

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792639 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.09.28

(22) Дата подачи заявки
2014.11.06

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ПИРРОЛО[1.2-f][1.2.4]ТРИАЗИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 61/902,544

(32) 2013.11.11

(33) US

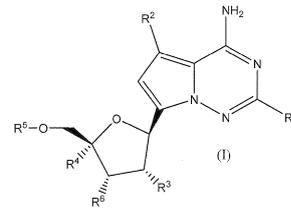
(62) 201690978; 2014.11.06

(71) Заявитель:
ГАЙЛИД САЙЭНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кларк Майкл О'Нил Хенрехен,
Доуэрффлер Эдвард, Макман Ричард
Л., Сиджел Дастин (US)

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

(57) В настоящем документе предложены композиции, способы применения и соединения замещенных тетрагидрофуранил-пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-аминов формулы (I) для лечения инфекции вирусом Рneumovirginaes, включая респираторно-синцитиальные вирусные инфекции, а также способы и промежуточные соединения для синтеза соединений тетрагидрофуранил-пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-амина.



A1

201792639/1

201792639

A1

**ПИРРОЛО[1.2-f][1.2.4]ТРИАЗИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены замещенные соединения тетрагидрофуранил-пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-амина, способы и фармацевтические композиции для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinaes*, в частности, включая респираторно-синцициальные вирусные инфекции, а также способы и промежуточные соединения, используемые для получения соединения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Pneumovirinae вирусы представляют собой вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК отрицательной полярности, которые являются ответственными за многие распространенные заболевания у человека и животных. Подсемейство вирусов *Pneumovirinae* является частью семейства *Paramyxoviridae* и включает респираторно-синцициальный вирус человека (HRSV). Почти у всех детей первых двух лет жизни имеется инфекция HRSV. HRSV является основной причиной инфекции нижних дыхательных путей в младенчестве и детстве, и в случаях от 0,5% до 2% от общего числа инфицированных требуется госпитализация. Пожилые люди и взрослые с хроническими заболеваниями сердца, болезнью легких или те, у которых ослаблен иммунитет, также обладают высоким риском развития тяжелых заболеваний HRSV (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). В настоящее время не доступна ни одна вакцина, предотвращающая инфекцию HRSV. Для иммунопрофилактики доступно моноклональное антитело Palivizumab, но его использование у младенцев ограничено из-за высокого риска, например, у недоношенных детей или у детей с врожденным пороком сердца или с болезнью легких, и его стоимость для широкого использования часто непомерно высока. Кроме того, в качестве единственного противовирусного средства для лечения инфекции HRSV был утвержден аналог нуклеозида рибавирин, но он имеет ограниченную эффективность. Таким образом, существует потребность в анти-*Pneumovirinae* лекарственных средствах.

Примеры пирроло[2,3-d]пиримидиновых соединений,

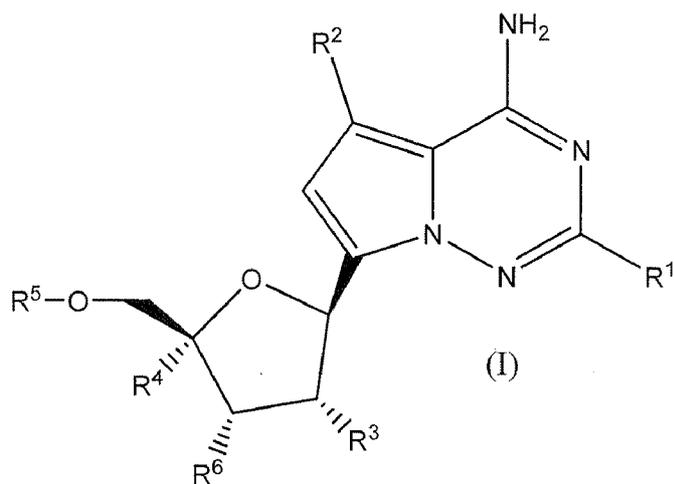
используемых для лечения вирусных инфекций, описаны в U.S. 2012/0009147 A1 (Cho et al.), U.S. 2012/0020921 A1 (Cho et al.), WO 2008/089105 A2 (Babu et al.), WO 2008/141079 A1 (Babu et al.), WO 2009/132135 A1 (Butler et al.), WO 2010/002877 A2 (Francom), WO 2011/035231 A1 (Cho et al.), WO 2011/035250 A1 (Butler et al.), WO 2011/150288 A1 (Cho et al.), WO 2012/012465 (Cho et al.), WO 2012/012776 A1 (Mackman et al.), WO 2012/037038 (Clarke et al.), WO 2012/087596 A1 (Delaney et al.) и WO 2012/142075 A1 (Girijavallabhan et al.).

Сохраняется потребность в новых эффективных и обладающих приемлемыми профилями токсичности противовирусных средствах, которые могут использоваться при лечении вирусных инфекций *Paramyxoviridae*, включая вирусные инфекции *Pneumovirinae*, такие как инфекции HRSV.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены соединения, способы и фармацевтические составы для лечения инфекций, вызванных семейством вируса *Pneumovirinae*, включая лечение инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом у человека.

Предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

R¹ представляет собой H или F;

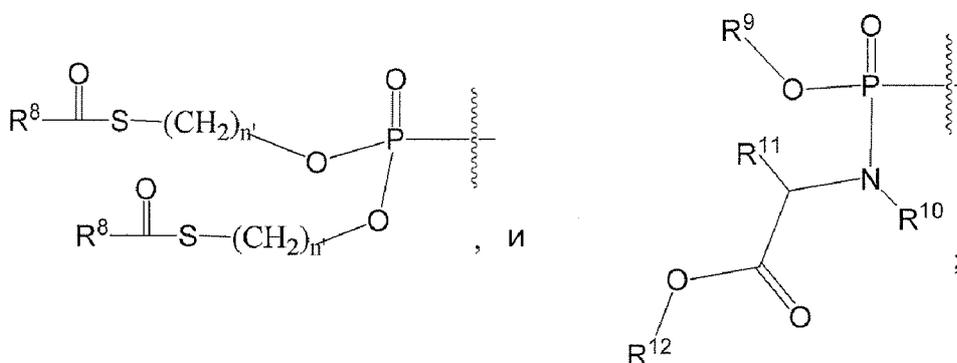
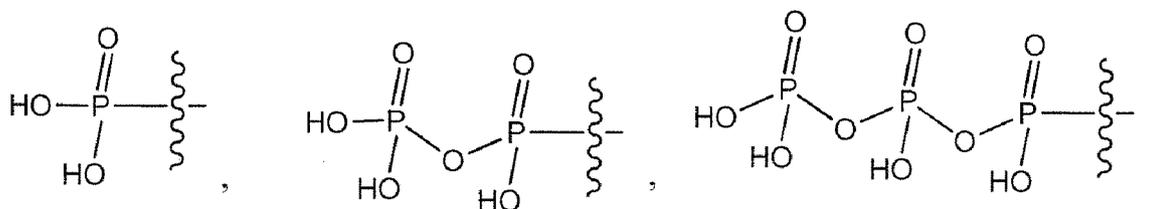
R² представляет собой H или F;

R³ представляет собой OH или F;

R⁴ представляет собой CN, C₁-C₄ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₄ циклоалкил, азидо, галоген или C₁-C₂ галогеналкил;

R⁶ представляет собой OH;

R⁵ выбран из группы, включающей Н и:

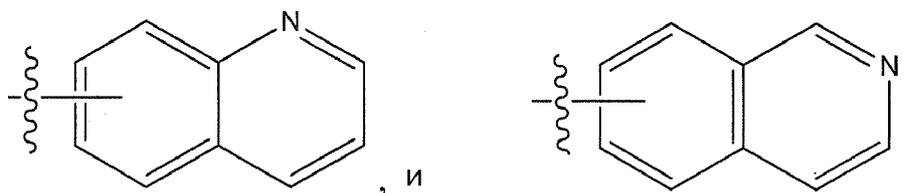


где:

n' выбран из 1, 2, 3 и 4;

R⁸ выбран из C₁-C₈ алкила, -O-C₁-C₈ алкила, бензила, -O-бензила, -CH₂-C₃-C₆ циклоалкила, -O-CH₂-C₃-C₆ циклоалкила и CF₃;

R⁹ выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила,



R¹⁰ выбран из Н и CH₃;

R¹¹ выбран из Н или C₁-C₆ алкила;

R¹² выбран из Н, C₁-C₈ алкила, бензила, C₃-C₆ циклоалкила и -CH₂-C₃-C₆ циклоалкила.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой H, и все другие переменные, включая R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и n' , имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R^2 представляет собой H, и все другие переменные, включая R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и n' , имеют значения, определенные выше для формулы (I).

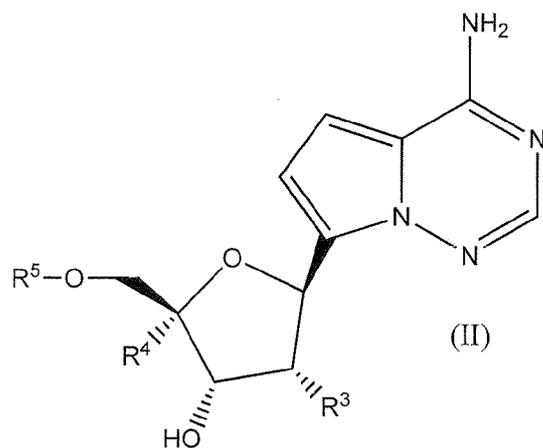
Следующий вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где оба, R^1 и R^2 , представляют собой H, и все другие переменные, включая R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и n' , имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где оба, R^1 , R^2 , и R^5 представляют собой H, и все другие переменные, включая R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и n' , имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Другой самостоятельный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где оба, R^1 и R^2 , представляют собой H, R^3 представляет собой OH, и все другие переменные, включая R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и n' , имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Другой самостоятельный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где оба, R^1 и R^2 , представляют собой H, R^3 представляет собой F, и все другие переменные, включая R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и n' , имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:

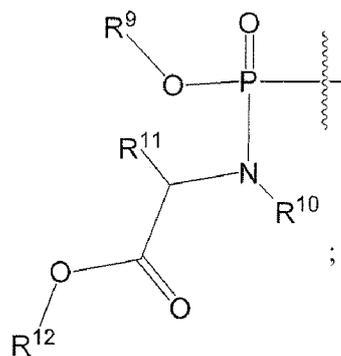
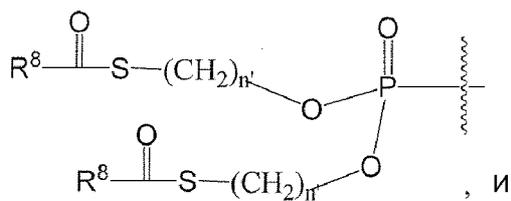
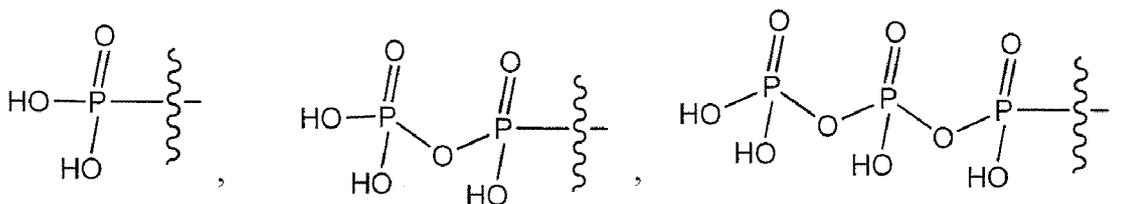


где:

R^3 представляет собой OH или F;

R^4 представляет собой CN, C_1-C_4 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_4 циклоалкил, азидо, галоген или C_1-C_2 галогеналкил;

R^5 выбран из группы, включающей Н и:



где:

n' выбран из 1, 2, 3 и 4;

R^8 выбран из C_1-C_8 алкила, $-O-C_1-C_8$ алкила, бензила, $-O-$ бензила, $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила, $-O-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила и CF_3 ;

R^9 представляет собой фенил;

R^{10} выбран из Н и CH_3 ;

R^{11} выбран из Н или C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и - CH_2 - C_3 - C_6 циклоалкила.

Следующий вариант осуществления изобретения включает соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^3 представляет собой OH или F;

R^4 представляет собой CN, метил, этил, этенил, этинил, азидо, F, Cl, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$;

и R^5 и все остальные группы являются такими, как определено для формулы (II).

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой F.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой OH.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой F, и R^4 представляет собой CN.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой OH, и R^4 представляет собой CN.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где оба, R^1 и R^2 , представляют собой H, R^3 представляет собой F, и R^4 представляет собой метил, этил, винил или этинил.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой OH, и R^4 представляет собой метил, этил, винил или этинил.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой F, и

R^4 представляет собой галогенметил.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 представляет собой OH, и R^4 представляет собой галогенметил.

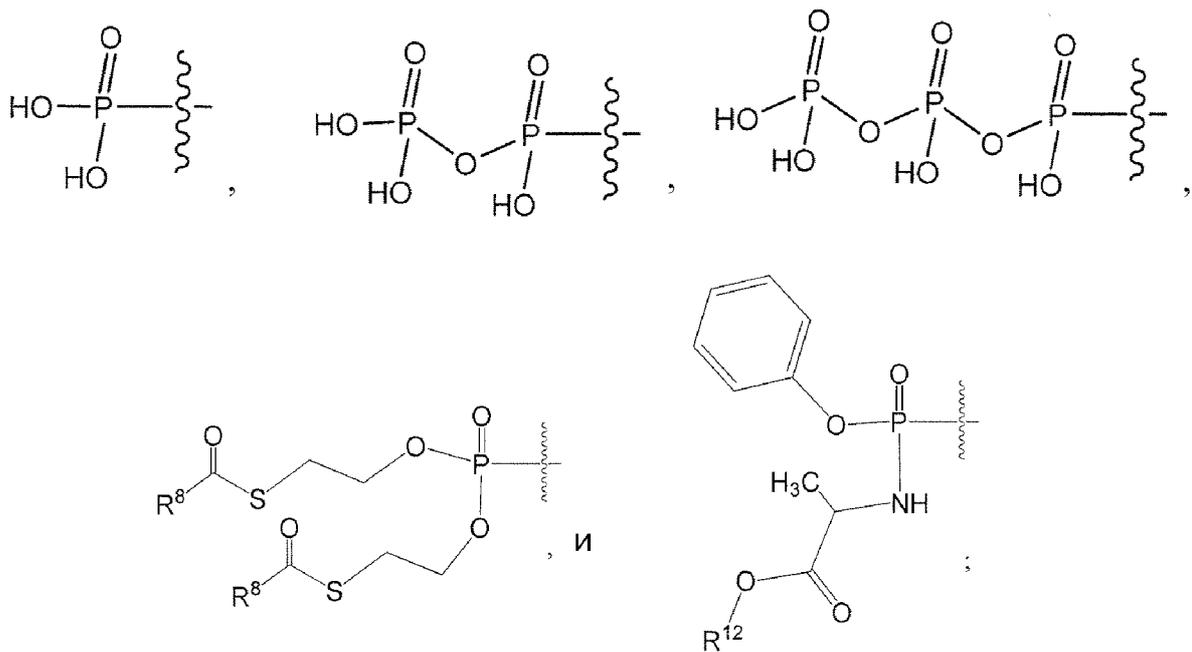
Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 представляет собой H.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где каждый из R^5 представляет собой H, R^3 представляет собой OH, и R^4 представляет собой метил, этил, винил или этинил.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 представляет собой H, R^3 представляет собой F, и R^4 представляет собой галогенметил.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 представляют собой H, R^3 представляет собой OH, и R^4 представляет собой галогенметил.

В каждом из описанных выше вариантов осуществления изобретения, включающим соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R^5 может быть иным, чем H, имеется еще вариант, где все остальные переменные имеют значения, определенные выше для данного варианта осуществления, а R^5 выбран из группы, включающей:



где:

R^8 выбран из $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, бензила и $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила; и

R^{12} выбран из $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, бензила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила.

В каждый из вариантов осуществления изобретения, непосредственно описанных выше, включен еще вариант, содержащий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где все другие переменные имеют такие значения, которые непосредственно описаны выше, за исключением того, что R^8 и R^9 , каждый, выбраны из $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила. В каждый из вариантов осуществления изобретения, описанных в последнем предложении, включен еще вариант, содержащий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где все другие переменные имеют такие значения, которые непосредственно описаны выше, за исключением того, что R^8 и R^9 , каждый, выбраны из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила. В каждый из вариантов осуществления изобретения, описанных в последнем предложении, включен еще вариант, содержащий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где все другие переменные имеют такие значения, которые непосредственно описаны выше, за исключением того, что R^8 и R^9 ,

каждый, выбраны из C_1-C_5 алкила. В каждый из вариантов осуществления изобретения, описанных в последнем предложении, включен еще вариант, содержащий соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где все другие переменные имеют такие значения, которые непосредственно описаны выше, за исключением того, что R^8 и R^9 , каждый, выбраны из C_1-C_4 алкила.

В каждый из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, включающим соединение формулы (I) или формулы (II), имеется еще один вариант, где все переменные являются такими, как определено для конкретного варианта осуществления, и отвечающий дополнительному условию, что, когда R^3 представляет собой F, R^4 не представляет собой метил.

Определения

Термины гало и галоген относятся к атомам галогена, выбранным из F, Cl, Br и I.

«Азидо» относится к азидной группе, то есть, группе $-N_3$. Термин «n», как он используется в настоящем документе, относится к целому числу, такому как целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20, то есть, от 2 до 20, или 2-20. В некоторых случаях «n» относится к группам целых чисел, таких как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 6, от 1 до 8, от 2 до 4, от 2 до 6, от 2 до 8 и т.д.

Термин «галогеналкил», как он используется в настоящем документе, относится к алкилу, как определено в настоящем документе, где один или несколько атомов водорода, каждый, заменены на галогеновый заместитель. Например, (C_1-C_6) галогеналкил представляет собой (C_1-C_6) алкил, где один или несколько атомов водорода заменены на галогеновый заместитель. Такой диапазон включает в себя от одного галогенового заместителя в алкильной группе до полного галогенирования алкильной группы.

Термин « (C_{1-n}) галогеналкил», как он используется в настоящем документе, где n обозначает целое число, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, предназначен для обозначения алкильного радикала, имеющего от 1 до n атомов углерода, как указано выше, где один или несколько атомов водорода, каждый,

заменены на галогеновый заместитель. Примеры (C_{1-n}) галогеналкила, где n обозначает 2, включают, но этим не ограничиваются, хлорметил, хлорэтил, дихлорэтил, бромметил, бромэтил, дибромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил и дифторэтил.

Термин «(C_{1-n}) алкил», как он используется в настоящем документе, где n обозначает целое число, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, предназначен для обозначения ациклических алкильных радикалов с прямой или разветвленной цепью, содержащих от 1 до n атомов углерода. «(C_{1-4}) алкил» включает, но этим не ограничивается, метил, этил, пропил (*n*-пропил), бутил (*n*-бутил), 1-метилэтил (*изо*-пропил), 1-метилпропил (*втор*-бутил), 2-метилпропил (*изо*-бутил) и 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил или *t*-бутил). Сокращение Me означает метильную группу; Et означает этильную группу, Pr означает пропильную группу, *i*Pr означает 1-метилэтильную группу, Bu означает бутильную группу, и *t*Bu означает 1,1-диметилэтильную группу.

Термин «алкил» относится к углеводороду, содержащему нормальный, вторичный или третичные атомы. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (*то есть*, (C_{1-4}) алкил), от 1 до 3 атомов углерода (*то есть*, (C_{1-3}) алкил), или 1 или 2 атома углерода (*то есть*, (C_{1-2}) алкил). Примеры подходящих алкильных групп включают, но этим не ограничиваются, метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (*изо*-Pr, *изо*-пропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (*изо*-Bu, *изо*-бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (*втор*-Bu, *втор*-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$) и 2-метил-2-пропил (*трет*-Bu, *трет*-бутил, $-C(CH_3)_3$) и тому подобное. Термин «алкил» относится также к насыщенному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему в радикале два моновалентных центра, образованных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкильные радикалы включают, но этим не ограничиваются, метилен ($-CH_2-$), 1,1-этил ($-CH(CH_3)-$), 1,2-этил ($-$

CH_2CH_2-), 1,1-пропил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и тому подобное.

«Алкенил» представляет собой прямой или разветвленный углеводород, содержащий нормальные, вторичные или третичные атомы углерода, по крайней мере, с одним участком ненасыщенности, то есть, углерод-углерод, sp^2 двойной связью. В качестве примеров, алкенильная группа может содержать от 2 до 4 атомов углерода (то есть, C_2 - C_4 алкенил) или от 2 до 3 атомов углерода (то есть, C_2 - C_3 алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают, но этим не ограничиваются, этилен или винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) и аллил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

Термин «(C_{2-n}) алкенил», как он используется в настоящем документе, где n обозначает целое число, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, предназначен для обозначения ненасыщенного ациклического радикала с прямой или разветвленной цепью, содержащего от двух до n атомов углерода, по меньшей мере, два из которых связаны друг с другом двойной связью. Примеры таких радикалов включают, но этим не ограничиваются, этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил и 1-бутенил. Если не указано иное, термин «(C_{2-n}) алкенил» понимается как охватывающий отдельные стереоизомеры, когда возможно, включая, но этим не ограничиваясь, (E) и (Z) изомеры и их смеси. Когда (C_{2-n}) алкенильная группа является замещенной, понятно, что она замещена у любого своего атома углерода, который в ином случае связан с атомом водорода, если не указано иное, и замещена таким образом, чтобы замещение приводило к химически стабильному соединению, как это понимается специалистами в данной области техники.

«Алкинил» представляет собой прямой или разветвленный углеводород, содержащий нормальные, вторичные или третичные атомы углерода, по крайней мере, с одним участком ненасыщенности, то есть, углерод-углерод sp тройной связью. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 4 атомов углерода (то есть, C_2 - C_4 алкинил) или от 2 до 3 атомов углерода (то есть, C_2 - C_3 алкин). Примеры подходящих алкинильных групп включает, но этим не

ограничиваются, ацетиленил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) и тому подобное.

Термин « C_{2-n} алкинил», как он используется в настоящем документе, где n обозначает целое число, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, предназначен для обозначения ненасыщенного ациклического радикала с прямой или разветвленной цепью, содержащего от двух до n атомов углерода, по меньшей мере, два из которых соединены друг с другом тройной связью. Примеры таких радикалов, в которых n обозначает 4, включают, но этим не ограничиваются, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и 1-бутинил. Когда (C_{2-n}) алкинильная группа является замещенной, понятно, что она замещена у любого своего атома углерода, который в ином случае связан с атомом водорода, если не указано иное, и замещена таким образом, чтобы замещение приводило к химически стабильному соединению, например, как это понимается специалистами в данной области техники.

Термин циклоалкил относится к циклической алифатической группе. Циклоалкильные группы в данном документе могут быть снабжены указаниями числа атомов углерода в своем кольце, например, « $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкил», относящий к циклоалкильному кольцу с 3 или 4 кольцевыми атомами углерода, или « $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил», обозначающий циклоалкильное кольцо с 3, 4, 5 или 6 кольцевыми атомами углерода, то есть, циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное или циклогексильное кольцо.

Термин «карбоцикл» или «карбоциклил» относится к насыщенному (то есть, циклоалкил) или частично ненасыщенному (например, циклоалкенил, циклоалкадиенил и т.д.) кольцу, содержащему указанное число атомов углерода, например, от 3 до 4 атомов углерода или от 3 до 6 атомов углерода, в качестве моноциклической кольцевой системы. В одном варианте осуществления изобретения карбоцикл представляет собой моноцикл, содержащий 3-6 кольцевых углеродов (то есть, ($\text{C}_3\text{-C}_6$) карбоцикл). Неограничивающие примеры моноциклических карбоциклов включают циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, 1-циклопент-1-енильное, 1-циклопент-2-енильное, 1-циклопент-3-енильное,

циклогексильное, 1-циклогекс-1-енильное, 1-циклогекс-2-енильное, 1-циклогекс-3-енильное и циклогекса-1,3-диенильное кольца.

Каждая карбоциклическая группа может быть замещена 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, -СН, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и -CF₃.

Фармацевтические композиции

В данном документе предложен также фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество. Также предложены отдельные фармацевтические композиции, каждая, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения формулы (II) или одно из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество.

Соединения по настоящему изобретению в процессе получения лекарственной формы объединяют с обычными носителями и вспомогательными веществами, которые выбирают в соответствии с обычной практикой. Таблетки будут содержать вспомогательные вещества, смазывающие вещества, наполнители, связующие вещества и тому подобное. Водные композиции готовят в стерильном виде, и, когда они предназначены для доставки иным образом, чем пероральное введение, обычно являются изотоническими.

Все композиции необязательно содержат вспомогательные вещества, такие как представленные в обзоре «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как EDTA, углеводы, такие как декстран, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, стеариновую кислоту и тому подобное. pH составов находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 11, однако обычно составляет от примерно 7 до 10.

Хотя возможно, чтобы активные ингредиенты вводились

отдельно, может быть предпочтительным представить их в виде фармацевтических композиций. Композиции, как для ветеринарии, так и для использования человеком, содержат по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, вместе с одним или несколькими приемлемыми носителями и, необязательно, с другими терапевтическими ингредиентами, в частности, с такими дополнительными терапевтическими ингредиентами, которые рассматриваются в настоящем документе. Носитель (носители) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредным для реципиента.

Композиции включают композиции, пригодные для вышеуказанных путей введения. Композиции могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Описание способов и составов, главным образом, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают стадию приведения в ассоциацию активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или нескольких вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или ими обоими, а затем, при необходимости, приданием формы продукту.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, каше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранулы; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может вводиться в виде болюса, лекарственной каши или пасты.

Таблетки изготавливают путем прессования или формования, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем аппарате активного ингредиента в свободной текучей форме, такой как порошок или гранулы,

необязательно, смешанного со связующим, лубрикантом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в соответствующем аппарате смеси порошкообразного активного ингредиента, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки, необязательно, могут быть покрыты или на них могут быть нанесены зарубки и, необязательно, разработаны таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента.

В случае инфекций глаза или других внешних тканей, например, рта и кожи, композиции, предпочтительно, наносят в виде наружных мази или крема, содержащих активный(ые) ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масс/масс (включая активный(ые) ингредиент(ы) в интервале между 0,1% и 20% с увеличением на 0,1% масс/масс, например, 0,6% масс/масс, 0,7% масс/масс и т.д.), предпочтительно, от 0,2 до 15% масс/масс, и, наиболее предпочтительно, от 0,5 до 10% масс/масс. При изготовлении в виде мази активные ингредиенты могут быть использованы либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть в составе крема с кремовой основой типа масло-в-воде.

Если желательно, водная фаза кремовой основы может включать, например, по меньшей мере, 30% масс/масс многоатомного спирта, то есть, спирта, содержащего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Местные составы могут, если желательно, включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей дермального проникновения включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгент), желательно, чтобы она содержала смесь, по меньшей мере, одного эмульгатора с жиром или маслом, или их обоих, и с жиром, и с маслом.

Предпочтительно, чтобы гидрофильный эмульгатор был включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором(ами) или без него(них) образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов.

Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для использования в составе, включают Tween[®] 60, Span[®] 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Выбор подходящих масел или жиров для состава базируется на цели достижения желательных косметических свойств. Крем, предпочтительно, должен быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать вытекания из тюбиков или других контейнеров. Могут быть использованы моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры с прямой или разветвленной цепью, такие как ди-изоадипат, изоцетил стеарат, диэфир жирных кислот кокосового масла и пропиленгликоля, изопропилмирилат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексил пальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известные как Crodamol CAP, три последние являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут использоваться по отдельности или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. В качестве альтернативы используются липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат комбинацию с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и, необязательно, другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в виде какой-либо формы, подходящей для предназначенного способа введения. При

использовании для перорального применения могут быть изготовлены, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, дисперсные порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, растворы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, в том числе подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для того, чтобы разработать препарат с привлекательным запахом и вкусом. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым наполнителем, которые подходят для изготовления таблеток. Этими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты известными способами, включая микроинкапсуляцию для задержки дезинтеграции и адсорбции в желудочно-кишечном тракте, и тем самым обеспечивая пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован такой материал для удерживания, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, сам по себе или вместе с воском.

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

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с наполнителями, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие наполнители включают суспендирующий агент, такой как

натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и смола аравийской камеди, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природные фосфатиды (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом с длинной цепью (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, производным жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия может также содержать один или несколько консервантов, такие как этил- или н-пропил-п-гидрокси-бензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть изготовлены посредством суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для придания вкуса в пероральный препарат могут быть добавлены подслащивающие агенты, такие как упомянуты выше, и ароматические вещества. Эти композиции могут быть стабилизированы путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, дают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты представлены теми, которые описаны выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, ароматические вещества и красители.

Фармацевтические композиции могут быть также в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой

растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как моноолеат сорбита, и продукты конденсации этих частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсия может также содержать подсластители и вкусовые добавки. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с использованием подсластителей, таких как глицерин, сорбит или сахара. Такие препараты могут также содержать успокоительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильных инъекционных или внутривенных препаратов, таких как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые упоминались выше. Стерильный инъекционный или внутривенный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или таком растворителе, как раствор в 1,3-бутан-диоле, или изготовлен в виде лиофилизированного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, можно указать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно могут быть использованы стерильные нелетучие масла. С этой целью может быть использовано любое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов также могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для изготовления стандартной лекарственной формы, будет меняться в зависимости от проводимого

лечения и конкретного пути введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и удобным количеством материала-носителя, которое может меняться от примерно 5 до примерно 95% от общего количества композиции (масса:масса). Фармацевтическая композиция может быть получена таким образом, чтобы обеспечить легко измеримые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать приблизительно от 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора для того, чтобы можно было осуществлять вливание подходящего объема со скоростью около 30 мл/ч.

Композиции, подходящие для местного применения для глаз, включают также глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент, предпочтительно, присутствует в таких составах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно, от 0,5 до 10%, и, в частности, примерно 1,5% масс/масс.

Композиции, подходящие для местного применения в полость рта, включают лепешки, содержащие активный ингредиент на ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканта; пастилки, содержащие активный ингредиент на инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в соответствующем жидком носителе.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозиторий на подходящей основе, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Композиции, подходящие для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм, например, 0,5, 1, 30, 35 и т.д., которые вводятся путем быстрого вдоха через носовой проход или путем ингаляции через рот таким образом, чтобы достигать альвеолярных мешочков. Подходящие композиции включают водные или масляные растворы

активного ингредиента. Лекарственные формы, пригодные для введения аэрозолем или сухим порошком, могут быть получены в соответствии с обычными способами и могут быть доставлены вместе с другими терапевтическими агентами, такими как соединения, используемые ранее для лечения или профилактики инфекций *Pneumovirinae*, как описано ниже.

Другие варианты осуществления изобретения относятся к новой, эффективной, безопасной, не раздражающей и физиологически совместимой ингаляционной композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль, пригодные для лечения инфекций *Pneumovirinae*, и возможно связанного с ними бронхолита. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли неорганических кислот, включая гидрохлоридную, гидробромидную, сульфатную или фосфатную соли, поскольку они могут вызвать меньшее легочное раздражение. Предпочтительно, ингаляционный препарат поступает в эндобронхиальное пространство в виде аэрозоля, содержащего частицы с масс-медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) в интервале от примерно 1 до примерно 5 мкм. Предпочтительно, соединение формулы (I) или формулы (II) вводят в состав для доставки при помощи аэрозоля с использованием небулайзера, компрессорного дозирующего ингалятора (рMDI) или ингалятора сухого порошка (ИСП).

Неограничивающие примеры небулайзеров включают распылительные, струйные, ультразвуковые, компрессорные, с вибрирующей пористой пластиной или эквивалентные небулайзеры, включая такие небулайзеры, в которых используется адаптивное устройство доставки аэрозоля (Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Supp 1, S1-S10). В струйном небулайзере используется давление воздуха, чтобы разбить жидкий раствор на капельки аэрозоля. Ультразвуковой небулайзер работает с помощью пьезоэлектрического кристалла, который дробит жидкость на мелкие капельки аэрозоля. В компрессорной системе небулайзера раствор под давлением проходит через мелкие поры для образования капель аэрозоля. В устройстве с вибрирующей пористой пластиной используется быстрая вибрация для дробления потока жидкости до

соответствующих размеров капель.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция для ингаляции доставляется в эндобронхиальном пространстве в виде аэрозоля, содержащего частицы с ММАД, преимущественно, размером в интервале между примерно 1 мкм и примерно 5 мкм с использованием небулайзера, способного преобразовывать состав с соединением формулы (I) или формулы (II) в аэрозоль с частицами необходимого ММАД. Для того, чтобы быть оптимально терапевтически эффективными и избегать верхних дыхательных путей и системных побочных эффектов, большинство из аэрозольных частиц не должно иметь ММАД больше, чем примерно 5 мкм. Если аэрозоль содержит большое количество частиц с ММАД размером более 5 мкм, частицы оседают в верхних дыхательных путях, что уменьшает количество лекарственного средства, доставляемого к месту воспаления и бронхоспазма в нижних отделах дыхательных путей. Если ММАД аэрозоля меньше, чем примерно 1 мкм, то частицы имеют тенденцию оставаться во взвешенном состоянии во вдыхаемом воздухе и впоследствии выдыхаются в процессе выдоха.

При изготовлении и доставке лекарственной формы в соответствии со способом, описанным в настоящем изобретении, аэрозольную композицию для ингаляции обеспечивает терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I) или формулы (II) к участку инфекции *Pneumovirinae*, достаточную для лечения инфекции *Pneumovirinae*. Количество вводимого лекарственного средства должно быть скорректировано с учетом эффективности доставки терапевтически эффективной дозы соединения формулы (I) или формулы (II). В предпочтительном варианте осуществления изобретения комбинация водной аэрозольной композиции с распылительным, струйным, компрессорные, с вибрирующей пористой пластиной или ультразвуковым небулайзером позволяет обеспечить доставку в дыхательные пути, в зависимости от небулайзера, приблизительно, по меньшей мере, 20, до приблизительно 90%, как правило, около 70% вводимой дозы соединения формулы (I) или формулы (II). В предпочтительном варианте осуществления, по меньшей мере, доставляется приблизительно от 30 до

приблизительно 50% активного соединения. Более предпочтительно, доставляется от около 70 до около 90% активного соединения.

