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J = 12,8, 9,7$ Гц, 1H), 1,68–1,55 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,44–1,37 (м, 6H), 1,38–1,23 (м, 15H), 1,16 (д, $J =$

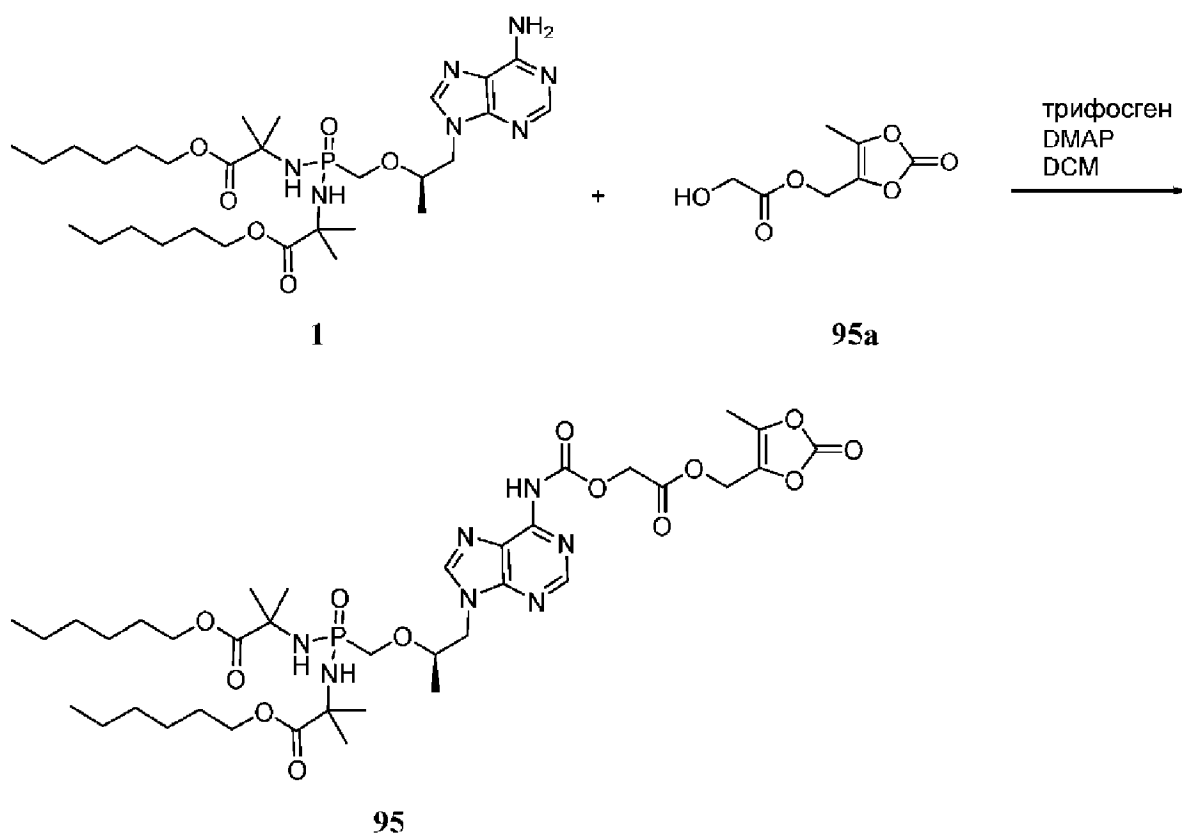
6,2 Гц, 3H), 0,92-0,82 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,71. ЖХМС: МС m/z = 818,30 $[\text{M}+1]$; t_{R} = 1,88 мин ЖХ система: Dionex Ultimate 3000 UHPLC; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–0,2 мин 40% ацетонитрила, 0,2–1,55 мин 40–100% ацетонитрила, 1,55–2,80 мин 100% ацетонитрила, 2,80–2,81 мин 100–40% ацетонитрила при 1100 мкл/мин. ВЭЖХ: t_{R} = 7,42 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.

- 10 **Пример 95. Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((2-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-2-оксоэтокси)карбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (95)**



- 15 **Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-2-гидроксиацетата (95a)**

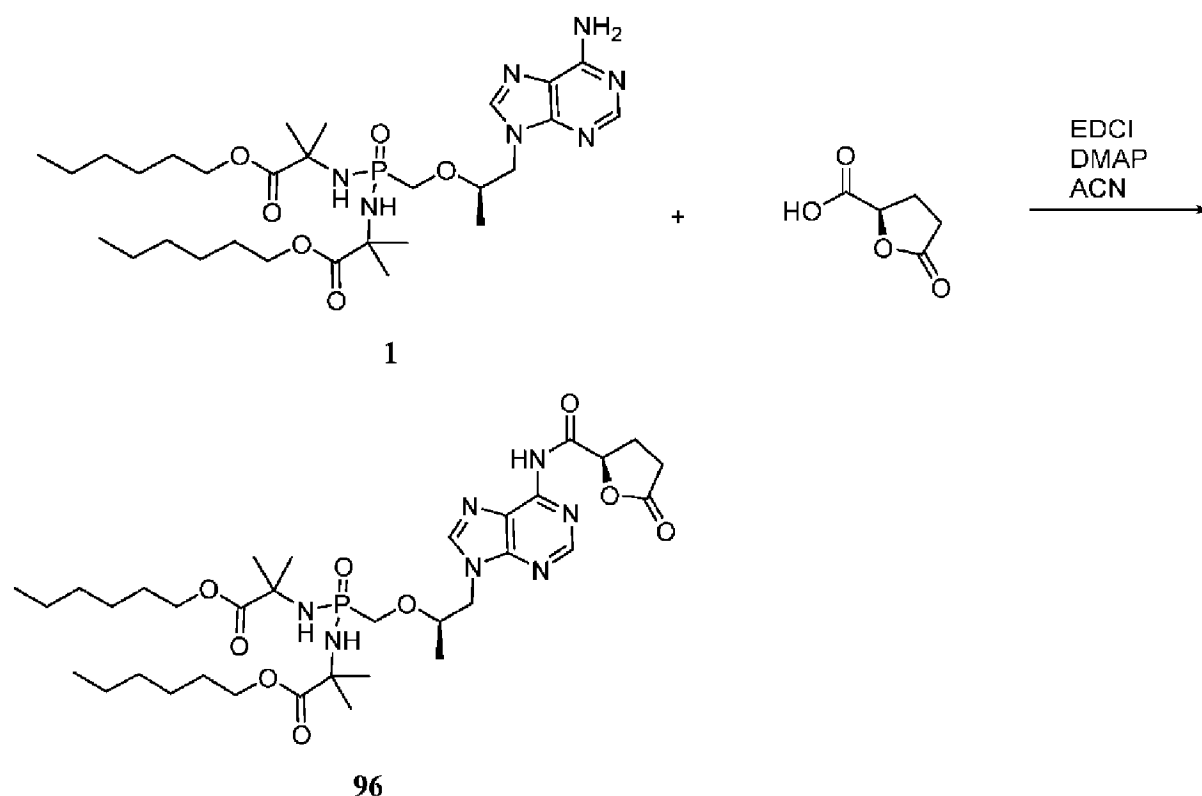
[00530] К суспензии K_2CO_3 (716 мг, 5,18 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли гликолевую кислоту (197 мг, 2,59 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли NaI (39 мг, 0,259 ммоль) и 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (500 мг, 2,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, фильтровали, осадок на фильтре промывали DCM, объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc от 0 до 70 % в гексане) с получением промежуточного соединения **95a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 4,95 (с, 2H), 4,13 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 3,25 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H).



[00531] К смеси **1** (100 мг, 0,160 ммоль) и трифосгена (31,3 мг, 0,105 ммоль) в DCM (2 мл) медленно порциями добавляли DMAP (117 мг, 0,959 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли промежуточное соединение **95a** (60 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли дополнительное количество трифосгена (30 мг). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, концентрировали *in vacuo*, растворяли в ACN и очищали препаративной ВЭЖХ (от 10 до 100% ACN в воде в течение 5 минут и в 100% ACN в течение 10 минут) и хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 10% в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (**95**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,10 (уш.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,48–4,42 (м, 1H), 4,27 (дд, $J = 14,6, 7,1$ Гц, 1H), 4,17–4,01 (м, 4H), 3,97 (м, 1H), 3,82–3,66 (м, 2H), 3,57 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J = 12,8, 9,7$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,69–1,55 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,41–1,26 (м, 15H), 1,20 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,95–0,84 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,67. ЖХМС: МС $m/z = 840,22$ [$M+1$]; $t_R = 1,99$ 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

= 7,10 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.

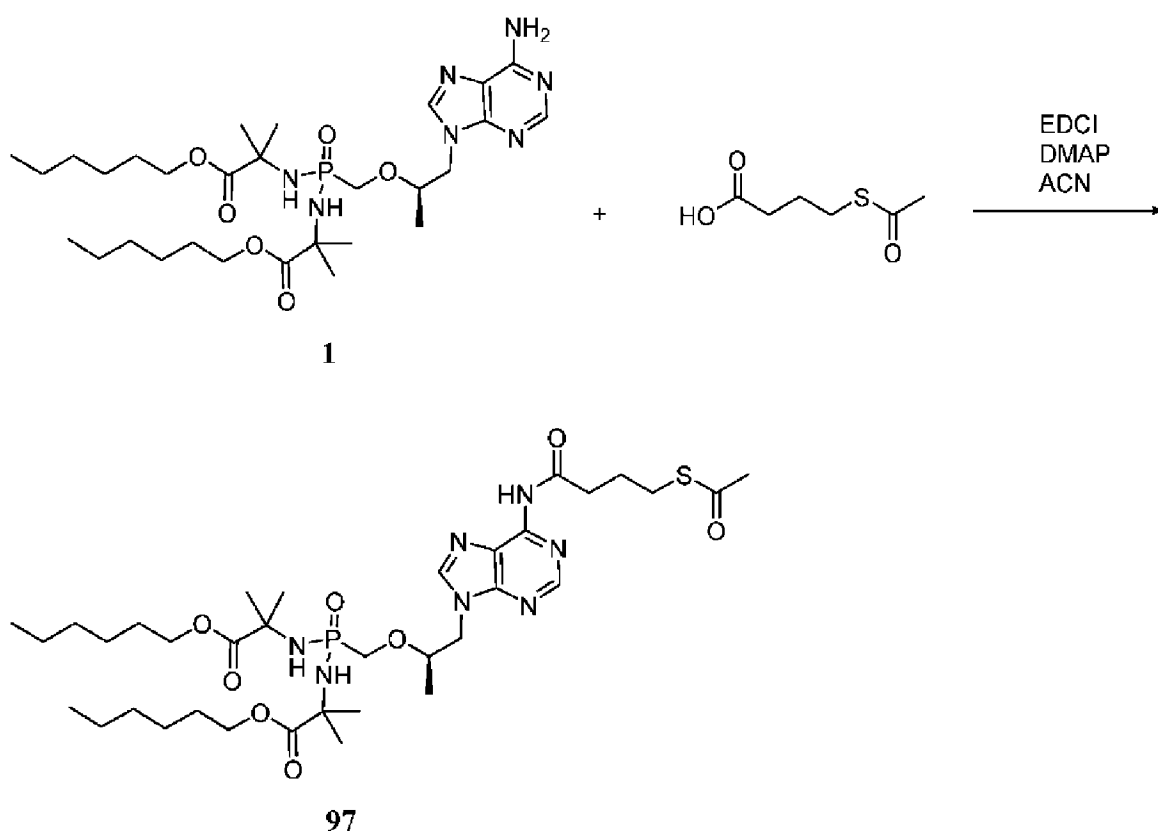
Пример 96. Дигексил-2,2'-((((((R)-1-(6-((R)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил)бис(2-метилпропаноат) (96)



[00532] К смеси (*R*)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (41,6 мг, 3,2 ммоль) и DMAP (39 мг, 0,32 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (61,3 мг, 3,20 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли **1** (100 мг, 0,16 ммоль) в DCM (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, гасили добавлением воды (0,5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (ACN от 10 до 100% в воде в течение 8 мин и ACN 100% в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**96**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 9,27 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 5,55 (дд, *J* = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 4,45 (дд, *J* = 14,6, 3,2 Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,17–4,02 (м, 4H), 3,97 (м, 1H), 3,79–3,62 (м, 2H), 3,58 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,78–2,66 (м, 1H), 2,62–2,54 (м, 2H), 2,46–2,36 (м, 1H), 1,70–1,56 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,41–1,25 (м, 15H), 1,20 (д, *J*

= 6,2 Гц, 3H), 0,95-0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,73. ЖХМС: МС m/z = 738,24 [M+1]; t_R = 1,92 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. ВЭЖХ: t_R = 6,32 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм С18 100А, 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.

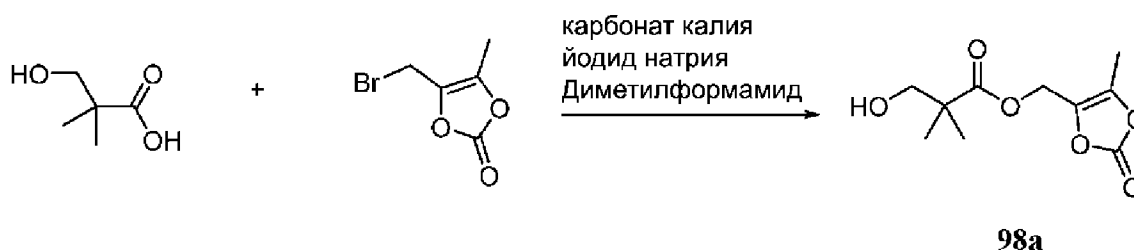
Пример 97. Дигексил 2,2'-((((1-(6-(4-(ацетилтио)бутанамидо)-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (97)



[00533] К смеси 4-(ацетилтио)бутановой кислоты (41,6 мг, 0,26 ммоль) и DMAP (39 мг, 0,32 ммоль) в АСН (4 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (61,3 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли **1** (100 мг, 0,16 ммоль) в DCM (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, гасили добавлением воды (0,5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (от 10 до 100% ацетонитрила в воде в течение 5 минут и 100 %

ацетонитрила в течение 13 минут) и хроматографией на силикагеле (MeOH от 0 до 10% в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (97). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,02 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,43 (дд, $J = 14,5, 3,1$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J = 14,5, 7,2$ Гц, 1H), 4,18–4,02 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,80–3,64 (м, 2H), 3,58 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J = 12,7, 9,9$ Гц, 1H), 2,98 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,88 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,42–1,23 (м, 15H), 1,20 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,96–0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 17,79. ЖХМС: МС $m/z = 770,36$ [M+1]; $t_R = 1,78$ мин, система ЖХ: Dionex Ultimate 3000 UHPLC; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μm C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–0,2 мин 40% ацетонитрила, 0,2–1,55 мин 40–100% ацетонитрила, 1,55–2,80 мин 100% ацетонитрила, 2,80–2,81 мин 100–40% ацетонитрила при 1100 мкл/мин. ВЭЖХ: $t_R = 7,09$ 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 98. Дигексил-2,2'-((((1-(6-(((2,2-диметил-3-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-3-оксопропокси)карбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандирил))(*R*)-бис(2-метилпропаноат) (98)