В другом варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль доставляются в виде сухого порошка для ингаляции. Соединения вводят эндобронхиально в виде препарата сухого порошка для успешной доставки мелких частиц соединения в эндобронхиальное пространство с использованием сухого порошка или дозирующего ингалятора. Для доставки с помощью ИСП соединения формулы (I) или формулы (II) перерабатывают в частицы, преимущественно, с ММАД в интервале между примерно 1 мкм и примерно 5 мкм путем размолла распылительной сушкой, обработкой в критической жидкости или осаждением из раствора. Устройства и способы размолла в среде, с помощью струйной мельницы и сушки распылением, которые могут позволить достичь размеров частиц с ММАД от приблизительно 1 мкм до приблизительно 5 мкм, хорошо известны в данной области техники. В одном варианте осуществления изобретения перед обработкой до частиц требуемых размеров к соединению формулы (I) или формулы (II) добавляют вспомогательные вещества. В другом варианте осуществления изобретения вспомогательные вещества смешивают с частицами требуемого размера для способствования диспергирования частиц лекарственного средства, например, используя в качестве вспомогательного вещества лактозу.

Определение размера частиц осуществляют с использованием устройств, хорошо известных в данной области техники. Например, многоступенчатый каскадный сепаратор Андерсона или иной подходящий способ, которые конкретно указаны в Фармакопее США, глава 601, в качестве характерных устройств для аэрозолей в дозированных ингаляторах и ингаляторах сухого порошка.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) доставляется в виде сухого порошка с использованием такого устройства, как ингалятор сухого порошка или иные устройства для рассеивания сухого порошка. Неограничивающие примеры ингаляторов сухого порошка и устройств включает такие, которые описаны в US

5458135; US 5740794; US 5775320; US 5785049; US 3906950; US 4013075; US 4069819; US 4995385; US 5522385; US 4668218; US 4667668; US 4805811 и US 5388572. Существуют две основные конструкции ингаляторов сухого порошка. Одна конструкция представляет собой дозирующее устройство, в котором резервуар для лекарственного средства помещен внутри устройства, и пациент добавляет дозу лекарственного средства в ингаляционную камеру. Вторая конструкция представляет собой заводское дозированное устройство, в котором каждая индивидуальная доза помещена в отдельный контейнер. Обе системы зависят от состава препарата из мелких частиц с ММАД от 1 мкм и 5 мкм и часто включают приготовление лекарств вместе с более крупными частицами вспомогательных веществ, таких как, но не ограничиваясь ими, лактоза. Порошок лекарственного средства помещают в ингаляционную камеру (либо дозирующим устройством, либо отделением отмеренной заводской дозы), и вдох пациента ускоряет выход порошка из устройства в ротовую полость. Характеристики неламинарного потока пути порошка вызывают разрушение агрегатов вспомогательного вещества-лекарственного средства, и масса крупных частиц вспомогательных веществ приводит к их удержанию на задней части глотки, в то время как более мелкие частицы лекарственного средства оседают глубоко в легких. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), или их фармацевтически приемлемая соль доставляются в виде сухого порошка с использованием ингалятора сухого порошка любого типа, как описано в настоящем документе, когда ММАД сухого порошка, исключая какие-либо вспомогательные вещества, составляет, преимущественно, в пределах от 1 мкм до около 5 мкм.

В другом варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) доставляется в виде сухого порошка с использованием дозирующего ингалятора. Неограничивающие примеры дозирующих ингаляторов и устройств включают такие, которые описаны в US 5261538; US 5544647; US 5622163; US 4955371; US 3565070; US 3361306 и US 6116234. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или

формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль доставляются в виде сухого порошка с использованием дозирующего ингалятора, когда ММАД сухого порошка, исключая какие-либо вспомогательные вещества, составляет, преимущественно, в пределах примерно 1-5 мкм.

Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозиторий, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как подходящие для этих целей.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим относительно крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители.

Композиции представлены в разовых или в многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, что требует только добавление стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Импровизированные растворы и суспензии для инъекций получают из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа. Предпочтительными являются такие стандартные дозированные составы, которые содержат дневную дозу или единичную часть дневной дозы, как описано выше, или соответствующую ее часть, активного ингредиента.

Следует учитывать, что помимо ингредиентов, в частности, упомянутых выше, композиции могут включать другие агенты, обычно используемые в данной области с учетом вида рассматриваемого состава, например, составы, пригодные для перорального введения, могут включать вкусовые агенты.

Кроме того, предложены ветеринарные композиции, содержащие, по меньшей мере, один активный ингредиент, как определено выше, вместе с ветеринарно приемлемым носителем.

Ветеринарно приемлемыми носителями являются вещества, используемые для введения композиции, и они могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые, с другой стороны, являются инертным или приемлемым в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут быть введены перорально, парентерально или любым другим желательным путем.

Соединения, упомянутые в настоящем документе, используются для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, содержащего в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений («составы с контролируемым высвобождением»), в которых высвобождение активного ингредиента является контролируемым и регулируемым, что позволяет уменьшить частоту приема или улучшить фармакокинетику или профиль токсичности данного активного ингредиента.

Эффективная доза активного ингредиента зависит, по крайней мере, от природы заболевания, подлежащего лечению, токсичности, от того, используется ли данное соединение для профилактики (более низкие дозы) или против активной вирусной инфекции, способа доставки, а также фармацевтического состава, и будет определяться лечащим врачом с использованием обычных исследований с эскалацией дозы. Можно ожидать, что она будет составлять от примерно 0,0001 до примерно 100 мг/кг массы тела в сутки; как правило, от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки; более типично, от около 0,01 до около 5 мг/кг массы тела в сутки; наиболее типично, от примерно 0,05 до примерно 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Например, предполагаемая суточная доза для взрослого человека с массой тела около 70 кг находится в пределах от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 5 до 500 мг, и может быть в виде единичной или нескольких доз.

Пути введения

Одно или несколько соединений (называемых здесь как активные ингредиенты) вводятся любым путем, соответствующим состоянию, подлежащего лечению. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (в том числе трансбуккальный и подъязычный), вагинальный и

парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и тому подобное. Следует принять во внимание, что предпочтительный путь может меняться в зависимости, например, от состояния реципиента. Преимуществом рассматриваемых в данном документе соединений является то, что они являются перорально биологически доступными и могут быть введены перорально.

Комбинационная терапия

Композиции используются также в комбинации с другими активными ингредиентами. Для лечения инфекций вирусом *Pneumovirinaes*, предпочтительно, другой активный терапевтический агент активен против инфекции вируса *Pneumovirinaes*, в частности, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Неограничивающими примерами таких других активных терапевтических агентов являются рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (известный также как RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 и их смеси.

Многие инфекции вирусами *Pneumovirinae* являются респираторными инфекциями. Таким образом, дополнительные активные терапевтические средства, используемые для лечения респираторных симптомов и осложнений от инфекции, могут быть использованы в комбинации с соединениями формулы (I) или формулы (II). Дополнительные агенты предпочтительно вводят перорально или путем прямой ингаляции. Например, другие предпочтительные дополнительные терапевтические агенты в комбинации с соединениями формулы (I) или формулы (II) для лечения вирусных инфекций дыхательных путей включают, но не ограничиваются только ими, бронхолитики и кортикостероиды.

Глюкокортикоиды, которые впервые были использованы в качестве терапевтических средств при астме в 1950 (Carruyer, *Journal of Allergy*, 21, 282-287, 1950), по-прежнему остаются самой мощной и стабильно эффективной терапией этого заболевания, хотя механизм их действия еще до конца не изучен (Morris, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75 (1 Pt) 1-13, 1985). К сожалению, пероральные глюкокортикоидные терапевтические средства

ассоциируются со значительными нежелательными побочными эффектами, такими как ожирение тела, гипертония, глаукома, нарушение толерантности к глюкозе, ускорение образования катаракты, потеря костной ткани, а также психологические эффекты, все они ограничивают их использование в качестве долгосрочных терапевтических агентов (Goodman и Gilman, 10th edition, 2001). Решением для системных побочных эффектов является доставка стероидных препаратов непосредственно к месту воспаления. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) были разработаны, чтобы смягчить тяжелые побочные эффекты пероральных стероидов. Неограничивающими примерами кортикостероидов, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями формулы (I) или формулы (II), являются дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, фторметолон, фторметолон ацетат, лотепреднол, лотепреднол этабонат, гидрокортизон, преднизолон, флудрокортизоны, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, бетаметазон, беклометазона дипропионат, метилпреднизолон, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флунизолонид, флюокортин-21-бутилат, флуметазон, флуметазон пивалат, будесонид, галобетазола пропионат, мометазона фуруат, флутиказона пропионат, циклесонид; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другие противовоспалительные агенты, работающие посредством противовоспалительных каскадных механизмов, также могут быть использованы в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями формулы (I) или формулы (II) для лечения вирусных инфекций дыхательных путей. Применение «противовоспалительных модуляторов передачи сигнала» (далее указываемые в тексте как AISTM), таких как ингибиторы фосфодиэстеразы (например, PDE-4, PDE-5 или PDE-7 специфические), ингибиторы фактора транскрипции (например, блокирующие NFκB посредством ингибирования IKK) или ингибиторы киназ (например, блокирующие P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR или Syk), является логическим подходом к снятию воспаления, поскольку эти малые молекулы нацелены на ограниченное число общих внутриклеточных путей – тех путей сигнальной трансдукции, которые являются критическими точками для противовоспалительного

терапевтического вмешательства (см обзор P.J. Barnes, 2006). Эти неограничивающие дополнительные терапевтические агенты включают: 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновую кислоту (2-диметиламиноэтил)-амид (P38 ингибитор киназы Arry-797); 3-циклопропилметокси-N-(3,5-дихлор-пиридин-4-ил)-4-дифторметокси-бензамид (PDE-4 ингибитор Roflumilast); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фенил-этил]-амид (PDE-4 ингибитор CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфонил) амино]-1-добензофуранкарбоксамид (PDE-4 ингибитор Oglemilast); N-(3,5-дихлор-пиридин-4-ил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксо-ацетамид (PDE-4 ингибитор AWD 12-281); (3,5-дихлор-1-окси-пиридин-4-ил) амид 8-метокси-2-трифторметил-хинолин-5-карбоновой кислоты (PDE-4 ингибитор Sch 351591); 4-[5-(4-фторфенил)-2-(4-метансульфинил-фенил)-1H-имидазол-4-ил]-пиридин (P38 ингибитор SB-203850); 4-[4-(4-фтор-фенил)-1-(3-фенил-пропил)-5-пиридин-4-ил-1H-имидазол-2-ил]бут-3-ин-1-ол (P38 ингибитор RWJ-67657); 2-диэтиламино-этиловый эфир 4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)циклогексанкарбоновой кислоты (2-диэтил-этиловый эфирное пролекарство циломиласт, PDE-4 ингибитор); (3-хлор-4-фторфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-ил-пропокси)хиназолин-4-ил]амин (Gefitinib, ингибитор EGFR); а также 4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-иламино)-фенил]-бензамид (иматиниб, ингибитор EGFR).

Комбинации, содержащие ингалируемые бронходилататоры агонисты β_2 -адренорецепторов, такие как формотерол, сальметерол или салбутамол, с соединениями формулы (I) или формулы (II) также являются подходящими, но не ограничивающими, комбинациями, которые могут использоваться для лечения респираторных вирусных инфекций.

Комбинации ингалируемых бронходилататоров агонистов β_2 -адренорецепторов, таких как формотерол или сальметерол, с ИКС также используются для лечения как бронхоспазма, так и воспаления (Symbicort® и Advair®, соответственно). Комбинации, содержащие эти ИКС и комбинации агонистов β_2 -адренорецепторов

вместе с соединениями формулы (I) или формулы (II), также являются подходящими, но не ограничивающими объем настоящего изобретения, комбинациями, которые могут использоваться для лечения респираторных вирусных инфекций.

Для лечения или профилактики легочного бронхостеноза возможное применение имеют антихолинергические средства и, следовательно, они могут быть использованы в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями формулы (I) или формулы (II) для лечения вирусных инфекций дыхательных путей. Эти антихолинергические средства включают, но этим не ограничиваются, антагонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M3), которые показали терапевтическую эффективность на человеке для подавления холинергического тонуса при ХОБЛ (Witek, 1999); 1-{4-гидрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фтор-фенил)-пропионил]-пирролидин-2-карбонил}-пирролидин-2-карбоновая кислота (1-метил-пиперидин-4-илметил)-амид; 3-[3-(2-диэтиламино-ацетокси)-2-фенил-пропионилокси]-8-изопропил-8-метил-8-азониа-бицикло[3,2,1]октан (ипратропиум-N,N-диэтилглицинат); 1-аза-бицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 1-циклопексил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты (Solifenacin); 1-аза-бицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 2-гидроксиметил-4-метансульфинил-2-фенил-бутановой кислоты (реватропат); 2-{1-[2-(2,3-дигидро-бензофуран-5-ил)-этил]-д-3-ил}-2,2-дифенил-ацетамид (дарифенацин); 4-азепан-1-ил-2,2-дифенил-бутирамид (бузепид); 7-[3-(2-диэтиламино-ацетокси)-2-фенил-пропионилокси]-9-этил-9-метил-3-окса-9-азониа-трицикло[3,3,1,02,4]нонан (окситропий-N,N-диэтилглицинат); 7-[2-(2-диэтиламино-ацетокси)-2,2-ди-тиофен-2-ил-ацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониа-трицикло[3,3,1,02,4]нонан (тиотропий-N,N-диэтилглицинат); 2-(3-диизопропиламино-1-фенил-пропил)-4-метил-фениловый эфир диметиламино-уксусной кислоты (толтеродин-N,N-диметилглицинат); 3-[4,4-бис-(4-фтор-фенил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]-1-метил-1-(2-оксо-2-пиридин-2-ил-этил)-пирролидиний; 1-[1-(3-фтор-бензил)-пиперидин-4-ил]-4,4-бис-(4-фтор-фенил)-имидазолидин-2-он; 1-циклооктил-3-(3-метокси-1-аза-бицикло[2,2,2]окт-3-ил)-1-фенил-проп-2-ин-1-ол; 3-[2-(2-

диэтиламино-ацетокси)-2,2-ди-тиофен-2-ил-ацетокси]-1-(3-феноксипропил)-1-азониа-бицикло[2,2,2]октан (аклидиний-N,N-диэтилглицинат); или 1-метил-1-(2-фенокси-этил)-пиперидин-4-иловый эфир (2-диэтиламино-ацетокси)-ди-тиофен-2-ил-уксусной кислоты.

Соединения формулы (I) или формулы (II) также могут быть объединены с муколитиками для лечения как инфекции, так и симптомов респираторной инфекции. Неограничивающим примером муколитического агента является амброксол. Подобным образом, соединения формулы (I) или формулы (II) могут быть объединены с отхаркивающими средствами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторной инфекции. Неограничивающим примером отхаркивающего средства является гвайфенезин.

Гипертонический солевой раствор для небулайзерной терапии используется в целях наилучшего использования сразу и надолго просвета мелких дыхательных путей у пациентов с заболеваниями легких (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). Соединения формулы (I) или формулы (II) также могут быть объединены с распыленным гипертоническим раствором, особенно, когда инфекция вирусом *Pneumovirinae* осложнена бронхолитом. Сочетание соединений формулы (I) или формулы (II) с гипертоническим раствором также может включать любое из дополнительных средств, которые обсуждались выше. В одном варианте осуществления используется распыление около 3% гипертонического раствора.

Кроме того, можно комбинировать любое соединение с одним или несколькими дополнительными активными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированный терапевтический препарат может быть введен в режиме одновременного или последовательного введения. При последовательном введении комбинацию можно вводить в виде двух или более введений.

Совместное введение соединения по настоящему документу с одним или несколькими другими активными терапевтическими агентами, как правило, относится к одновременному или последовательному введению соединения и одного или нескольких

других активных терапевтических агентов таким образом, чтобы в организме пациента находились терапевтически эффективные количества как соединения, так и одного или нескольких других активных терапевтических агентов.

Совместное введение включает введение стандартных доз соединений перед или после введения стандартных доз одного или нескольких других активных терапевтических агентов, например, введение соединений в течение нескольких секунд, минут или часов после введения одного или нескольких других активных терапевтических агентов. Например, сначала может быть введена стандартная доза соединения, затем, спустя несколько секунд или минут введена стандартная доза одного или нескольких других активных терапевтических агентов. Альтернативно, сначала может быть введена стандартная доза одного или нескольких других терапевтических агентов, затем в течение нескольких секунд или минут введена стандартная доза соединения. В некоторых случаях может быть желательным введение сначала стандартной дозы соединения, затем введение, спустя несколько часов (например, 1-12 часов), стандартной дозы одного или нескольких других активных терапевтических агентов. В других случаях может быть желательным введение сначала стандартной дозы одного или нескольких других активных терапевтических агентов, затем введение, спустя несколько часов (например, 1-12 часов), стандартной дозы соединения по настоящему документу.

Комбинированная терапия может обеспечить «синергизм» и «синергический эффект», то есть эффект, который достигается при использовании активных ингредиентов вместе и является большим, чем сумма эффектов, проявляющихся при использовании соединений по отдельности. Синергический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) входят в один состав и вводятся или доставляются одновременно в комбинированном препарате; (2) доставляются чередованием или параллельно в виде отдельных композиций; или (3) вводятся каким-либо другим режимом. При доставке путем чередующейся терапии синергический эффект может быть достигнут, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, в виде отдельных таблеток, драже или

капсул, или с помощью различных инъекций в отдельных шприцах. Обычно во время чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, то есть поочередно, в то время как в комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводятся вместе. Синергетический антивирусный эффект означает противовирусное действие, которое больше, чем предсказанное чисто добавочных эффектов отдельных соединений в комбинации.

В еще одном варианте осуществления изобретения по настоящей заявке предложен способ лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* у человека, где способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира. Также предложены некоторые способы лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* у человека, каждый из которых включает введение человеку терапевтически эффективного фармацевтически эффективного количества соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и фармацевтически приемлемого носителя и вспомогательного вещества.

В другом варианте осуществления изобретения предложен способ лечения инфекции *Pneumovirinae* у человека путем введения человеку терапевтически эффективного количества рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

Кроме того, предложены некоторые способы лечения инфекции *Pneumovirinae* у человека, при необходимости этого, где каждый способ включает введение человеку терапевтически эффективного количество рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

В еще одном варианте осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ лечения инфекции респираторно-синцитиального вируса человека у человека, где способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

В еще одном варианте осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ лечения инфекции респираторно-синцитиального вируса человека у человека, где способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и, по меньшей мере, одного дополнительного активного терапевтического агента.

Кроме того, предложены некоторые способы лечения инфекции респираторно-синцитиального вируса человека у человека, при необходимости этого, где каждый способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

Также предложены некоторые способы лечения инфекции респираторно-синцитиального вируса человека у человека, при необходимости этого, где каждый способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и по меньшей мере, одного дополнительного активного терапевтического агента.

Также предложены некоторые способы лечения инфекции респираторно-синцитиального вируса человека у человека, при необходимости этого, когда человек, кроме того, страдает бронхолитом, где каждый способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

Также предложены некоторые способы лечения инфекции респираторно-синцитиального вируса человека у человека при необходимости этого, когда человек, кроме того, страдает пневмонией, где каждый способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

Также предложены некоторые способы улучшения симптомов респираторных заболеваний у человека, страдающего инфекцией респираторно-синцитиального вируса человека, где каждый способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

Респираторные симптомы у человека, страдающего респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, могут включать заложенный нос или насморк, кашель, затрудненное дыхание, чихание, быстрое дыхание или затрудненное дыхание, одышку, бронхиолит и пневмонию.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий применение соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Также предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество. Кроме того, предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество.

Также предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество и фармацевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного дополнительного активного терапевтического агента. Кроме того, предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения формулы (II) или одного из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество и фармацевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного дополнительного активного терапевтического агента.

Также предложены некоторые варианты осуществления изобретения, включающие соединение формулы (I), формулы (II) или одно из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир для применения при лечении инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека.

Также предложены некоторые варианты осуществления изобретения, включающие соединение формулы (I), формулы (II) или одно из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир для использования в качестве лекарственного средства.

Также предложены некоторые варианты осуществления

изобретения, включающие способ изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека, характеризующийся тем, что используется соединение формулы (I), формулы (II) или одно из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват и/или сложный эфир.

Также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват и/или сложный эфир для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека.

Также предложены некоторые варианты осуществления изобретения, включающие соединение формулы (II) или одно из конкретных соединений по примерам, приведенным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека.

Кроме того, предложено соединение, описанное в настоящем описании. Также предложена фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании. Также предложен способ применения соединения формулы (I), описанный в настоящем описании. Кроме того, предложен способ получения соединения формулы (I), описанный в настоящем описании.

Метаболиты соединений

Кроме того, в рамки настоящего документа подпадают *in vivo* метаболические продукты соединений, описанных в настоящем документе, в той мере, в какой такие продукты являются новыми и неочевидными относительно известного уровня техники. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. вводимого соединения, главным образом, вследствие ферментативных процессов. Соответственно, охватываются новые и неочевидные соединения, образованные способом, включающим контактирование соединения с организмом млекопитающего в течение периода времени, достаточного для образования метаболического продукта этого соединения. Такие продукты, как правило, идентифицируются

получения меченного радиоактивным изотопом (например, ^{14}C или ^3H) соединения, введения его парентерально в обнаруживаемой дозе (например, выше чем примерно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, предоставляя достаточно времени для протекания метаболизма (обычно примерно от 30 секунд до 30 часов) и выделяя продукты их преобразования из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты можно легко выделить, поскольку они мечены (другие выделяют путем использования антител, способных связывать эпитопы, сохраняющиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяются обычным образом, например, с помощью MS или ЯМР-анализа. Обычно анализ метаболитов осуществляют таким же образом, как и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в этой области техники. Продукты конверсии, при условии, что они в ином случае не обнаруживаются *in vivo*, могут быть использованы в диагностических анализах для терапевтического дозирования соединений, даже если они сами по себе не обладают HSV противовирусной активностью.

Средства и способы определения стабильности соединений в заместительных желудочно-кишечных секрциях известны. Соединения определяются в настоящем документе как стабильные в желудочно-кишечном тракте, когда в случае для менее чем примерно 50 мольных процентов защищенных групп удаляется защита в заместительном желудочном соке или соке кишечника при инкубировании в течение 1 часа при 37°C. Просто стабильность соединений в желудочно-кишечном тракте, не означает, что они не могут быть гидролизваны *in vivo*. Пролекарства обычно стабильны в пищеварительной системе, но могут быть в значительной степени гидролизваны до исходного препарата в пищеварительном канале, печени, легких или других органах метаболизма, или, главным образом, в клетках. Как используется в данном описании, под пролекарством понимается соединение, которое химически предназначено для эффективного высвобождения исходного лекарственного средства после того, как оно преодолет биологические барьеры при пероральной доставке.

Сокращения

При описании экспериментальных подробностей используются некоторые сокращения и аббревиатуры. Хотя большинство из них понятно специалисту в этой области техники, в таблице 1 приведен список многих из этих сокращений и аббревиатур.

Таблица 1

Перечень сокращений и аббревиатур

Сокращения	Значение
Ac	ацетат
ACN	ацетонитрил
AIBN	азобисизобутиронитрил
Bn	бензил
Bu	бутил
Bz	бензоил
BzCl	бензоил хлорид
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMDO	Диметилдиоксиран
DMCO	диметилсульфоксид
DMФ	диметилформаид
DMTrCl	4,4'-диметокситритилхлорид
DMTr	4,4'-диметокситритил
EDCI	<i>N</i> - (3-иметиламинопропил) - <i>N'</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
Et	этил
Imid	имидазол
KOtBu	<i>трет</i> -бутоксид калия
ЖХ	жидкостная хроматография
МСПВА	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Me	метил
m/z	отношение массы к заряду
МС или мс	Масс спектр

NIS	<i>N</i> -йодсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
Ph	фенил
Ph ₃ P	трифенилфосфин
PMB	<i>пара</i> -метоксибензил
PMBCl	<i>пара</i> -метоксибензил хлорид
PhOC(S)Cl	фенилхлортионоформиат
(PhO) ₃ PMeI	йодид метилтрифеноксифосфония
Pyr	пиридин
RT	комнатная температура
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил хлорид
TMSN ₃	триметилсилил азид
TEA	триэтиламин
TES	триэтилсилан
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
TMSCl	триметилсилил хлорид
Ts	4-толуолсульфонил
TsOH	<i>п</i> -толуолсульфоновая кислота
δ	миллионные доли, указываемые относительно остаточного пика недеитерированного растворителя

Общие схемы

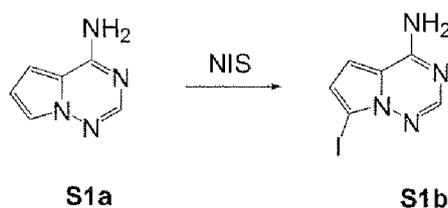


Схема 1

На схеме 1 показан общий путь синтеза промежуточных соединений, начиная с реакции йодирования (например, NIS) с

целью получения нуклеинового основания **S1b**.

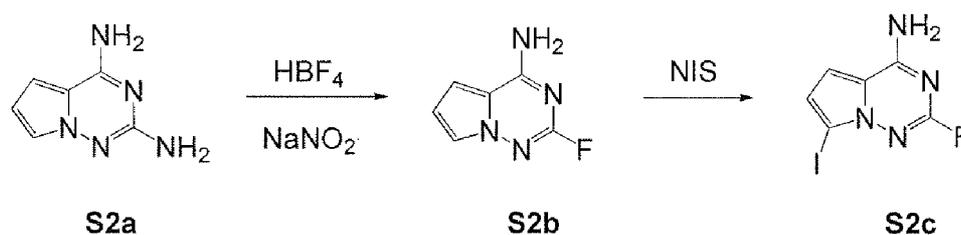


Схема 2

На схеме 2 показан общий путь синтеза промежуточных соединений, начиная с реакции фторирования (например, HBF_4 , NaNO_2) способом, подобным тому, который описан в WO2012037038A1, с получением промежуточного соединения **S2b**. Промежуточное соединение **S2b** затем может быть йодировано (например, NIS) с целью получения нуклеинового основания **S2c**.

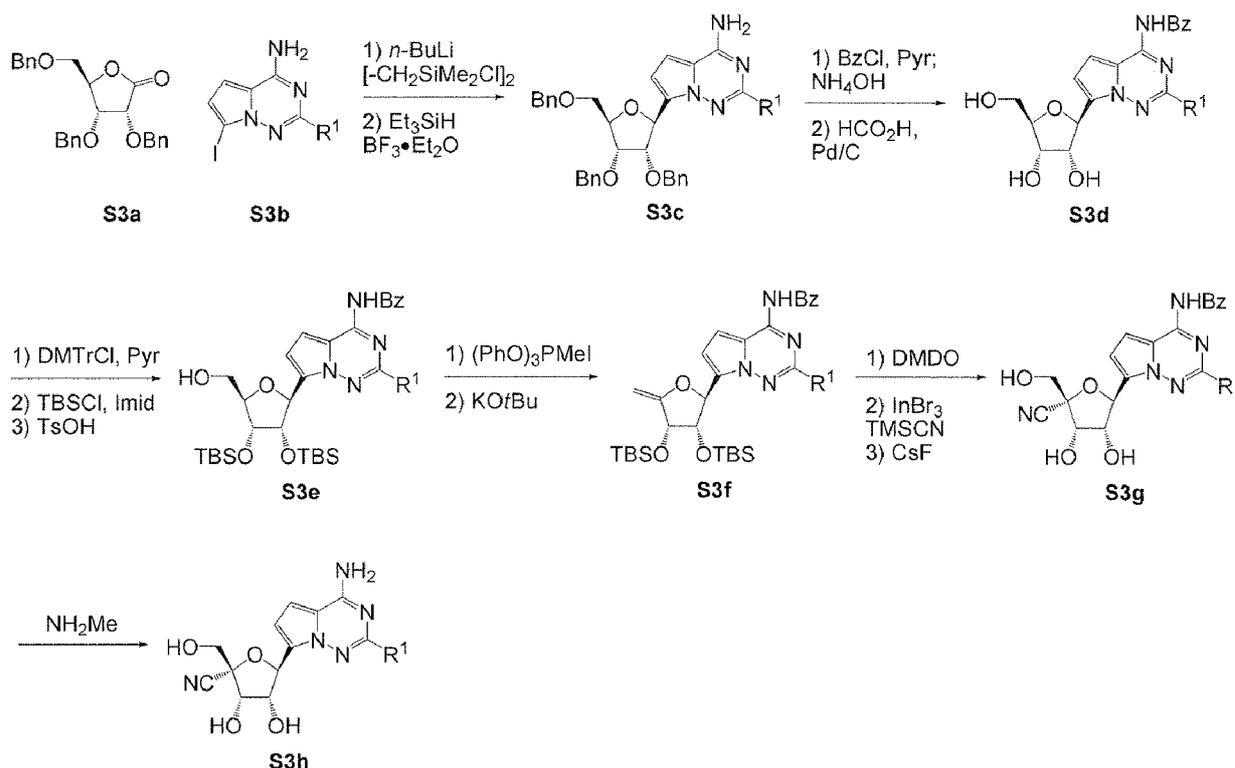


Схема 3

На схеме 3 показан общий путь синтеза соединений, начиная с обмена литий-галоген (например, взаимодействие $n\text{-BuLi}$, $[-\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}]_2$) с соответствующим нуклеиновым основанием **S3b**, затем

добавление к лактону **S3a**. Восстановление боковой 1' гидроксильной группы в среде кислоты Льюиса (например, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3SiH) дает промежуточное соединение **S3c**. Промежуточное соединение **S3c** сначала может быть защищено (например, BzCl , Pyr ; NH_4OH) по азотной функциональной группе, и бензильные группы затем могут быть удалены в условиях восстановления (например, HCO_2H , Pd/C , BCl_3 , VBr_3) с получением промежуточного соединения **S3d**. Последовательность, включающая сначала селективную защиту 5' гидроксила (например, DMTrCl), затем защиту 2' и 3' гидроксила (например, TBSCl), затем селективное удаление 5' гидроксильной защитной группы в кислотных условиях (например, TsOH) приводит к получению промежуточного соединения **S3e**. 5' гидроксильная группа затем может быть преобразована в соответствующий йодид (например, $(\text{PhO})_3\text{PMeI}$), который затем подвергается воздействию основных условий (то есть, KOtBu) для осуществления реакции элиминирования, давая промежуточное соединение **S3f**. Окисление олефина **S3f** (например, DMDO) с последующей обработкой соответствующим нуклеофилом (например, TMSN_3) в среде кислоты Льюиса (например, InBr_3) и удаление гидроксильных защитных групп (например, CsF) дают промежуточное соединение **S3g**. Удаление защитной группы азота (например, NH_2Me) приводит к получению конечного соединения типа **S3h**.

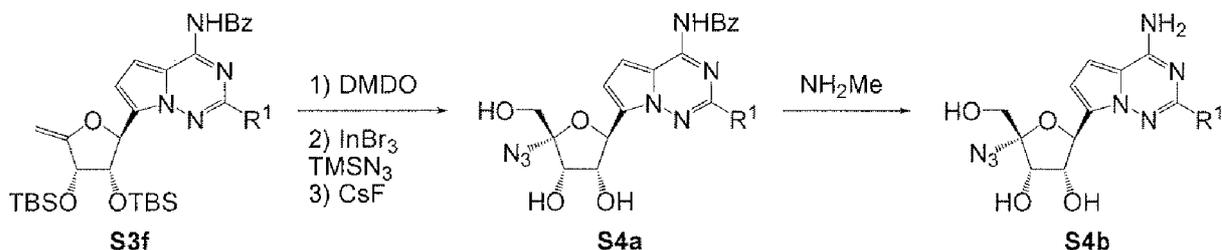


Схема 4

На схеме 4 показан общий путь синтеза соединений, начиная с окисления олефина **S3f** (например, DMDO) с последующей обработкой соответствующим нуклеофилом (например, TMSN_3) в среде кислоты Льюиса (например, InBr_3) способом, подобным тому, который описан

в *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5463–5470. Удаление гидроксильных защитных групп (например, CsF) дает далее промежуточное соединение **S4a**. Удаление защитной группы азота (например, NH₂Me) приводит к получению конечного соединения типа **S4b**.

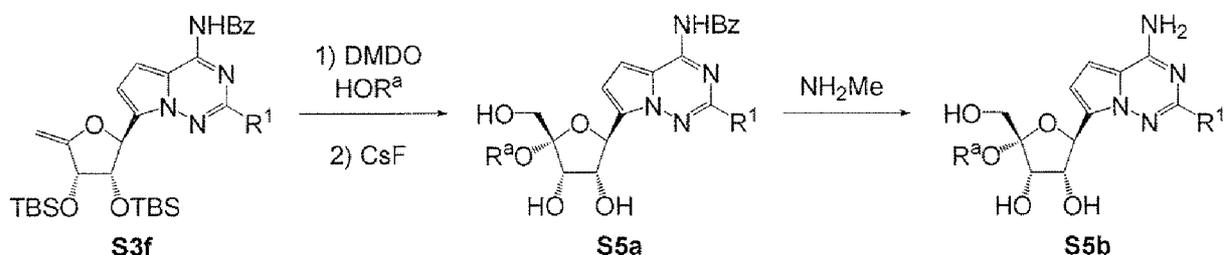


Схема 5

На схеме 5 показан общий путь синтеза соединений, начиная с окисления олефина **S3f** (например, DMDO) в присутствии соответствующего спирта HOR^a с последующим удалением гидроксильных защитных групп (например, CsF) и получением промежуточного соединения **S5a**. Удаление защитной группы азота (например, NH₂Me) приводит к получению конечного соединения типа **S5b**.

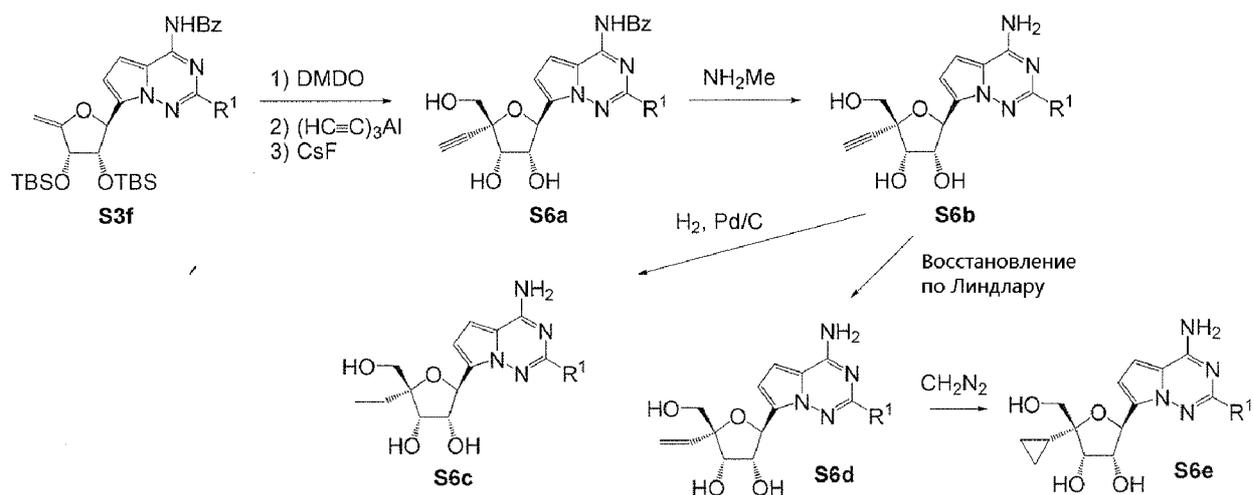


Схема 6

На схеме 6 показан общий путь синтеза соединений, начиная с окисления олефина **S3f** (например, DMDO) с последующей обработкой соответствующим нуклеофилом (например, (HC≡C)₃Al) способом, подобным тому, который описан в *Nucleosides, Nucleotides, and*

Nucleic Acids 2005, 24, 343–347. Удаление гидроксильных защитных групп (например, CsF) дает далее промежуточное соединение **S6a**. Удаление защитной группы азота (например, NH₂Me) приводит к получению конечного соединения типа **S6b**. Обработка конечного соединения в условиях гидрирования (например, H₂, Pd/C или катализатор Линдлара) может привести к селективному получению конечного соединения типа **S6c** и **S6d**, соответственно. Преобразование конечного соединения **S6d** посредством образования циклопропанового кольца (например, CH₂N₂) может привести к получению конечных соединений типа **S6e**.

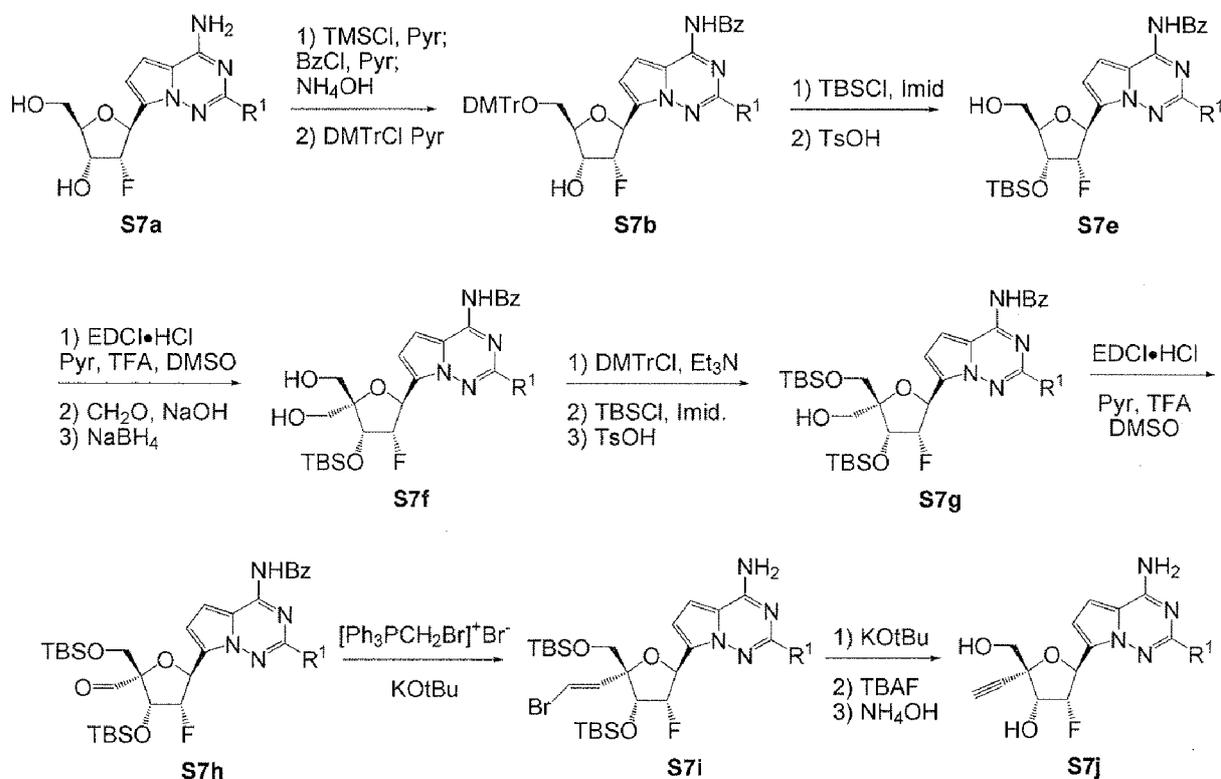


Схема 7

На схеме 7 показан общий путь синтеза соединений, начиная с синтетической последовательности по защите азота (например, TMSCl, Pyr; BzCl, Pyr; NH₄OH) у промежуточного соединения **S7a**, синтезированного таким же образом, как описано в WO2012037038A1. Селективная защита 5' гидроксильной группы (например, DMTrCl) дает затем промежуточное соединение **S7b**. Защита 2' гидроксильной

группы (например, TBSCl), затем удаление 5' гидроксильной группы в кислотных условиях (например, TsOH) дает промежуточное соединение **S7e**. Преобразование 5' гидроксильной группы в альдегид в условиях окисления (например, EDCI·HCl, Pyr, ТФУ, ДМСО), затем конденсация соответствующего енолята с формальдегидом и восстановление (например, NaBH₄) дают промежуточное соединение **S7f**. Последующая селективная защита гидроксильных групп ортогональными защитными группами (например, DMTrCl и TBSCl), затем удаление большей части подвижных защитных групп в кислотных условиях (например, TsOH) дает далее промежуточное соединение **S7g**. Преобразование гидроксильной группы в альдегид в условиях окисления (например, EDCI·HCl, Pyr, ТФУ, ДМСО) дает промежуточное соединение **S7h**. Преобразование альдегида **S7h** в галоген олефиновое промежуточное соединение **S7i** может быть осуществлено в условиях олефинизации Виттига (например, [Ph₃PCH₂Br]⁺Br⁻, KOtBu). Реакция элиминирования в щелочных условиях (например, KOtBu) дает алкин, и удаление гидроксильных защитных групп (например, TBAF) и защитной группы азота (например, NH₄OH) приводит к получению конечного соединения типа **S7j**.

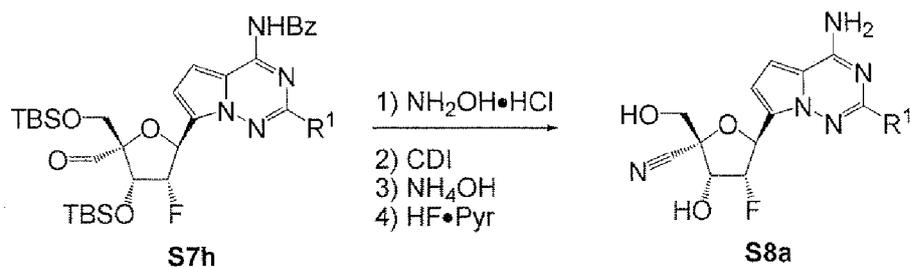


Схема 8

На схеме 8 показан общий путь синтеза соединений, начиная с образования оксима (например, NH₂OH·HCl) с последующим преобразованием оксима в нитрильную группу (например, CDI). Удаление защитной группы азота (например, NH₄OH) и гидроксильных защитных групп (например, HF·Pyr) приводит затем к получению

конечного соединения типа **S8a**.

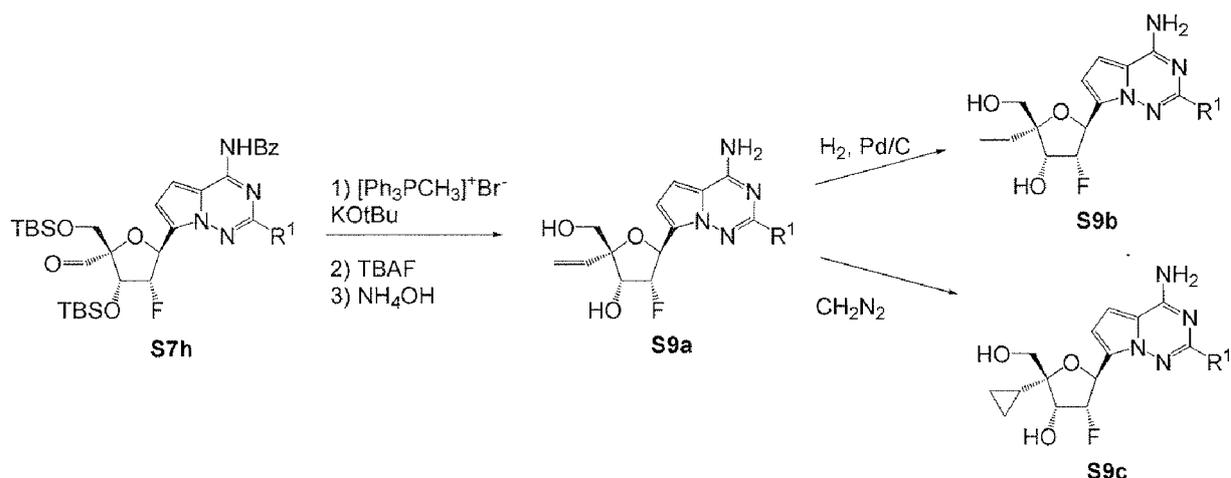


Схема 9

На схеме 9 показан общий путь синтеза соединений, начиная с преобразования альдегида **S7h** в олефин в условиях олефинизации Виттига (например, $[\text{Ph}_3\text{PCH}_3]^+\text{Br}^-$, KOtBu). Удаление гидроксильных защитных групп (например, TBAF) и защитной группы азота (например, NH_4OH) приводит к получению конечного соединения типа **S9a**. Реакция восстановления (например, H_2 , Pd/C) может затем давать конечные соединения типа **S9b**, и реакция образования циклопропанового цикла (например, CH_2N_2) может давать конечные соединения типа **S9c**.

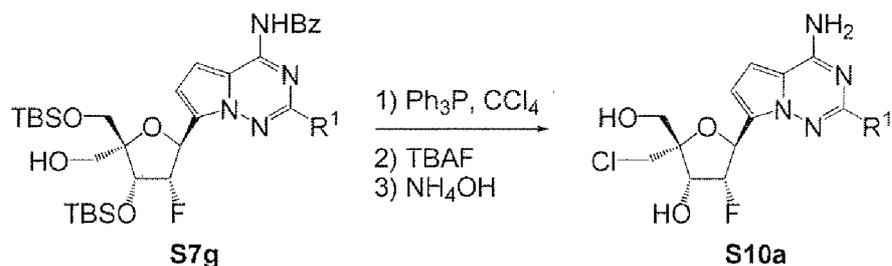


Схема 10

На схеме 10 показан общий путь синтеза соединений, начиная с реакции Аппеля (например, Ph_3P , CCl_4) для преобразования гидроксильной группы в хлорид. Удаление гидроксильных защитных групп (например, TBAF) и защитной группы азота (например, NH_4OH)

приводит к получению конечного соединения типа **S10a**.

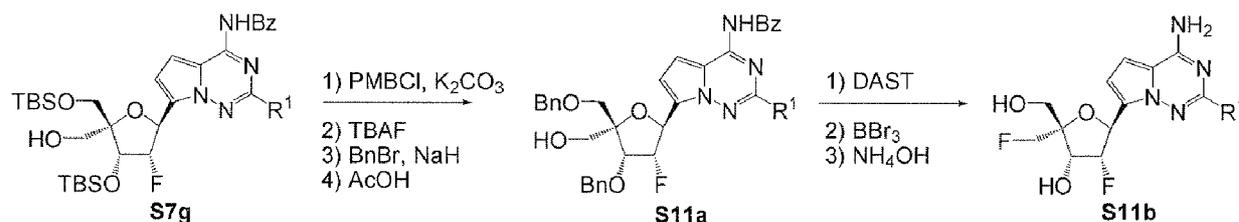


Схема 11

На схеме 11 показан общий путь синтеза соединений, начиная с защиты свободной гидроксильной группы промежуточного соединения **S7g** подвижной защитной группой (например, PMBCl, K₂CO₃). Селективное удаление 2' и 5' силилокси защитных групп (например, TBAF), затем повторная защита устойчивыми защитными группами (например, BnBr, NaH) и удаление подвижных гидроксильных защитных групп в кислотных условиях (например, AcOH) дает промежуточное соединение **S11a**. Преобразование гидроксильной группы во фтор (например, DAST), затем удаление гидроксильных защитных групп (например, BBr₃) и защитной группы азота (например, NH₄OH) приводит к получению конечного соединения типа **S11b**.

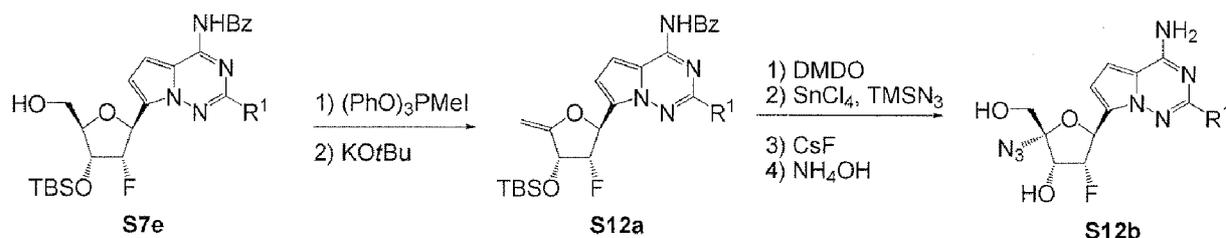


Схема 12

На схеме 12 показан общий путь синтеза соединений, начиная с преобразования 5' гидроксильной группы в соответствующий йодид (например, (PhO)₃PMeI), который затем обрабатывают в щелочных условиях (то есть, KOtBu) для осуществления реакции элиминирования, получая промежуточное соединение **S12a**. Окисление олефина **S12a** (например, DMDO) с последующей обработкой соответствующим нуклеофилом (например, TMSN₃) в среде кислоты

Льюиса (например, SnCl_4) способом, подобным тому, который описан в *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5463–5470, и удаление гидроксильных защитных групп (например, CsF) и защитной группы азота (например, NH_4OH) приводит к получению конечного соединения типа **S12b**.

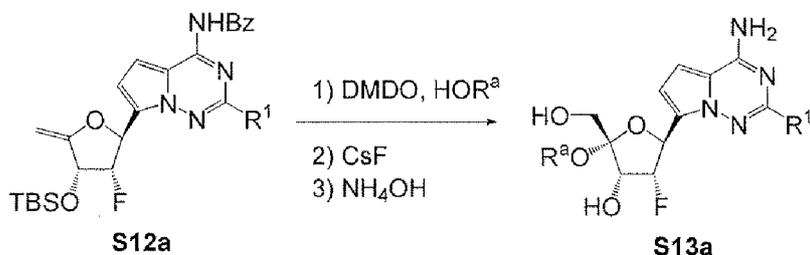


Схема 13

На схеме 13 показан общий путь синтеза соединений, начиная с окисления олефина **S12a** (например, DMDO) в присутствии соответствующего спирта HOR^a и удаления гидроксильных защитных групп (например, CsF). Удаление защитной группы азота (например, NH_2Me) приводит к получению конечного соединения типа **S13a**.

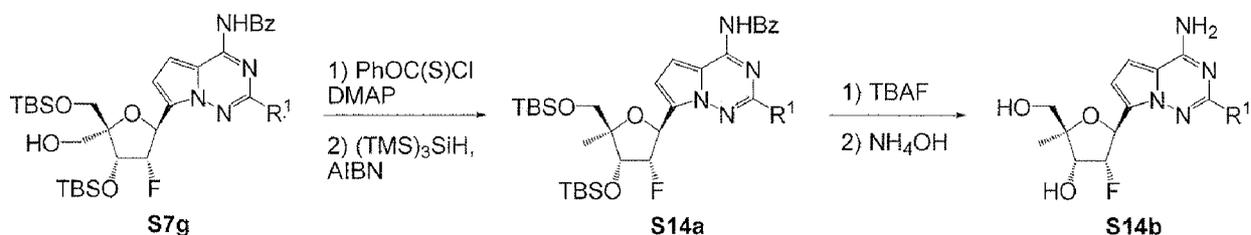


Схема 14

На схеме 14 показан общий путь синтеза соединений, начиная с образования ксанта (например, PhOC(S)Cl , DMAP) с последующей реакцией деоксигенирования по Бартон-МакКомби (например, $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, AIBN) с целью получения промежуточного соединения **S14a**. Удаление гидроксильных защитных групп (например, TBAF) и защитной группы азота (например, NH_4OH) приводит к получению конечного соединения типа **S14b**.

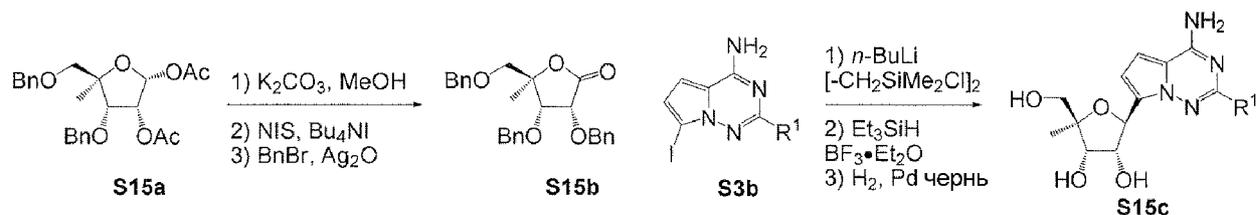


Схема 15

На схеме 15 показан общий путь синтеза соединений, начиная с промежуточного соединения **S15a**, полученного способом, подобным тому, который описан в *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, *57*, 1433–1438. Удаление ацетатных защитных групп в условиях гидролиза (например, K_2CO_3 , MeOH), затем хемоселективное окисление (например, NIS , Bu_4NI) и защита 2' гидроксильной группы (например, BnBr , Ag_2O) дают промежуточное соединение **S15b**. Обмен литий-галоген (например, $n\text{-BuLi}$, $[-\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}]_2$) с соответствующим нуклеиновым основанием **S3b** и добавление к лактону **S15b**, затем восстановление 1' гидроксильной группы в среде кислоты Льюиса (например, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3SiH) и удаление защитных групп (например, H_2 , Pd чернь) приводит к получению конечного соединения типа **S15c**.

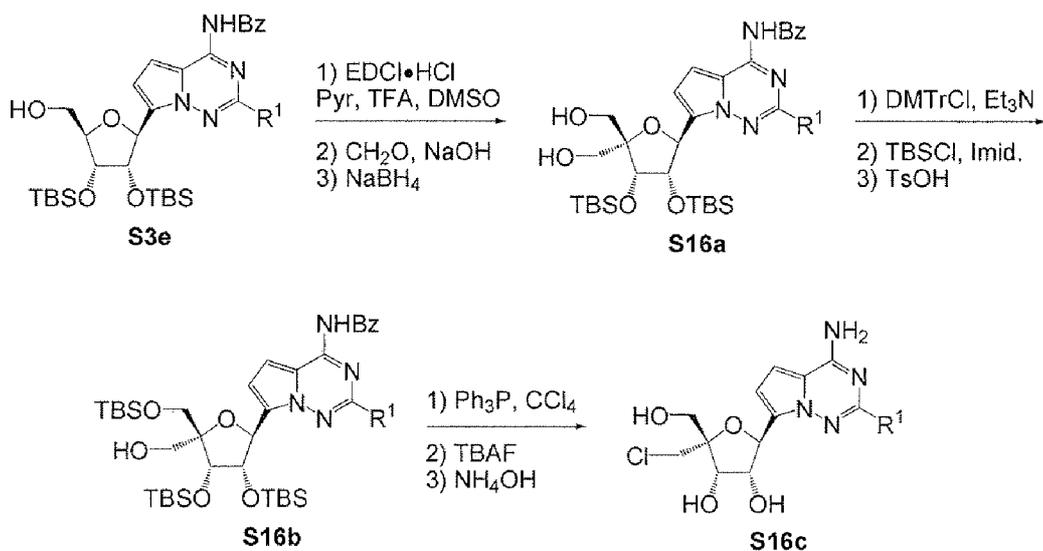


Схема 16

На схеме 16 показан общий путь синтеза соединений, начиная

с преобразования 5' гидроксильной группы в альдегид в условиях окисления (например, EDCI·HCl, Pyr, ТФУ, ДМСО), затем конденсация соответствующего енолята с формальдегидом и восстановление (например, NaBH₄) приводят к получению промежуточного соединения **S16a**. Последующая селективная защита гидроксильных групп ортогональными защитными группами (например, DMTrCl и TBSCl), затем удаление более подвижной защитной группы в кислотных условиях (например, TsOH) дают далее промежуточное соединение **S16b**. Реакцией Аппеля (например, Ph₃P, CCl₄) можно затем преобразовать гидроксильную группу в хлорид, и удаление гидроксильных защитных групп (например, TBAF) и защитной группы азота (например, NH₄OH) приводит к получению конечного соединения типа **S16c**.

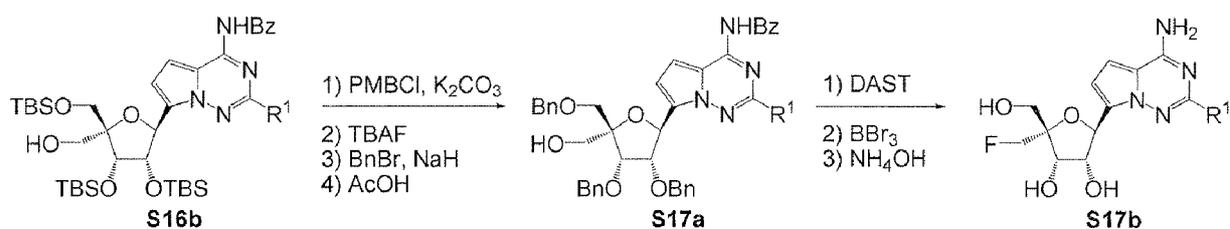


Схема 17

На схеме 17 показан общий путь синтеза соединений, начиная с защиты свободной гидроксильной группы промежуточного соединения **S16b** подвижной защитной группой (например, PMBCl, K₂CO₃). Селективное удаление 2', 3', и 5' силилокси защитных групп (например, TBAF), затем повторная защита устойчивыми защитными группами (например, BnBr, NaH) и удаление подвижных гидроксильных защитных групп в кислотных условиях (например, AcOH) дают промежуточное соединение **S17a**. Преобразование гидроксильной группы во фтор (например, DAST), затем удаление гидроксильных защитных групп (например, BBr₃) и защитной группы азота (например, NH₄OH) приводят к получению конечного соединения типа **S17b**.

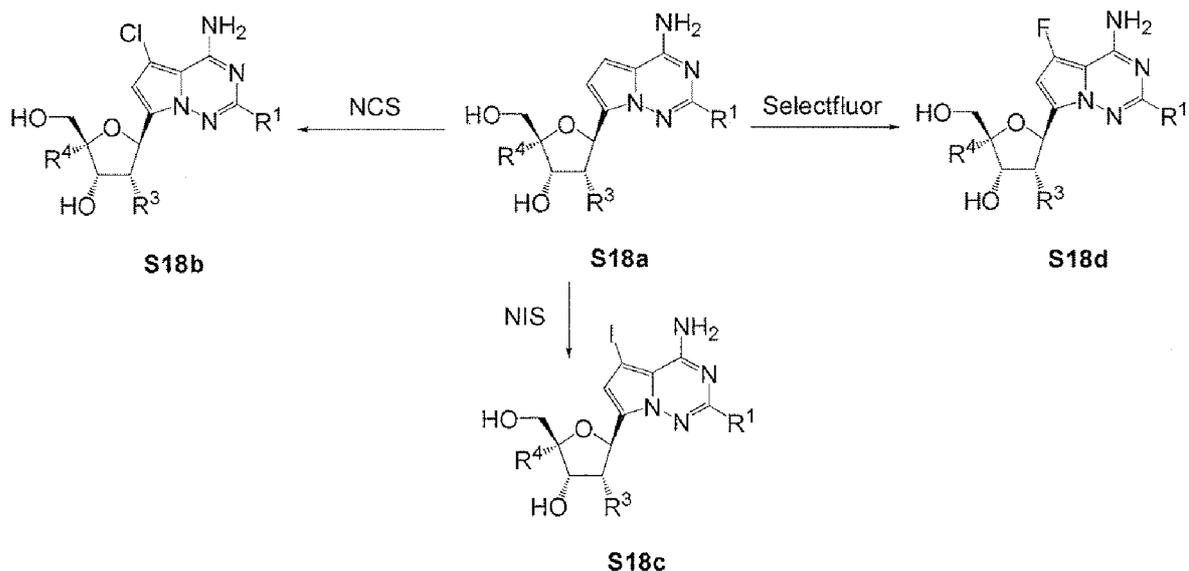


Схема 18

На схеме 18 показан общий путь синтеза соединений с помощью соответствующих реакций электрофильного галогенирования промежуточного соединения **S18a** с получением целевых соединений типа **S18b** (например, NCS), **S18c** (например, NIS), и **S18d** (например, Selectfluor).

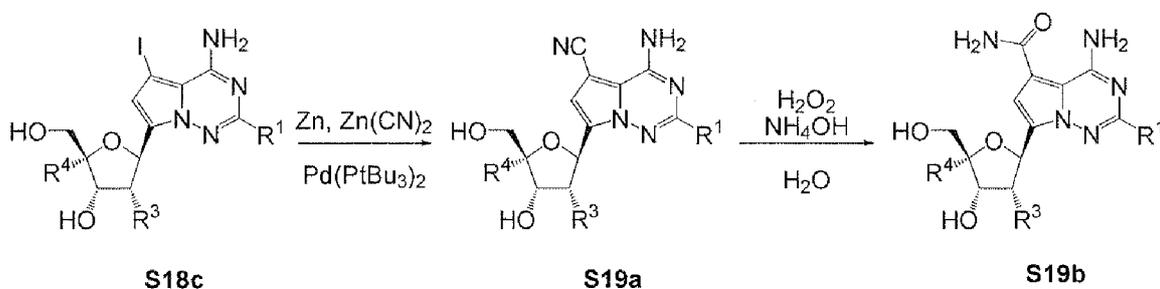
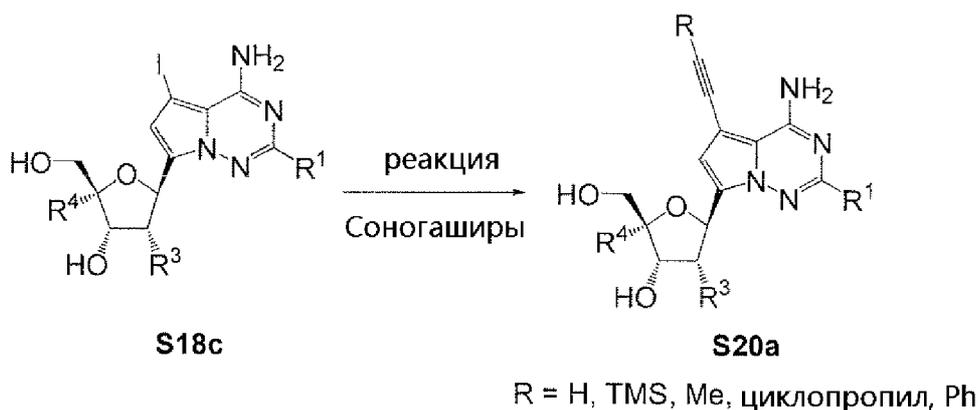
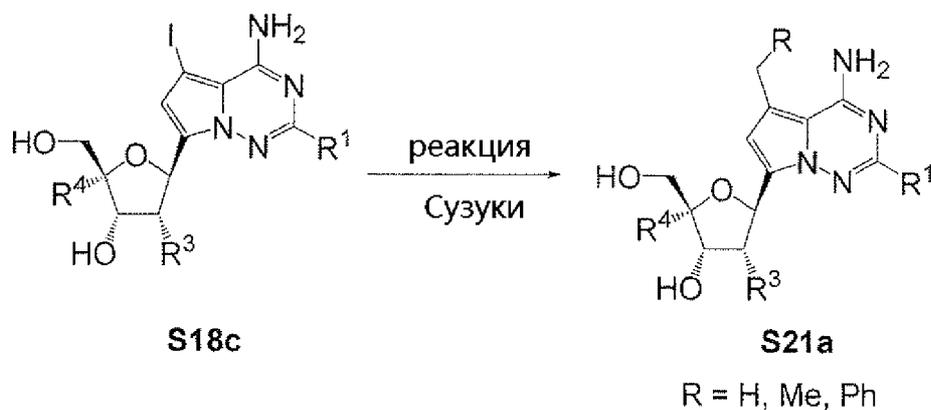


Схема 19

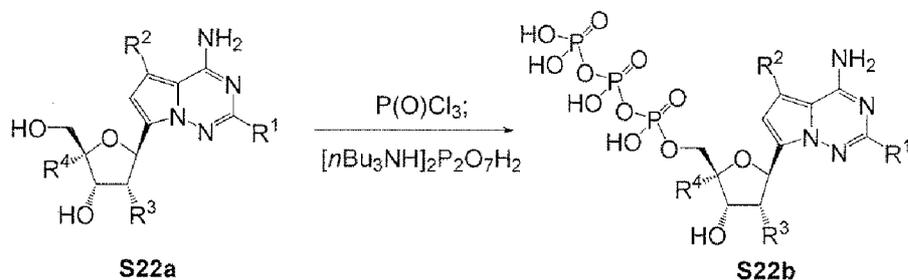
На схеме 19 показан общий путь синтеза соединений, начиная с реакции поперечного связывания (например, $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$) с получением целевых соединений типа **S19a**. Соединение **S19a** затем может быть синтезировано с помощью реакции гидролиза нитрила (например, H_2O_2 , NH_4OH , H_2O) с получением соединения типа **S19b**.

**Схема 20**

На схеме 20 показан общий путь синтеза соединений, начиная с реакции Соногаширы (например, CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) с получением целевых соединений типа **S20a**.

**Схема 21**

На схеме 21 показан общий путь синтеза соединений, начиная с реакции поперечного связывания (например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, Cs_2CO_3) с получением целевых соединений типа **S21a**.

**Схема 22**

На схеме 22 показан общий путь синтеза соединений, включающий синтез фосфорилированных аналогов типа **S22b**.

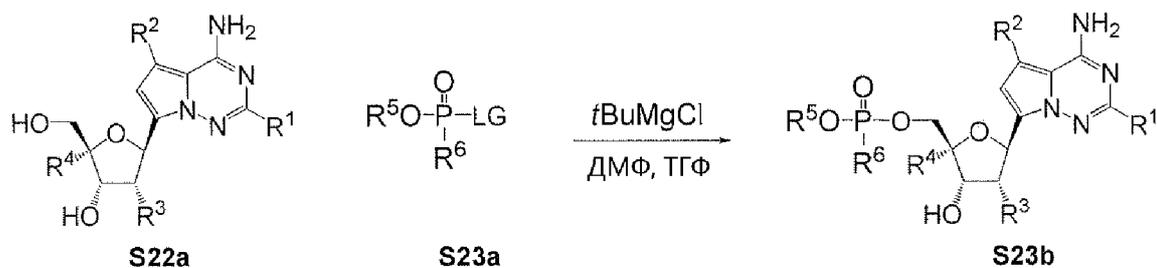


Схема 23.

На схеме 23 показан общий путь синтеза соединений, включающий синтез фосфорилированных аналогов типа **S23b**.