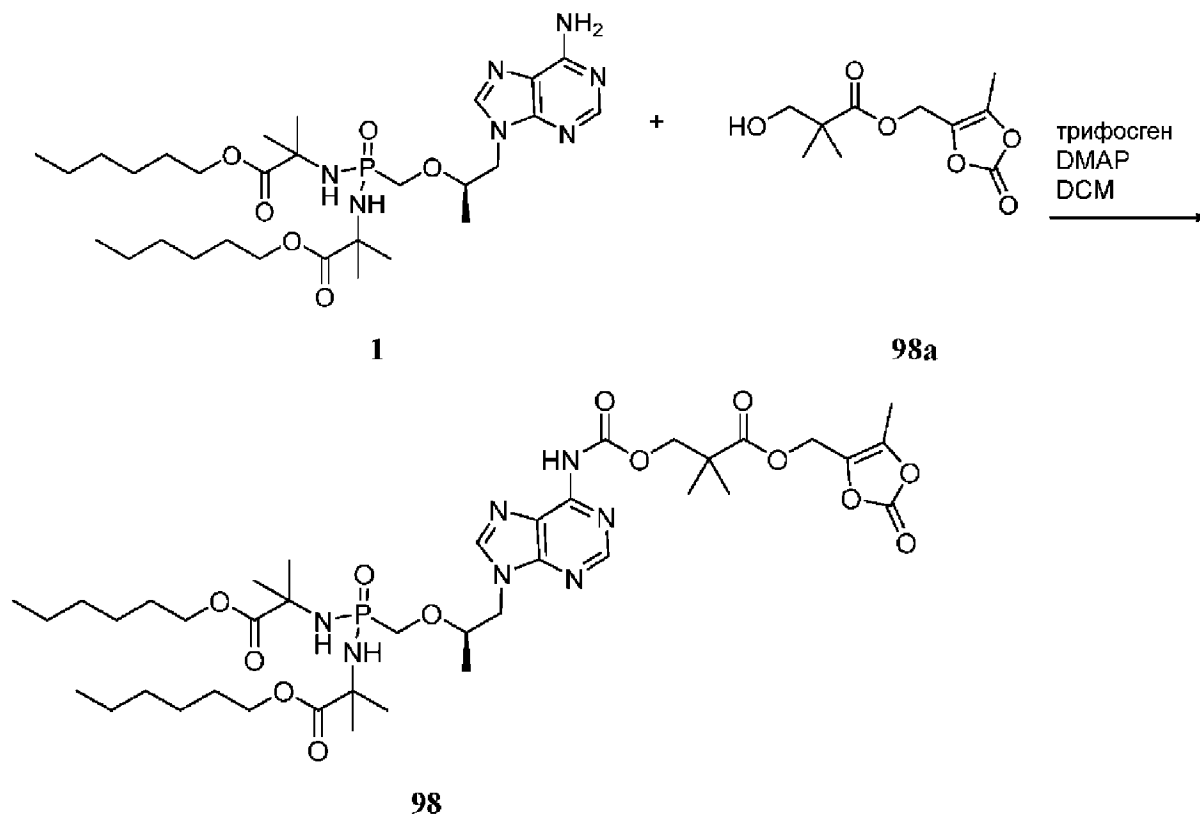
20

Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (98a)

[00534] 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (1,20 г, 5,93 ммоль) добавляли к смеси 3-гидрокси-2,2-диметилпропановой кислоты (700 мг, 5,93 ммоль), карбоната калия (983 мг, 7,11 ммоль) и йодида натрия (888 мг, 5,93 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при 0 °С. Через 16 ч твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали этилацетатом (20 мл). Другой раствор разводили этилацетатом (20 мл). Раствор промывали водным раствором хлорида лития (5%, 2 x 25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–100% этилацетат/гексаны с ELSD). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли

30

растворитель при пониженном давлении, получая промежуточное соединение **98a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 4,88 (с, 2H), 3,56–3,46 (м, 2H), 2,94 (с, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (с, 6H).



5

[00535] 4-диметиламинопиридин (58,6 мг, 0,479 ммоль) добавляли к раствору трифосгена (14,2 мг, 0,0479 ммоль) в дихлорметане (4 мл), при этом образовывалось твердое вещество. Через 1 минуту добавляли **1** (100 мг, 0,160 ммоль), твердые вещества растворялись. Через 15 минут добавляли промежуточное соединение **98a** (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (73,6 мг, 0,160 ммоль). Через 20 ч смесь разводили DCM (5 мл). Смесь промывали водой (3 $\times$ 5 мл) и насыщенным хлоридом аммония (5 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–30% метанол/дихлорметан). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 $\times$ 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (**98**). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,44 (дд, J = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,32–4,21 (м, 3H), 4,18–4,01 (м, 4H), 4,01–3,91 (м, 1H), 3,78–3,63 (м, 2H), 3,57 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,71–1,57 (м,

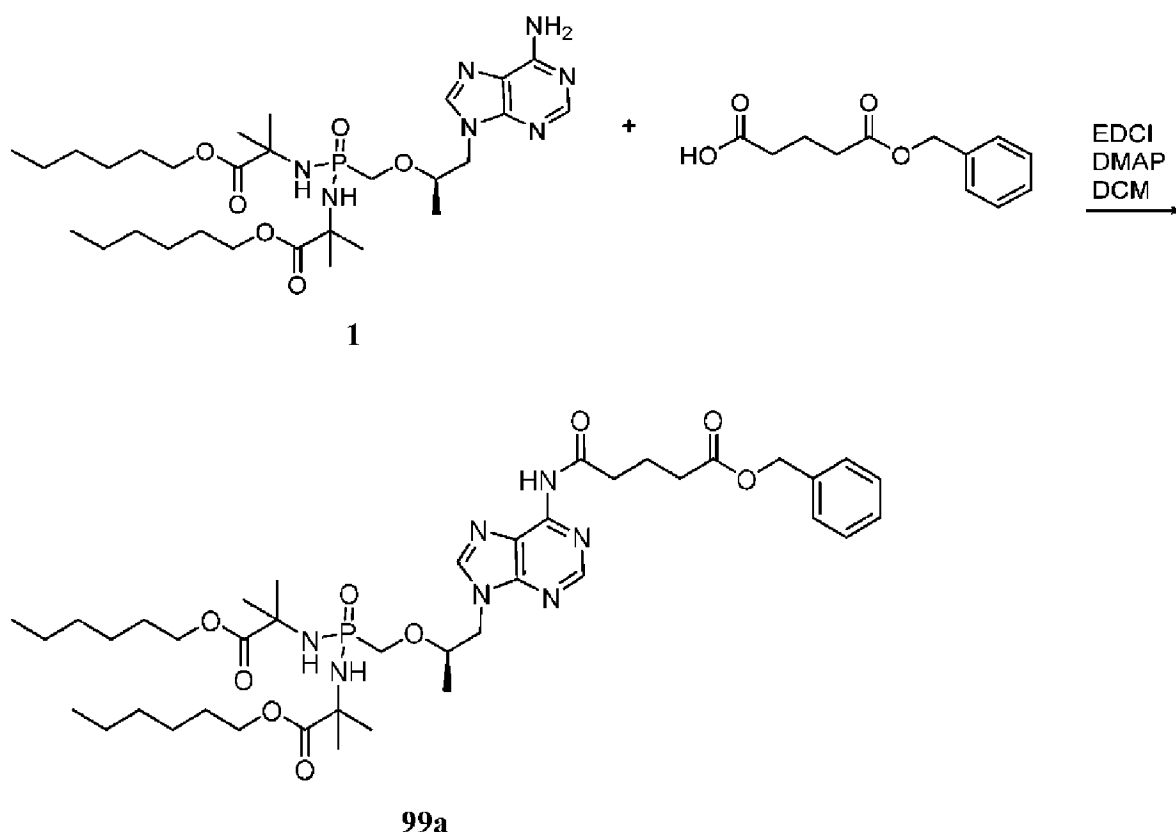
10

15

20

4H), 1,52 (с, 3H), 1,49–1,42 (м, 6H), 1,42–1,24 (м, 21H), 1,20 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,96–0,85 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,63 (п, J = 10,0 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 882,18 [M+1]; t_R = 1,743 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100А, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 3,888 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110А, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

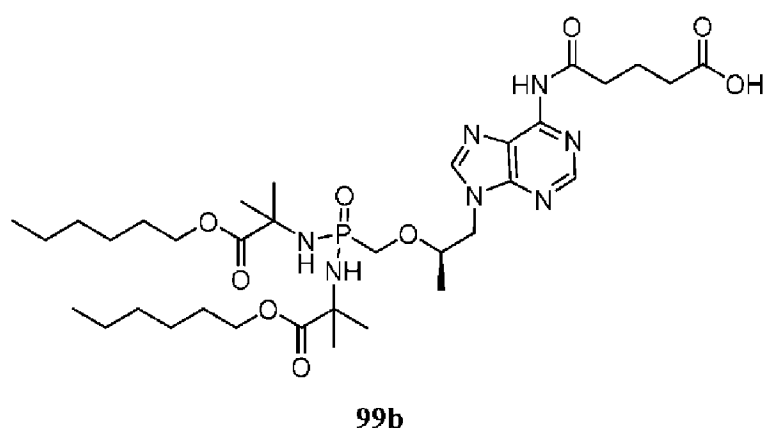
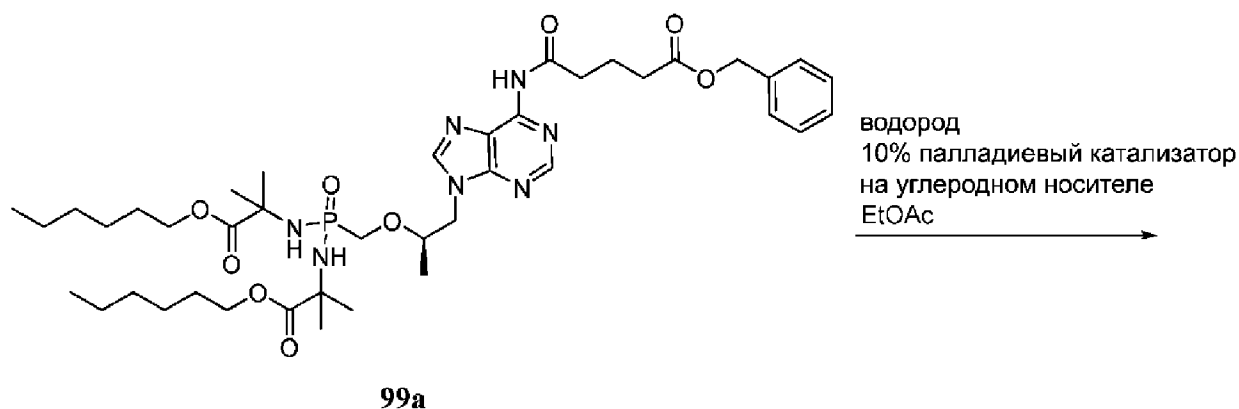
Пример 99. (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 5-[[9-[(2*R*)-2-[бис[(2-гексокси-1,1-диметил-2-оксо -этил)амино]фосфорилметокси]пропил]пурин-6-ил]амино]-5-оксопентаноат (99)



15

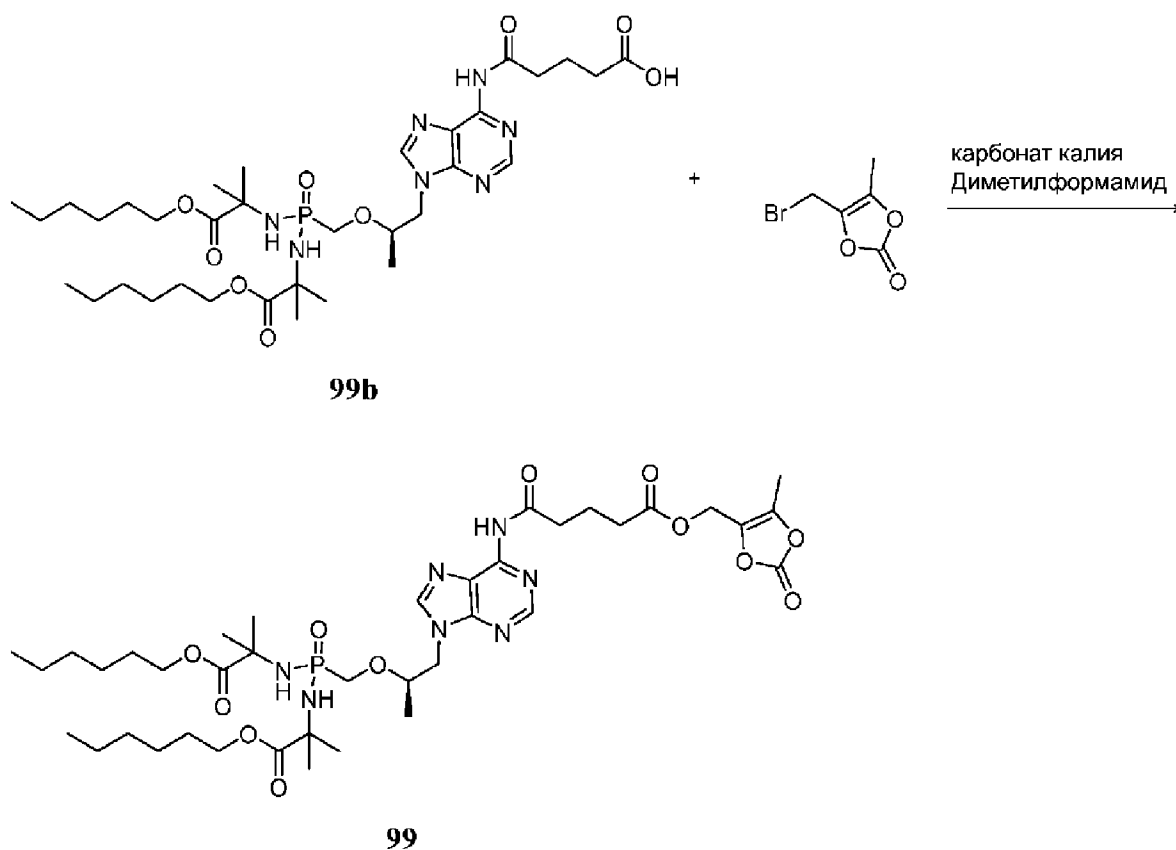
Синтез бензил-5-[[9-[(2*R*)-2-[бис[(2-гексокси-1,1-диметил-2-оксо-этил)амино]фосфорилметокси]пропил]пурин-6-ил]амино] -5-оксо-пентаноата (99a)

[00536] Раствор **1** (200 мг, 0,320 ммоль), 5-бензилокси-5-оксопентановой кислоты (85,2 мг, 0,384 ммоль), 4-диметиламинопиридина (78,1 мг, 0,639 ммоль) и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (123 мг, 0,639 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь разводили дихлорметаном (20 мл). Смесь промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным хлоридом аммония (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0–100% этилацетат/гексаны). Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении, получая промежуточное соединение **99a**. ЖХМС: МС m/z = 830,24 [M+1]; t_R = 1,760 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100А, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.