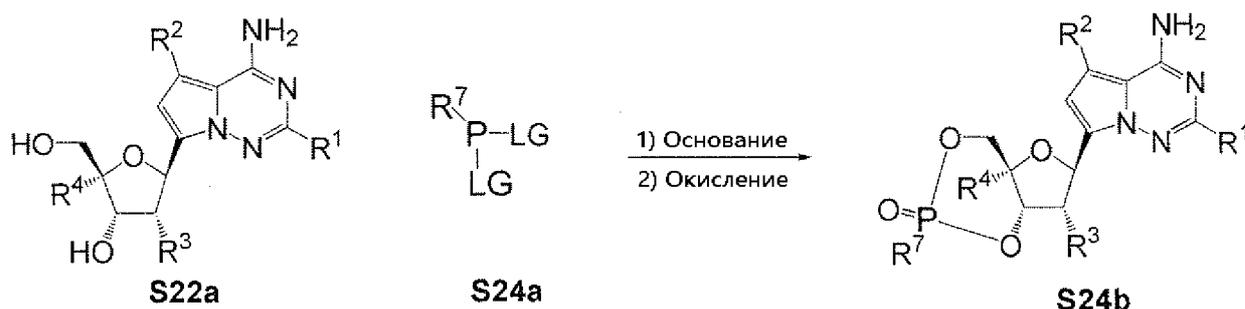
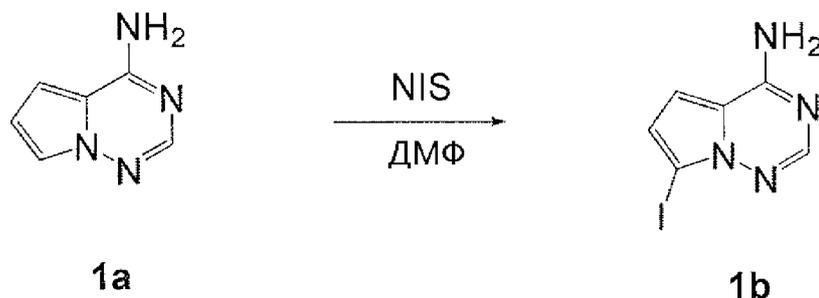


Схема 24

На схеме 24 показан общий путь синтеза соединений, включающий синтез фосфорилированных аналогов типа **S24b**.

Экспериментальная часть



Промежуточное соединение 1b.

В раствор промежуточного соединения **1a** (50 мг, 373 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре помещали *N*-йодсукцинимид (84 мг, 373 ммоль) в виде твердого вещества. Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли 1М раствором NaOH (10 мл), и полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч твердые продукты собирали путем вакуумного фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **1b**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,89 (с, 1H), 7,78 (шир-с, 1H), 6,98 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,30 (шир-с,

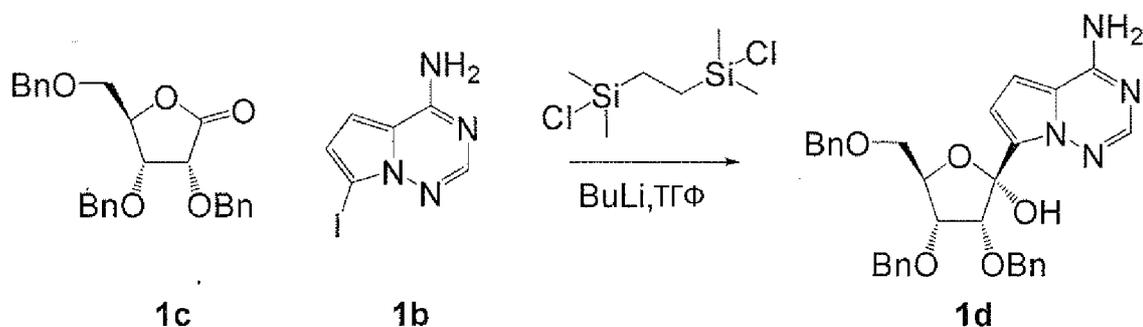
1H).

ГХ/МС: $t_R=1,21$ мин, MS $m/z=261,02$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 мк ХВ-С18 100Å, 50 4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСN, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=1,536$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение 1d - (2S,3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)тетрагидрофуран-2-ол.

К суспензии 7-йодпирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-амина **1b** (6,84 г, 26,3 ммоль) и 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (5,66 г, 26,3 ммоль) в ТГФ (200 мл) при температуре -78°C в атмосфере аргона быстро добавляли *n*-бутиллитий (2,5М в гексане, 34,4 мл, 86,0 ммоль). В процессе добавления внутреннюю температуру реакционной смеси повышали до $-40,5^{\circ}\text{C}$, и реакционная смесь становилась прозрачным раствором коричневого цвета. Через 15 мин через канюлю быстро добавляли раствор (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)дигидрофуран-2(3H)-она (**1c**, приобретено у фирмы Carbosynth, 10 г, 23,9 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл), предварительно охлажденном до температуры -78°C . Через 1 ч реакционную смесь гасили уксусной кислотой (15 мл), и полученной смеси давали нагреться до

комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 220 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **1d**.

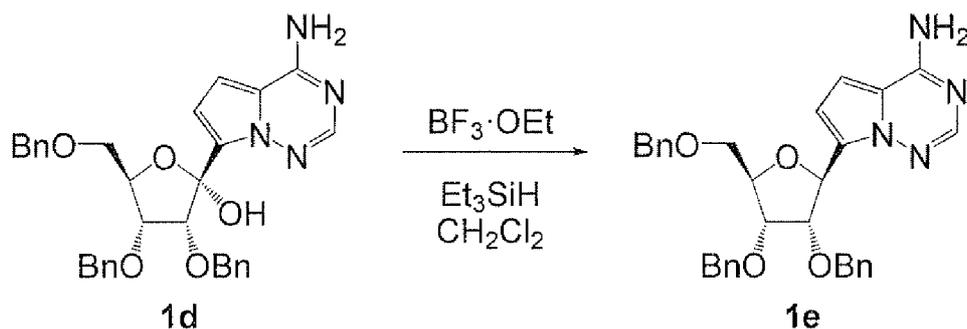
ГХ/МС: $t_R=1,50$ мин, MS $m/z=553,34$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% АСН, 1,5 мин-2,2 мин 100% АСН, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% АСН, 2,4 мин-2,5 мин 2% АСН.

ВЭЖХ: $t_R=3,442$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: этилацетат, $R_f=0,5$ (УФ)



Промежуточное соединение **1e** - 7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-амин.

В раствор промежуточного соединения **1d** (4,74 г, 8,58 ммоль) и триэтилсилана (3,56 мл, 22,3 ммоль) в DCM (43 мл) медленно с помощью шприца при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли

комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром (эфират трифторида бора) (1,59 мл, 12,9 ммоль). Спустя 2 ч реакцию смесь медленно разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (24 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **1e**.

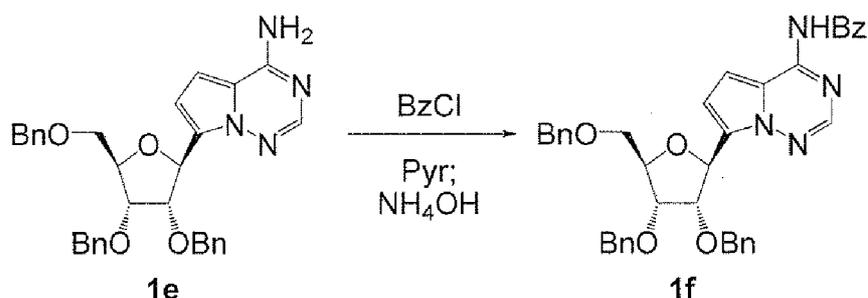
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,37-7,22 (м, 15H), 6,73 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,66 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,60 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,45 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,39 (дт, J=7,1, 3,6 Гц, 1H), 4,25 (т, J=4,6 Гц, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,78 (дд, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=10,7, 4,0 Гц, 1H).

ГХ/МС: t_R=2,01 мин, MS m/z=537,41 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% АСN, 1,5 мин-2,2 мин 100% АСN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% АСN, 2,4 мин-2,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: t_R=3,596 мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: этилацетат, R_f=0,3 (УФ)



Промежуточное соединение 1f - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

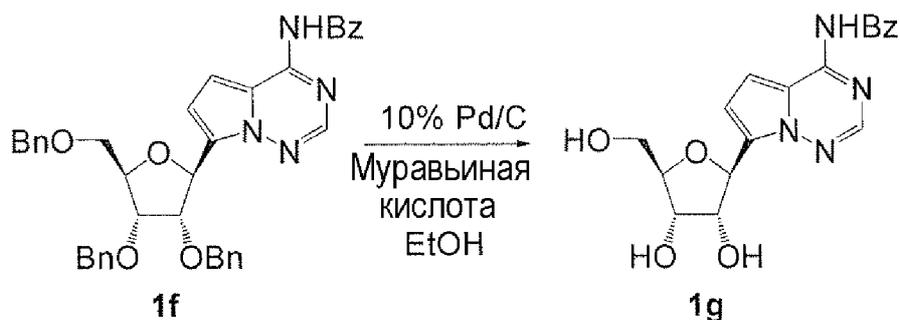
В раствор промежуточного соединения **1e** (3,94 г, 7,34 ммоль) в пиридине (36,7 мл) медленно при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли бензоил хлорид (1,69 мл, 14,68 ммоль). Через 1 ч медленно добавляли дополнительное количество бензоил хлорида (1,69 мл, 14,68 ммоль). Спустя 19 ч медленно добавляли воду (20 мл), и реакционная смесь становилась слегка мутной. Затем медленно добавляли гидроксид аммония (~10 мл) до тех пор, пока реакционная смесь не становилась щелочной с pH=10. Через 1 ч с помощью капельной воронки добавляли по каплям воду (150 мл), и по мере добавления из реакционной смеси начинало медленно выпадать в осадок твердое вещество белого цвета. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч, и твердое вещество белого цвета собирали путем вакуумного фильтрования и сушили азеотропной отгонкой из толуола с получением промежуточного соединения **1f**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (шир. с, 1H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,38-7,21 (м, 18H), 7,17 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,69 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,63-4,44 (м, 4H), 4,43-4,39 (м, 1H), 4,22 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,79 (дд, $J=10,8, 3,2$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=10,7, 3,7$ Гц, 1H).

ГХ/МС: $t_R=1,91$ мин, MS $m/z=641,18$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,2 мин 100% ACN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% ACN, 2,4 мин-2,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ТСХ: элюент: 50% этилацетат в гексане, $R_f=0,6$ (УФ)



Промежуточное соединение **1g** - N-(7-((2S,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

К смеси промежуточного соединения **1f** (4,39 г, 6,85 ммоль) и палладия на углеводе (10% по массе, 2,2 г) при комнатной температуре в атмосфере аргона последовательно добавляли этанол (68,5 мл) и муравьиную кислоту (51,7 мл, 1,37 моль). Спустя 3 д реакцию смесь фильтровали через слой из целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток азеотропно отгоняли с толуолом (3×20 мл) с получением промежуточного соединения **1g**, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,67-7,40 (м, 5H), 7,23 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,03 (q, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,81 (дд, $J=12,1, 3,5$ Гц, 1H), 3,71 (дд, $J=12,0, 4,5$ Гц, 1H).

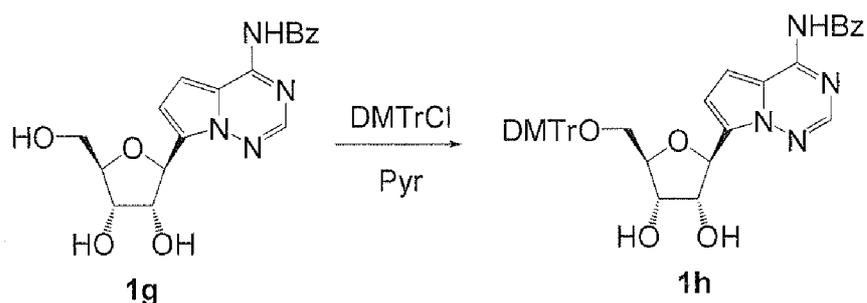
ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,04$ мин, MS $m/z=371,15$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,2 мин 100% ACN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% ACN, 2,4 мин-2,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_{\text{R}}=2,055$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин

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



Промежуточное соединение **1h** - N-(7-((2S,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

В раствор промежуточного соединения **1g** (2,44 г, 6,59 ммоль) в пиридине (32,5 мл) при комнатной температуре одной порцией в виде твердого вещества добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (2,23 г, 6,59 ммоль). Спустя 5,5 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), и полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором (3×200 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, и сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (80 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **1h**.

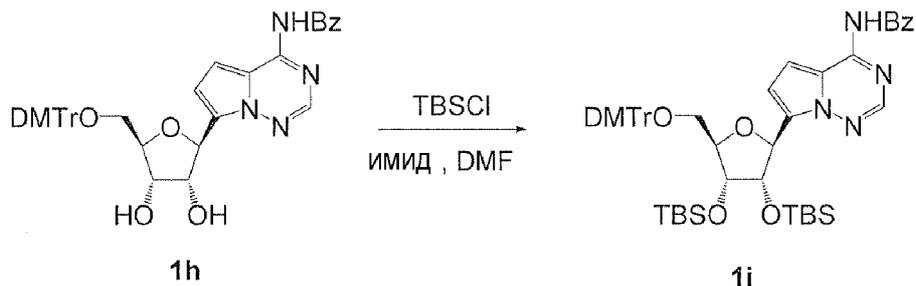
ГХ/МС: $t_R=1,68$ мин, MS $m/z=673,22$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18 100Å, 50×4,6 м;

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,2 мин 100% ACN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% ACN, 2,4 мин-2,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=4,270$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 50% этилацетат в гексане, $R_f=0,15$ (УФ)



Промежуточное соединение **1i** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

В раствор промежуточного соединения **1h** (1,84 г, 2,74 ммоль) и имидазола (2,23 г, 32,8 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (28,2 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (2,47 г, 16,4 ммоль). Спустя 17 ч в реакционную смесь медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (500 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл), и органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (80 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **1i**.

ГХ/МС: $t_R=3,43$ мин, MS $m/z=901,37$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

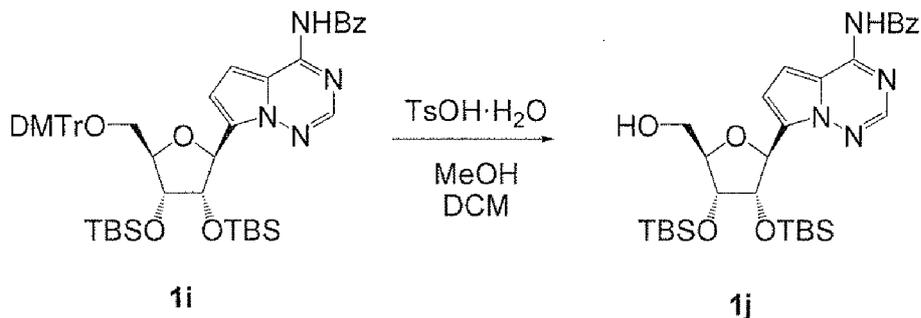
Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,55 мин 100% ACN, 3,55 мин-4,2 мин 100%-2% ACN при 2 мкл/мин

ВЭЖХ: $t_R=5,724$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин

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

ТСХ: элюент: 50% этилацетат в гексане, $R_f=0,75$ (УФ)



Промежуточное соединение **1j** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

В раствор промежуточного соединения **1i** (2,41 г, 2,67 ммоль) в дихлорметане (22,3 мл) при температуре 0°C медленно добавляли раствор моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (509 мг, 2,67 ммоль) в метаноле (3,7 мл). Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната (100 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (120 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **1j**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (шир-с, 1H), 8,16 (шир-т, $J=7,1$ Гц, 2H), 8,07 (шир-т, $J=7,7$ Гц, 3H), 7,49-7,43 (м, 1H), 5,75 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=8,1, 4,7$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 4,44 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,30 (с, 9H), 0,65 (с, 3H), 0,64 (с, 3H), 0,41 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

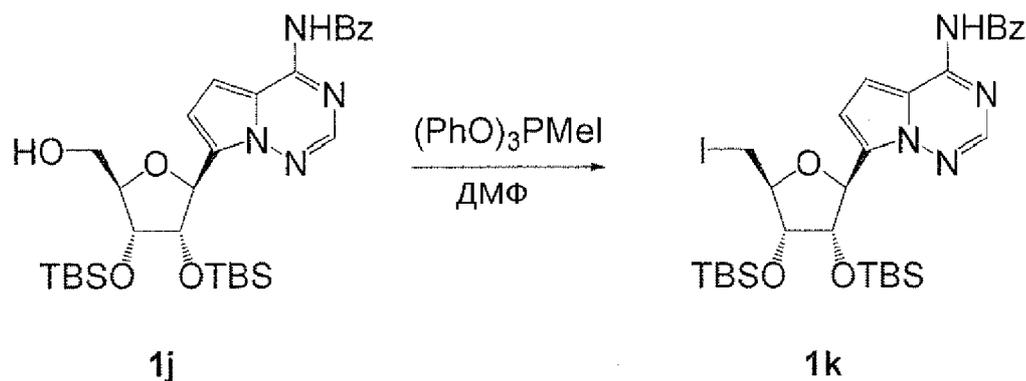
ГХ/МС: $t_R=2,66$ мин, MS $m/z=599,19$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=5,622$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 50% этилацетат в гексане, $R_f=0,55$ (УФ)



Промежуточное соединение 1k - N-(7-((2S,3S,4R,5S)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(йодметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

К раствору метилтрифеноксифосфония йодида (0,99 г, 2,19 ммоль) в ДМФ (9,9 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 1j (1,19 г, 1,99 ммоль). Через 3 ч добавляли дополнительное количество йодида метилтрифеноксифосфония (0,99 г, 2,19 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 80 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения 1k.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (шир. с, 1H), 7,61 (шир. т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53 (шир. т, $J=7,5$ Гц, 3H), 7,05 (шир. с, 1H), 5,44 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,08-3,99 (м, 2H), 3,55 (дд, $J=10,7, 5,2$ Гц, 1H), 3,38 (дд, $J=10,7, 5,0$ Гц,

1H), 0,93 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), 0,11 (с, 3H), -0,01 (с, 3H), -0,11 (с, 1H).

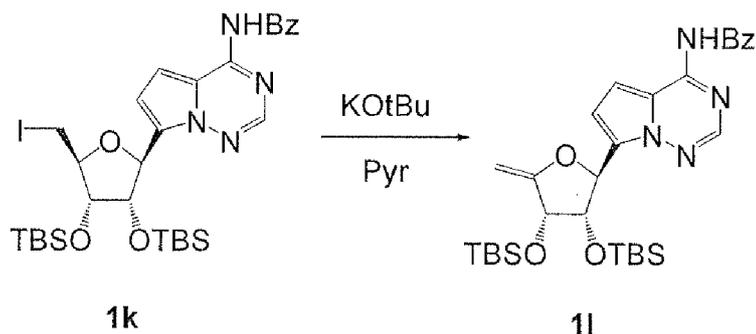
ГХ/МС: $t_R=3,06$ мин, MS $m/z=709,16$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСN, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=5,837$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 20% этилацетат в гексане, $R_f=0,45$ (УФ)



Промежуточное соединение 1l - N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-метилентетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

В раствор промежуточного соединения **1k** (1,77 г, 2,5 ммоль) в пиридине (25 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутоксид калия (700 мг, 6,24 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой затем промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на

колонке с SiO₂ (40 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **11**.

ГХ/МС: $t_R=2,87$ мин, MS $m/z=581,37$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

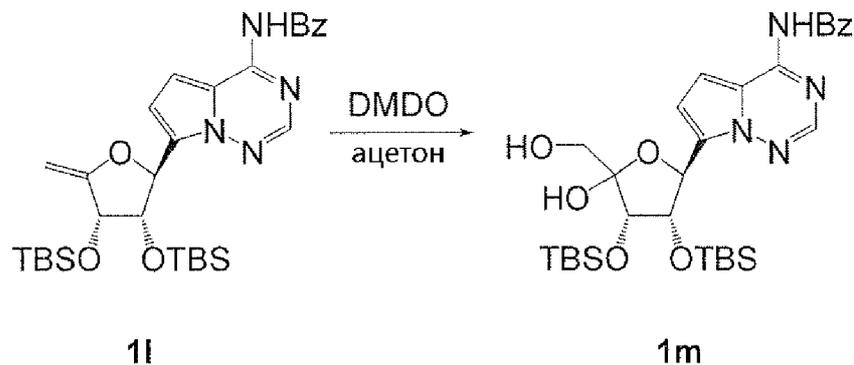
Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты

Градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=5,750$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 50% этилацетат в гексане, $R_f=0,20$ (УФ)



Промежуточное соединение **1m** - N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

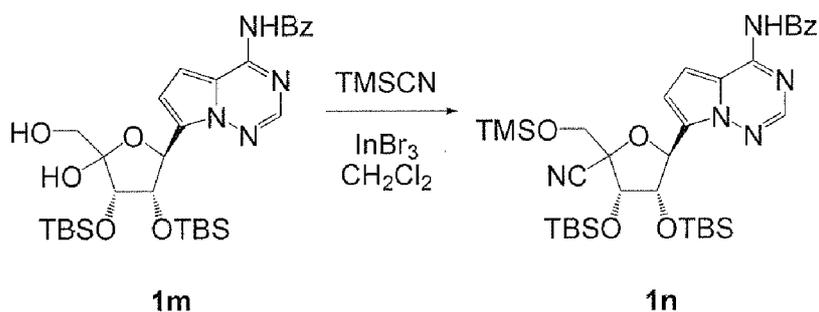
В раствор промежуточного соединения **11** (560 мг, 0,964 ммоль) в ацетоне (4,82 мл) при температуре 0°С добавляли DMSO (0,07М раствор в ацетоне, 13,8 мл, 0,964 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили азеотропной отгонкой с толуолом (2×1 мл) с получением **1m**, который сразу же использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ/МС: $t_R=2,57$ мин, MS $m/z=615,14$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты

Градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.



Промежуточное соединение **1n** - N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-циано-5-((триметилсилилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

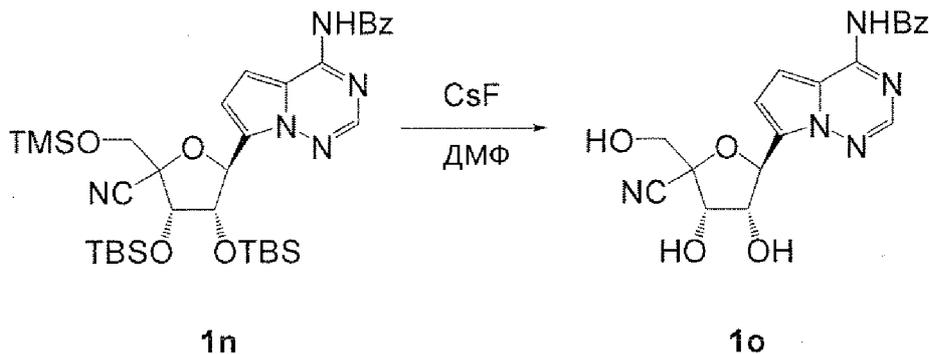
К раствору сырого промежуточного соединения **1m** (~592 мг, ~0,964 ммоль) и триметилсилил цианида (640 мкл, 4,80 ммоль) в дихлорметане (19,2 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли бромид индия (III) (681 мг, 1,92 ммоль). Через 4,5 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (6 мл) и давали нагреться до комнатной температуры. Полученную смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **1n** (смесь диастереомеров 1:1) (710 мг), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ/МС: первый элюирующийся изомер $t_R=2,91$ мин, MS $m/z=696,28$

[M+1], второй элюирующийся изомер $t_R=3,02$ мин, MS $m/z=696,19$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.



Промежуточное соединение **1o** - N-(7-((2S,3R,4S)-5-циано-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

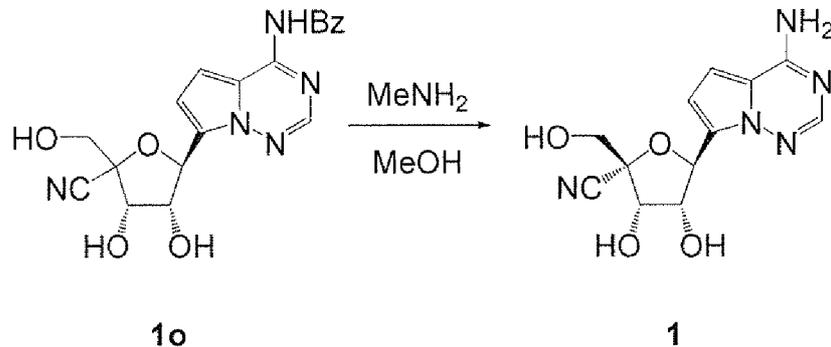
К раствору сырого промежуточного соединения **1n** (668,23 мг, 0,96 ммоль) в ДМФ (9,6 мл) при комнатной температуре добавляли фторид цезия (729 мг, 4,8 ммоль). Спустя 5 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (100 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **1o** (смесь диастереомеров 1:1), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ/МС: первый элюирующийся изомер $t_R=1,31$ мин, MS $m/z=396,19$ [M+1], второй элюирующийся изомер $t_R=1,32$ мин, MS $m/z=396,19$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0

мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.



Пример **1** - (2R,3S,4R,5S) -5- (4-аминопирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-7-ил) -3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору сырого промежуточного соединения **1o** в метаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли метиламин (40% в воде, 0,3 мл). Спустя 2,5 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и сразу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, C18 100Å, колонка 100×30 мм, градиент 5-15% ацетонитрил/вода, 25 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, и 4' аномер объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Затем 4' аномеры разделяли с помощью препаративной с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, C18 100Å, колонка 100×30 мм, градиент 5-15% ацетонитрил/вода, 25 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизовали с получением соединения по примеру **1**.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 1H), 6,85 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,59 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,80 (д, $J=12,0$ Гц, 1H).

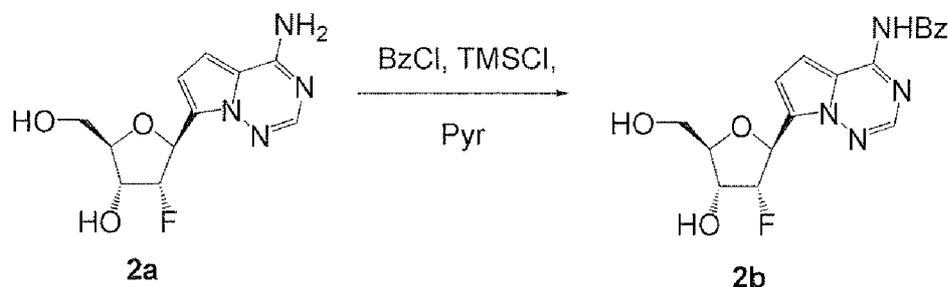
ГХ/МС: $t_{\text{R}}=0,29$ мин, MS $m/z=292,16$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с

0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,2 мин 100% ACN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% ACN, 2,4 мин-2,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=0,377$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110А, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.; ВЭЖХ: $t_R=6,643$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Luna 5 мкм C18(2) 110А, 250×4,6 мм; растворители: ацетонитрил, вода; градиент: 5-15% ACN в течение 10 мин при 2 мл/мин



Промежуточное соединение 2b - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

В продуктую N_2 колбу добавляли промежуточное соединение **2a**, (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (полученный в соответствии с WO2012037038A1, 1,20 г, 4,01 ммоль) (сушили путем совместного упаривания с пиридином 3 раза), затем растворяли в пиridине (18 мл). При температуре $0^\circ C$ одной порцией добавляли хлортриметилсилан (1,54 мл, 13,13 ммоль), и полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли по каплям бензоил хлорид (675 мкл, 5,82 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Для расходования оставшегося исходного вещества добавляли дополнительное количество бензоил хлорида (100 мкл). Наблюдалась смесь моно- и бис-Bz защищенных продуктов. Реакционную смесь гасили H_2O (5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем одной порцией добавляли концентрированный $NH_4OH_{(водн.)}$ (8 мл) и оставляли

перемешиваться в течение 15 мин, в это время бис-Вз продукт преобразовывался в желаемый продукт. Растворители удаляли при пониженном давлении, и затем остаток упаривали вместе с CH_3OH . Промежуточное соединение **2b** выделяли после очистки выделяли после очистки с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 50%-100% EtOAc в гексане.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26-7,91 (м, 2H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,61 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,56-7,36 (м, 2H), 7,37-7,24 (м, 1H), 7,10 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,53 (д, $J=23,4$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,16-4,91 (м, 1H), 4,86 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,21-4,04 (м, 1H), 3,82 (дд, $J=8,0, 3,9$ Гц, 1H), 3,71 (ддд, $J=12,3, 5,6, 2,6$ Гц, 1H), 3,52 (ддд, $J=12,2, 5,7, 4,5$ Гц, 1H).

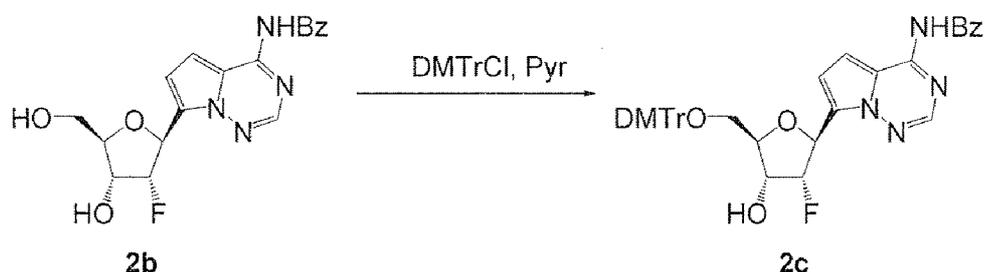
^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -196,33 (дт, $J=55,1, 22,5$ Гц).

ГХ/МС: $t_R=0,77$ мин, MS $m/z=373,14$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2c** - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

Промежуточное соединение **2b** (1,3 г, 3,49 ммоль) сушили

путем совместного упаривания с пиридином. Всушенное вещество затем растворяли в пиридине (15 мл) в атмосфере N_2 . При комнатной температуре одной порцией добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (1,71 г, 5,0 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Добавляли этанол (2 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 0%-100% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения **2c**.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,28-8,02 (м, 2H), 7,61 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,36 (ддт, $J=6,0, 4,7, 2,0$ Гц, 2H), 7,31-7,04 (м, 7H), 6,90-6,73 (м, 4H), 5,62 (д, $J=24,4$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,27-5,01 (м, 1H), 4,32-4,13 (м, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,69 (с, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,12 (дд, $J=10,4, 5,2$ Гц, 1H).

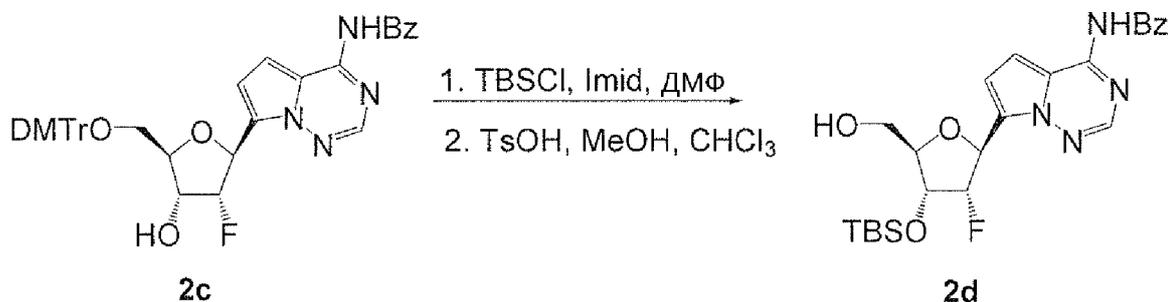
^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$) δ -195,58 (дт, $J=52,1, 24,7$ Гц).

ГХ/МС: $t_R=1,37$ мин, MS $m/z=675,29$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2d** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-фтор-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

В раствор промежуточного соединения **2c** (1,47 г, 2,18 ммоль) в ДМФ (8 мл), приготовленного в атмосфере N_2 , добавляли имидазол

(251 мг, 3,70 ммоль), затем *трет*-бутилхлордиметилсилан (492 мг, 3,27 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор разбавляли H₂O (5 мл), и затем растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Слои разделяли, и затем органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором. Органические продукты сушили над Na₂SO₄, который удаляли путем фильтрования, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество использовали на следующей стадии как таковое.

Сырое вещество растворяли в CHCl₃ (15 мл) и охлаждали до температуры 0°C. К смеси добавляли по каплям гидрат *p*-толуолсульфоновую кислоту (414 мг, 2,18 ммоль), растворенную в CH₃OH (6 мл), и оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃(водн.). Органические продукты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 0%-50% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения **2d**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21-7,98 (м, 2H), 7,51 (дт, *J*=39,9, 7,5 Гц, 3H), 7,12-6,86 (м, 2H), 5,48 (д, *J*=21,9 Гц, 1H), 5,07 (дт, *J*=54,6, 3,8 Гц, 1H), 4,86 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,28 (ддд, *J*=17,8, 7,1, 4,4 Гц, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 3,63 (ддд, *J*=12,1, 5,2, 3,0 Гц, 1H), 3,43 (ддд, *J*=12,1, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 0,80 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

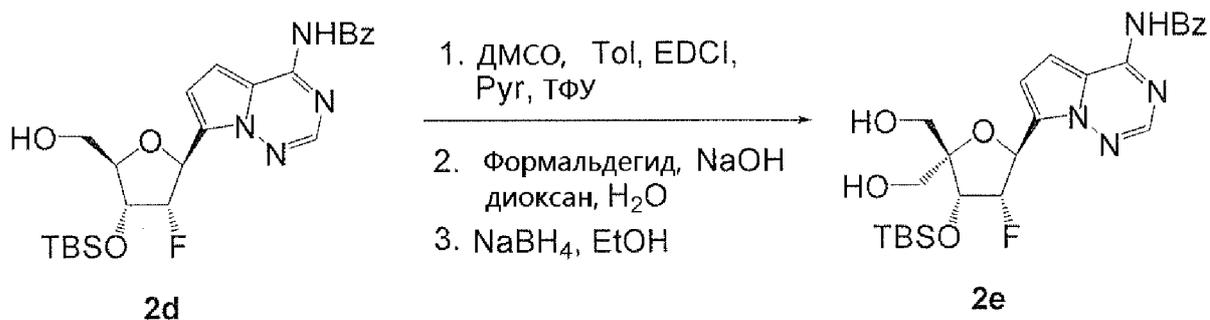
¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ-198,05 (дт, *J*=54,2, 19,8 Гц).

ГХ/МС: *t*_R=1,35 мин, MS *m/z*=487,24 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2e** - N-(7-((2S,3S,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-фтор-5,5-бис(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

К раствору промежуточного соединения **2d** (856 мг, 1,75 ммоль) в толуоле (4 мл) и ДМСО (6 мл), приготовленному в атмосфере N_2 , добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDCI) (504 мг, 2,63 ммоль). К этой смеси добавляли пиридин (150 мкл) и ТФУ (70 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество EDCI (100 мг) и пиридин (100 мкл), и смесь перемешивали еще 45 мин. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл). Органические продукты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого альдегида, который использовали как таковой на следующей стадии.

Сырой альдегид растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли 37% формальдегид_(водн.) (925 мкл), затем 2н NaOH _(водн.) (925 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь гасили AcOH , разбавляли EtOAc и промывали H_2O . Органические продукты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого альдольного продукта, который использовали как таковой на следующей стадии.

В атмосфере N_2 сырой альдольный продукт растворяли в EtOH (9 мл) и охлаждали до температуры 0°C . Одной порцией добавляли NaBH_4 (80 мг, 2,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили AcOH , разбавляли CH_2Cl_2 и промывали раствором 1:1 воды и насыщ. NaHCO_3 _(водн.). Органическую

фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюирования от 0% до 100% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения **2e**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,20-7,99 (м, 2H), 7,51 (дт, $J=39,5, 7,5$ Гц, 3H), 7,15-6,93 (м, 2H), 5,50 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 5,24 (дт, $J=54,2, 5,4$ Гц, 1H), 4,78 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J=10,7, 4,8$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=6,7, 4,9$ Гц, 1H), 3,62 (дд, $J=11,9, 4,9$ Гц, 1H), 3,55-3,35 (м, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), -0,09 (с, 3H).

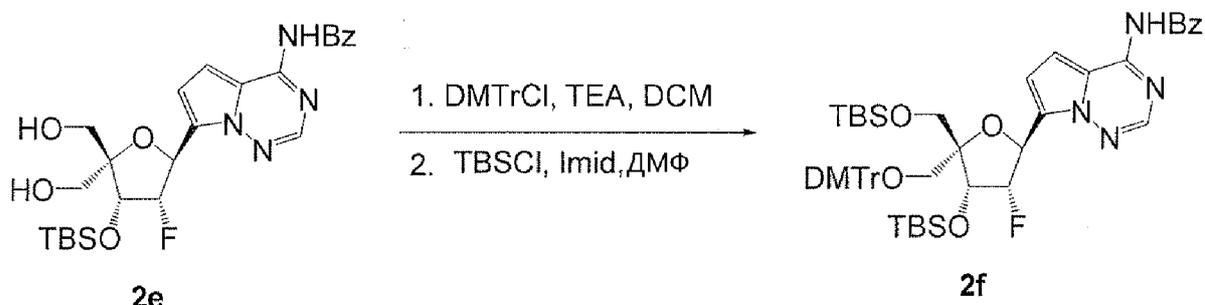
^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -200,37 (д, $J=51,1$ Гц).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,25$ мин, MS $m/z=517,21$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2f** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

Промежуточное соединение **2e** (370 мг, 0,717 ммоль) в атмосфере N_2 растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и TEA (200 мкл) и затем охлаждали до температуры 0°C . Одной порцией добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (0,364 г, 1,07 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Добавляли CH_3OH

фтор-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

Промежуточное соединение **2f** растворяли в CHCl_3 (5 мл) и охлаждали до температуры 0°C . К смеси добавляли по каплям гидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (90 мг, 0,474 ммоль), растворенный в CH_3OH (4 мл), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (водн.). Органические продукты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 0%-40% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения **2g**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09-7,88 (м, 2H), 7,48 (дт, $J=35,4, 7,4$ Гц, 3H), 7,30 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,69 (дд, $J=18,8, 4,2$ Гц, 1H), 5,05 (дт, $J=54,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=14,9, 5,1$ Гц, 1H), 3,91-3,64 (м, 3H), 0,92-0,70 (м, 18H), 0,13-0,04 (м, 6H), 0,01 (м, 6H).

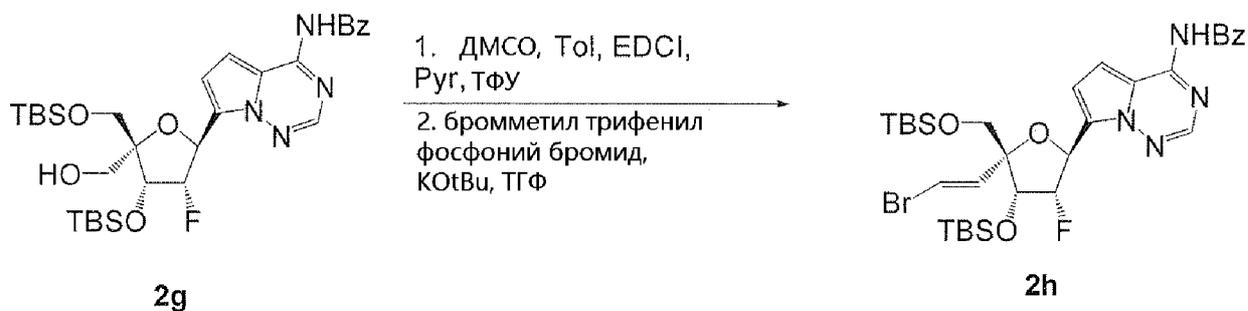
^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -196 (м).

ГХ/МС: $t_R=2,61$ мин, MS $m/z=631,43$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2h** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-(E)-2-бромвинил)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-

ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

К раствору промежуточного соединения **2g** (228 мг, 0,361 ммоль) в толуоле (0,75 мл) и ДМСО (0,15 мл) в атмосфере N₂ добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) (208 мг, 1,08 ммоль). К этой смеси добавляли пиридин (30 мкл) и ТФУ (15 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O, затем насыщенным соевым раствором. Органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого альдегида. Этот продукт использовали как таковой без дополнительной очистки.

К суспензии бромида бромметилтрифенилфосфония (314 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (4 мл) при температуре -40°C добавляли KOtBu (1,0М в ТГФ, 1,08 мл, 1,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N₂. Сырой альдегид растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли по каплям. Реакционную смесь убирали с холодной бани и давали нагреться до температуры 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь опять охлаждали до температуры -40°C, и реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl_(водн.). Слои разделяли, и органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием элюента из 0%-50% EtOAc в гексане с получением промежуточного соединения **2h**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08-7,85 (м, 2H), 7,62-7,36 (м, 2H), 7,34-7,01 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,60-6,45 (м, 1H), 6,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J=25,1 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=56,3, 4,9 Гц, 1H), 4,69-4,46 (м, 1H), 3,97 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J=11,4 Гц, 1H), 0,84 (д, J=3,9 Гц, 18H), 0,13-0,10 (м, 12H).

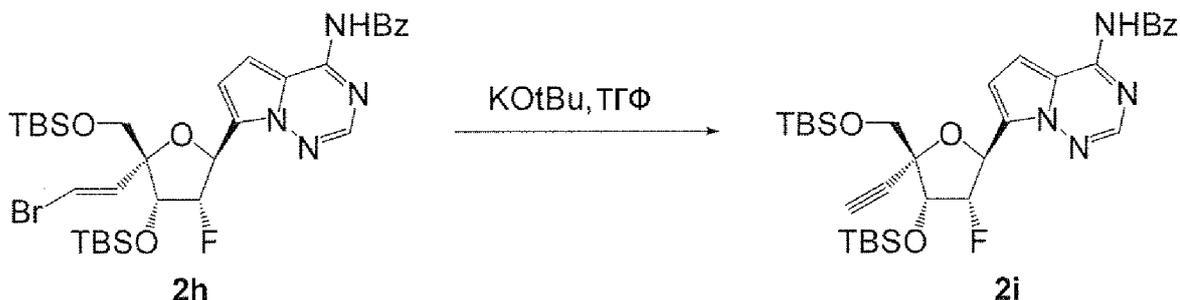
¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -190,60 (м).

ГХ/МС: t_R=2,10 мин, MS m/z=705,54/707,29 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с

0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2i** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-этинил-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид.

Промежуточное соединение **2h** (204 мг, 0,289 ммоль) в атмосфере N₂ растворяли в ТГФ (8 мл) и охлаждали до температуры -40°C. Медленно добавляли KOtBu (1,0М в ТГФ, 1,08 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин и гасили насыщ. NH₄Cl_(водн.). Раствор разбавляли EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором. Органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 0%-50% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения **2i**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12-7,88 (м, 2H), 7,51 (дт, J=36,5, 7,5 Гц, 2H), 7,32 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,79 (д, J=22,1 Гц, 1H), 5,02 (ддд, J=55,3, 5,1, 3,2 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=18,1, 5,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,83-3,62 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 0,90 (дд, J=25,3, 1,6 Гц, 18H), 0,20-0,08 (м, 12H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ-193,10 (шир. с).

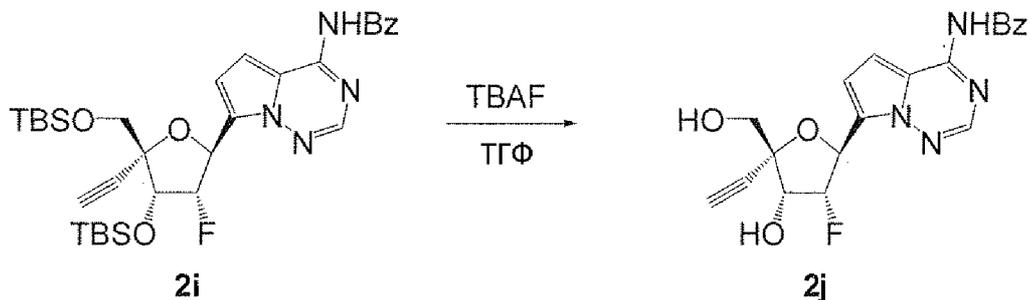
ГХ/МС: t_R=1,88 мин, MS m/z=625,24 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с

0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **2j** - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-5-этинил-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пирроло[1.2-f][1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

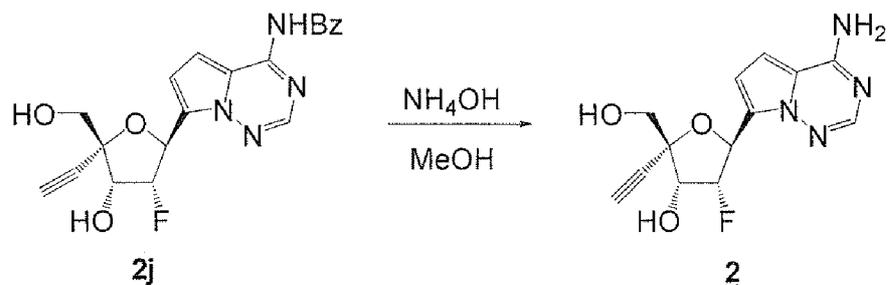
В раствор промежуточного соединения **2i** (152 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ добавляли TBAF (1,0M в ТГФ, 700 мкл, 0,700 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 40%-100% EtOAc в гексане, с получением промежуточного соединения **2j**.

ГХ/МС: $t_R=0,88$ мин, MS $m/z=397,16$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Пример

2-(2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-

f] [1.2.4] триазин-7-ил) -2-этинил-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ол.

В раствор промежуточного соединения **2j** (71 мг, 0,179 ммоль) в CH_3OH (2 мл) добавляли конц. $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{водн.})}$ (0,7 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент элюентов 0%-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 , затем с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент элюентов 0%-20% ACN в H_2O , с получением соединения по примеру **2**.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 1H), 6,90-6,70 (м, 2H), 5,62 (дд, $J=25,5, 2,6$ Гц, 1H), 5,18 (ддд, $J=56,0, 5,4, 2,7$ Гц, 1H), 4,57 (дд, $J=20,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,93-3,59 (м, 2H), 3,02 (д, $J=0,7$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -193,76 (ддд, $J=56,0, 25,5, 20,4$ Гц).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=0,45$ мин, MS $m/z=293,13$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN , 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN , 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN , 1,85 мин-2 мин 2% ACN .

ВЭЖХ: $t_{\text{R}}=3,112$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100.

Column: Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм, 100Å, 4,6×100 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ

Градиент: 0 мин-8,0 мин 2-98% ACN при 1,5 мл/мин.



Промежуточное соединение **3a** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-

фтор-5-formylтетрагидрофуран-2-ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

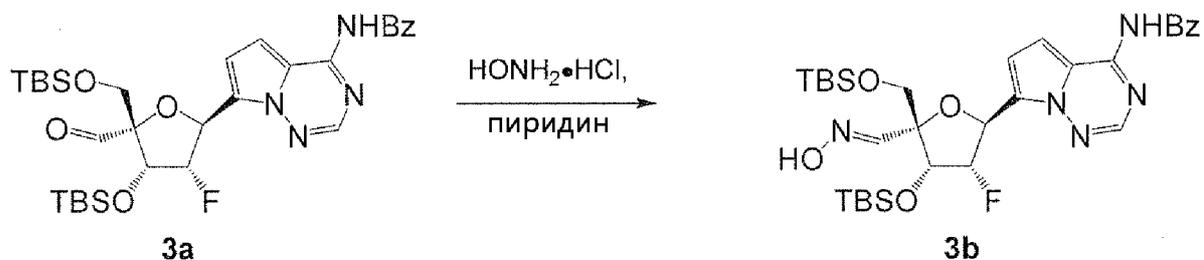
В раствор промежуточного соединения **2g** (1,13 г, 1,79 ммоль) в ДМСО (1 мл) и толуоле (10 мл), приготовленному в атмосфере N₂, добавляли EDCI·HCl (1,02 г, 5,36 ммоль) и пиридин (149 мкл, 1,92 ммоль). Добавляли по каплям ТФУ (74 мкл, 0,97 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь проверяли с помощью ГХ/МС. Наблюдался один пик со временем удерживания аналогичным исходным веществам, но с M+1 пиком, равным ожидаемому для продукта. Добавляли еще 50 мкл пиридина, и реакционную смесь перемешивали дополнительно 15 мин. Никаких изменений по данным ГХ/МС. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили смесью 1:1 насыщ. NaHCO₃(водн.) и H₂O. Смесь распределяли между EtOAc и еще H₂O. Органический слой отделяли и промывали H₂O, насыщенным соевым раствором и затем сушили над Na₂SO₄. Осушитель удаляли путем вакуумного фильтрования, и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали CH₂Cl₂, концентрировали, и полученное вещество помещали в высокий вакуум на 1 ч. Продукт, промежуточное соединение **3a**, использовали как таковой на следующей стадии.

ГХ/МС: t_R=1,90 мин, MS m/z=629,46 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **3b** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-фтор-5-(E)-(гидроксиимино)метил)тетрагидрофуран-2-

ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

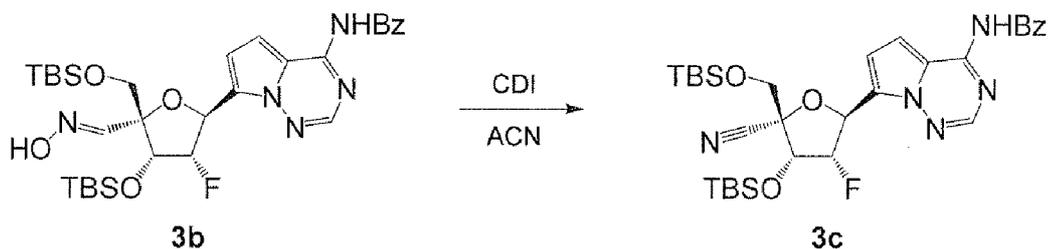
В раствор промежуточного соединения **3a** (сырой продукт с предыдущей стадии, предположительно 1,79 ммоль) в пиридине (11 мл), приготовленного в атмосфере N₂, одной порцией при комнатной температуре добавляли HONH₂·HCl. Реакционную смесь 5 минут спустя контролировали с помощью ГХ/МС; исходное вещество было израсходовано. Реакционную смесь опять проверяли 25 минут спустя. Никаких изменений по сравнению с первоначальным моментом не было. Реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали, помещали в CH₂Cl₂, опять концентрировали, и остаток помещали в высокий вакуум. Продукт, промежуточное соединение **3b**, использовали как таковой на следующей стадии.

ГХ/МС: t_R=1,83 мин, MS m/z=644,55 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **3c** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-циано-3-фтортетрагидрофуран-2-ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

В раствор промежуточного соединения **3b** (сырой продукт с предыдущей стадии, предположительно 1,79 ммоль) в ACN (16 мл)

одной порцией добавляли CDI (436 мг, 2,69 ммоль). Реакцию проводили в атмосфере N_2 . Через 20 минут реакционную смесь контролировали с помощью ГХ/МС. Пики с массой исходного материала и продукт были едва разделены по времени. Реакционную смесь проверяли 1,5 ч спустя. УФ-пик, соответствующий исходному материалу, почти пропал, а интенсивность массового пика была уменьшена. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и гасили смесью 1:1 насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) и H_2O . Слои разделяли, водный слой опять экстрагировали CH_2Cl_2 , и объединенные органический слой экстрагировали смесью 1:1 насыщенного солевого раствора и H_2O , сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и промежуточное соединение **3c** выделяли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием следующего градиента элюентов: 0% EtOAc в гексане, повышая к 20% EtOAc в гексане, пауза при 20% EtOAc в гексане, и затем повышая к 40% EtOAc в гексане.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,31 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,15 (д, 4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,82 (д, $J=24$ Гц, 1H), 5,51 (ддд, $J=52, 4,8, 2,8$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=18,4, 4,4$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=53,2, 11,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), 0,17 (с, 3H), 0,16 (с, 3H), 0,05 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

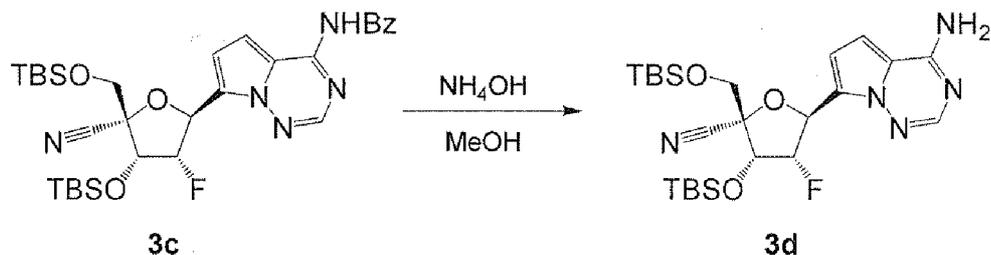
^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$) δ -194,658 (дт, $J=53, 21,4$ Гц).

ГХ/МС: $t_R=1,84$ мин, MS $m/z=626,60$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **3d** - (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-(4-аминопирроло[1.2-*f*][1.2.4]триазин-7-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-фтортетрагидрофуран-2-карбонитрил.

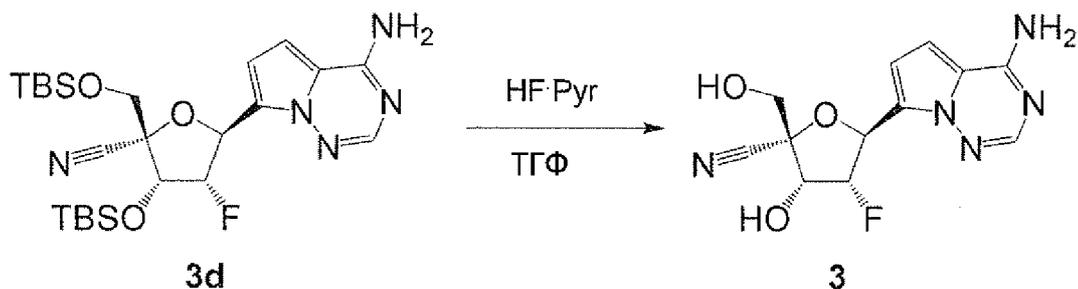
В раствор промежуточного соединения **3c** (770 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (11,2 мл), охлажденного на бане с ледяной водой, добавляли концентрированный NH₄OH_(водн.) (3,74 мл). Охлаждающую баню удаляли, и образовавшийся гетерогенный раствор перемешивали в течение ночи. На следующий день реакция завершалась не полностью, как определялось данными ГХ/МС. Добавляли дополнительное количество концентрированного NH₄OH_(водн.) (4 мл) и 2-МеТГФ (12 мл). Реакционная смесь становилась гомогенной, но через 20 минут не наблюдалось дальнейшего прогресса реакции. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в ТГФ (15 мл). К этой смеси добавляли концентрированный NH₄OH_(водн.) (5 мл) и достаточное количество MeOH (1,9 мл), чтобы сделать раствор гомогенным и монофазным. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакция почти завершалась (оставалось примерно 5% исходного вещества). Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и H₂O. Слои разделяли, и водный слой разбавляли насыщенным раствором NaHCO_{3(водн.)} и экстрагировали CH₂Cl₂. Водный слой нейтрализовали с помощью 2*N* HCl и затем экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, который удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали, и промежуточное соединение **3d** выделяли из остатка с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием следующего градиента элюентов: 0% EtOAc в гексане, повышая к 50% EtOAc в гексане, пауза при 50% EtOAc в гексане, и затем повышая к 100% EtOAc в гексане.

ГХ/МС: $t_R=1,59$ мин, MS $m/z=522,47$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСН, 1,4 мин-1,8 мин 100% АСН, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% АСН, 1,85 мин-2 мин 2% АСН.



Пример 3 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

В раствор промежуточного соединения **3d** (100 мг, 0,191 ммоль) в ТГФ (2 мл) в полипропиленовой пробирке в атмосфере N_2 при температуре 0°C добавляли 70% HF·пиридин в пиридине (60 мкл, 0,478 ммоль). Через 20 минут проверяли реакцию; реакция не протекала, поэтому добавляли дополнительное количество 70% HF·пиридина в пиридине (150 мкл), и охлаждающую баню удаляли. Через 1 час и 50 минут добавляли дополнительное количество 70% HF·пиридина в пиридине (150 мкл). Спустя еще 2 часа добавляли дополнительное количество 70% HF·пиридина в пиридине (300 мкл). Спустя еще 2 часа и 15 минут добавляли дополнительное количество 70% HF·пиридина в пиридине (1 мл). Реакционная смесь становилась прозрачной и гомогенной при последнем добавлении 70% HF·пиридина в пиридине. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакция завершалась на следующий день. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили H_2O и небольшим количеством насыщенного раствора $NaHCO_3$ (водн.). Смесь концентрировали, и остаток помещали в ДМСО. Оставшееся нерастворимое вещество удаляли путем фильтрования, и

фильтрат частично очищали с помощью ВЭЖХ. Выделенное вещество растворяли в ДМФ и очищали с помощью ВЭЖХ. Соединение по примеру **3** выделяли с 0,5% в виде соли с ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМФ- d_7) δ 7,92 (с, 1H), 6,99 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=6$ Гц, 1H), 5,92 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,83 (дд, $J=25,2, 2$ Гц, 1H), 5,40 (ддд, $J=54,8, 4,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,75 (дт, $J=22, 5,2$ Гц, 1H), 4,02 (дд, $J=12, 6,4$ Гц, 1H), 3,87 (дд, $J=12, 6,4$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМФ- d_7) δ -74,92 (с), -193,726 (дт, $J=54,5, 23,3$ Гц).

ГХ/МС: $t_R=0,56$ мин, MS $m/z=294,10$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

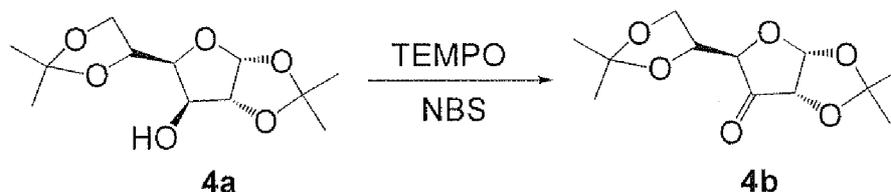
Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,8 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.

ВЭЖХ: $t_R=3,220$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм, 100Å, 4,6×100 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ

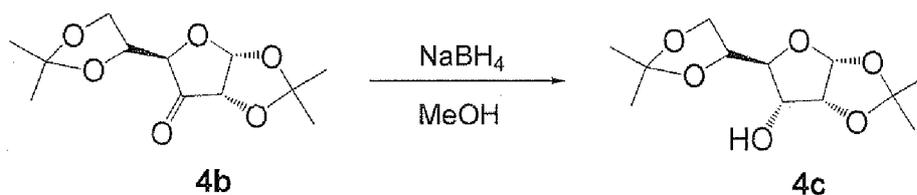
Градиент: 0 мин-8,0 мин 2-98% ACN при 1,5 мл/мин.



Промежуточное соединение **4b**- (3aR, 5R, 6aS) -5- ((R) -2, 2-диметил-1, 3-диоксолан-4-ил) -2, 2-диметилдигидрофуоро [3, 2-d] [1, 3]диоксол-6 (3aH) -он.

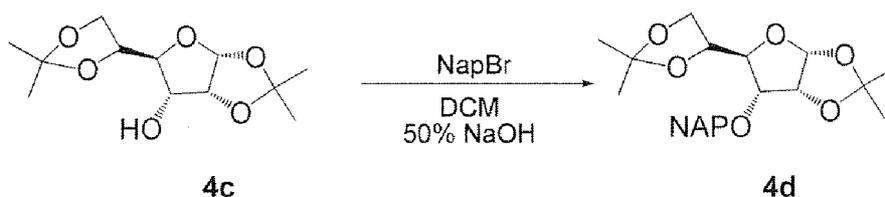
В 10 л-овую 4-хгорлую круглодонную колбу помещали раствор промежуточного соединения **4a**, (3aR, 5S, 6S, 6aR) -5- ((R) -2, 2-диметил-1, 3-диоксолан-4-ил) -2, 2-диметилтетрагидрофуоро [3, 2-d] [1, 3]диоксол-6-ола, (500 г, 1,90 моль) в смеси

дихлорметан/вода (2,7 л/2,3 л) при комнатной температуре. К нему добавляли карбонат натрия (290 г, 3,42 моль). Затем добавляли карбонат калия (451 г, 3,24 моль). Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидиноокси (ТЕМРО, 15,2 г, 96,31 ммоль). К смеси добавляли бромид тетрабутиламмония (31 г, 95,20 ммоль). К ней порциями при температуре 35°C добавляли *N*-бромсукцинимид (514 г, 2,86 моль). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 2×1 л дихлорметана, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×1,5 л воды. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это давало (сырое) промежуточное соединение **4b**.



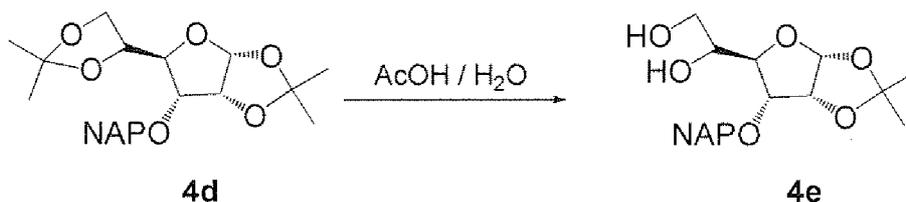
Промежуточное соединение **4c** - (3aR,5S,6R,6aR)-5-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,2-d][1,3]диоксол-6-ол.

В 2 л-овую 4-хгорлую круглодонную колбу помещали раствор промежуточного соединения **4b** (370 г, 1,29 моль) в метаноле (1300 мл). К нему порциями при комнатной температуре добавляли боргидрид натрия (26,4 г, 706,38 ммоль). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Реакцию затем гасили путем добавления 1000 мл 5%-ного водного раствора хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали 3×500 мл дихлорметана, и органические слои объединяли. Полученный раствор промывали 2×300 мл воды. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали перекристаллизацией из петролейного эфира. Это дает промежуточное соединение **4c**.



Промежуточное соединение 4d.

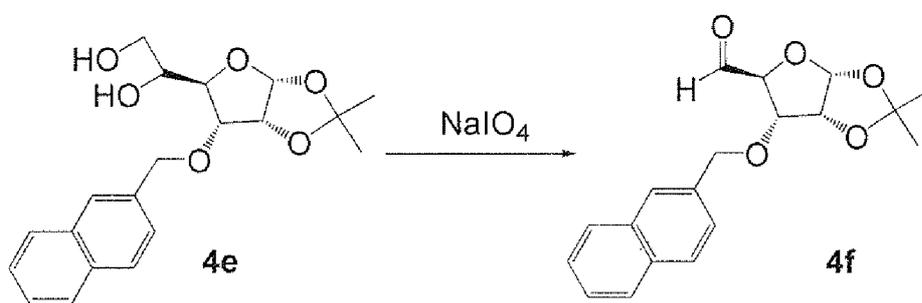
В 5000 мл-овую 4-хгорлую круглодонную колбу помещали раствор промежуточного соединения **4c** (350 г, 1,34 моль) в дихлорметане (700 мл). К нему добавляли бромид тетрабутиламмония (476,8 г, 1,48 моль). К смеси добавляли 50% гидроксид натрия/вода (700 г). К ней несколькими партиями добавляли 2-(бромметил) нафталин (340 г, 1,54 моль). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили путем добавления 1800 мл смеси дихлорметан/вода (1:1). Полученный раствор экстрагировали 2×1 л дихлорметана, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×1000 мл воды. Остаток растворяли в смеси 1000/1000 мл петролейный эфир/вода. Сырой продукт очищали перекристаллизацией из петролейного эфира. Это давало промежуточное соединение **4d**.



Промежуточное соединение **4e** - (R)-1-((3aR,5R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(нафталин-2-илметокси) тетрагидрофурано[3,2-d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1,2-диол.

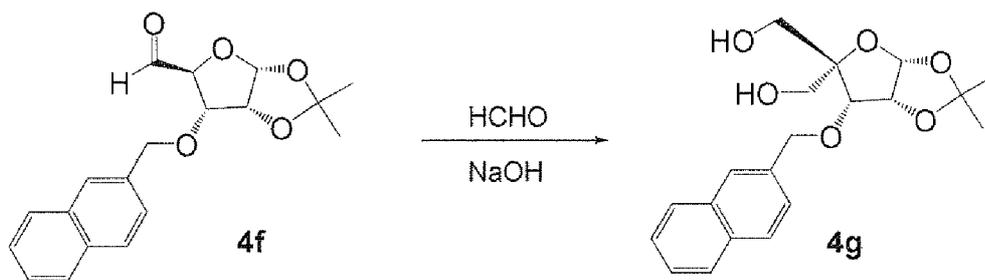
В 5 л-овую 4-хгорлую круглодонную колбу помещали промежуточное соединение **4d** (500 г, 1,25 моль). К нему добавляли уксусную кислоту (1,8 л). К смеси добавляли воду (600 мл). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании

в течение ночи при комнатной температуре. Твердые продукты отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 3×1 л петролейного эфира, и водные слои объединяли. Полученный раствор разбавляли 2 л этилацетата. Полученную смесь промывали 2×2 л хлорида натрия_(водн.). Значение pH раствора устанавливали равным 8 с помощью карбоната натрия (50%). Полученный раствор экстрагировали 2×1 л этилацетата, и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Это давало промежуточное соединение **4e**.



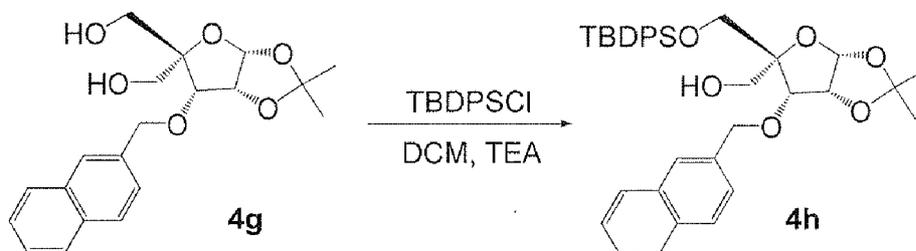
Промежуточное соединение **4f** - (3aR,5S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(нафталин-2-илметокси)тетрагидрофурано[3,2-d][1,3]диоксол-5-карбальдегид.

В 10 л-овую 4-хлорную круглодонную колбу при комнатной температуре помещали раствор промежуточного соединения **4e** (300 г, 833,33 ммоль) в 1,4-диоксане (2100 мл). Его обрабатывали путем добавления раствора периодата натрия (250 г) в воде (4000 мл) при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Твердые продукты отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 3×1000 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 2×1000 мл раствора хлорида натрия_(водн.). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это давало промежуточное соединение **4f**.



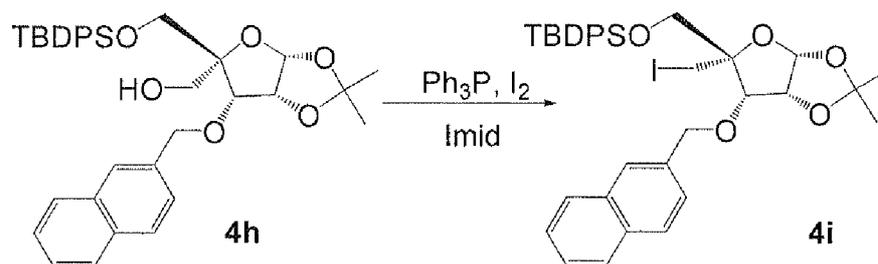
Промежуточное соединение **4g** - ((3aR,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(нафталин-2-илметокси) тетрагидрофуран [3,2-d] [1,3] диоксол-5,5-дил) диметанол.

В 10 л-овую 4-хгорлую круглодонную колбу помещали раствор промежуточного соединения **4f** (250 г, 761,36 ммоль) в смеси вода/тетрагидрофуран (1250/1250 мл) при комнатной температуре. К нему по каплям при перемешивании при температуре 0–15°C добавляли 2н гидроксид натрия_(водн.) (1500 мл). К смеси добавляли формальдегид (620 мл). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 2×2000 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 2×2000 мл раствора хлорида натрия_(водн.). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем с петролейным эфиром:этилацетатом (2/1). Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетат:этанол при соотношении 1г/(1 мл:1 мл). Это давало промежуточное соединение **4g**.



Промежуточное соединение **4h** - ((3aR,5R,6S,6aR)-5-((трет-бутилдифенилсилилокси) метил)-2,2-диметил-6-(нафталин-2-илметокси) тетрагидрофуран [3,2-d] [1,3] диоксол-5-ил) метанол.