Синтез (R)-5-((9-(2-((бис((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)метокси)пропил)-9H-пурина-6-ил)амино)-5-оксопентановой кислоты (**99b**)

[00537] Палладий-на-угле (10%, 90 мг, 0,084 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **99a** (235 мг, 0,283 ммоль) в этилацетате (5 мл). Атмосферу насыщали водородом с помощью баллона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. Через 16 часов водород удаляли. Палладий на угле удаляли фильтрованием. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая промежуточное соединение **99b**. ЖХМС: МС m/z = 740,22 [M+1]; t_R = 1,573 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

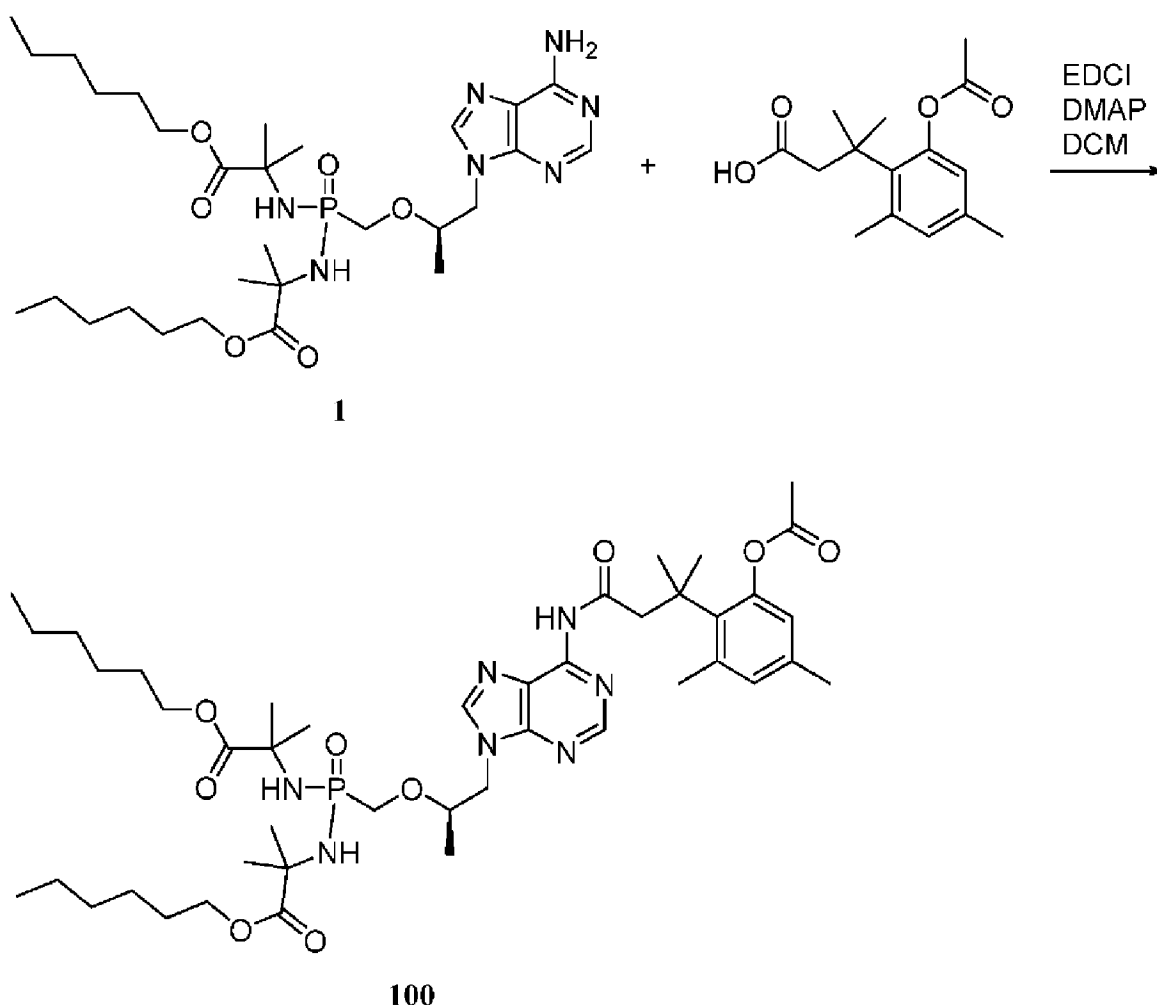


[00538] 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (21,9 мг, 0,114 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения **99b** (70,0 мг, 0,0946 ммоль) и карбоната калия (19,6 мг, 0,142 ммоль) в диметилформамиде (4 мл). Через 90 мин твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат разводили этилацетатом (20 мл) и промывали 5% хлоридом лития (3 × 10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм,

градиент 40–100% ацетонитрил/вода в течение 20 минут). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (99). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,95 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,43 (дд, J = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 14,6, 7,1 Гц, 1H), 4,18–4,01 (м, 4H), 4,01–3,92 (м, 1H), 3,77–3,64 (м, 2H), 3,57 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,88 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,48 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04–1,98 (м, 2H), 1,70–1,56 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,49–1,41 (м, 6H), 1,41–1,23 (м, 12H), 1,20 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,97–0,83 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,69 (п, J = 10,0 Гц). ЖХМС: МС *m/z* = 852,27 [M+1]; t_R = 1,680 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин. ВЭЖХ: t_R = 3,608 мин; система ВЭЖХ: серия Agilent 1100; колонка: Gemini 5 мкм C18 110A, 50 × 4,6 мм; растворители: А — ацетонитрил с 5% воды и 0,1% TFA, В — вода с 5% ацетонитрила и 0,1% TFA; градиент: 0–4,0 мин 2–95% В, 4,0–5,0 мин 95% В, 5,0–5,25 мин 95–98% В, 5,25–5,50 мин 98–2% В при 2 мл/мин.

Пример 100. Дигексил 2,2'-((((1-(6-(3-(2-ацетокси-4,6-диметилфенил)-3-метилбутанамидо)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)

окси)метил)фосфорил)бис(азандиил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (100)



[00539] Соединение **1** (240 мг, 0,384 ммоль), 3-(2-ацетокси-4,6-диметилфенил)-3-метилбутановую кислоту (406 мг, 1,53 ммоль), 4-диметиламинопиридин (141 мг,

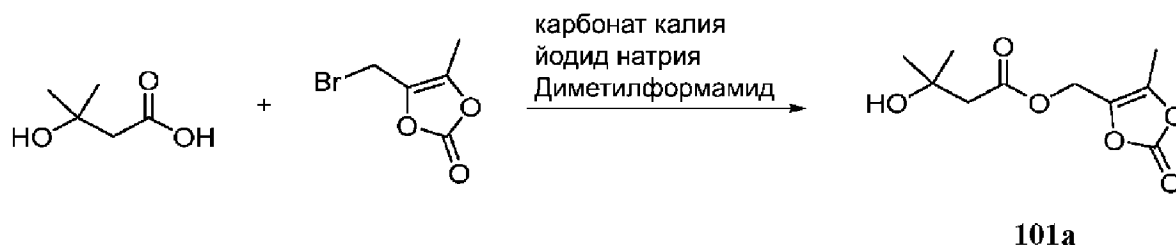
5 1,15 ммоль), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (221 мг, 1,15 ммоль) помещали во флакон объемом 40 мл с перемешивающим брусом и добавляли DCM (4 мл). Эту смесь продували аргоном, закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разводили DCM (15 мл). Раствор промывали водой (2×15 мл), и один раз насыщенным

10 раствором хлорида аммония (15 мл) и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток растворяли в ацетонитриле (4 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода в 20 мин) с получением

15 указанного в заголовке соединения (**100**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,24 (дд, J = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,16–4,00 (м, 4H), 3,98–3,91 (м, 1H), 3,76–3,63 (м, 2H), 3,56 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,58 (с,

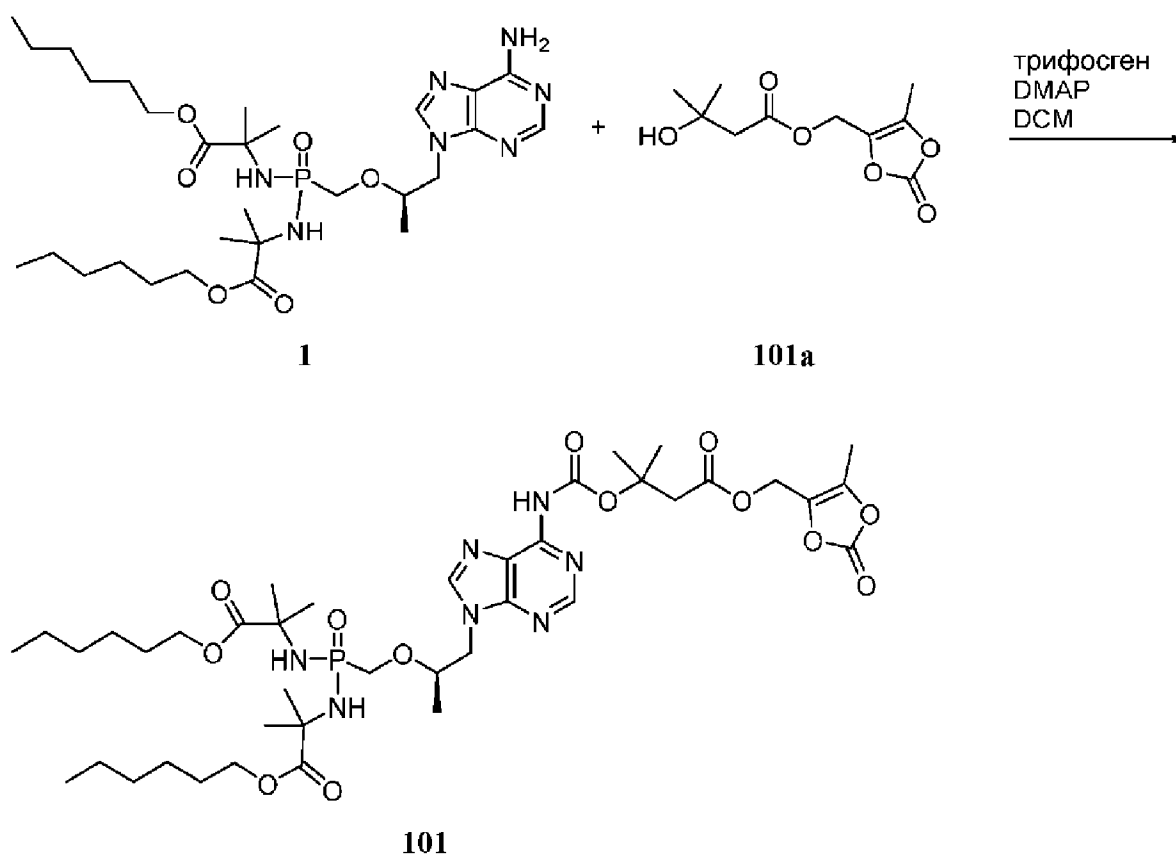
3H), 2,25 (д, $J = 2,8$ Гц, 9H), 2,21 (с, 3H), 1,70–1,56 (м, 12H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (д, $J = 2,1$ Гц, 6H), 1,38 (с, 6H), 1,35–1,25 (м, 7H), 1,19 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,96–0,83 (м, 6H). ЖХМС: МС $m/z = 872,4$ $[M+1]$; $t_R = 1,82$ мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100А, $50 \times 2,1$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

Пример 101. Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((2-метил-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-4-оксобутан-2-ил)окси)карбонил)амино)-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил))(R)-бис(2-метилпропаноат) (101)



Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-гидрокси-3-метилбутаноата (101a)

[00540] К охлажденной льдом смеси 3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (1 г, 8,47 ммоль), K_2CO_3 (1,4 г, 10,2 ммоль), NaI (1,27 г, 8,47 ммоль) и DMF (15 мл) добавляли 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (1,7 мл, 8,47 ммоль) по каплям. Через 5 минут лед удаляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой (2×25 мл) и один раз 5% раствором LiCl (40 мл). Объединенную органическую смесь сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения **101a**, которое использовали в последующих реакциях без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 4,90 (с, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,51 (с, 2H), 2,15 (д, $J = 3,6$ Гц, 3H), 1,27 (с, 6H).



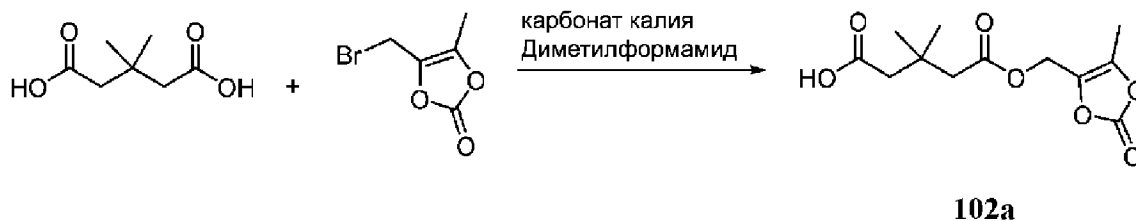
[00541] Соединение **1** (75 мг, 0,12 ммоль), трифосген (35,6 мг, 0,12 ммоль), 4-диметиламинопиридин (43,9 мг, 0,36 ммоль) помещали во флакон 40 мл с

- 5 перемешивающим брусом, добавляли DCM (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Через 15 минут добавляли (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-гидрокси-3-метилбутаноат (**101a**, 66,2 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток растворяли в ацетонитриле (4 мл), фильтровали и очищали
- 10 препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 50% -100% ацетонитрил/вода в 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**101**). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,59 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,43 (дд, *J* = 14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, *J* = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 4H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,62-3,35 (м, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,71-1,58 (м, 12H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (д, *J* = 1,9 Гц, 7H), 1,39 (с, 4H), 1,32 (тд, *J* = 6,0, 3,6 Гц, 8H), 1,20 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,94-0,87 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,67. ЖХМС: *m/z* = 882,1 [*M*+1]; *t_R* = 1,72 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с
- 15

0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

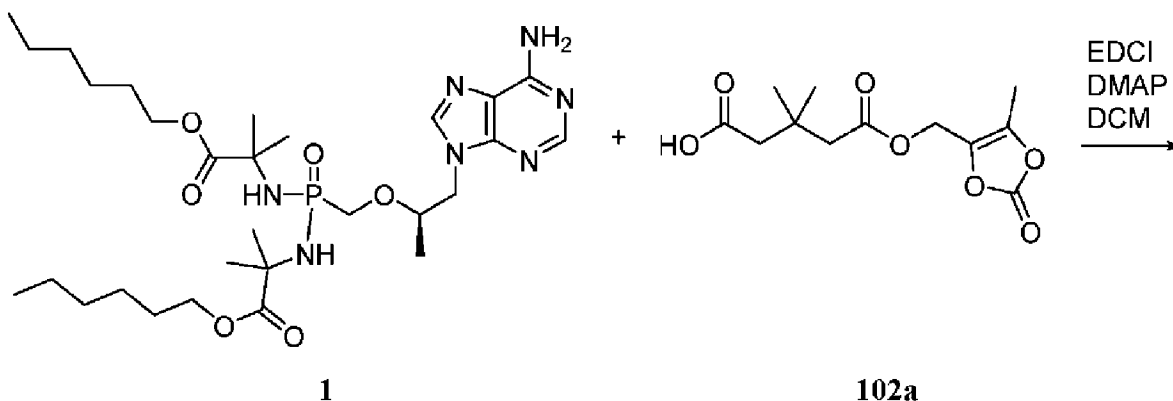
Пример 102. Дигексил 2,2'-((((1-(6-(3,3-диметил-5-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-5- оксопентанамидо)-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-

5 ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандил)) (R)-бис(2-метилпропаноат) (102)

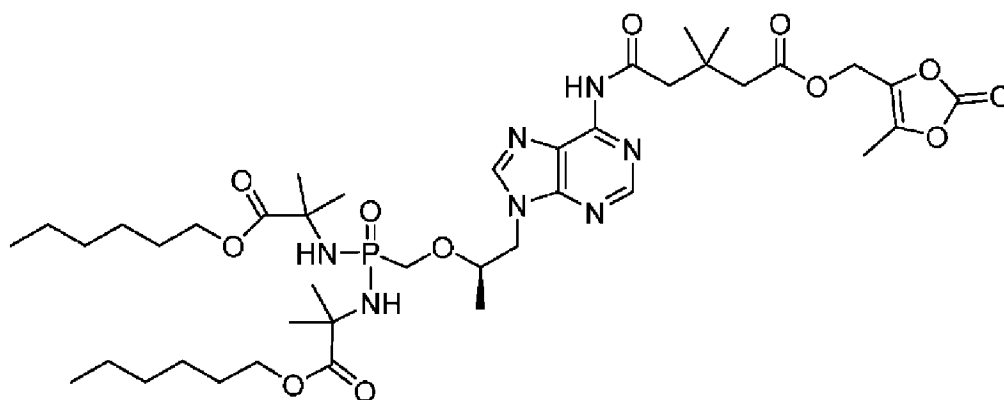


Синтез 3,3-диметил-5-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-5-оксопентановой кислоты (102a)

- 10 **[00542]** К охлажденной льдом смеси 3,3-диметилпентандиовой кислоты (1 г, 6,24 ммоль), K_2CO_3 (1,03 г, 7,49 ммоль) в DMF (15 мл) по каплям добавляли 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (1,26 г, 6,24 ммоль). Через 5 минут лед удаляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой (2 x 25 мл) и один раз 5% раствором LiCl (40 мл).
- 15 Объединенную органическую смесь сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0–20% MeOH/DCM с ELSD). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **102a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,90 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,38 (д, $J = 3,9$ Гц, 2H), 1,11 (с, 6H).