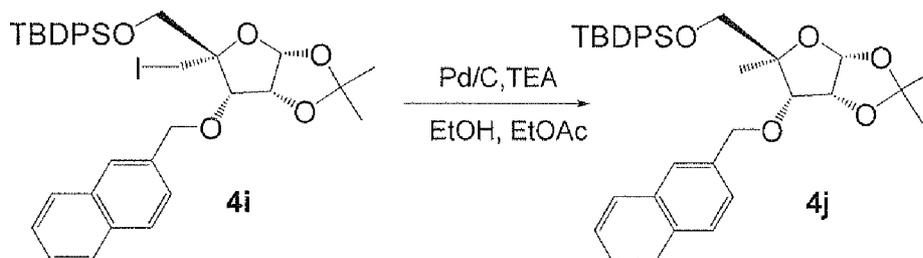
В 5 л-овую 4-хгорлую круглодонную колбу, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор промежуточного соединения **4g** (125 г, 346,84 ммоль) в дихлорметане (2500 мл) при комнатной температуре. К смеси при комнатной температуре добавляли триэтиламин (157,5 мл). К нему по каплям при перемешивании при температуре 0-10°C добавляли *трет*-бутилдифенилсилил хлорид (157,5 мл). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию затем гасили путем добавления 37,5 мл метанола. Полученную смесь промывали 2×500 мл 5% хлорида водорода (водн.) и 2×500 мл раствора бикарбоната натрия (водн.). Полученную смесь промывали 2×500 мл 1н гидроксида натрия (водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали перекристаллизацией из смеси дихлорметан/гексан. Это давало промежуточное соединение **4h**.



Промежуточное соединение **4i** - *трет*-бутил(((3*aR*, 5*R*, 6*S*, 6*aR*)-5-(*йодметил*)-2,2-диметил-6-(нафталин-2-илметокси)тетрагидрофуоро[3,2-*d*][1,3]диоксол-5-ил)метокси)дифенилсилан.

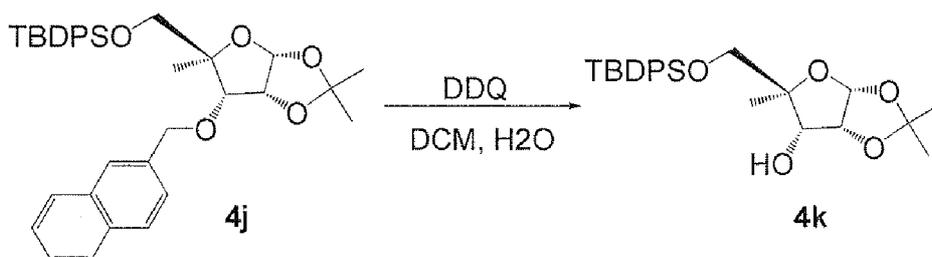
В 1000 мл-овую 3-хгорлую круглодонную колбу, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор промежуточного соединения **4h** (20 г, 31,73 ммоль) в толуоле (320 мл), трифенилфосфин (35 г, 132,11 ммоль), имидазол (8,96 г, 132,26 ммоль). Затем несколькими партиями при температуре 60°C добавляли йод (16,95 г, 66,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры на бане вода/лед. Полученный раствор разбавляли 1000 мл

этилацетата. Полученную смесь промывали 2×300 мл тиосульфата натрия_(водн.). Полученную смесь промывали 1×300 мл раствора хлорида натрия_(водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это давало промежуточное соединение **4i**.



Промежуточное соединение **4j** - трет-бутилдифенил ((3aR, 5R, 6S, 6aR)-2,2,5-триметил-6-(нафталин-2-илметокси) тетрагидрофурано[3,2-d][1,3]диоксол-5-ил) метокси) силан.

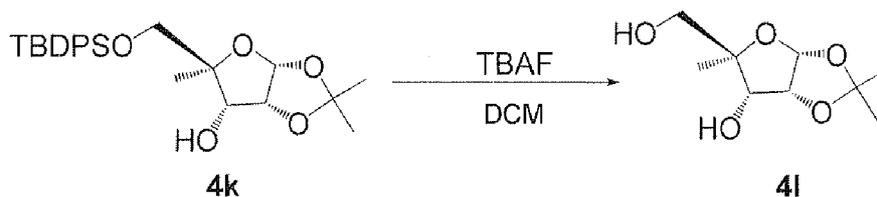
В 2000 мл-овую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор промежуточного соединения **4i** (66 г, 88,47 ммоль) в смеси этанол/этилацетат (600/600 мл), триэтиламин (20,7 г, 202,52 ммоль), палладий на угле (10% масс, 24,8 г, 23,30 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при температуре 40°C. Твердые продукты отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли 1500 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 1×500 мл раствора хлорида натрия_(водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это давало промежуточное соединение **4j**.



Промежуточное соединение **4k** - (3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-((трет-

бутилдифенилсилилокси) метил) -2,2,5-триметилтетрагидрофуоро [3,2-d] [1,3] диоксол-6-ол.

В 500 мл-овую круглодонную колбу помещали раствор промежуточного соединения **4j** (1,0 г, 1,63 ммоль) в дихлорметане (15 мл), воду (1,25 мл) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (ДДQ, 780 мг, 3,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл дихлорметана. Полученную смесь промывали 1×30 мл воды и 2×30 мл раствора бикарбоната натрия_(водн.). Полученную смесь промывали 1×30 мл раствора хлорида натрия_(водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20~1:10). Это давало промежуточное соединение **4k**.

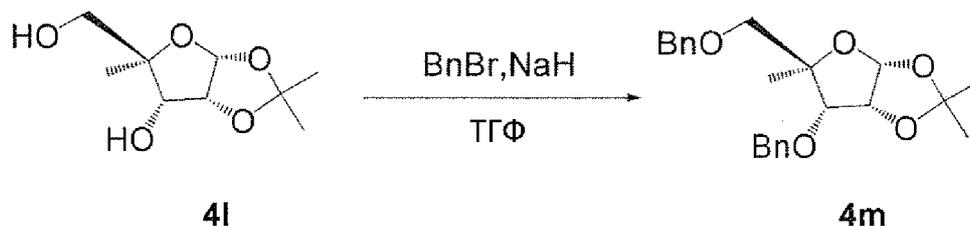


Промежуточное соединение **4l** - (3aR,5R,6S,6aR)-5-(гидроксиметил)-2,2,5-триметилтетрагидрофуоро [3,2-d] [1,3] диоксол-6-ол.

В 50 мл-овую круглодонную колбу помещали раствор промежуточного соединения **4k** (520 мг, 1,12 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл), фторид тетрабутиламмония (369 мг, 1,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью смеси дихлорметан/метанол (100:1). Это давало промежуточное соединение **4l**.

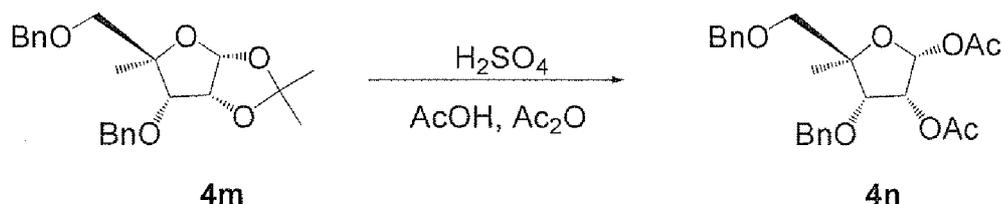
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 5,64 (д, *J*=3,9Гц, 1H), 4,96 (д, *J*=6,6Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,11-3,18 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,27 (с, 3H),

1,16 (с, 1H).



Промежуточное соединение **4m** - (3aR, 5R, 6S, 6aR) -6-(бензилокси) -5-(бензилоксиметил) -2,2,5-триметилтетрагидрофурано[3,2-d][1,3]диоксол.

В 50 мл-овую 3-хгорлую круглодонную колбу, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор промежуточного соединения **4l** (180 мг, 0,84 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Затем при температуре 0°C добавляли порциями гидрид натрия (60% масс, 140 мг, 3,50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при температуре 0°C. Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. К этому раствору по каплям при перемешивании при температуре 0°C добавляли бензил бромид (452 мг, 2,62 ммоль). Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили путем добавления 30 мл хлорида аммония_(водн.). Полученный раствор экстрагировали 50 мл дихлорметана, и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью смеси этилацетат/петролейный эфир (1:30-1:20). Это давало промежуточное соединение **4m**.

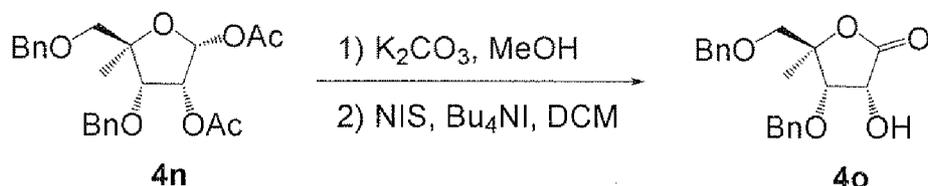


Промежуточное соединение **4n** - (2R, 3R, 4S, 5R) -4-(бензилокси) -5-(бензилоксиметил) -5-метилтетрагидрофуран-2,3-диил диацетат.

В 1000 мл-овую круглодонную колбу помещали промежуточное соединение **4m** (также полученное в соответствии с *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, *57*, 1433-1438, 45 г, 111,19 ммоль), уксусную кислоту (270 мл), уксусный ангидрид (90 мл), серную кислоту (45 d). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию затем гасили путем добавления 1000 мл смеси вода/лед. Полученный раствор разбавляли 3000 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 2×1000 мл воды и 4×1000 мл раствора бикарбоната натрия_(водн.). Полученную смесь промывали 2×1000 мл раствора хлорида натрия_(водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью смеси этилацетат/петролейный эфир (1:30-1:20). Это давало промежуточное соединение **4n**.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,28-7,38 (м, 10H), 6,13 (с, 1H), 5,37 (д, J=4,8Гц, 1H), 4,44-4,68 (м, 4H), 4,33 (д, J=5,1Гц, 1H), 3,33-3,45 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

MS m/z=451 [M+Na]



Промежуточное соединение **4o** - (3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-гидрокси-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он.

Промежуточное соединение **4n** (1,3 г, 3 ммоль) растворяли в безводном MeOH (15 мл). Добавляли порошок карбоната калия (456 мг, 3,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил и перемешивали в течение 5 минут. Нерастворимые вещества отфильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество растворяли в безводном DCM (20 мл). Добавляли тетрабутиламмоний йодид (1,66 г, 4,5 ммоль) и N-йод-сукцинимид

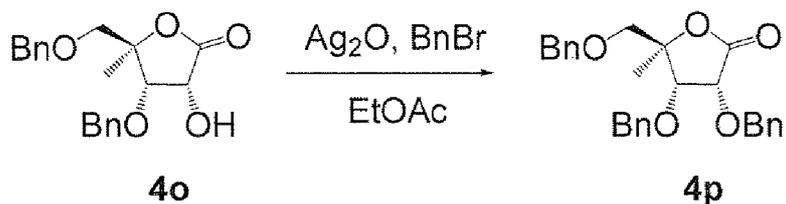
(NIS, 1,69 г, 2,5 ммоль). В течение 16 ч реакционную смесь перемешивали в темноте. Добавляли еще NIS (0,85 г, 1,25 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Добавляли еще NIS (0,85 г, 1,25 ммоль) и перемешивали в течение 2 дней в темноте. Разбавляли реакционную смесь EtOAc и два раза промывали водным раствором тиосульфата натрия и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке с силикагелем (0-30% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения **4o**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35-7,22 (м, 10H), 4,82 (шир., 1H), 4,75-4,66 (м, 2H), 4,55-4,44 (м, 2H), 4,13 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 3,70-3,45 (м, 2H), 1,38 (с, 3H).

ГХ/МС: $t_R=2,58$ мин, MS $m/z=342,9$ [M+1], 360,0 [M+H₂O]; ГХ/МС система: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле

5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=3,78$ мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле; 2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение **4p** - (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он.

Промежуточное соединение **4o** (955 мг, 2,79 ммоль) растворяли в EtOAc (10 мл). Добавляли бензил бромид (400 мкл, 3,35 ммоль) и оксид серебра(I) (712 мг, 3,07 ммоль). Перемешивали при

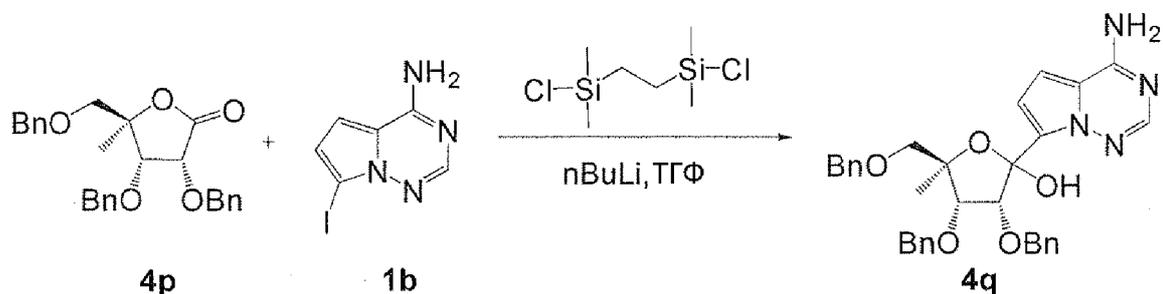
температуре 60°C в атмосфере N₂ (газ) в темноте в течение 3 ч. Добавляли еще бензил бромид (400 мкл, 3,35 ммоль) и перемешивали при температуре 60°C в атмосфере N₂ (газ) в темноте в течение 16 ч. Добавляли еще оксид серебра(I) (350 мг, 1,5 ммоль) и перемешивали при температуре 60°C в атмосфере N₂ (газ) в темноте в течение 8 ч. Охлаждали до комнатной температуры. Твердые продукты отфильтровали и промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением масла. Добавляли гексан и перемешивали в течение 2 ч с получением твердого вещества. Собирали твердое вещество и промывали гексаном. Сушили твердое вещество в высоком вакууме с получением промежуточного соединения **4p**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35-7,16 (м, 15H), 5,03 (д, J=12Гц, 1H), 4,79-4,71 (м, 2H), 4,52-4,40 (м, 4H), 4,06 (д, J=6Гц, 1H), 3,49-3,39 (м, 2H), 1,38 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=2,91 мин, MS m/z=433,1 [M+1], 450,1 [M+H₂O]; ГХ/МС система: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.

ВЭЖХ: t_R=4,54 мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле

2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.



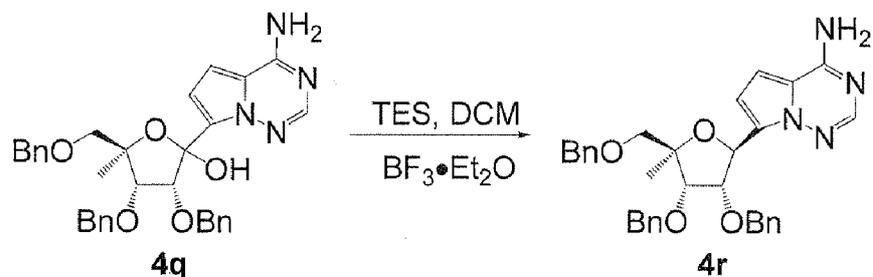
Промежуточное соединение **4q** - (3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-метилтетрагидрофуран-2-ол.

Промежуточное соединение **1b** (148 мг, 0,570 ммоль) и 1,2-бис(хлордиметилсилил)этан (123 мг, 0,570 ммоль) растворяли в

безводном ТГФ (20 мл) и перемешивали в атмосфере Ar (газ) при температуре -70°C . В реакционную смесь по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5М раствор в гексане, 684 мкл, 1,71 ммоль), поддерживая при этом температуру ниже -65°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры -40°C и выдерживали в течение 15 мин. Затем в реакционную смесь в атмосфере Ar (газ) добавляли раствор промежуточного соединения **4p** (224 мг, 0,518 ммоль) в ТГФ (10 мл), предварительно охлажденный до температуры -70°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре -40°C . Реакционную смесь затем выливали в перемешиваемую смесь EtOAc и лимонной кислоты_(водн.). Перемешивали в течение 5 мин. Объединяли органический слой и промывали насыщенным раствором NaCl_(водн.). Сушили органический слой над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **4q**.

ГХ/МС: $t_R=2,60$ мин, MS $m/z=567,3$ [M+1], 565,1 [M-1]; ГХ/МС система: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=3,22$ мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле; 2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение **4r** - 7-((2S,3S,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-метилтетрагидрофуран-2-

ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-амин.

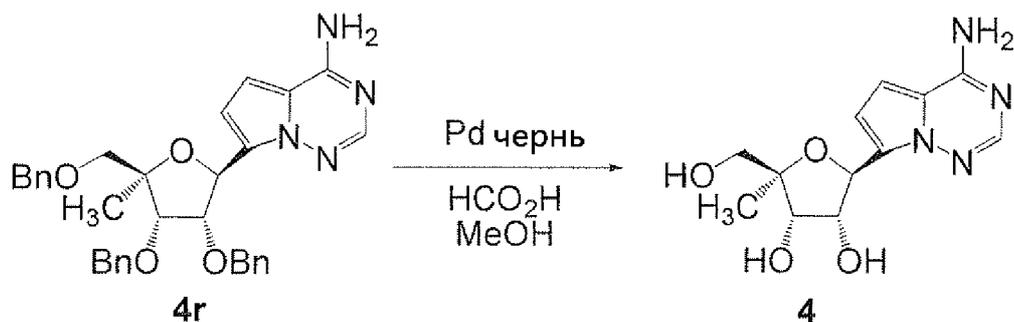
Промежуточное соединение **4q** (81 мг, 0,143 ммоль) растворяли в безводном DCM (15 мл) и перемешивали в атмосфере N₂ (газ) на ледяной бане. Одной порцией добавляли триэтилсилан (114 мкл, 0,715 ммоль). Добавляли по каплям трифторид бора-диэтил эфират (27 мкл, 0,215 ммоль). Перемешивали в течение 15 мин и затем ледяную баню отставляли. Перемешивали в течение 60 мин. Добавляли триэтиламин (100 мкл, 0,715 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃(водн.) (2×) и затем насыщенным раствором NaCl(водн.). Органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке с силикагелем (0-80% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения **4r**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,71 (с, 1H), 7,35-7,10 (м, 16H), 6,82-6,78 (м, 1H), 5,57 (д, J=4,4Гц, 1H), 4,70-4,45 (м, 6H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,55-3,40 (м, 2H), 1,42 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=2,75 мин, MS m/z=551,4 [M+1]; ГХ/МС система: Thermo LCQ Advantage

Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.

ВЭЖХ: t_R=3,57 мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле; 2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.



Пример 4 - (2R, 3S, 4R, 5S) -5-(4-аминопирроло [1.2-

f) [1.2.4] триазин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилтетрагидрофуран-3,4-диол

Промежуточное соединение **4r** (23 мг, 0,042 ммоль) растворяли в растворе муравьиная кислота/MeOH (1:9, 10 мл). Добавляли палладиевую чернь и перемешивали при температуре 60°C в течение 90 мин. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Концентрировали при пониженном давлении. Растворяли в NaHCO₃(водн.) и очищали с помощью ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением соединения по примеру **4**.

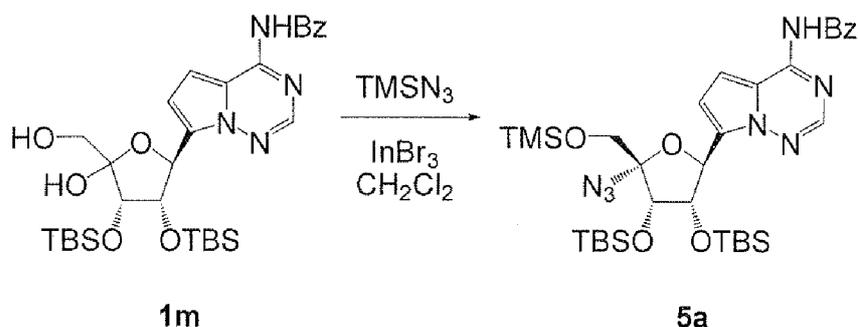
Система препаративной ВЭЖХ: Gilson 215 Liquid Handler; Phenomenex Gemini, C₁₈, 4мкм, 100×30,0 мм

Буфер А: 0,1% ТФУ в воде; буфер В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 13 минут при 20 мл/мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (с, 1H), 7,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,33 (д, J=8 Гц, 1H), 4,53-4,49 (м, 1H), 4,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,50 (м, 2H), 1,27 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=0,30 мин, MS m/z=281,3 [M+1], 279,0 [M-1]; ГХ/МС система: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.

ВЭЖХ: t_R=0,42 мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле; 2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение **5a** - N-(7-((2S,3S,4S,5R)-5-азидо-

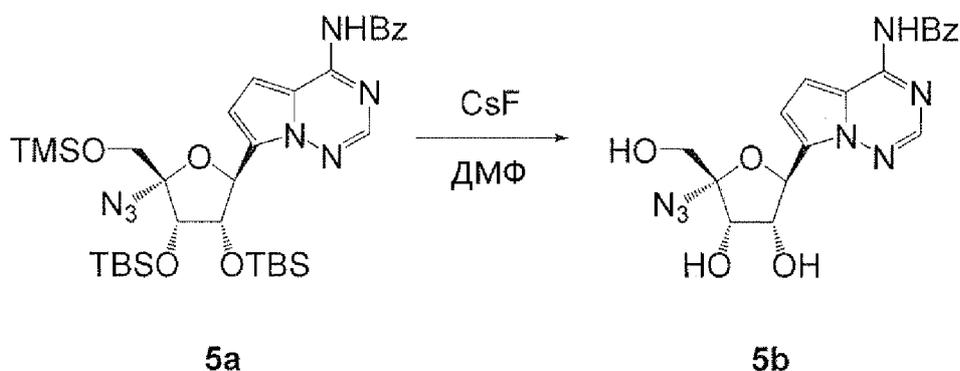
**3,4-бис (трет-бутилдиметилсилилокси) -5-
 ((триметилсилилокси) метил) тетрагидрофуран-2-ил) пирроло [1.2-
 f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.**

К раствору сырого промежуточного соединения **1m**, N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-гидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамида, (~110 мг, ~0,18 ммоль) и азидотриметилсилана (242 мкл, 1,84 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли бромид индия (III) (130 мг, 0,369 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 мл). Полученную смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **5a**, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ/МС: $t_R=3,52$ мин, MS $m/z=712,16$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,55 мин 100% АСN, 3,55 мин-4,2 мин 100%-2% АСN при 2 мкл/мин.



Промежуточное соединение **5b** - N-(7-((2S,3R,4S,5R)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-

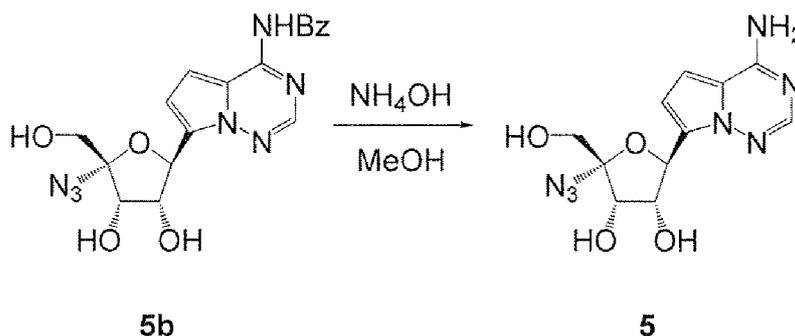
ил) пирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-4-ил) бензамид.

К раствору сырого промежуточного соединения **5a** (~120 мг, ~0,168 ммоль) в ДМФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли фторид цезия (256 мг, 1,68 ммоль). Через 25 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (100 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **5b**, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ/МС: $t_R=1,40$ мин, MS $m/z=412,17$ [M+1]; ЖХ система: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=2,46$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.



Пример 5 - (2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло [1.2-f] [1.2.4] триазин-7-ил) -2-азидо-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3,4-диол.

К раствору сырого промежуточного соединения **5b** в метаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли концентрированный гидроксид аммония (1 мл). Через 2 дня реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении и сразу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi 4 мк Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, градиент 5-100% ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие желаемые продукты, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вновь очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (4 г SiO₂ Combiflash NP Gold Column, 0-20% метанол/дихлорметан) с получением соединения по примеру 5.

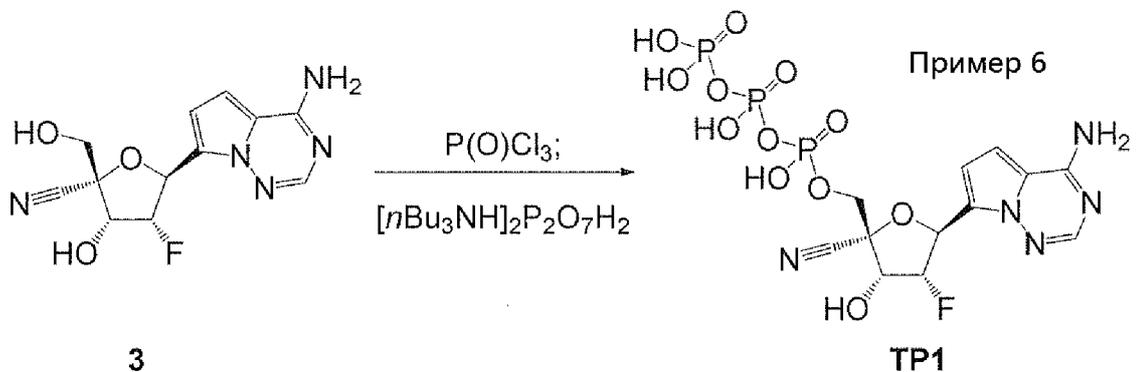
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (с, 1H), 6,86 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,63 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,69 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,59 (д, J=12,0 Гц, 1H).

ГХ/МС: t_R=0,76 мин, MS m/z=308,08 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% АСН, 1,5 мин-2,2 мин 100% АСН, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% АСН, 2,4 мин-2,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: t_R=1,287 мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.;

ТСХ: элюент: 20% метанол в дихлорметане, R_f=0,4 (УФ)



Пример 6 (также указываемый как TR-1) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-циано-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

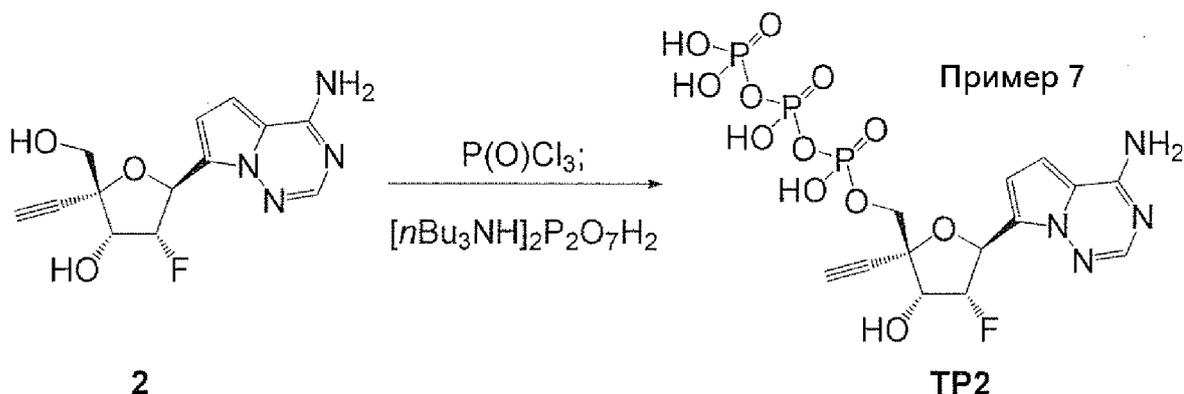
Соединение по примеру 3 (15,0 мг, 0,05 ммоль) сушили в

колбе в вакууме в течение ночи. В колбу добавляли триметилфосфат (0,5 мл) и 1,8-бис(диметиламино)нафталин (25 мг, 0,12 ммоль), и раствор оставляли перемешиваться в атмосфере N₂, охлаждая на бане лед/вода. Добавляли дистиллированный оксихлорид фосфора (10 мкл, 0,11 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч при охлаждении. Добавляли трибутиламин (0,1 мл, 0,42 ммоль) и пиродифосфат трибутиламмония (0,8 мл 0,5М раствора в ДМФ, 0,4 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение еще 45 мин при охлаждении. Реакционную смесь гасили бикарбонатом триэтиламмония (0,5М, 5 мл). Растворители удаляли путем упаривания на роторе, и оставшуюся сырую смесь растворяли в 2 мл воды. Продукт очищали с использованием колонки Sephadex DEAE A-25 с линейным градиентом 0-1М бикарбоната триэтиламмония. Продукт, содержащий фракции, объединяли и концентрировали с получением соединения по примеру **6 (TP1)**, затем растворяли в 1 мл воды с получением 10мМ раствора.

MS $m/z=532,0$ [M-1]

Ионообменная ВЭЖХ, время удерживания: 12,015 мин; колонка: DNAPac PA-100 4×250 мм SN

Растворитель А: вода milliQ; растворитель В: 0,5М тетраэтиламмония бромид; программа градиента растворителя: уравнивание с использованием 100% А в течение 10 мин, затем градиент 0-80% В в течение 14 мин; поток: 1 мл/мин.



Пример 7 (также TP2) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-этинил-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

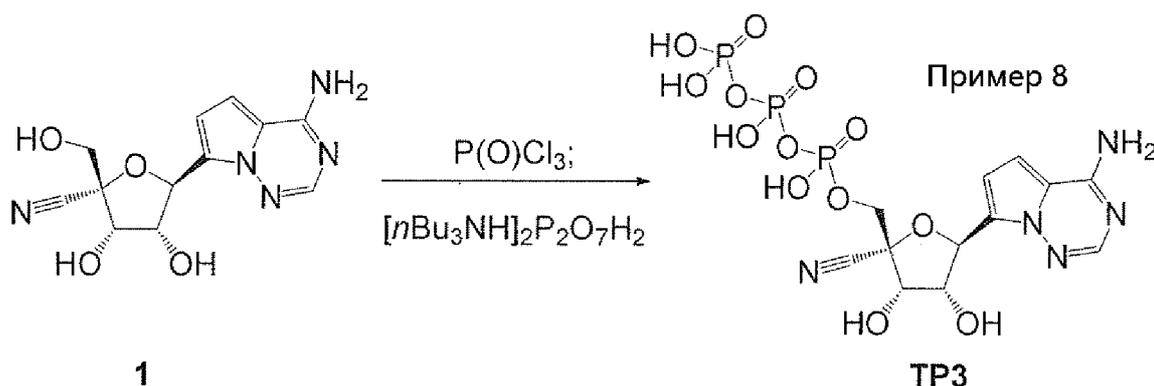
Соединение по примеру **2** (16,0 мг, 0,055 ммоль) сушили в колбе в вакууме в течение ночи. В колбу добавляли триметилфосфат

(0,5 мл) и 1,8-бис(диметиламино)нафталин (28 мг, 0,13 ммоль), и раствор оставляли перемешиваться в атмосфере N₂, охлаждая на бане лед/вода. Добавляли дистиллированный оксихлорид фосфора (11 мкл, 0,12 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч при охлаждении. Добавляли трибутиламин (0,11 мл, 0,42 ммоль) и трибутиламмония пиродифосфат (0,9 мл 0,5М раствора в ДМФ, 0,45 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение еще 45 мин при охлаждении. Реакционную смесь гасили бикарбонатом триэтиламмония (0,5М, 5 мл). Растворители удаляли путем упаривания на роторе и оставшуюся сырую смесь растворяли в 2 мл воды. Продукт очищали с использованием колонки Sephadex DEAE A-25 с линейным градиентом 0-1М бикарбоната триэтиламмония. Продукт, содержащий фракции, объединяли и концентрировали с получением соединения по примеру 7 (TR2), затем растворяли в 1,4 мл воды с получением 10 Мм раствора.

MS m/z =531,0 [M-1]

Ионообменная ВЭЖХ, время удерживания: 19,829 мин; колонка: DNAPac PA-100 4x250 мм SN

Растворитель А: milliQ вода; растворитель В: 0,5М бромид тетраэтиламмония; программа градиента растворителя: уравнивание с использованием 100% А в течение 10 мин, затем градиент 0-80% В в течение 14 мин; поток: 1 мл/мин.



Пример 8 (TR3) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

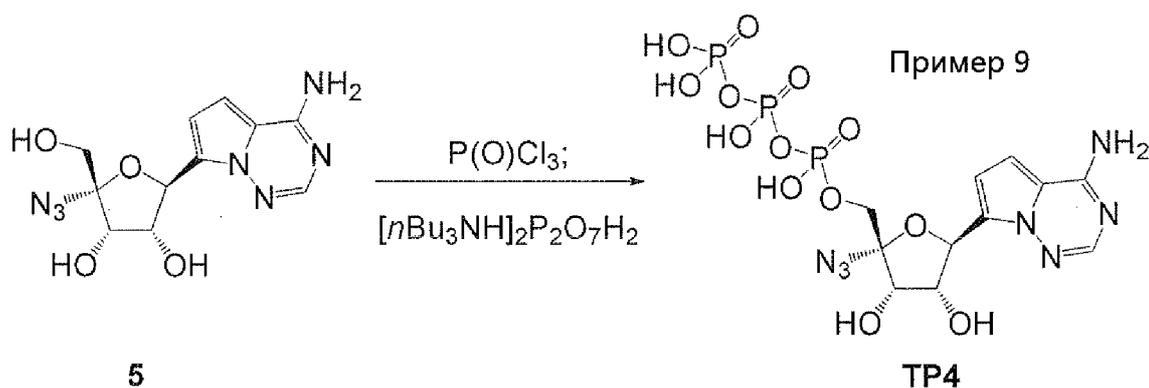
К раствору соединения по примеру 1 (5,0 мг, 0,017 ммоль) в PO(OMe)₃ (0,6 мл) при температуре 0°C добавляли POCl₃ (45 мг,

0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 ч, в этот момент ионообменная ВЭЖХ показывала приблизительно 50% конверсии. Добавляли раствор солей пирофосфата трибутиламина (250 мг) в ACN (0,6 мл), затем трибутиламин (110 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 ч, и ионообменная ВЭЖХ показывала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили буфером с бикарбонатом триэтиламмония (1М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем концентрировали и дважды упаривали совместно с водой. Остаток растворяли в H₂O (5 мл) и помещали на ионообменную колонку, элюировали H₂O, затем 5-35% буфером с бикарбонатом триэтиламмония (1М)-H₂O. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и упаривали совместно с H₂O. Остаток опять очищали с помощью ионообменной колонки с получением сырого продукта. ³¹P ЯМР показывал, что данный продукт содержал примеси, поэтому продукт вновь очищали с помощью колонки C-18, элюировали 0-15% ACN-H₂O, содержащими 0,05% ТЕА, и фракции, содержащий продукт, объединяли и концентрировали с получением 3,6 мг продукта, который содержал только 1,5 эквив. ТЕА, как было показано с помощью ¹H ЯМР анализа. Продукт растворяли в H₂O (1 мл) и добавляли буфер с бикарбонатом триэтиламмония (1М, 0,1 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и два раза упаривали совместно с H₂O при пониженном давлении с получением соединения по примеру **8 (ТРЗ)**, в виде соли с тетра-ТЕА.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,78 (с, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,51 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 2H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,15-3,00 (м, 24H), 1,18-1,08 (м, 36H).