20



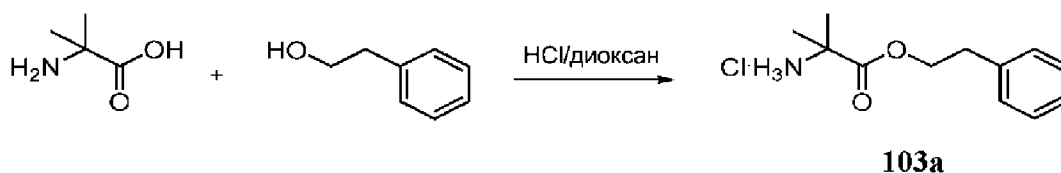
102

[00543] Соединение **1** (200 мг, 0,32 ммоль), промежуточное соединение **102a** (338 мг, 1,24 ммоль), 4-диметиламинопиридин (117 мг, 0,95 ммоль), гидрохлорид 3-

5 (этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (184 мг, 0,95 ммоль) помещали во флакон объемом 40 мл с перемешивающим брусом и добавляли DCM (6 мл). Эту смесь продували аргоном, закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре 15 часов. Реакционную смесь развели DCM (15 мл). Раствор промывали водой (2 × 15 мл) и один раз насыщенным раствором хлорида аммония (15 мл) и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток растворяли в ацетонитриле (6 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini, 10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 50–100% ацетонитрил/вода, цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**102**).

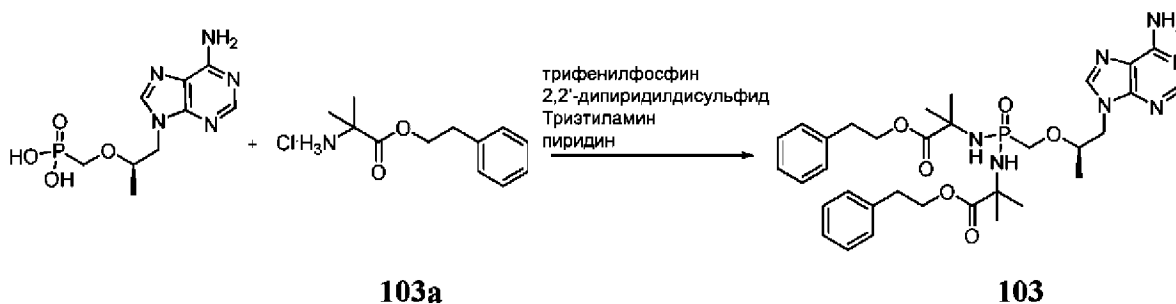
¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8,94 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,44 (дд, *J* = 14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, *J* = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,17–4,02 (м, 4H), 4,00–3,93 (м, 1H), 3,78–3,63 (м, 2H), 3,55 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, *J* = 12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,57 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,68–1,59 (м, 5H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (д, *J* = 3,2 Гц, 6H), 1,38 (с, 5H), 1,36–1,25 (м, 8H), 1,21–1,17 (м, 10H), 0,96–0,84 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 17,67. ЖХМС: МС *m/z* = 880,2 [M+1]; *t*_R = 1,73 мин; система ЖХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ фокусировка; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 × 2,1 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой, вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0–0,2 мин 10% ацетонитрил, 0,2–1,55 мин 10–100 % ацетонитрил, 1,55–2,20 мин 100% ацетонитрил при 1,0 мл/мин.

25 **Пример 103. Дифенетил-2,2'-((((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфорил)бис(азандирил))(R)-бис(2 -метилпропаноат) (103)**



Синтез гидрохлорида фенетил-2-амино-2-метилпропаноата (**103a**)

[00544] Промежуточное соединение **103a** синтезировали таким же образом, как и промежуточное соединение **87a**, с использованием 2-амино-2-метилпропановой кислоты (1 г, 9,7 ммоль), 2-фенилэтан-1-ола (3,88 г, 31,8 ммоль) и 4N HCl/диоксана (15 мл) с получением промежуточного соединения **103a**. ЖХМС: МС m/z = 208,04 [M+1], t_R = 1,04 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин.



[00545] РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) и промежуточное соединение **103a** (339 мг, 1,39 ммоль) отбирали во флакон объемом 8 мл с перемешивающим брусом. К этой смеси добавляли триэтиламин (0,5 мл), а затем пиридин (2,5 мл), закрывали крышкой и перемешивали при 70 °С в течение 10 минут. 2,2'-дипиридилдисульфид (384 мг, 1,74 ммоль) и трифенилфосфин (457 мг, 1,74 ммоль) смешивали в другом флаконе объемом 8 мл, добавляли пиридин (2,5 мл), обрабатывали ультразвуком до полного растворения в атмосфере аргона. Прозрачный желтый раствор переносили в перемешиваемую суспензию вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (20 мл × 2). Остаток растворяли в DCM, загружали в испарительную колонку 24 г, сушили колонку пропусканием азота в течение 2 мин (для сушки DCM) и элюировали 100% EtOAc в течение 6 минут, 0–15% MeOH/DCM в течение 15 минут, чтобы получить смесь. Эту смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini,

10 мкМ, nX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градиент 40–100% ацетонитрил/вода цикл 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (**103**). ЖХМС: МС m/z = 666,15 [M+1], t_R = 1,41 мин; система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0–2,0 мин, 2–100% ацетонитрила, 2,0–3,05 мин, 100% ацетонитрила, 3,05–3,2 мин, 100–2% ацетонитрила, 3,2–3,5 мин, 2% ACN при 2 мкл/мин. ВЭЖХ: t_R = 5,19 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II series; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 8,5 мин, 2–98% ACN, при 1,5 мл/мин.

Пример 104. Анализ противовирусной (ВИЧ) активности в клетках МТ-4

[00546] Соединения тестировали в формате с высокой пропускной способностью 384-луночного анализа в отношении их способности ингибировать репликацию ВИЧ-1 (ПВ) в клетках МТ-4. Соединения последовательно разводили (1 : 3) в DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах и дополнительно разводили в 200 раз в полной среде RPMI (10% FBS, 1% P/S) с использованием акустического диспенсера Biotek Micro Flow и Labcyte ECHO. Каждый планшет содержал до 8 тестируемых соединений с отрицательным (без лекарственного средства) и положительным (5 μМ AZT) контролем. Клетки МТ-4 предварительно обрабатывали 10 μл либо RPMI (псевдозараженные) или свежим разведением 1:250 исходного раствора вируса ВИЧ-1 ПВ. Инфицированные и неинфицированные клетки МТ-4 дополнительно разводили в полной среде RPMI и добавляли в каждый планшет с использованием диспенсера Micro Flow. Через 5 дней после инкубации в увлажненном инкубаторе при контролируемой температуре (37 °C) в планшеты для анализа добавляли Cell Titer Glo (Promega) и считывали данные хемилюминесценции планшетным фотометром Envision. Значения EC₅₀ определяли в виде концентрации соединения, которая вызывает снижение уровня люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для подбора кривых, как показано в **таблице 1**.

Пример 105. Анализ цитотоксичности в клетках МТ-4

[00547] Анализы проводили, как описано в Примере 104, за исключением того, что в каждую лунку, содержащую тестируемое соединение, добавляли неинфицированные клетки МТ-4. Кроме того, в последний столбец каждого планшета для анализа добавляли

10 мкМ пуромидина для оценки исходного уровня цитотоксичности. Значения EC_{50} показаны в **таблице 1**.

Пример 106. Анализ противовирусной (ВГВ) активности в первичных гепатоцитах человека (РНН)

- 5 **[00548]** Криоконсервированные РНН размораживали, извлекали центрифугированием при 100 g в криоконсервированной среде для восстановления гепатоцитов (Thermo Fisher Scientific; CM7500) и высевали на коллагеновую подложку (Life Technology; номер по каталогу: R-011-K) в колбу T225 (Corning CellBIND, номер по каталогу: 3293) при плотности 2.5×10^6 живых клеток в 60 мл среды. Клетки высевали в среду William E (Thermo
- 10 Fisher Scientific; A1217601) с добавлением 3,6% добавки для оттаивания и посева гепатоцитов (Thermo Fisher Scientific, A15563), 5% эмбриональной бычьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific; 16000-036), 1 мкМ дексаметазона (Thermo Fisher Scientific, A15563) и 0,2% смеси антибиотика Torpedo (Bioreclamation; Z990008). Среда для посева удаляли через 14 часов, а затем клетки культивировали в поддерживающей среде: среда
- 15 William E с добавлением 4% поддерживающей добавки для гепатоцитов (Thermo Fisher Scientific; A15564), 2% фетальной бычьей сыворотки, 0,1 мкМ дексаметазона, 1,5% DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; D8418), 0,2% смеси антибиотиков Torpedo. Приблизительно через 24 часа после посева РНН инфицировали вирусом GTD, полученным из HepAD38, в количестве 500 эквивалентов вирусного генома на клетку в
- 20 поддерживающей РНН среде с добавлением 4% PEG 8000 (Promega, Madison, WI; V3011). Инфекциям давали развиваться в течение 24 часов перед удалением оставшихся внеклеточных вирионов путем трехкратной промывки поддерживающей средой. После воздействия вирусной инфекции в течение 3 дней инфицированные клетки собирали из колб с помощью трипсинизации (0,25X в PBS без Ca/Mg, 25 минут) после 4-минутной
- 25 обработки 0,5X Versene (Life Technologies, номер в каталоге: 15040-066) и двух промывок PBS. Трипсинизированные клетки инактивировали в поддерживающей среде, содержащей 10% FBS, центрифугировали 6 минут при 50 g , ресуспендировали в поддерживающей среде для гепатоцитов, фильтровали через фильтр с размером пор 40 мкм и доводили до плотности $0,25 \times 10^6$ клеток/мл. Инфицированные клетки высевали на
- 30 384-луночные покрытые коллагеном планшеты (Greiner, Австрия) при плотности 20000 клеток/лунку, содержащие серийно разведенные соединения по настоящему изобретению или DMSO (0,5%) в конечном объеме 80 мкл. Планшеты для анализа инкубировали в течение 5 дней и анализировали противовирусную активность тестируемых соединений путем определения присутствия ДНК ВГВ в культуральном

супернатанте с использованием набора для количественного определения нуклеиновых кислот QuantiGene™ 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA).

Пример 107. Анализ цитотоксичности с первичными гепатоцитами человека (РНН)

[00549] ВГВ-инфицированные первичные гепатоциты человека высевают (20 тыс. клеток/лунку в 80 мкл среды) в 384-луночные планшеты, покрытые коллагеном, на которые предварительно нанесены соединения. Через 5 дней удаляют 40 мкл клеточного супернатанта для количественного определения уровней ДНК ВГВ, как описано в примере 106. Затем 40 мкл реагента Cell Titer Glo (Promega, номер по каталогу: G7572) добавляют к оставшимся клеткам и измеряют люминесценцию на микропланшетном фотометре EnVision.

Пример 108. Кинетический анализ растворимости

[00550] Приготовление буфера: 0,1 N HCl: хлористоводородная кислота, 0,1 N стандартный раствор (номер по каталогу MP Biomedicals 199569). 1× PBS, pH 7,4: фосфатно-солевой буферный (PBS) раствор 10× (Fisher Bioagent, номер по каталогу BP399-500) 50 мл добавляли приблизительно к 450 мл H₂O для ВЭЖХ. Затем объем раствора довели до 500 мл для общего коэффициента разведения 1:10 и конечной концентрации PBS 1×. Измеряли pH готового раствора, который составил 7,4.

[00551] Кинетический анализ растворимости исходного раствора соединения в DMSO: 100-кратные разведения исходного раствора каждого соединения в DMSO готовили в одной повторности путем объединения 3 мкл исходного DMSO с 297 мкл соответствующей среды на фильтровальном планшете Millipore для оценки растворимости с поликарбонатной мембраной с размером пор 0,45 мкм с помощью установки Hamilton STARlet для операций с жидкостями. Конечная концентрация DMSO составляла 1,0% (об./об.), а максимальная теоретическая концентрация соединения составляла 100 мкМ (для исходной концентрации соединения 10 мМ). Фильтрационный планшет герметично запечатали. После 24-часовой инкубации при температуре окружающей среды (24,2–27,5 °C) образцы фильтровали под вакуумом и фильтраты собирали в 96-луночный полипропиленовый планшет для анализа. Планшет укупоривали для анализа. Фильтраты вводили в хемилюминесцентный азотный детектор Antek 8060 для количественного определения. Результаты представлены в мкМ.

[00552] Расчет результатов: эквимольный азотный отклик детектора был откалиброван с использованием стандартов, охватывающих динамический диапазон прибора от 0,08 до 4500 мкг/мл азота. Фильтраты количественно определяли по этой калибровочной кривой.

Каждое вычисленное значение растворимости было скорректировано с учетом фонового азота, присутствующего в DMSO и в среде, используемой для приготовления образца. Все зарегистрированные значения для соединений, содержащих соседние атомы азота в кольцевой структуре, были увеличены примерно на 25%.

5 **Пример 109. Образование TFV-DP в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК)**

[00553] Соединения тестировали в 96-луночном формате анализа на уровень TFV-DP в МКПК в присутствии сыворотки человека. МКПК активировали с помощью 100 единиц/мл рекомбинантного человеческого IL-2 и 2 мкг/мл фитогемагглютинаина (РНА) в течение 36 часов. После активации РВМС (2 миллиона) инкубировали с соединениями (1 мкМ) и средой для культивирования клеток с 50% сывороткой в 96-луночном планшете в течение 2 часов при 37 °С. Клетки переносили в глубоколоночный планшет на 96 лунок и центрифугировали. Жидкость удаляли, а клетки промывали 2 раза 1 мл 0,9% физиологического раствора с центрифугированием между промывками. После 15 окончательной промывки и удаления жидкости добавляли 500 мкл MeOH + 200 нМ Cl-АТР + 200 нМ [аденин-¹³C₅]-тенофовир дифосфата (тетрааммониевая соль) и тщательно перемешивали с клетками. Затем планшет центрифугировали и 450 мкл образца переносили в новый 96-луночный планшет. Затем супернатанты выпаривали, снова разводили в 80 мкл 1 мМ фосфата аммония и тщательно встряхивали. Холостые образцы 20 объединяли для серийного разведения с целью создания калибровочных стандартов для TFV, TFV-DP и TFV-TP в пмоль/млн клеток. Затем образцы переносили в 96-луночный планшет с мелкими лунками, центрифугировали и вводили в систему ЖХ-МС/МС для количественного определения. Значения представлены в мкМ с использованием внутриклеточного объема 0,2 пл/клетка.

25 **Пример 110. Образование TFV-DP в первичных гепатоцитах человека (РНН)**

[00554] Соединения тестировали в формате 24-луночного анализа на уровень образования TFV-DP в РНН. Клетки высевали ($4,0 \times 10^5$ клеток/лунку) в планшеты, покрытые коллагеном, и инкубировали при 37 °С. Через 4–6 часов жидкость удаляли, добавляли 500 мкл новой среды (2% FBS, 1,5% DMSO) и инкубировали клетки при 37 °С 30 в течение ночи. Затем заменяли среду (2% FBS, 1,0% DMSO), добавляли соединения (1 мкМ) и клетки инкубировали при 37 °С в присутствии соединений в течение 1 часа. Затем среду удаляли и клетки промывали 2 раза 500 мкл 0,9% солевого раствора. После окончательной промывки и удаления жидкости добавляли 500 мкл MeOH + 200 нМ Cl-

- АТР + 200 нМ [аденин-¹³C₅]-тенофовир дифосфата (тетрааммониевая соль) и инкубировали клетки при -80 ° в течение 30 мин. Клетки держали на водяном льду, при этом надосадочную жидкость MeOH/стандарт несколько раз набирали в пипетку и выпускали, а затем переносили в 96-луночный планшет с глубокими лунками. Затем супернатанты выпаривали, образцы разводили в 80 мкл 1 мМ фосфата аммония и затем тщательно встряхивали. Холостые образцы объединяли для серийного разведения с целью создания калибровочных стандартов для TFV, TFV-DP и TFV-TP в пмоль/млн клеток. Затем образцы переносили в 96-луночный планшет с мелкими лунками, центрифугировали и вводили в систему ЖХ-МС/МС для количественного определения.
- 10 Значения представлены в мкМ с использованием внутриклеточного объема 3 пл/клетка.

[00555] Соединения по настоящему изобретению демонстрируют мощную противовирусную активность, как показано в **таблице 1** ниже.

- 15 **[00556]** Соединения по настоящему изобретению демонстрируют кинетическую растворимость, как показано в **таблице 2** ниже. В соответствии с их противовирусной активностью соединения по настоящему изобретению демонстрируют эффективность при внутриклеточном образовании TFV-DP в МКПК и РНН, как показано в **таблице 2**.

Таблица 1. Результаты анализов в примерах 104-107

Пример	MT4 ВИЧ EC ₅₀ (нМ) ¹	MT4 CC ₅₀ (нМ) ¹	РНН ВГВ EC ₅₀ (нМ) ¹	РНН CC ₅₀ (нМ) ¹
1	5	4990	1,96	> 100
2	4	6087	0,69	> 1000
3	10	4460		> 100
4	6	8417		> 100
5	5			
6	2			
7	9			
8	5			
9	169			
10	37			
11	17			
12	172			

Пример	МТ4 ВИЧ ЕС₅₀ (нМ)¹	МТ4 СС₅₀ (нМ)¹	РНН ВГВ ЕС₅₀ (нМ)¹	РНН СС₅₀ (нМ)¹
13	16	5473		
14	7	3191	2,57	> 100
15	17	4359		
16	35	6408		
17	> 500	8853		
18	13	6567		
19	30	17 278		
20	12			
21	7	4467	3,55	> 100
22	9			
24	> 500			
25	8			
26	6			
27	26			> 100
28	65			
29	16			
30	68			> 100
31	> 500	9014		> 100
32	> 500			
33	7	6619	2,62	> 100
34	3	3666		
35	5	4346		
36	14	8965		
37	4			
38	10			
39	24	7271	4,50	> 100
40	6			
41	3			
42	2			
43	20			
44	7			
45	3			

Пример	МТ4 ВИЧ ЕС₅₀ (нМ)¹	МТ4 СС₅₀ (нМ)¹	РНН ВГВ ЕС₅₀ (нМ)¹	РНН СС₅₀ (нМ)¹
46	5	4158	2,51	> 100
47	7			
48	6	3340	4,63	> 100
49	5	5215	5,45	> 100
50	7	8059	3,10	> 100
51	8	7250	6,00	> 100
52	8	7187	14,36	> 100
53	6	7547	8,38	> 100
54	4	6721	4,45	> 100
55	101	9419	6,26	> 100
56	177	9654	3,99	> 100
57	23	6618	4,71	> 100
58	5	3676	1,26	> 100
59	47	6955	6,53	> 100
60	3	3306	1,44	> 100
61	28	6002		> 100
62	7	3192		> 100
63	7	2217		
64	> 500	7343		
65	> 500	6715		> 100
66	9	4766		> 100
67	8			
68	9			
69	24			
70	> 500			
71	233			
72	16			
77	> 500	> 50 000		> 100
78	> 500			
79	271			
80	> 500			
81	> 500			

Пример	MT4 ВИЧ EC₅₀ (нМ)¹	MT4 CC₅₀ (нМ)¹	РНН ВГВ EC₅₀ (нМ)¹	РНН CC₅₀ (нМ)¹
82	345			
83	6	6599	2,14	> 100
84	229	10594	3,37	> 100
85	5			
86	5	3729	3,16	> 100
87	6	5052		> 100
88	3	7290	2,50	> 100
89	6	5104	2,42	> 100
90	7	5514	2,95	> 100
91	5	4924	3,76	> 100
92	23	7986	4,56	> 100
93	97	5471		
94	130	8222		> 100
95	27	14780		
96	11	10974		
97	13	10740		
98	213	24523		
99	91	17240		
100	22			
101	12	7681		
102	> 500	45125		
103	> 500	> 42 540		

1 Значения представляют собой среднее значение по меньшей мере двух независимых экспериментов

Таблица 2. Результаты анализов в примерах 108-110

Пример	Кинетическая растворимость при pH 7,4 PBS (мкг/мл)	Среднее МКПК TFV-DP (мкМ)¹	Среднее РНН TFV-DP (мкМ)¹
1	33	5,2	2,1
2	65	4,4	2,5

Пример	Кинетическая растворимость при pH 7,4 PBS (мкг/мл)	Среднее МКПК TFV-DP (мкМ)¹	Среднее РНН TFV-DP (мкМ)¹
3	50	3,0	
4	53	5,0	
5	53	3,2	
6	49	4,5	
7	7	5,4	
8	50	6,4	
9		0,2	
10	7	0,8	
11	< 1	1,4	
12	< 1	BLQ	
13	< 1	2,6	
14	27		
15	2	1,0	
16	12		
17			
18	22	4,1	
19	18	1,8	
20	49	4,0	
21	39	5,8	
22	36	5,4	
24	69	BLQ	
25	84	4,9	
26	78	8,8	
27	1	1,0	
28	55	0,7	2,93
29	26	2,2	
30	< 1	0,4	
31	12	0,3	
32	< 1	0,3	0,26
33	14	4,9	4,85
34	59	0,9	

Пример	Кинетическая растворимость при pH 7,4 PBS (мкг/мл)	Среднее МКПК TFV-DP (мкМ)¹	Среднее РНН TFV-DP (мкМ)¹
35	54	0,9	
36	60	0,3	
37		1,5	
38	45	1,1	
39		2,1	0,9
40	57	3,0	
41	54	8,1	
42	54	7,1	
43	53	0,6	
44	10	2,0	
45	64	5,3	
46	< 1	6,1	
47	72	1,0	
48	< 1	5,6	
49	4	4,8	
50	< 1	4,5	
51	6	2,9	
52	< 1	2,0	
53	< 1	2,2	
54	12	5,7	
55	< 1	0,4	0,88
56	5	0,3	0,91
57	< 1	1,2	
58	51	7,8	5,75
59	< 1	0,5	0,68
60	76	1,2	5,42
61	< 1	1,2	1,08
62	< 1	3,6	5,01
63		2,2	2,40
64	< 1	0,3	
65		0,7	0,26

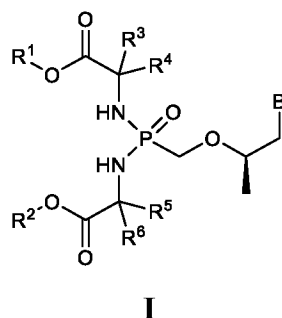
Пример	Кинетическая растворимость при pH 7,4 PBS (мкг/мл)	Среднее МКПК TFV-DP (мкМ)¹	Среднее РНН TFV-DP (мкМ)¹
66		3,9	
67	38	5,5	
68	3	5,1	
69	1	1,9	
70			
71			
72	35	2,1	
77	57		
78	60		
79	68		
80	56		
81	61		
82	10	0,3	
83	33	4,0	2,66
84	8	0,4	1,81
85	6	9,4	
86	2	5,7	
87	< 1	8,4	
88	69	8,1	
89	< 1	7,6	3,46
90	7	5,7	3,72
91	1	4,6	
92	< 1	1,2	0,75
93	1	0,4	0,21
94	2	0,2	0,64
95	60	0,5	0,23
96	92	3,1	2,53
97	13	1,4	1,60
98	7	1,5	0,12
99	25	0,4	1,78
100		1,9	4,73

Пример	Кинетическая растворимость при рН 7,4 PBS (мкг/мл)	Среднее МКПК TFV-DP (мкМ)¹	Среднее РНН TFV-DP (мкМ)¹
101	23	3,2	0,66
102	10	BLQ	0,16
103	64	0,4	

¹ Значения представляют собой среднее значение по меньшей мере двух независимых экспериментов

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (I):



5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-12} алкила, арил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, арил- C_{3-7} циклоалкилена, C_7 -

$_{12}$ спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{5-10} бициклоалкила, мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена,

10 конденсированного C_{5-10} бициклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{9-12} трициклоалкила,

мостикового C_{9-12} трициклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкил- C_{3-7} циклоалкилена и 5–7-членного моноциклического гетероцикла,

имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый

15 C_{1-12} алкил, арил- C_{1-4} алкилен, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, арил- C_{3-7} циклоалкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a ;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен

20 необязательно замещен от одного до трех R^b ; или необязательно:

R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное

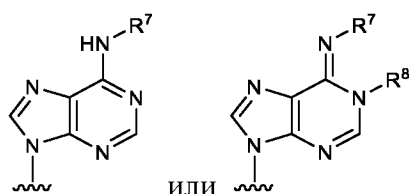
карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до

25 трех R^b ; или

R^3 и R^4 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 вместе с

30 R^3 и R^4 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 вместе с

атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; или R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ; и R^5 , и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^b ;



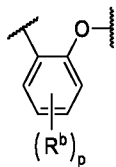
В представляет собой ;

R^7 представляет собой водород или R^8 ;

R^8 представляет собой $-L^1-(L^2)_m-(L^3)_n-R^{8a}$;

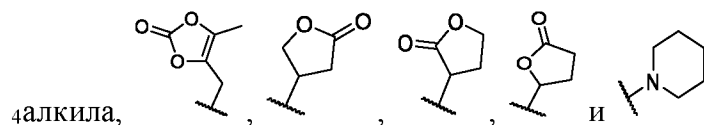
L^1 выбирают из связи, $-C(O)-$ и $-C(O)O-$;

L^2 представляет собой C_{1-6} алкилен;



L^3 представляет собой $-C(O)O-$ или ;

R^{8a} выбирают из C_{1-12} алкила, арила, $-C(O)-$ арила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S-C(O)-C_{1-4}$ алкила,



где арил и $-C(O)-$ арил необязательно замещен одним или двумя R^c ;

каждый R^a независимо выбирают из C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-4} галогеналкила и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

каждый R^c независимо представляет собой C_{1-4} алкил или $-OC(O)-C_{1-4}$ алкил;

m и n независимо равны 0 или 1; и

p равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-8} алкила, арил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил-

C₁₋₄алкилена, арил-C₃₋₇циклоалкилена, C₇₋₁₂спироциклоалкила, C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилена, мостикового C₅₋₁₀бициклоалкила, мостикового C₅₋₁₀бициклоалкил-C₁₋₄алкилена, конденсированного C₅₋₁₀бициклоалкила, C₁₀₋₁₆диспироциклоалкила, C₁₀₋₁₆диспироциклоалкил-C₁₋₄алкилена, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкила, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкил-C₁₋₄алкилена, C₃₋₇циклоалкил-C₃₋₇циклоалкилена и 5–7-членного моноциклического гетероциклила, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C₁₋₈алкил, арил-C₁₋₄алкилен, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилен, арил-C₃₋₇циклоалкилен, C₇₋₁₂спироциклоалкил и C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a;

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R¹ и R² независимо выбирают из C₁₋₈алкила, арил-C₁₋₄алкилена, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилена, арил-C₃₋₇циклоалкилена, C₇₋₁₂спироциклоалкила, C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилена, мостикового C₅₋₁₀бициклоалкила, C₁₋₄алкилена, конденсированного C₅₋₁₀бициклоалкила, C₁₀₋₁₆диспироциклоалкила, C₁₋₄алкилена, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкил-C₁₋₄алкилена, C₃₋₇циклоалкил-C₃₋₇циклоалкилена и 5–7-членного моноциклического гетероциклила, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C₁₋₈алкил, арил-C₁₋₄алкилен, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилен, арил-C₃₋₇циклоалкилен, C₇₋₁₂спироциклоалкил и C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R¹ и R² независимо выбирают из C₁₋₈алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилена, C₇₋₁₂спироциклоалкила, C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилена и мостикового C₅₋₁₀бициклоалкил-C₁₋₄алкилена, причем каждый C₁₋₈алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилен, C₇₋₁₂спироциклоалкил и C₇₋₁₂спироциклоалкил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R^a.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R¹ и R² независимо выбирают из C₅₋₈алкила, C₅₋₇циклоалкила, C₅₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилена, C₇₋₉спироциклоалкила, C₇₋₉спироциклоалкил-C₁₋₄алкилена и мостикового C₅₋₇бициклоалкил-C₁₋₄алкилена, причем каждый C₅₋₈алкил, C₅₋₇циклоалкил, C₅₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкилен, C₇₋₉спироциклоалкил и C₇₋₉спироциклоалкил-C₁₋₄алкилен необязательно замещен от одного до трех R_a.

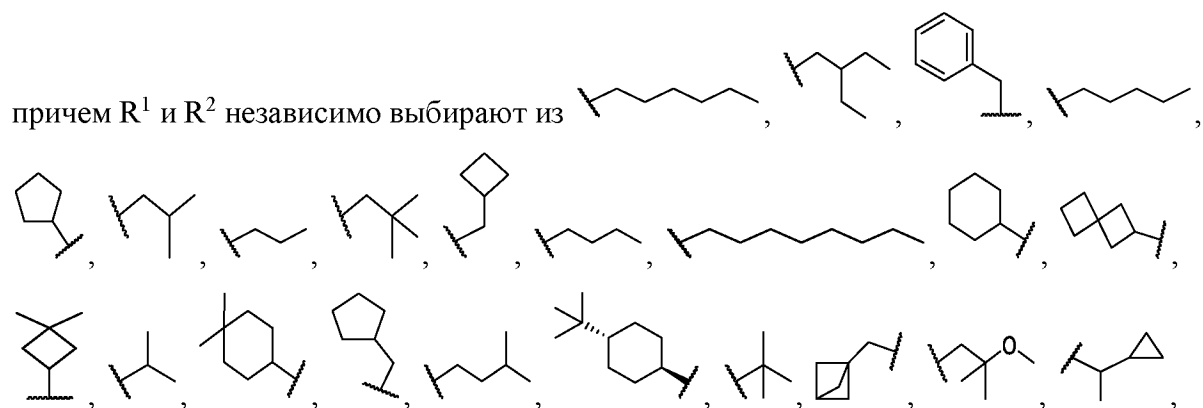
6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^1 , и R^2 отличаются.