³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O): δ -6,25 (д, J=52 Гц), -12,21 (д, J=52 Гц), -22,32 (т, J=52 Гц).

MS m/z=530,2 [M-1], 532,1 [M+1]



Пример 9 (TP4) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

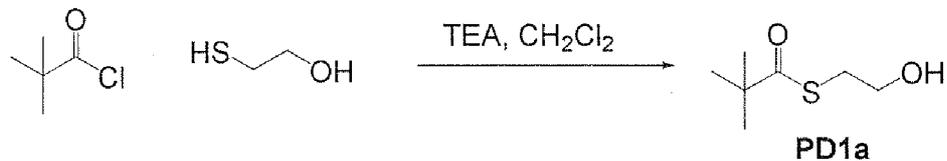
К раствору соединения по примеру 5 (6,0 мг, 0,019 ммоль) в $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0,6 мл) при температуре 0°C добавляли POCl_3 (45 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 ч, в этот момент ионообменная ВЭЖХ показывала приблизительно 50% конверсии. Добавляли раствор солей пирофосфата трибутиламина (250 мг) в ACN (0,6 мл), затем трибутиламин (110 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили буфером с бикарбонатом триэтиламония (1M, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем концентрировали и два раза упаривали совместно с водой. Остаток растворяли в H_2O (5 мл) и помещали на ионообменную колонку, элюировали H_2O , затем 5–35% буфером с бикарбонатом триэтиламония (1M)– H_2O . Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и упаривали совместно с H_2O . Остаток опять очищали с помощью ионообменной колонки с получением сырого продукта. ^{31}P ЯМР показывал, что данный продукт содержал примеси, поэтому продукт повторно очищали с помощью ионообменной колонки опять с получением сырого продукта. Продукт обрабатывали NaHCO_3 (10 мг), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток растворяли в 0,5 мл H_2O и добавляли 40 мкл NaOH (1n). Полученную смесь очищали на колонке C-18, элюировали H_2O , и фракции, содержащий продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения

по примеру **9 (TP4)** в виде тетранатриевой соли.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,76 (с, 1H), 6,88 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,59 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,99 (квд, $J=11,2, 5,5$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O): δ -8,13 (д, $J=19,8$ Гц), -14,04 (д, $J=18,9$ Гц), -24,00 (т, $J=19,3$ Гц).

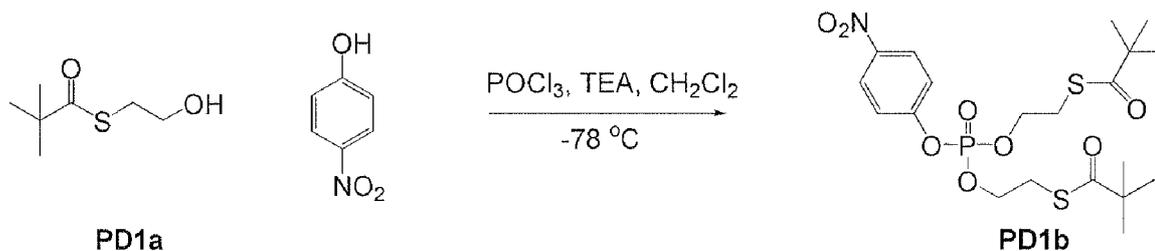
MS $m/z=546,1$ [M-1], 547,9 [M+1]



Промежуточное соединение PD1a - S-2-гидроксиэтил 2,2-диметилпропантаноат.

К раствору 2-тиоэтанола (3,50 мл, 50,0 ммоль) и триэтиламина (7,02 мл, 50,0 ммоль) в CH_2Cl_2 , который охлаждали до температуры -78°C , добавляли по каплям пивалил хлорид (6,15 мл, 50,0 ммоль) в течение 30 мин. Реакционной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры и протекание реакции отслеживали с помощью ТСХ. Через 30 мин определяли, что реакция завершилась, и гасили водой. Слои разделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 . Органические продукты объединяли и сушили над сульфатом натрия. Твердые продукты фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле 0-50% EtOAc/гексан с получением промежуточного соединения **PD1a**.

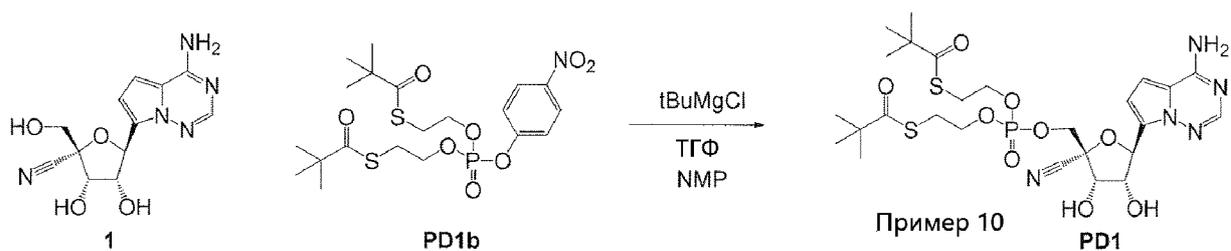
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 4,89 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,49-3,36 (м, 2H), 2,86 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,14 (с, 9H).



Оксихлорид фосфора (281 мкл, 3,08 ммоль) помещали в CH_2Cl_2 (5 мл) и охлаждали раствор до -78°C . Тиоэфир **PD1a** (1,00 г, 6,17 ммоль) помещали в CH_2Cl_2 (5 мл) и медленно добавляли в раствор с POCl_3 . Затем добавляли по каплям ТЕА (891 мкл, 6,16 ммоль) и оставляли перемешиваться холодным в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Одной порцией добавляли *p*-нитрофенол (428 мг, 3,08 ммоль), затем медленно добавляли ТЕА (449 мкл, 3,08 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ (70:30 гексан/ EtOAc) показывала только одно пятно, но по данным ГХ/МС было два пика (продукт и бис-*p*-нитрофенолат). Раствор разбавляли эфиром, и твердые продукты удаляли путем фильтрования и отбрасывали. Маточный раствор концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением смеси продукта и бис-*p*-нитрофенолата. Смесь затем вновь очищали с помощью ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **PD1b**, *S,S'*-2,2'-((4-нитрофенокси) фосфорил) бис (окси) бис (этан-2,1-диил) бис (2,2-диметилпропантиоат).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29–8,21 (м, 2H), 7,46–7,36 (м, 2H), 4,23 (шир. кв, $J=7,7$ Гц, 4H), 3,16 (шир. т, $J=6,7$ Гц, 4H), 1,23 (с, 18H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ -7,72 (с).



Пример 10 (также указываемый как **PD1**) – *S,S'*-2,2'-

((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) фосфорил) бис (окси) бис (этан-2,1-дил) бис (2,2-диметилпропантиоат) .

Соединение по примеру **1** (6,0 мг, 0,02 ммоль) растворяли в NMP (0,1 мл) и добавляли ТГФ (0,2 мл). Затем при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли *трет*-бутил магний хлорид (1,0М раствор в ТГФ, 0,031 мл, 0,031 ммоль). Через 10 мин добавляли раствор промежуточного соединения **PD1b** (15,7 мг, 0,031 ммоль) в ТГФ (0,1 мл), и полученную смесь нагревали до температуры 50°C. Через 5 ч образовавшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomineх Synergi 4 мк Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, 40-100% градиент ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением соединения по примеру **10 (PD1)**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (с, 1H), 6,69 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,56 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,61 (шир. с, 2H), 4,45-4,32 (м, 2H), 4,22-4,06 (м, 4H), 3,13 (дт, J=11,7, 6,7 Гц, 4H), 1,23 (с, 9H), 1,21 (с, 9H).

³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ -2,34 (с).

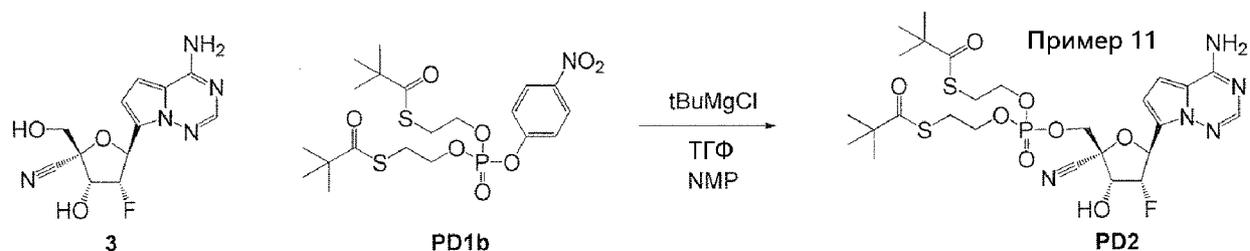
ГХ/МС: t_R=1,70 мин, MS m/z=660,02 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСN, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: t_R=3,204 мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ

Градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.



Пример 11 (PD2) - S,S'-2,2'-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-циано-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)фосфорил)бис(окси)бис(этан-2,1-дил) бис(2,2-диметилпропантиоат).

Соединение по примеру **3** (10,5 мг, 0,036 ммоль) растворяли в NMP (0,1 мл) и добавляли ТГФ (0,1 мл). Затем при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли *трет*-бутил магний хлорид (1,0 М раствор в ТГФ, 0,054 мл, 0,054 ммоль). Через 10 мин добавляли раствор промежуточного соединения **PD1b** (27,3 мг, 0,054 ммоль) в ТГФ (0,1 мл), и полученную смесь нагревали до температуры 50°C. Через 24 ч образовавшийся остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomex Synergi 4 мкм Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, 40-100% градиент ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизовали с получением соединения по примеру **11 (PD2)**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (с, 1H), 6,75 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,77 (дд, J=27,8, 1,4 Гц, 1H), 5,43 (ддд, J=55,2, 4,9, 1,3 Гц, 1H), 4,93 (дд, J=21,2, 4,9 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=11,3, 7,8 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=11,3, 7,8 Гц, 1H), 4,10 (ддт, J=15,9, 8,0, 6,7 Гц, 4H), 3,16-3,04 (м, 4H), 1,23 (с, 9H), 1,21 (с, 9H).

³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ -2,10 (с).

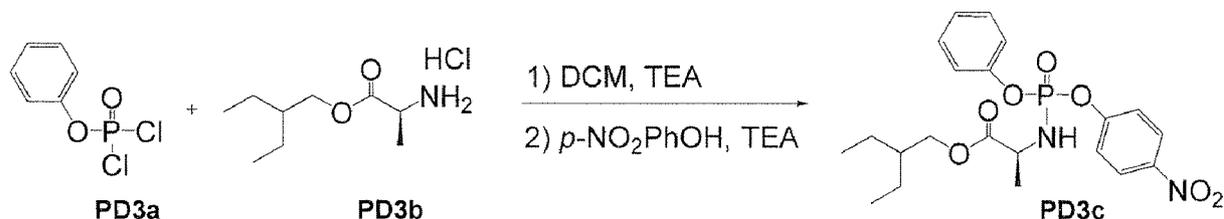
¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -191,64 (ддд, J=55,0, 27,8, 21,3 Гц).

ГХ/МС: t_R=1,85 мин, MS m/z=662,03 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2%

ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=3,385$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение PD3c - (2S)-2-этилбутил 2-((4-нитрофенокси) (фенокси) фосфориламино) пропаноат.

Фенил дихлорфосфат **PD3a** (1,5 мл, 10 ммоль) растворяли в 30 мл безводного DCM и перемешивали в атмосфере N₂ (газ) на ледяной бане. Добавляли одной порцией HCl соль amino сложного эфира **PD3b**, гидрохлорид (S)-2-этилбутил 2-аминопропаноата, (полученного в соответствии с *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3765-3770, 2,1 г, 10 ммоль). Добавляли по каплям TEA (3 мл, 22 ммоль). Перемешивали в течение 1 ч при температуре 0°C. Добавляли одной порцией *p*-нитрофенол (1,4 г, 10 ммоль) и TEA (1,5 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃(водн.). Органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке с силикагелем (0-15% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения **PD3c**.

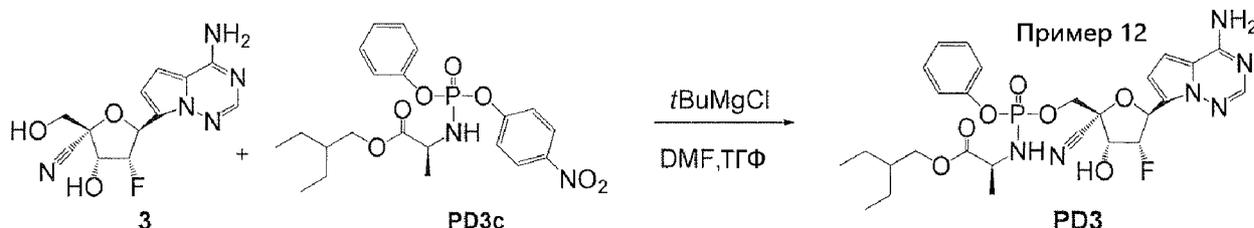
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,41-7,30 (м, 4H), 7,25-7,19 (м, 3H), 4,10-4,00 (м, 3H), 3,90-3,83 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,42-1,31 (м, 7H), 0,87 (т, *J*=7,2 Гц, 6H).

³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ -3,04 (с), -3,10 (с).

ГХ/МС: $t_R=2,87$ мин, MS *m/z*=451,1 [M+1], 449,0 [M-1]; система ГХ/МС: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C18, 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1%

уксусная кислота в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=4,40$ мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C_{18} , 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле; 2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.



Пример 12 (PD3) - (2S)-2-этилбутил 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-циано-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) (фенокси) фосфориламино) пропаноат.

Соединение по примеру 3 (15 мг, 0,051 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и перемешивали в атмосфере N_2 (газ). *p*-Нитрофенилфосфоамидат PD3c (35 мг, 0,077 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и добавляли в реакционную смесь одной порцией. Добавляли по каплям $tBuMgCl$ в ТГФ (1М в ТГФ, 77 мкл, 0,077 ммоль). Перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество *p*-нитрофенилфосфоамидата (35 мг в 0,5 мл безводного ДМФ) и дополнительное количество $tBuMgCl$ (1М в ТГФ, 50 мкл, 0,050 ммоль). Перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество *p*-нитрофенилфосфоамидата (35 мг в 0,5 мл безводного ДМФ) и дополнительное количество раствора $tBuMgCl$ (1М в ТГФ, 50 мкл, 0,050 ммоль). Перемешивали в течение 16 часов. Разбавляли $EtOAc$ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$ (3×). Промывали насыщенным раствором $NaCl_{(водн.)}$, и органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 . Концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке с силикагелем (0-5% $MeOH$ в DCM). Объединяли фракции и концентрировали при пониженном давлении. Очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с ТФУ в качестве модификатора с получением соединения по примеру 12 (PD3).

Система препаративной ВЭЖХ: Gilson 215 Liquid Handler; Phenomenex Gemini, C_{18} 4мкм, 100×30,0 мм

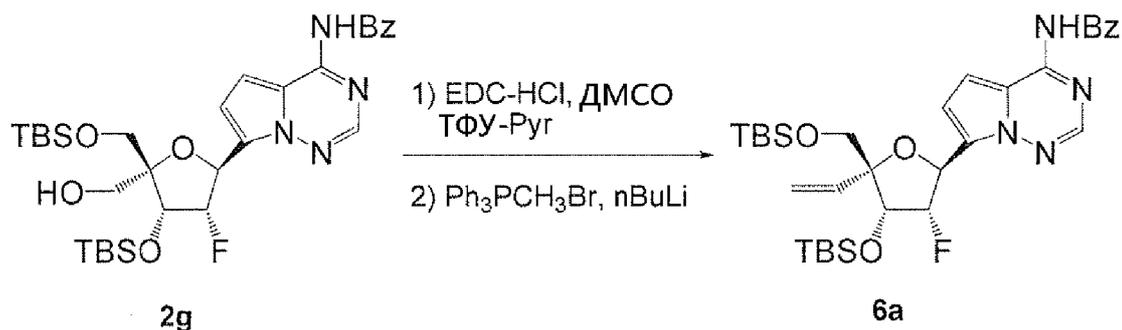
Буфер А: 0,1% ТФУ в воде; буфер В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 13 минут при 20 мл/мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (с, 1H), 7,31-7,13 (м, 6H), 6,80-6,75 (м, 1H), 5,80-5,70 (м, 1H), 5,35-5,20 (м, 1H), 4,80-4,62 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 2H), 4,35-4,10 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 3H), 1,49-1,28 (м, 8H), 0,90-0,82 (м, 6H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 2,36 (с), 2,22 (с).

ВЭЖХ: $t_R=3,00$ мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C_{18} , 5 мкм, 110Å, 50×4,6 мм; буфер А: 0,05% ТФУ в воде; буфер В: 0,05% ТФУ в ацетонитриле; 2-98% буфер В за 5 минут при 2 мл/мин.

ГХ/МС: $t_R=2,39$ мин, MS $m/z=605,1$ [M+1], 603,0 [M-1]; система ГХ/МС: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C_{18} , 5 мкм, 110Å, 30×4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусная кислота в воде; буфер В: 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле; 5-100% буфер В за 2,5 мин, затем 100% в течение 0,9 мин при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение **6a** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-фтор-5-винилтетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид

Промежуточное соединение **2g**, N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-фтор-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-4-ил)бензамид, (220 мг, 0,35 ммоль) растворяли в 5 мл безводного ДМСО и перемешивали в атмосфере N_2 (газ). Добавляли EDCI (100 мг, 0,52 ммоль) и затем ТФУ-пиридин (34 мг, 0,18 ммоль). Перемешивали в течение 1 ч. Добавляли еще EDCI (100 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Отслеживание с помощью ГХ/МС показывало, что оставался исходный спиртовой

продукт. Добавляли еще EDCI (100 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Отслеживание с помощью ГХ/МС показывало, что реакция достигает полной конверсии. Разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.) (2×) и затем насыщенным раствором NaCl (водн.). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке с силикагелем (0–20% EtOAc в гексане). Объединяли фракции и концентрировали при пониженном давлении с получением альдегид в виде твердого вещества. Метил трифенилфосфония бромид (500 мг, 1,40 ммоль) суспендировали в 10 мл безводного ТГФ и перемешивали при температуре -78°C в атмосфере Ar (газ). Добавляли по каплям 2,5М раствор *n*-бутиллития в гексане (560 мкл, 1,40 ммоль). Перемешивали реакционную смесь на ледяной бане в течение 1 ч с получением смеси желтого цвета. Полученный выше альдегид разбавляли в 5 мл безводного ТГФ и добавляли по каплям в реакционную смесь. Ледяную баню отставляли, и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.) и затем насыщенным раствором NaCl (водн.). Органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке с силикагелем (0–20% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения **ба**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (шир. с, 1H), 8,03 (шир. с, 2H), 7,58 (дт, $J=40,4, 7,4$ Гц, 3H), 7,12 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,01 (дд, $J=17,5, 10,9$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=22,8$ Гц, 1H), 5,46 (дд, $J=17,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J=11,0, 2,0$ Гц, 1H), 5,14 (ддд, $J=55,4, 4,9, 2,7$ Гц, 1H), 4,61 (дд, $J=20,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,63–3,40 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), 0,09 (д, $J=8,4$ Гц, 6H), 0,00 (д, $J=14,1$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -191,86 (д, $J=56,8$ Гц).

MS $m/z=627,3$ [M+1].



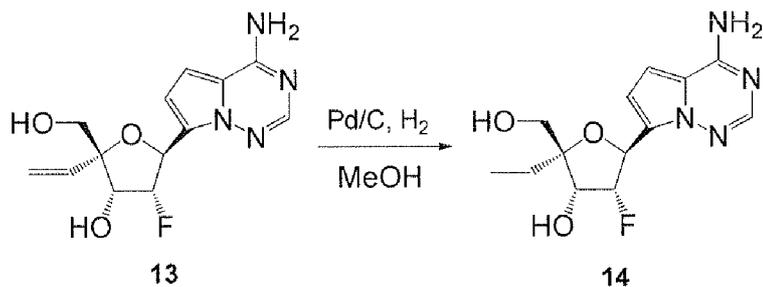
Пример 13 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-2-винилтетрагидрофуран-3-ол

Промежуточное соединение **6a** (146 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), и полученный раствор перемешивали на ледяной бане. Добавляли 1М раствор ТВАФ в ТГФ (700 мкл, 0,70 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaCl_(водн.) (5×). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли в 7М растворе аммиака в MeOH (7 мл) и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали на колонке C₁₈ препаративной ВЭЖХ с ТФУ в качестве модификатора. Объединяли фракции и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли в NaHCO_{3(водн.)} и вновь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях. Объединяли фракции и сушили вымораживанием с получением соединения по примеру **13**.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,54 (с, 1H), 6,62-6,49 (м, 2H), 5,98-5,79 (м, 1H), 5,55-5,36 (м, 2H), 5,31 (д, J=11,1 Гц, 1H), 5,11 (ддд, J=54,8, 5,2, 2,9 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=20,6, 4,8 Гц, 1H), 3,62-3,43 (м, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, D₂O) δ -193,23 (дд, J=54,7, 44,2 Гц).

MS m/z=295,2 [M+1]



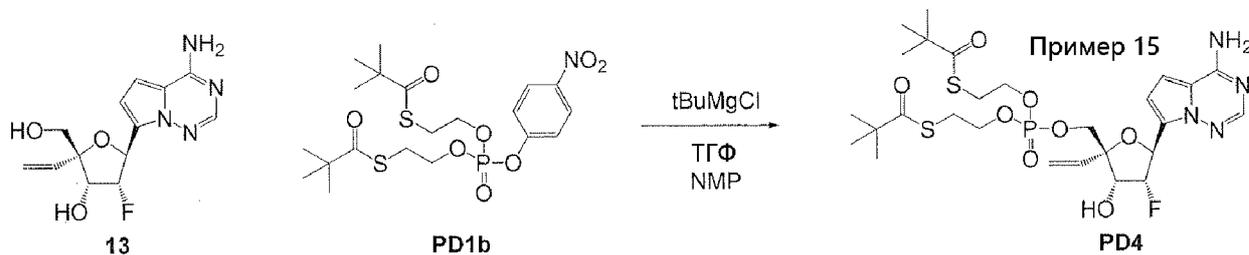
Пример 14 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-2-этил-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол

Соединение по примеру **13** (5 мг, 0,017 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Затем добавляли катализатор Degussa 10% Pd/C (2 мг), и полученную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода. Через 40 мин полученную смесь фильтровали для удаления Pd/C, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением соединения по примеру **14**.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,67 (с, 1H), 6,79-6,55 (м, 2H), 5,54-5,12 (м, 2H), 4,46 (дд, $J=15,1, 5,5$ Гц, 1H), 3,65-3,44 (м, 2H), 1,89-1,44 (м, 2H), 0,84 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -197,62 (ддд, $J=54,5, 20,6, 15,0$ Гц).

MS $m/z=297,3$ [M+1].



Пример 15 (PD4) - S,S'-2,2'-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-винилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фосфорил)бис(окси)бис(этан-2,1-диил)бис(2,2-диметилпропантаноат)

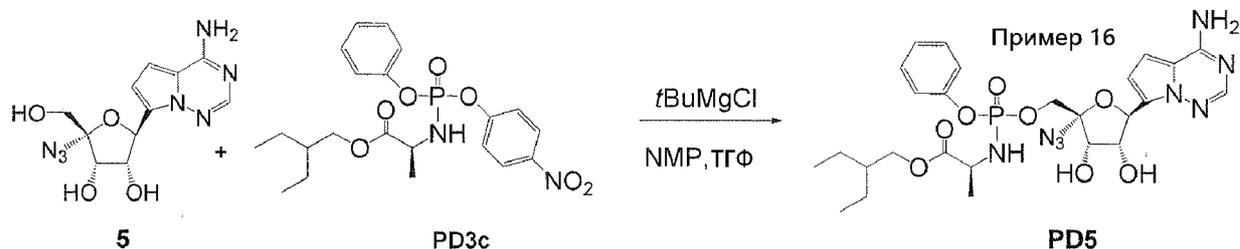
Соединение по примеру **13** (5 мг, 0,017 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл). Добавляли одной порцией *p*-нитро-фенонат

(13 мг, 0,026 ммоль). Добавляли по каплям 1М раствор *трет*-бутилмагний хлорида в ТГФ (25 мкл, 0,026 ммоль). Перемешивали в течение 1 ч. Нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли еще *p*-нитро-фенонат (13 мг, 0,026 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли еще 1М раствор *трет*-бутилмагний хлорида в ТГФ (25 мкл, 0,026 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при температуре 50°C. Охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь очищали напрямую на колонке препаративной ВЭЖХ и элюировали с линейным градиентом 0-100% АСН в воде с получением соединения по примеру **15 (PD4)**.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,84 (с, 1H), 6,92 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 6,10 (дд, *J*=17,4, 10,9 Гц, 1H), 5,67 (дд, *J*=5,8, 1,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,45-5,35 (м, 1H), 5,15 (ддд, *J*=55,6, 5,0, 2,2 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J*=22,5, 5,1 Гц, 1H), 4,13 (дд, *J*=11,1, 5,2 Гц, 1H), 4,08-3,95 (м, 5H), 3,06 (дд, *J*=7,0, 6,1 Гц, 4H), 1,21 (с, 9H), 1,18 (с, 9H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ 192,99 (тд, *J*=55,7, 23,6 Гц).

MS *m/z*=663,0 [M+1].



Пример 16 (PD5) - (2S)-2-этилбутил 2-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) амино) пропаноат.

Соединение по примеру **5** (5 мг, 0,016 ммоль) растворяли в безводном *N*-метил-2-пирролидоне (0,2 мл) и в атмосфере аргона добавляли ТГФ (0,1 мл). Затем при комнатной температуре добавляли *трет*-бутил магний хлорид (1М в ТГФ, 24 мкл, 0,024 ммоль), и в осадок выпадало твердое вещество белого цвета. Через 5 мин в реакционную смесь одной порцией добавляли раствор *p*-нитрофенилфосфоамидата **PD3c** (15 мг, 0,032 ммоль) в ТГФ (0,1 мл), и полученную смесь нагревали при температуре 50°C. Через 3,5 ч

реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем добавляли *p*-нитрофенилфосфоамидат **PD3c** (50 мг, 0,111 ммоль) и *трет*-бутил магний хлорид (1М в ТГФ, 24 мкл, 0,024 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 5 дней. Образовавшийся остаток затем очищали напрямую с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi 4 мкм Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, градиент 40-100% ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизовали с получением соединения по примеру **16 (PD5)** (смесь диастереомеров 2:1).

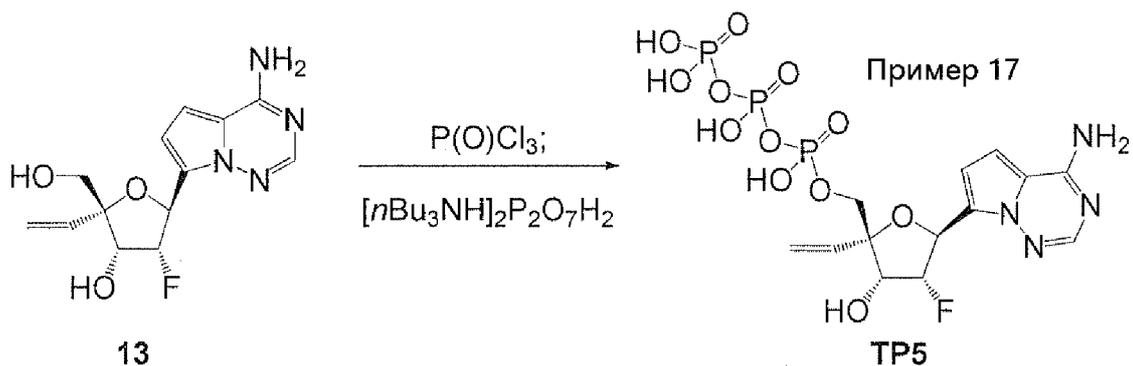
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (шир. с, 1H), 7,33-7,22 (шир. м, 2H), 7,22-7,10 (шир. м, 3H), 6,69 (шир. д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,61 (шир. д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,64-5,56 (м, 1H), 4,54 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,50-4,20 (м, 3H), 4,11-3,94 (м, 3H), 3,90-3,76 (м, 1H), 1,49 (с, $J=6,2$ Гц, 1H), 1,40-1,24 (м, 7H), 0,86 (т, $J=7,4$ Гц, 6H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 2,68 (с), 2,56 (с).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,70$ мин, MS $m/z=619,09$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ.

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_{\text{R}}=3,010$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.



Пример 17 (TP5) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-винилтетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

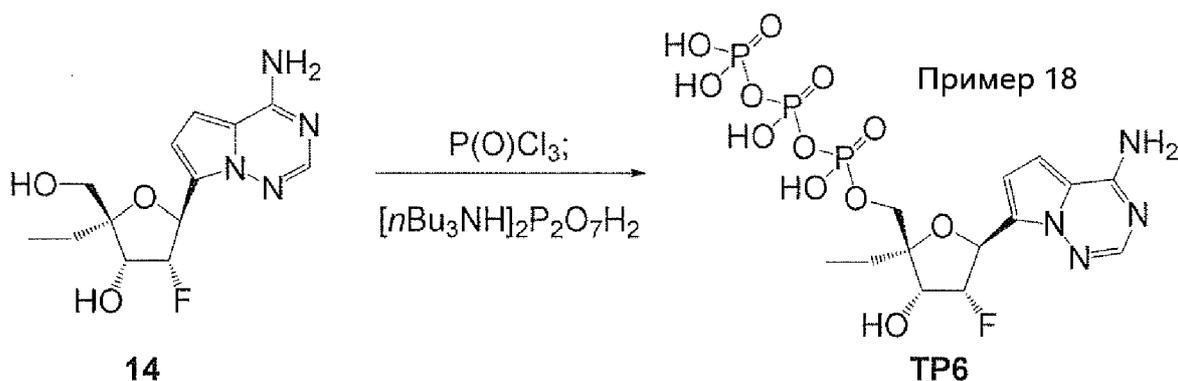
К раствору соединения по примеру **13** (6,0 мг, 0,020 ммоль) в PO(OMe)₃ (0,6 мл) при температуре 0°C добавляли POCl₃ (50 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 6 ч, в этот момент ионообменная ВЭЖХ показывала приблизительно 90% конверсии. Добавляли раствор солей пирофосфата трибутиламина (250 мг) в ACN (0,6 мл), затем трибутиламин (110 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили буфером с бикарбонатом триэтиламмония (1M, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем концентрировали и два раза упаривали совместно с водой. Остаток растворяли в H₂O (5 мл) и помещали на ионообменную колонку, элюировали H₂O, затем 5-35% буфером с бикарбонатом триэтиламмония (1M)-H₂O. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и упаривали совместно с H₂O. Твердый остаток растворяли в 3 мл H₂O и добавляли 100 мкл NaOH (1n). Полученную смесь очищали на колонке C-18, элюировали H₂O, и фракции, содержащий продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения по примеру **17 (TP5)** в виде тетранатриевой соли.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,74 (с, 1H), 6,89 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,00 (дд, J=17,4, 11,1 Гц, 1H), 5,72 (д, J=23,3 Гц, 1H), 5,49 (д, J=16,9 Гц, 1H), 5,32 (д, J=11,1 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=54,0, 4,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=23,7, 4,5 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=11,6, 3,8 Гц, 1H).

³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O): δ -8,38 (д, J=20,5 Гц), -13,67 (д, J=19,3 Гц), -24,20 (т, J=19,9 Гц).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -194,58 (дт, J=55,0, 23,8 Гц).

MS m/z=533,0 [M-1], 535,0 [M+1].