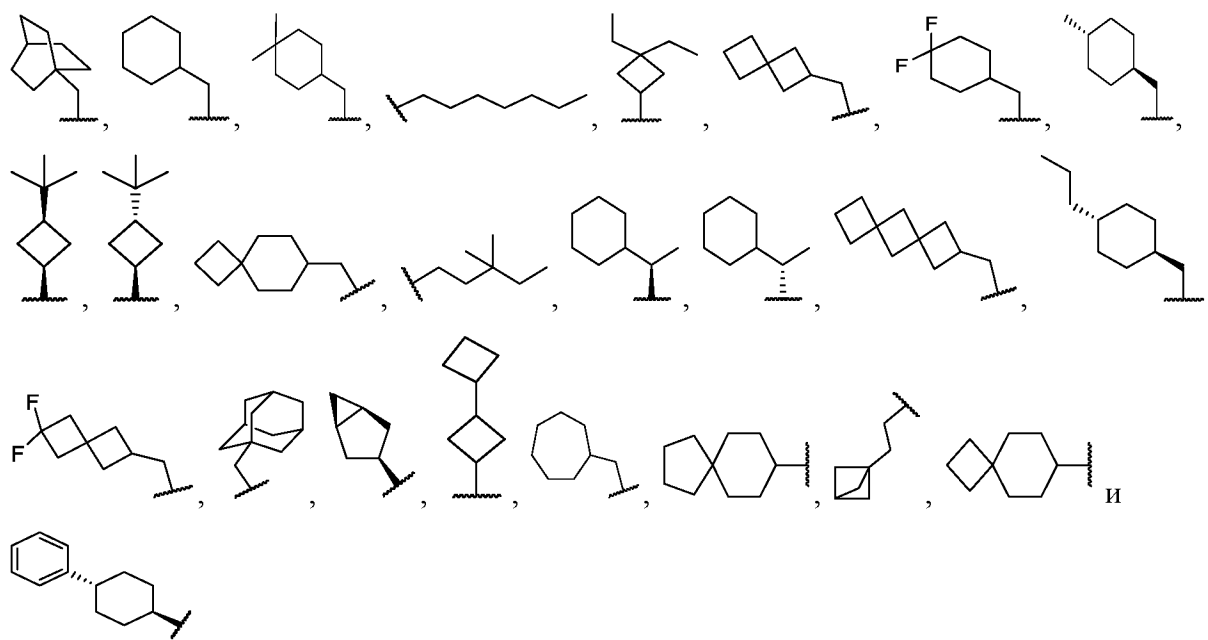
7. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^1 , и R^2 одинаковые.

8. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 и R^2 одинаковые, и их выбирают из C_{1-8} алкила, арил- C_{1-4} аликлена, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} аликлена, арил- C_{3-7} циклоалкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, конденсированного C_{5-10} бициклоалкила, C_{10-16} диспироциклоалкил- C_{1-4} алкилена, мостикового C_{9-12} трициклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{3-7} циклоалкил- C_{3-7} циклоалкилена и 5–7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый C_{1-8} алкил, C_{3-7} циклоалил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен обязательно замещен от одного до трех R^a .

9. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 и R^2 одинаковые, и их выбирают из C_{1-8} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилена, C_{7-12} спироциклоалкила, C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилена и мостикового C_{5-10} бициклоалкил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{1-8} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкилен, C_{7-12} спироциклоалкил и C_{7-12} спироциклоалкил- C_{1-4} алкилен обязательно замещен от одного до трех R^a .

10. Соединение по любому из пп. 1–5, или его фармацевтически приемлемая соль,





5

12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до трех R^b .

10

13. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^3 и R^5 одинаковые.

14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^3 и R^5 представляют собой метил.

15

15. Соединение по любому из пп. 1–12, при этом R^4 и R^6 одинаковые.

16. Соединение по любому из пп. 1–12 и 15, отличающееся тем, что R^4 и R^6 оба представляют собой этил или бензил.

20

17. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^3 и R^4 одинаковые.

18. Соединение по любому из пп. 1–12 и 17 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^3 и R^4 представляют собой метил.

25

19. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^5 и R^6 одинаковые.
20. Соединение по любому из пп. 1–12 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^5 и R^6 представляют собой метил.
21. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b .
22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^5 и R^6 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до трех R^b .
23. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^3 и R^4 независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и арил- C_{1-4} алкилена, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и арил- C_{1-4} алкилен необязательно замещен от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b .
24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^3 и R^4 независимо выбирают из метила, этила, циклопропила и бензила, причем каждый метил, этил, циклопропил и бензил необязательно замещен от одного до трех R^b .
25. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b ; и R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо, причем циклопропановое кольцо или циклобутановое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^b .

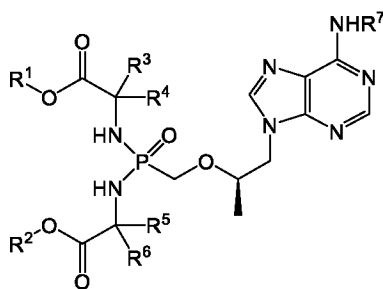
26. Соединение по любому из пп. 1–25, причем каждый R^b независимо представляет собой метил или этил.

5 27. Соединение по любому из пп. 1–11, причем R^3 , R^4 , R^5 и R^6 одинаковые.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, причем каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил или циклопропил.

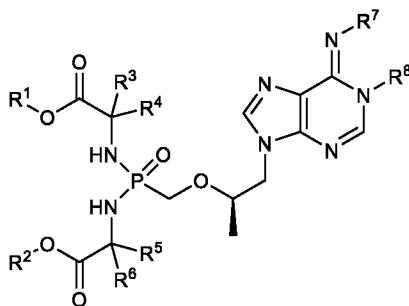
10 29. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, причем каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил.

30. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (II):



II

31. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (III):



III,

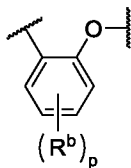
32. Соединение по любому из пп. 1–31 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^7 представляет собой R^8 .

33. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой $-L^1-L^2-L^3-R^{8a}$.
34. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой $-L^1-(L^3)_n-R^{8a}$.
35. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой $-L^1-(L^2)_m-R^{8a}$.
36. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой $-L^1-L^3-R^{8a}$.
37. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой $-L^1-L^2-R^{8a}$.
38. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой $-L^1-R^{8a}$.
39. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^8 представляет собой R^{8a} .
40. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, причем L^1 представляет собой связь.
41. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, причем L^1 представляет собой $-C(O)-$.
42. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой $-C(O)O-$.
43. Соединение по любому из пп. 1–33, 35 и 37 или его фармацевтически приемлемая соль, причем L^2 выбирают из $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$.

44. Соединение по любому из пп. 1–33, 35 и 37 или его фармацевтически приемлемая соль, причем L^2 выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ и $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

5 45. Соединение по любому из пп. 1–34 и 36 или его фармацевтически приемлемая соль, причем L^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

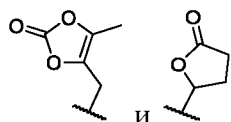
46. Соединение по любому из пп. 1–34 и 36 или его фармацевтически приемлемая



соль, причем L^3 представляет собой

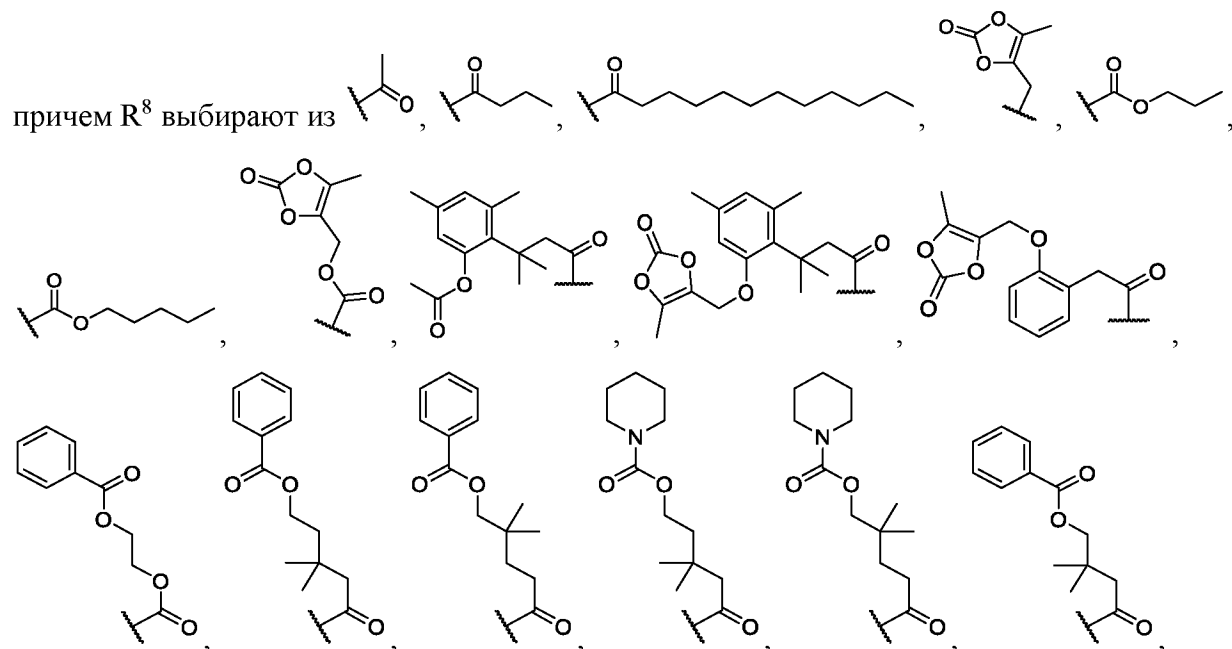
10

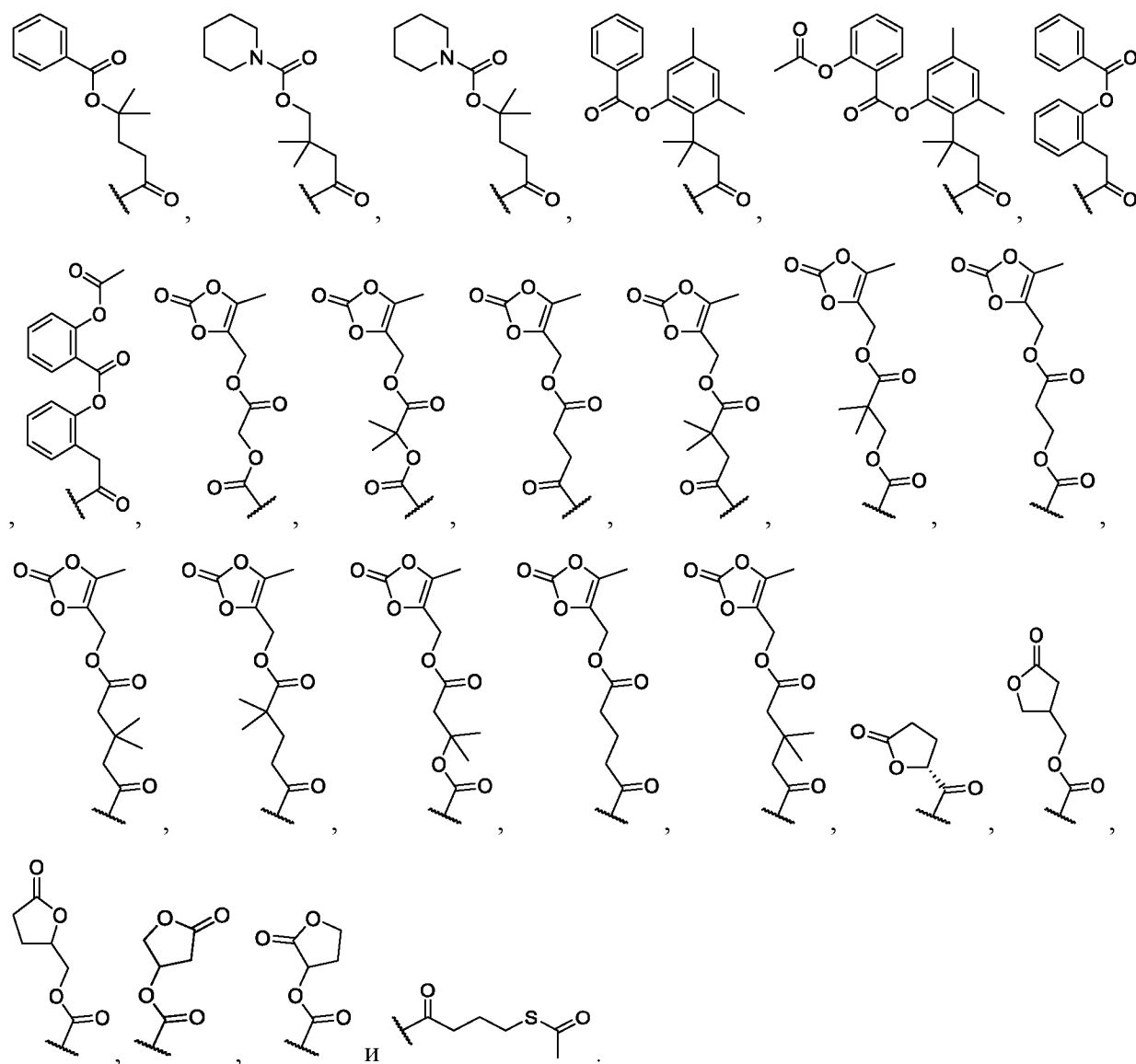
47. Соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{8a} выбирают из C_{1-12} алкила, арила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила,



и , причем арил необязательно замещен от одного до трех R^c .

15 48. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль,

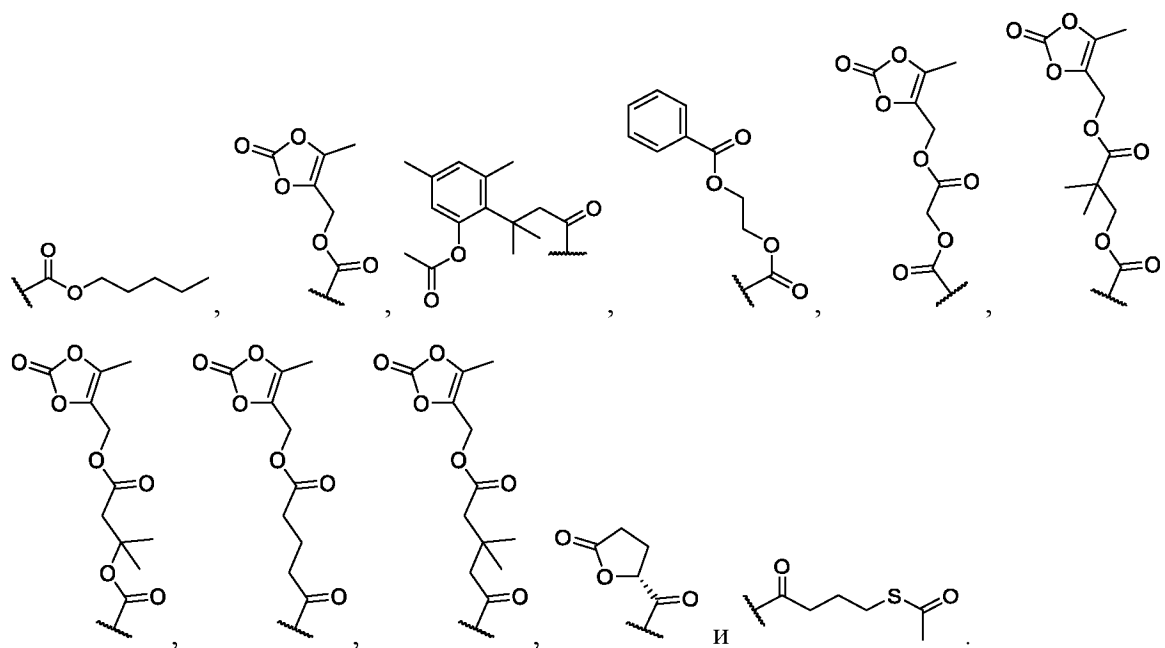




5

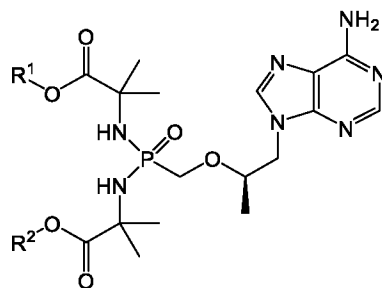
49. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль,

причем R^8 выбирают из , , , , ,



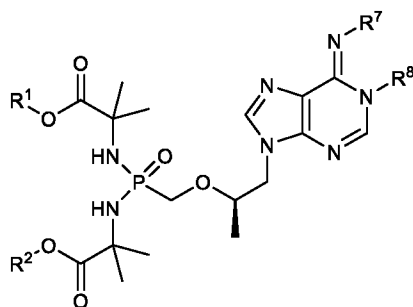
50. Соединение по любому из пп. 1–31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой водород.

51. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IV):



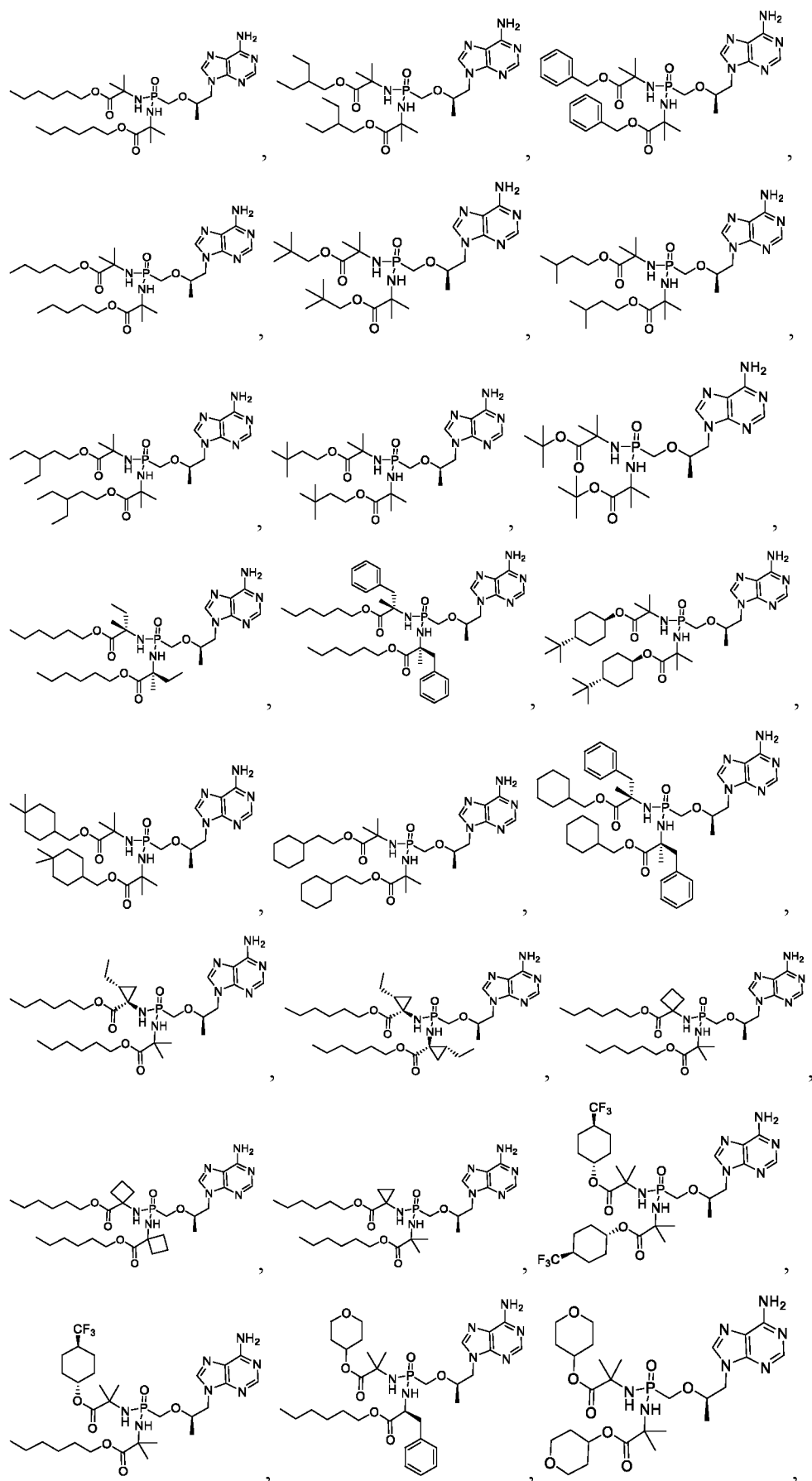
IV

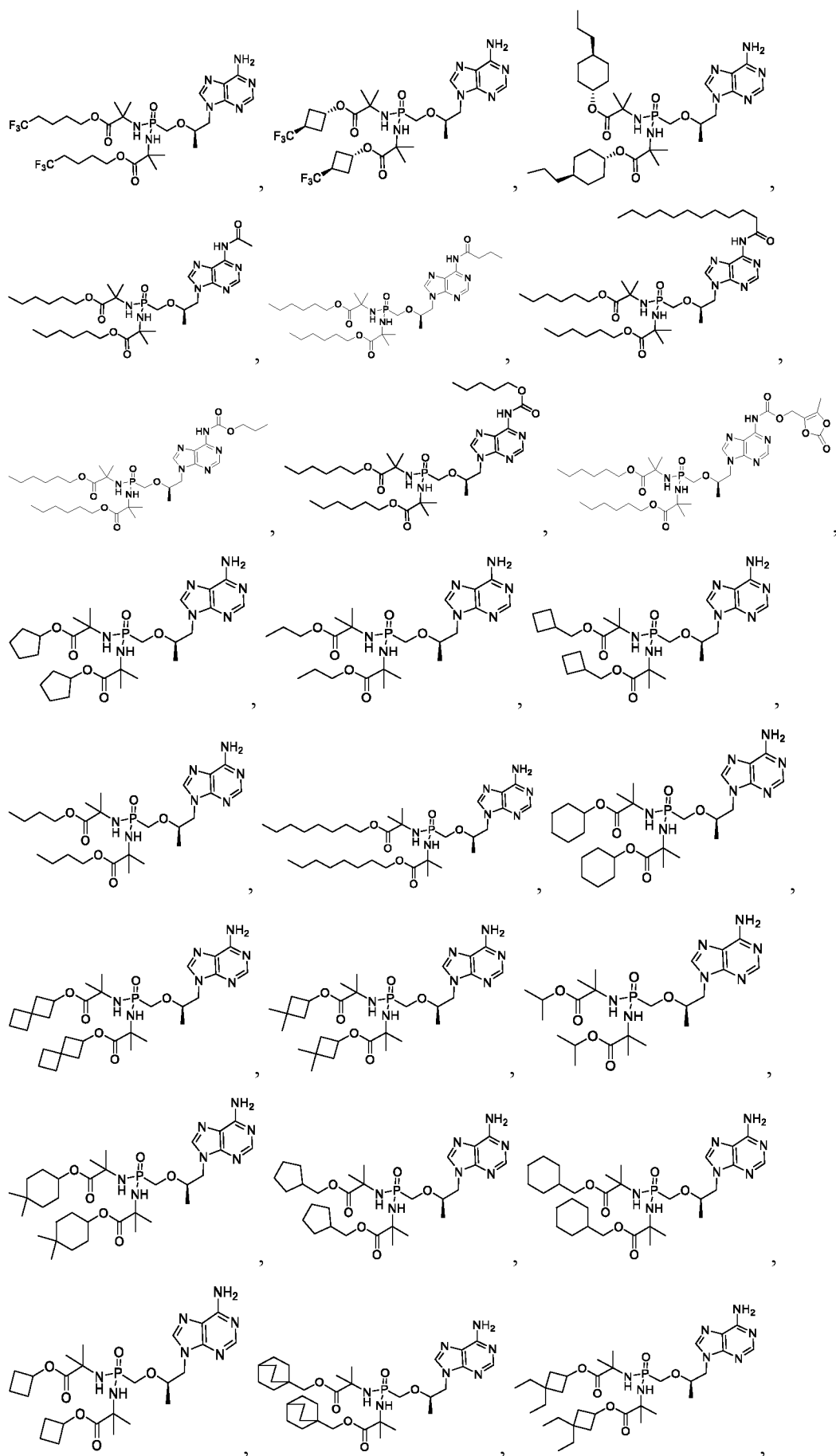
52. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (V):

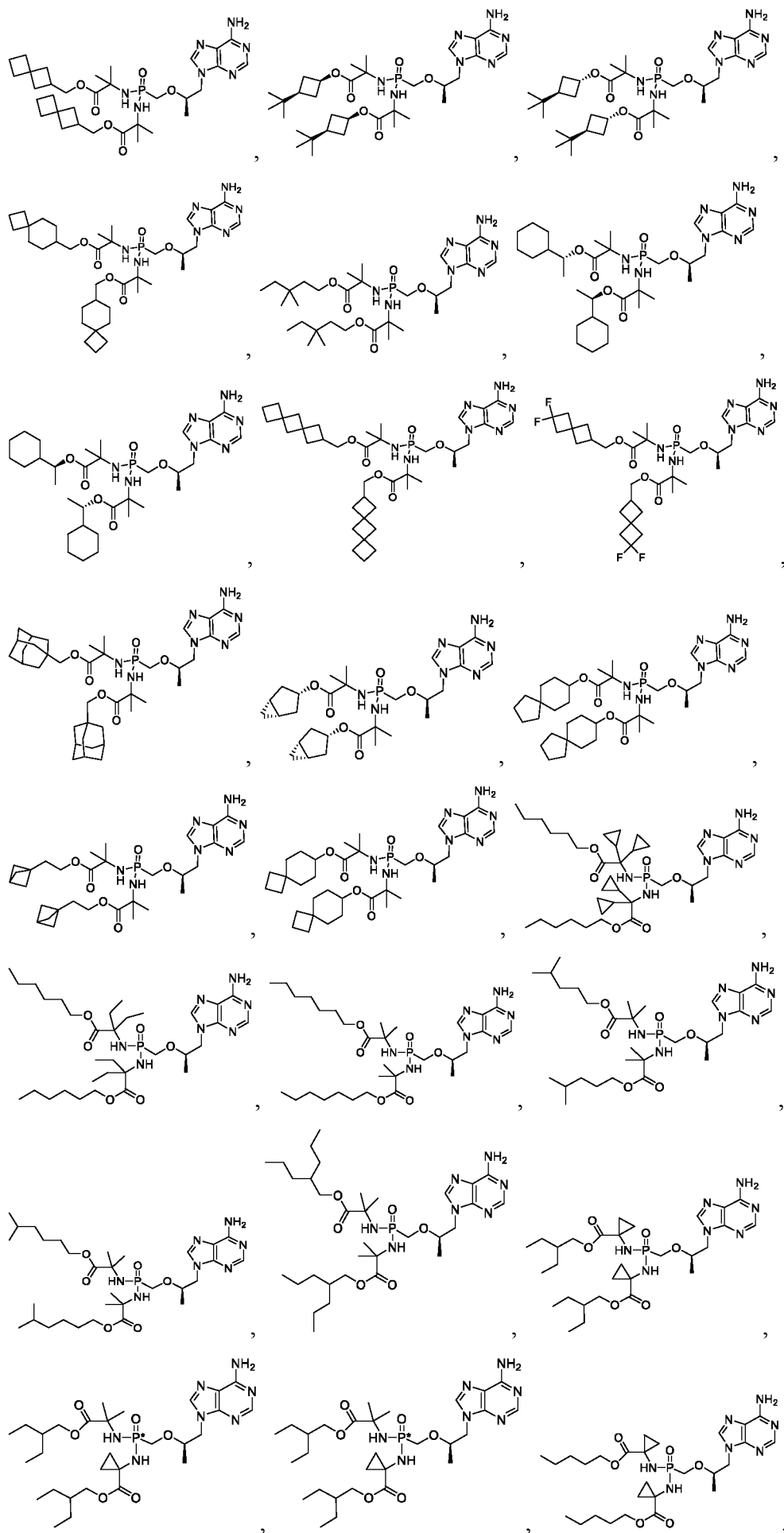


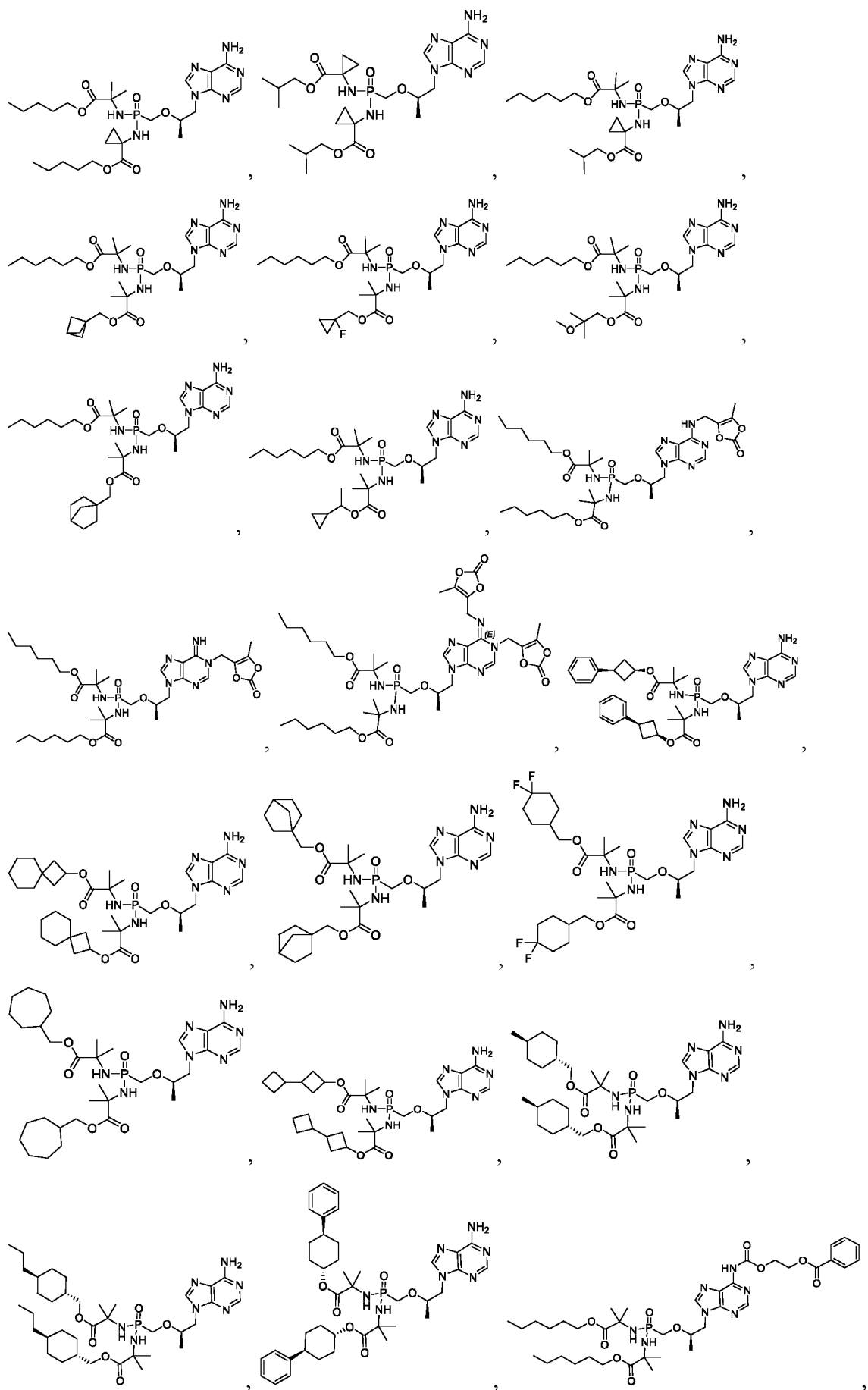
V

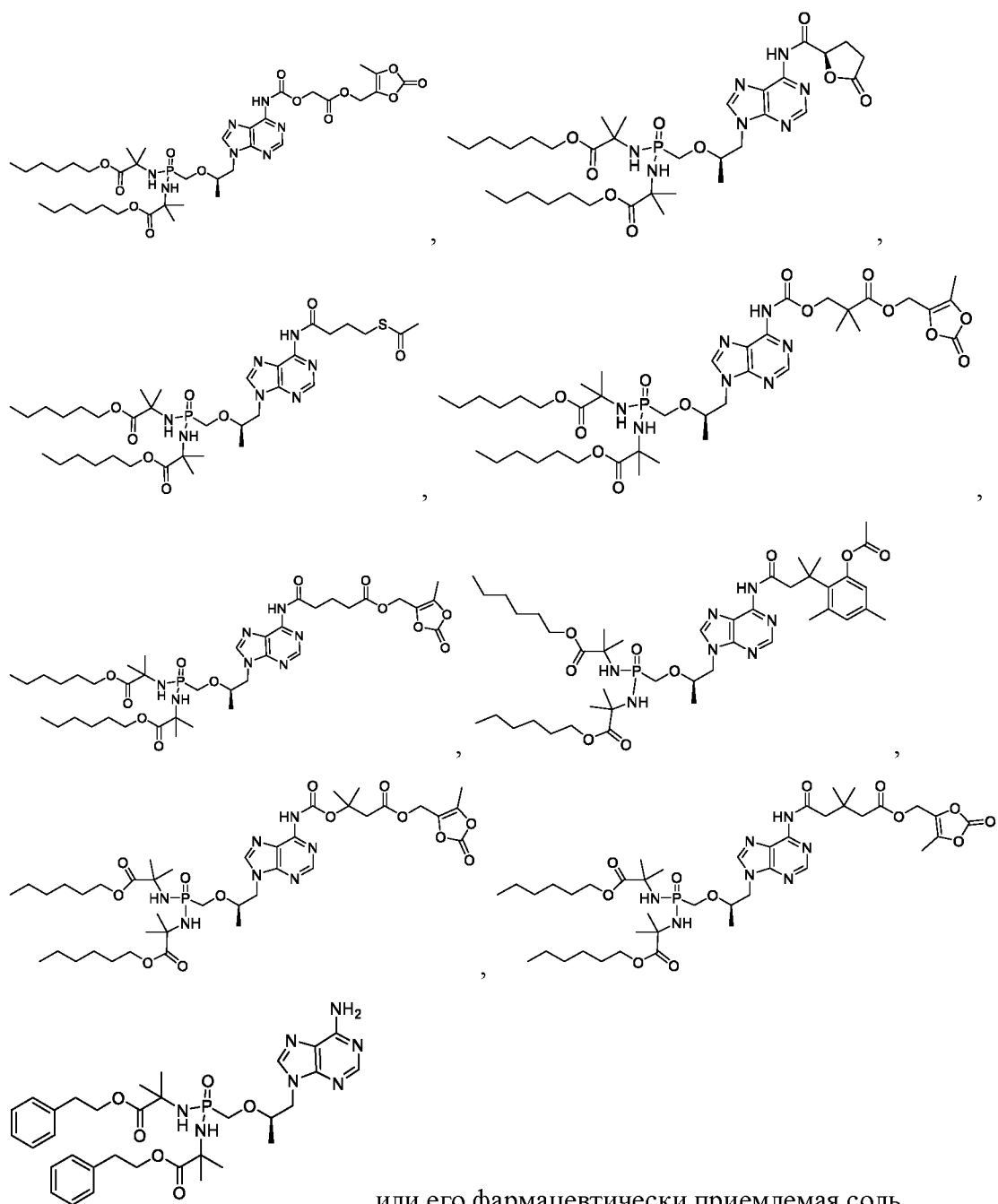
53. Соединение по формуле:







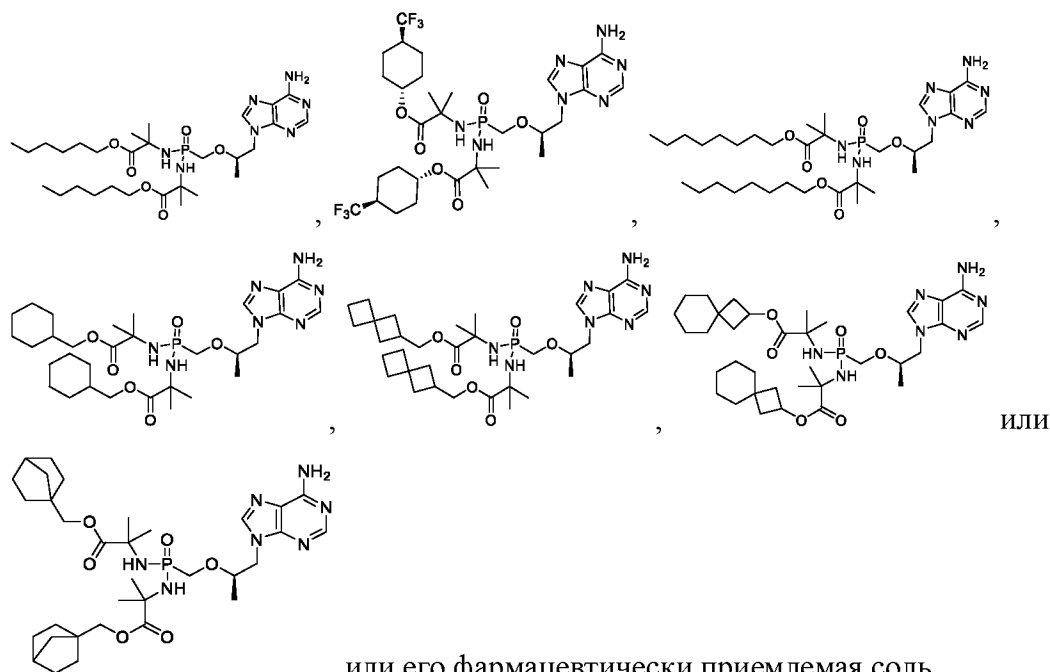




5

или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Соединение по формуле:



- 5 55. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент.
56. Фармацевтическая композиция по п. 55, дополнительно содержащая одно, два, три
10 или четыре дополнительных терапевтических агента.
57. Фармацевтическая композиция по п. 56, в которой дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.
- 15 58. Фармацевтическая композиция по п. 56 или 57, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,
20 ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на

антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

59. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 56–58, причем дополнительный
5 терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсультравирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

60. Фармацевтическая композиция по п. 56, в которой дополнительное
10 терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

61. Фармацевтическая композиция по п. 56 или 60, причем дополнительный
15 терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка X ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина,
20 ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические
25 антитела Т-клеток и NK-клеток, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов
30 PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

62. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 56, 60 и 61, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

5 63. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 55–62, причем указанная фармацевтическая композиция предназначена для парентерального введения.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в РВМС в течение
10 продолжительного периода времени и фармацевтически приемлемый эксципиент, при этом средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в МКПК в течение продолжительного периода времени представляет собой соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемую соль.

15 65. Фармацевтическая композиция по п. 64, дополнительно содержащая одно, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства.

66. Фармацевтическая композиция по п. 65, в которой дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты против ВИЧ.

20

67. Фармацевтическая композиция по п. 65 или 66, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,
25 ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на
30 антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей, других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

68. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 65–67, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегавира, каботегавира,

ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая средство для поддержания
5 терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в РНН в течение продолжительного периода времени и фармацевтически приемлемый эксципиент, при этом средство для поддержания терапевтически эффективной концентрации TFV-DP в РНН в течение продолжительного периода времени представляет собой соединение по любому из пп. 1–54, или его фармацевтически приемлемую соль.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, дополнительно содержащая один, два, три
10 или четыре дополнительных терапевтических агента.

71. Фармацевтическая композиция по п. 70, в которой дополнительное
15 терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

72. Фармацевтическая композиция по п. 70 или 71, причем дополнительный
20 терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка X ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов
25 проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические
30 антитела Т-клеток и NK-клеток, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов
35 PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK),

эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

5

73. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 70–72, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

10 74. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 69–73, причем указанная фармацевтическая композиция предназначена для парентерального введения.

75. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции для применения.

15

76. Набор по п. 75, дополнительно содержащий один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

20 77. Набор по п. 76, причем дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.

78. Набор по п. 76 или 77, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и НК-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

25

30

79. Набор по любому из пп. 76–78, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

35

80. Набор по п. 76, причем дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

5 81. Набор по п. 76 или 80, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов
10 гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка Х ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов
15 рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного Х-рецептора, антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические антитела Т-клеток и НК-клеток, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой
20 кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых
25 кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

82. Набор по любому из пп. 76, 80 и 81, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

30

83. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 55–74 и инструкции по применению.

84. Набор по п. 83, дополнительно содержащий один, два, три или четыре
35 дополнительных терапевтических агента.

85. Набор по п. 84, причем дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.

5 86. Фармацевтическая композиция по п. 84 или 85, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов
10 CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для
15 лечения ВИЧ и их комбинаций.

87. Набор по любому из пп. 84–86, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбраны из долутегавира, каботегавира, ислатравира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

20

88. Набор по п. 84, причем дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

89. Фармацевтическая композиция по п. 84 или 88, причем дополнительный
25 терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона
лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В
30 (HBsAg), ингибиторов белка Х ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК),
35 агонистов фарнезоидного Х-рецептора, антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические

антитела Т-клеток и NK-клеток, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

90. Набор по любому из пп. 84, 88 и 89, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

91. Способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли.

92. Способ по п. 91, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

93. Способ по п. 92, причем дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.

94. Способ по п. 92 или 93, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки,

химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

95. Способ по любому из пп. 92–94, причем дополнительный терапевтический агент
5 или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

96. Способ по любому из пп. 91–95, причем введение является пероральным,
10 внутривенным, подкожным или внутримышечным.

97. Способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся
в этом, фармацевтической композиции по любому из пп. 55–74.

98. Способ по п. 97, дополнительно включающий введение человеку терапевтически
15 эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных
терапевтических агентов.

99. Способ по п. 98, причем дополнительный терапевтический агент или агенты
20 представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.

100. Фармацевтическая композиция по п. 98 или 99, причем дополнительный
терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ,
ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,
нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,
25 ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов
CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих
латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов,
ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител,
рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на
30 антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для
лечения ВИЧ и их комбинаций.

101. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 98–100, причем дополнительный
терапевтический агент или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира,

ислатравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

102. Способ по любому из пп. 97–101, причем введение является пероральным,
5 внутривенным, подкожным или внутримышечным.

103. Способ профилактики ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту,
подверженному риску заражения, фармацевтически эффективного количества соединения
по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли.

10

104. Способ по п. 103, дополнительно включающий введение человеку терапевтически
эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных
терапевтических агентов.

15 105. Способ по п. 104, причем дополнительный терапевтический агент или агенты
представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.

106. Способ по п. 104 или 105, причем дополнительный терапевтический агент или
агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных
20 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных
ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов
капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов
CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAbs ВИЧ, агонистов TLR7,
TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных
25 точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки,
химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических
усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

107. Способ по любому из пп. 103–106, причем дополнительный терапевтический агент
30 или агенты выбирают из долутегравира, каботегравира, ислатравира, дарунавира,
биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

108. Способ по любому из пп. 103–107, причем введение является пероральным,
внутривенным, подкожным или внутримышечным.

35

109. Способ профилактики ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту, подверженному риску, фармацевтической композиции по любому из пп. 55–74.

110. Способ по п. 109, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств.

111. Способ по п. 110, причем дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты, направленные против ВИЧ.

112. Фармацевтическая композиция по п. 110 или 111, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAb ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

113. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 110–112, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из долутегавира, каботегавира, ислатравира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

114. Способ по любому из пп. 109–113, в котором введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.

115. Способ лечения инфекции ВГВ, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли.

116. Способ по п. 115, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств.

5 117. Способ по п. 116, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

118. Способ по п. 116 или 117, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, 10 ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка X ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, 15 антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические антитела Т-клеток и NK-клеток, 20 химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, 25 ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

30 119. Способ по любому из пп. 116–118, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

120. Способ по любому из пп. 115–119, в котором введение является пероральным, 35 внутривенным, подкожным или внутримышечным.

121. Способ лечения инфекции ВГВ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из пп. 55–74.

5 122. Способ по п. 121, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств.

10 123. Способ по п. 122, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

124. Способ по п. 122 или 123, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и
15 TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка Х ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-
20 направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного Х-рецептора, антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические антитела Т-клеток и НК-клеток, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-
25 клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), эпигенетических регуляторов, индукторов
30 третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

125. Способ по любому из пп. 122–124, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

5 126. Способ по любому из пп. 121–125, в котором введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.

127. Способ профилактики ВГВ, включающий введение субъекту, подверженному риску заражения, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из
10 пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли.

128. Способ по п. 127, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных
терапевтических средств.

15

129. Способ по п. 128, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

130. Способ по п. 128 или 129, причем дополнительный терапевтический агент или
20 агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов
25 белка Х ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного Х-рецептора,
30 антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические антитела Т-клеток и НК-клеток, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-Т-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-
35 CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14,

ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

5

131. Способ по любому из пп. 128–130, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

10 132. Способ по любому из пп. 127–131, в котором введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.

133. Способ профилактики ВГВ, включающий введение субъекту, подверженному риску, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по
15 любому из пп. 55–74.

134. Способ по п. 133, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных
терапевтических агентов.

20

135. Способ по п. 134, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против ВГВ.

136. Способ по п. 134 или 135, причем дополнительный терапевтический агент или
25 агенты выбирают из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов полимеразы ВГВ, модуляторов капсида ВГВ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, лигандов рецептора интерферона альфа, интерферона альфа, интерферона лямбда, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов
30 белка Х ВГВ (HBx), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (киРНК) и ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi), модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена ВГВ (HBeAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов фарнезоидного Х-рецептора,
35 антител ВГВ, рекрутирующих биспецифические антитела Т-клеток и НК-клеток,

химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены или пептиды ВГВ, CAR-T-клеточной терапии, агонистов тимозина, стимуляторов гена 1, индуцируемых ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов путей индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO1), анти-OX40, анти-CD40, анти-CD160, редакторов генов ВГВ, ингибиторов PAPD5/PAPD7, ингибиторов ZCCHC14, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), эпигенетических регуляторов, индукторов третичных лимфоидных агрегатов, антагонистов IAP/XIAP, полимеров нуклеиновых кислот, модуляторов липидного метаболизма или транспорта, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ и их комбинаций.

10

137. Способ по любому из пп. 134–136, причем дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из адефовира, энтекавира, телбивудина, ламивудина и ленакапавира и их комбинаций.

15

138. Способ по любому из пп. 133–137, в котором введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.

139. Применение соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ВИЧ-инфекции.

20

140. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 55–74 для лечения ВИЧ-инфекции.

141. Применение соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

25

142. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении ВИЧ-инфекции.

30

143. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 55–74 для применения при лечении ВИЧ-инфекции.

144. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении ВГВ-инфекции.

35

145. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 55–74 для лечения ВГВ-инфекции.

5 146. Применение соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения ВГВ-инфекции.

147. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении ВГВ-инфекции.

10 148. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 55–74 для применения при лечении ВГВ-инфекции.

149. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лекарственной терапии.

15

150. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 55–74 для применения в лекарственной терапии.