Пример 18 (TP6) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этил-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

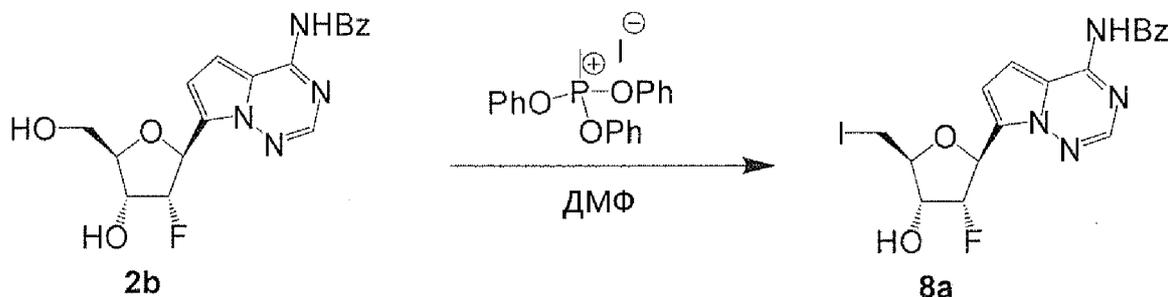
К раствору соединения по примеру **14** (5,0 мг, 0,017 ммоль) в $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0,6 мл) при температуре 0°C добавляли POCl_3 (45 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 6 ч, в этот момент ионообменная ВЭЖХ показывала приблизительно 90% конверсии. Добавляли раствор солей пирогосфата трибутиламина (250 мг) в ACN (0,6 мл), затем трибутиламин (110 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили буфером с бикарбонатом триэтиламония (1M, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем концентрировали и два раза упаривали совместно с водой. Остаток растворяли в H_2O (5 мл) и помещали на ионообменную колонку, элюировали H_2O , затем 5-35% буфером с бикарбонатом триэтиламония (1M)- H_2O . Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и упаривали совместно с H_2O . Твердый остаток растворяли в 3 мл H_2O и добавляли 100 мкл NaOH (1N). Полученную смесь очищали на колонке C-18, элюировали H_2O , и фракции, содержащий продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **18 (TP6)** в виде тетранатриевой соли.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,73 (с, 1H), 6,86 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,60 (дд, $J=21,9, 3,5$ Гц, 1H), 5,23 (дт, $J=55,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,65 (дд, $J=20,6, 5,3$ Гц, 1H), 4,08-3,84 (м, 3H), 1,83 (дкв, $J=14,4, 7,4, 6,9$ Гц, 1H), 1,62 (дкв, $J=15,0, 7,5$ Гц, 1H), 0,87 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O): -5,72 (д, $J=20,2$ Гц), -10,81 (д, $J=19,3$ Гц), -21,60 (т, $J=19,8$ Гц).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -194,77 (дт, $J=55,2, 21,2$ Гц).

MS $m/z=535,1$ [M-1], 536,9,0 [M+1].



Промежуточное соединение **8a** - N-(7-((2S,3R,4R,5S)-3-фтор-4-гидрокси-5-(йодметил) тетрагидрофуран-2-ил) пирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-4-ил) бензамид.

В колбу, продутую аргоном, добавляли **2b** (68 мг, 0,183 ммоль) в ДМФ (2 мл), затем йодид метилтрифеноксифосфония (124 мг, 0,274 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 мин, при этом с помощью ЖХМС наблюдалась полная конверсия в продукт. Реакционную смесь гасили метанолом и растворители удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество распределяли между EtOAc и H_2O . Органические продукты разделяли и промывали насыщенным солевым раствором. Полученное вещество сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-100 % EtOAc/Гексан) с получением промежуточного соединения **8a**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (м, 3H), 7,63 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,17-6,96 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,60 (д, $J=24,9$ Гц, 1H), 5,19 (ддд, $J=54,6, 4,5, 2,1$ Гц, 1H), 4,09-3,92 (м, 1H), 3,72 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,63 (дд, $J=11,0, 3,4$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=11,0, 5,9$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -194,23 (м).

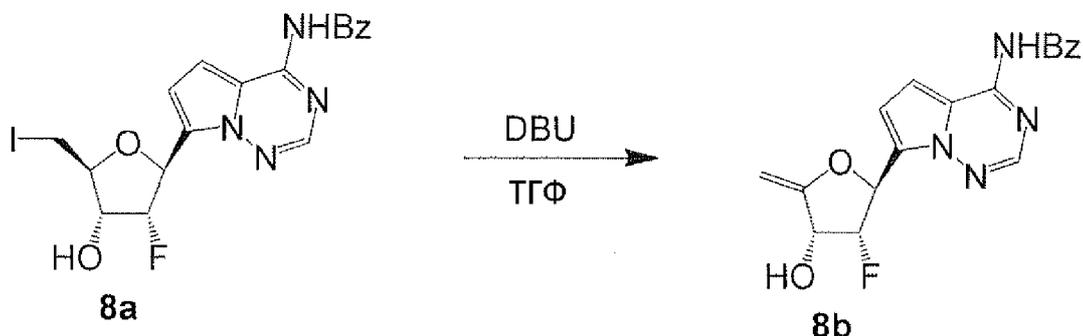
ГХ/МС: $t_R=1,13$ мин, MS $m/z=483,23$ [M+1]

LC система: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **8b** - (3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилентетрагидрофуран-3-ол.

Промежуточное соединение **8a** (80 мг, 0,166 ммоль) растворяли в ТГФ. Одной порцией добавляли DBU (0,074 мл, 0,498 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при температуре 60°C на масляной бане в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали путем хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **8b**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34-8,05 (м, 3H), 7,63 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,97-5,82 (м, 2H), 5,39-5,13 (м, 1H), 4,89-4,69 (м, 1H), 4,38 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,16 (т, $J=1,8$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -198,14 (ддд, $J=53,9, 24,7, 20,9$ Гц).

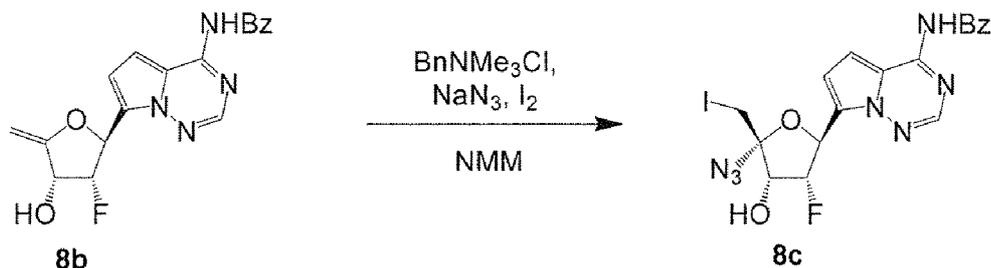
ГХ/МС: $t_R=1,05$ мин, MS $m/z=355,15$ [M+1]

LC система: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **8c** - (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-2-(йодметил) тетрагидрофуран-3-ол.

Хлорид бензилтриметиламмония (55 мг, 0,296 ммоль) и азид натрия (19,3 мг, 0,296 ммоль) растворяли в ACN (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтровали и с помощью шприца добавляли в раствор промежуточного соединения **8b** (50 мг, 0,141 ммоль) в ТГФ (1 мл). Затем добавляли *N*-метилморфолин (0,078 мл, 0,706 ммоль), затем по каплям добавляли раствор йода (65 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл). Через 15 мин добавляли *N*-ацетил цистеин до тех пор, пока больше не наблюдалось выделение газа. Затем добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия до тех пор, пока раствор не стал светло-желтым. Сырую смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Фазы разделяли, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **8c**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,31-8,05 (м, 3H), 7,63 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,53 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,34 (д, *J*=6,9 Гц, 1H), 5,80 (д, *J*=23,7 Гц, 1H), 5,55-5,31 (м, 1H), 4,62 (дт, *J*=21,9, 5,9 Гц, 1H), 3,78-3,56 (м, 2H).

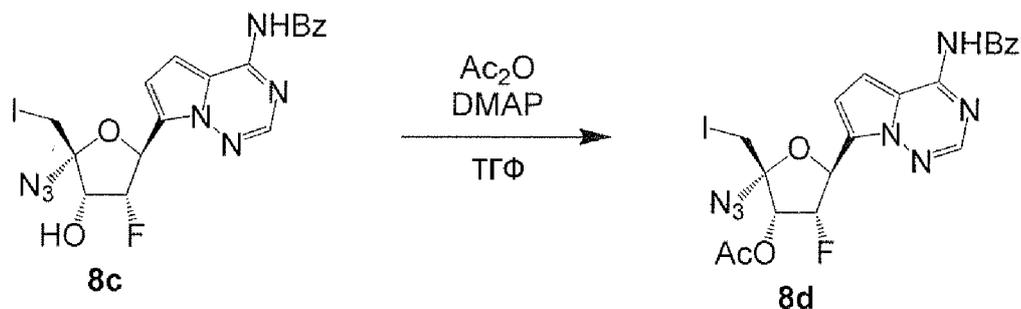
¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -194,44 (дт, *J*=54,7, 22,8 Гц).

ГХ/МС: *t*_R=1,19 мин, MS *m/z*=524,09 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, С18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСN, 1,4 мин-1,80 мин 100% АСN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% АСN, 1,85 мин-2 мин 2% АСN.



Промежуточное соединение **8d** - (2S,3R,4S,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-2-(йодметил)тетрагидрофуран-3-ил ацетат.

В раствор промежуточного соединения **8c** (40 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (1 мл при комнатной температуре) добавляли уксусный ангидрид (0,009 мл, 0,092 ммоль), затем DMAP (10 мг, 0,082 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь гасили метанолом, и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **8d**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15-8,02 (м, 3H), 7,62 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,95-5,80 (м, 1H), 5,70-5,43 (м, 2H), 3,71 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -192,78 (ддд, $J=55,7, 24,6, 18,5$ Гц).

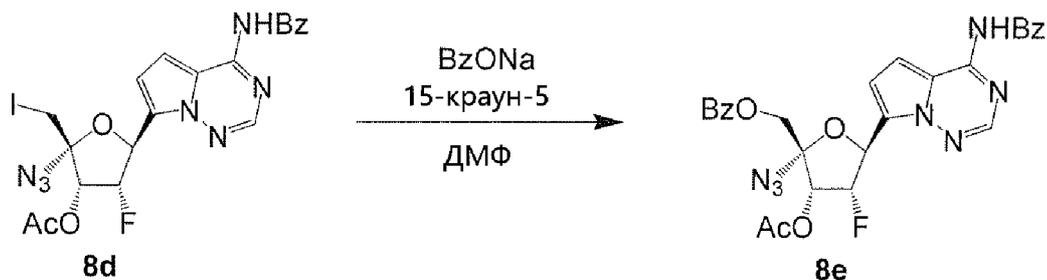
ГХ/МС: $t_R=1,35$ мин, MS $m/z=566,14$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, С18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСN, 1,4 мин-1,80 мин 100%

ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **8e** - ((2R,3R,4S,5S)-3-ацетокси-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-ил)метил бензоат.

В раствор промежуточного соединения **8d** (30 мг, 0,053 ммоль) в ДМФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли 15-краун-5 (0,105 мл, 0,531 ммоль) и бензоат натрия (77 мг, 0,531 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при температуре 105°C. Через 30 ч температуре реакционной смеси давали дойти до комнатной, и смесь распределяли между 5% раствором LiCl_(водн.) и EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу промывали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **8e**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-7,97 (м, 4H), 7,69-7,40 (м, 6H), 7,36 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,95-6,80 (м, 1H), 5,90 (д, J=25,0 Гц, 1H), 5,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,62-5,48 (м, 1H), 4,69 (дд, J=79,3, 12,0 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).

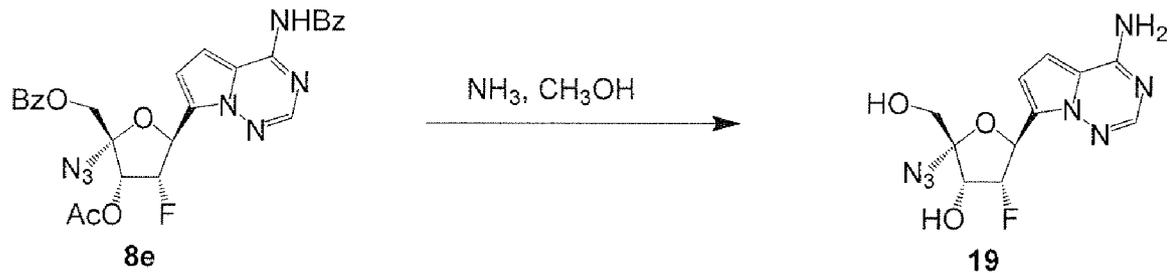
¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -192,57 (ддд, J=53,9, 25,1, 22,0 Гц).

ГХ/МС: t_R=1,45 мин, MS m/z=560,14 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Пример 19 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол.

К промежуточному соединению **8e** (24 мг, 0,043 ммоль) добавляли 7н раствор NH_3 в CH_3OH (2 мл) при комнатной температуре. Через 16 ч полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ без кислотного модификатора с получением соединения по примеру **19**.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81 (с, 1H), 6,85 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,80 (дд, $J=24,7, 1,9$ Гц, 1H), 5,22 (ддд, $J=55,6, 5,1, 1,9$ Гц, 1H), 4,63 (дд, $J=22,9, 5,1$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=12,2$ Гц, 1H).

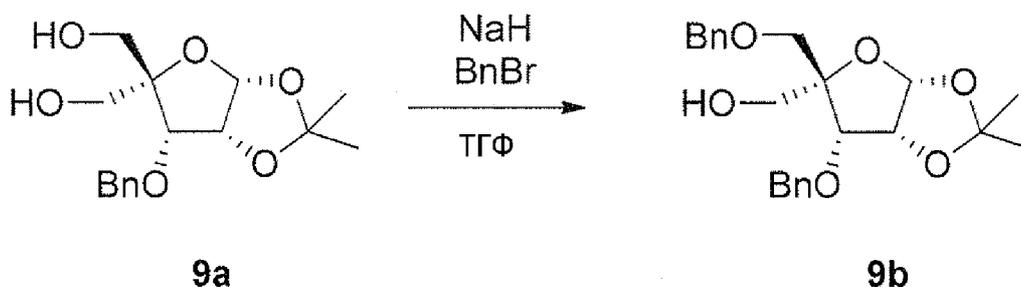
^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -195,30 (ддд, $J=55,5, 24,6, 22,9$ Гц).

ГХ/МС: $t_R=0,61$ мин, MS $m/z=310,02$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **9b** - ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанол

К раствору гидрида натрия (60% по массе, 1,55 г, 38,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли ((3aR,6S,6aR)-6-(бензилокси)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5,5-диил)диметанол (**9a**, приобретено у фирмы Carbosynth, 10,0 г, 32,2 ммоль). Через 10 мин добавляли бензил бромид (4,54 мл, 38,6 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Спустя 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (500 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органическую фазу затем промывали насыщенным солевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 220 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **9a** (9,49 г, 73%) в виде бесцветного масла.

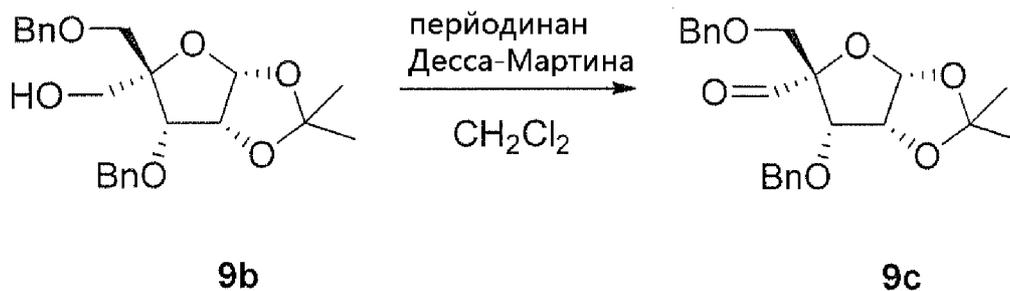
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,38-7,19 (м, 10H), 5,68 (почти т, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,73 (кв, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,63 (д, *J*=12,1 Гц, 1H), 4,49-4,36 (м, 3H), 4,24 (шир. с, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,81 (д, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,56 (д, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,46 (кв, *J*=10,3 Гц, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

ГХ/МС: *t*_R=1,88 мин, MS *m/z*=423,31 [M+Na]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,05 мин

100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=3,79$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 40% этилацетат в гексане, $R_f=0,4$ (УФ)



Промежуточное соединение **9c** - (3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегид

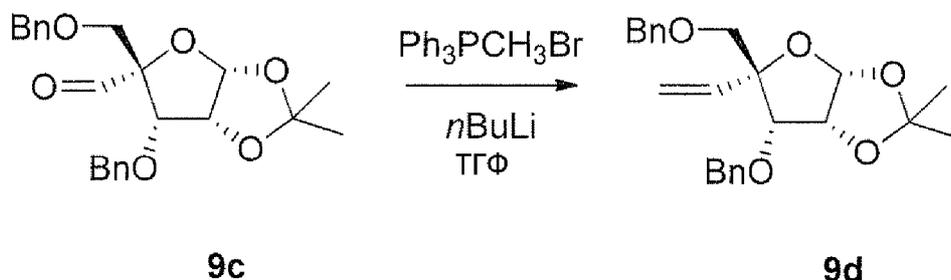
В раствор промежуточного соединения **9b** (1,95 г, 4,87 ммоль) в дихлорметане (24,5 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десс-Мартина (3,1 г, 7,3 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 80 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **9c** (1,94 г, 100%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,91 (с, 1H), 7,36-7,11 (м, 10H), 5,84 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,59-4,58 (м, 1H), 4,52 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,68 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,61 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

ГХ/МС: $t_R=1,99$ мин, MS $m/z=421,25$ [M+Na]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-C18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=4,09$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 40% этилацетат в гексане, $R_f=0,6$ (УФ)



Промежуточное соединение **9d** - (3aR, 5R, 6S, 6aR) -6-(бензилокси) -5- ((бензилокси) метил) -2,2-диметил-5-винилтетрагидрофурано [2,3-d] [1,3] диоксол

К раствору метилтрифенилфосфония бромида (5,38 г, 15,1 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при температуре -78°C добавляли 2,5М раствор н-бутиллития (6,02 мл). Реакционной смеси давали нагреться до температуры 0°C , и с помощью шприца медленно добавляли раствор промежуточного соединения **9c** (2,00 г, 5,02 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и распределяли между водой (200 мл) и этилацетатом (200 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO_2 (колонка 120 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0-50% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **9d** (1,01 г, 51%) в виде бесцветного масла.

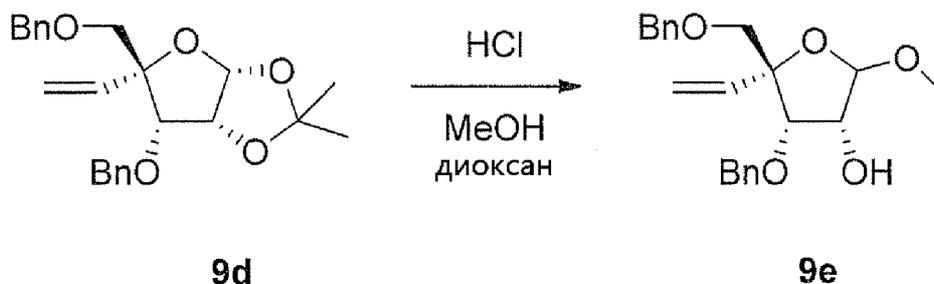
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,17 (м, 10H), 6,19 (дд, $J=17,6, 11,0$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,52 (дд, $J=17,5, 1,9$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J=11,1, 1,8$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,62-4,55 (м, 2H), 4,52 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,32 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 1,52

(с, 3H), 1,29 (с, 3H)

ГХ/МС: $t_R=2,13$ мин, MS $m/z=419,24$ [M+Na]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=4,37$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 50% этилацетат в гексане, $R_f=0,55$ (УФ)



Промежуточное соединение **9e** - (3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-2-метокси-5-винилтетрагидрофуран-3-ол

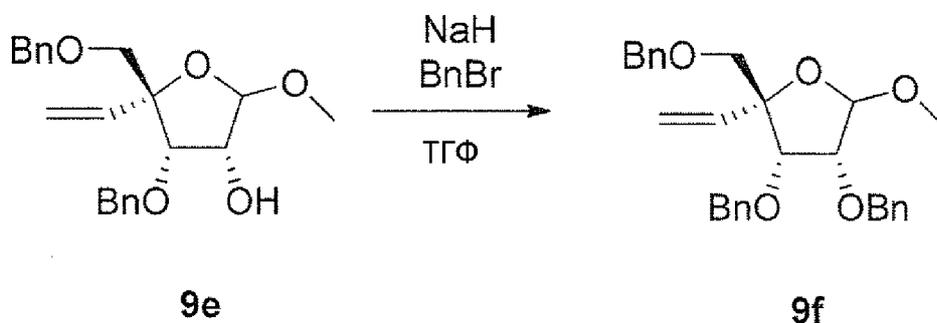
Д раствор промежуточного соединения **9d** (1,01 г, 2,55 ммоль) в метаноле (12,5 мл) при комнатной температуре добавляли 4М раствор HCl в диоксане (320 мкл). Через 1,25 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого промежуточного соединения **9e** (1,05 г, смесь 1' аномеров ~2,5:1) в виде бесцветного масла.

ГХ/МС: основной аномер $t_R=2,00$ мин, MS $m/z=393,22$ [M+Na], побочный аномер $t_R=1,98$ мин, MS $m/z=393,22$ [M+Na]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители:

ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: основной аномер $t_R=4,01$ мин, побочный аномер $t_R=3,955$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 25% этилацетат в гексане, основной аномер $R_f=0,30$ (УФ), побочный аномер $R_f=0,25$ (УФ)



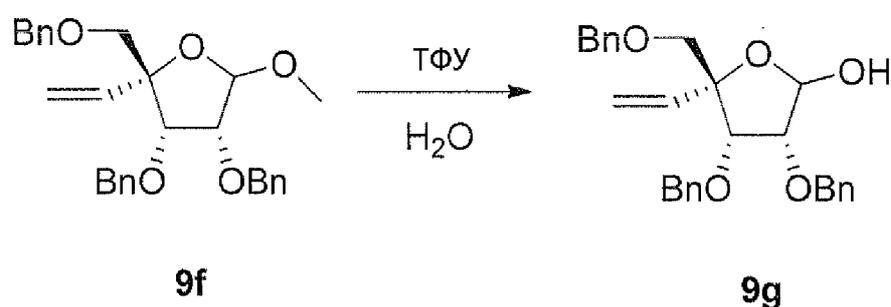
Промежуточное соединение 9f - (2R,3S,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-(бензилокси)метил-5-метокси-2-винилтетрагидрофуран

В раствор промежуточного соединения **9e** (1,0 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (13,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли NaN (60% масс, 130 мг, 3,2 ммоль) в виде твердого вещества. Через 15 мин добавляли бензил бромид (0,38 мл, 3,2 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Фазы разделяли, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого промежуточного соединения **9f** (1,57 г, смесь 1' аномеров ~2:1) в виде бесцветного масла.

ГХ/МС: основной аномер $t_R=1,88$ мин, MS $m/z=483,36$ [M+Na], побочный аномер $t_R=1,83$ мин, MS $m/z=483,36$ [M+Na]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка:

Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% АСN, 1,5 мин-2,2 мин 100% АСN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% АСN, 2,4 мин-2,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: основной аномер $t_R=4,83$ мин, побочный аномер $t_R=4,62$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.



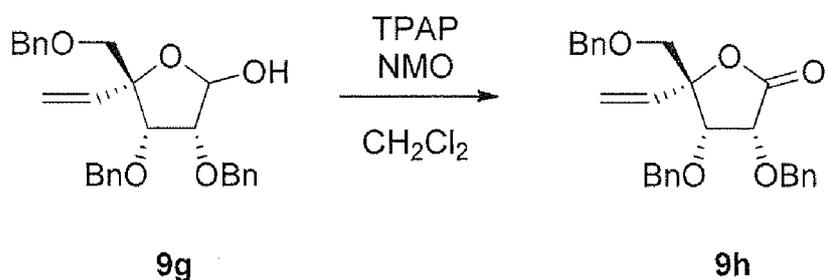
Промежуточное соединение 9g - (3R,4S,5R) -3,4-бис(бензилокси) -5-((бензилокси)метил) -5-винилтетрагидрофуран-2-ол

К промежуточному соединению **9f** (1,5 г, 3,2 ммоль) при температуре 0°C добавляли раствор ТФУ (16 мл) и воду (1,6 мл), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 9 ч добавляли воду (1 мл), и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще 10 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×150 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 24 г SiO₂ Combiflash NP Gold, 0-100% этилацетат/гексан). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли с получением промежуточного соединения **9g** (580 мг) в виде бесцветного масла, которое было смесью с другими примесями. Смесью использовали на следующей стадии напрямую.

ГХ/МС: $t_R=3,13$ мин, MS $m/z=463,88$ [M+OH]; система ЖХ: Thermo

Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=4,34$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.



Промежуточное соединение 9h - (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-винилдигидрофуран-2(3H)-он

В раствор промежуточного соединения **9g** (580 мг, 1,30 ммоль) и 4Å MS (100 мг) в DCM (6,45 мл) при комнатной температуре добавляли тетрапропиламмония перрутенат (45,7 мг, 130 мкмоль) и 4-метилморфолин N-оксид (457 мг, 3,89 ммоль). Через 1 ч в реакционную смесь добавляли силикагель (~500 мг), и полученную взвесь фильтровали через слой из силикагеля (~1 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 12 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **9h** (254 мг, 18% за две стадии) в виде бесцветного масла.

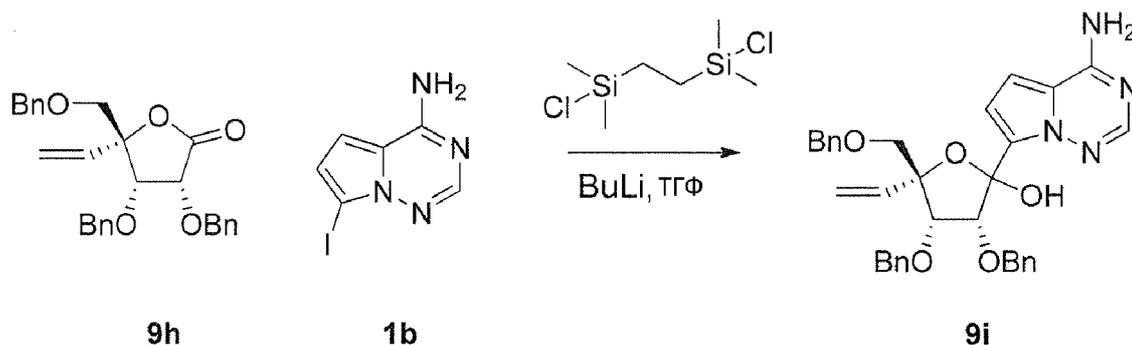
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,23 (м, 13H), 7,20-7,13 (м, 2H), 5,91 (дд, J=17,5, 11,2 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=17,5, 0,9 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=11,2, 0,9 Гц, 1H), 4,96 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,74-4,68 (м, 2H), 4,55-4,47 (м, 3H), 4,39 (д, J=11,9 Гц, 1H),

4,20 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,46 (д, $J=10,8$ Гц, 1H)

ГХ/МС: $t_R=2,19$ мин, MS $m/z=444,78$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=4,53$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: 25% этилацетат в гексане, $R_f=0,45$ (УФ)



Промежуточное соединение **9i** - (3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилокси)метил)-5-винилтетрагидрофуран-2-ол

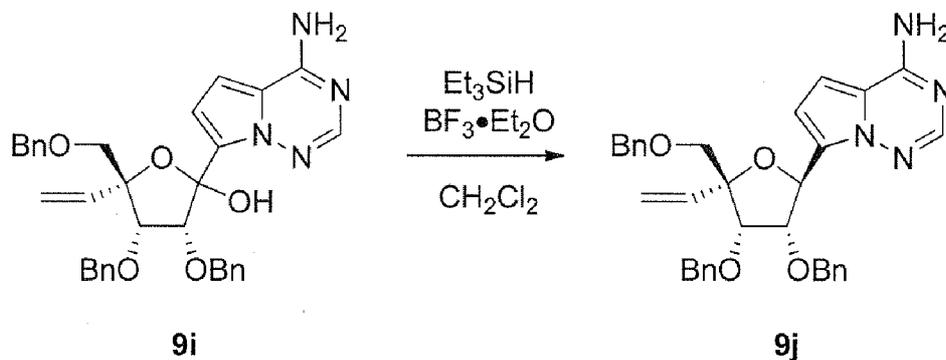
К суспензии промежуточного соединения **1b** (0,21 г, 0,81 ммоль) и 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (0,17 г, 0,81 ммоль) в ТГФ (4 мл) при температуре -78°C в атмосфере аргона быстро добавляли *n*-бутиллитий (2,5М в гексане, 1,0 мл, 2,5 ммоль). Полученную смесь затем переносили через канюлю в раствор **9h** (0,18 г, 0,41 ммоль) в ТГФ (1 мл) при температуре -78°C в атмосфере аргона. Через 20 мин реакционной смеси давали нагреться до температуры 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

(100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 12 г SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **9i** (11,1 мг, 5%, смесь изомеров) в виде бесцветного масла.

ГХ/МС: $t_R=1,97$ мин, MS $m/z=579,27$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСN, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_R=3,37$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: этилацетат, $R_f=0,3$ (УФ)



Промежуточное соединение **9j** - 7-((2S,3S,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-(бензилокси)метил)-5-винилтетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

В раствор промежуточного соединения **9i** (11,0 мг, 19,0 мкмоль) и триэтилсилана (0,5 мл) в DCM (1 мл) медленно при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли трифторид бора-диэтил эфират (0,1 мл). Через 1 ч реакционную смесь медленно

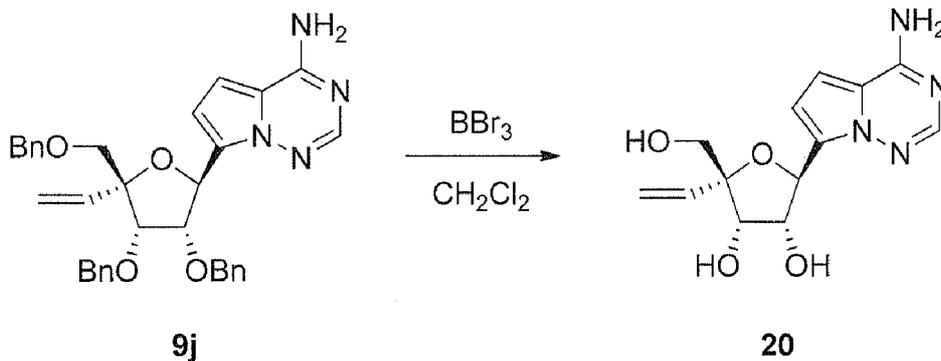
разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на колонке с SiO₂ (колонка 4 г SiO₂ Combiflash NP Gold, 0-100% этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **9j** (7,7 мг, 72%) в виде бесцветной пленки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (с, 1H), 7,37-7,17 (м, 15H), 6,73 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,70 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=17,5, 1,8 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=10,9, 1,7 Гц, 1H), 4,72-4,56 (м, 4H), 4,49 (д, J=11,9 Гц, 2H), 4,43 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=5,6, 4,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H).

ГХ/МС: t_R=2,32 мин, MS m/z=563,33 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСН, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСН, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСН, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСН при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: t_R=3,51 мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСН, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСН при 2 мл/мин.

ТСХ: элюент: этилацетат, R_f=0,40 (УФ)



Пример 20 - (2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-

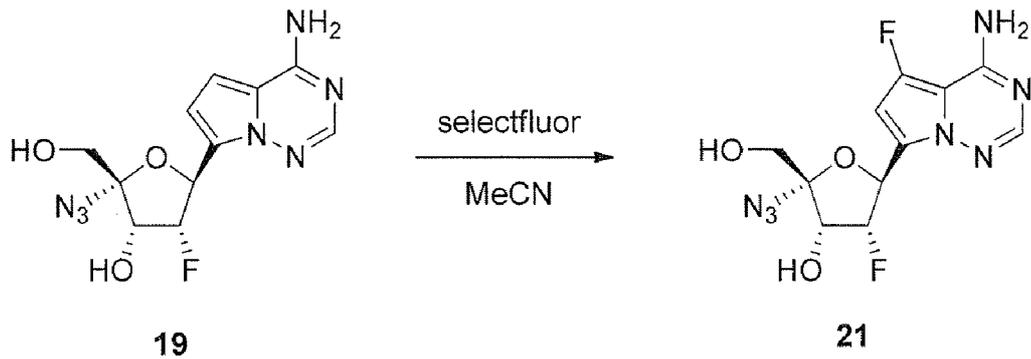
f] [1,2,4] триазин-7-ил) -2-(гидроксиметил) -2-винилтетрагидрофуран-3,4-диол

В раствор промежуточного соединения **9j** (7,7 мг, 13,7 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) при температуре -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям трибромид бора (1M, 0,06 мл, 60 мкмоль). Через 1 ч реакционной смеси давали нагреться до температуры 0°C и перемешивали дополнительное количество 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C и гасили раствором смеси 2:1 метанол/пиридин (1,5 мл). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomineх Synergi 4 мк Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, 0-100% градиент ацетонитрил/вода) с получением соединения по примеру **20** (0,5 мг, 13%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 6,88 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,02 (дд, $J=17,4, 11,0$ Гц, 1H), 5,47 (дд, $J=17,4, 2,0$ Гц, 1H), 5,23 (дд, $J=10,9, 2,1$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,72 (дд, $J=8,2, 5,7$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,49 (д, $J=11,8$ Гц, 1H)

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=0,84$ мин, MS $m/z=293,19$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-1,5 мин 2-100% ACN, 1,5 мин-2,2 мин 100% ACN, 2,2 мин-2,4 мин 100%-2% ACN, 2,4 мин-2,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин

ВЭЖХ: $t_{\text{R}}=2,181$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.



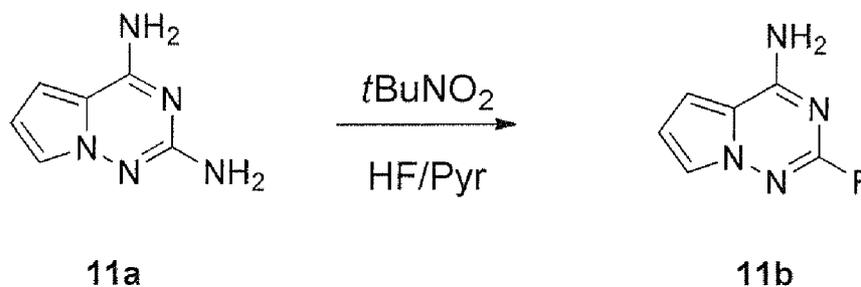
Пример 21 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол

Соединение по примеру **19** (237 мг, 0,766 ммоль) и selectfluor (407 мг, 1,15 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (5 мл) и добавляли АсОН (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем нейтрализовали раствором бикарбоната натрия и фильтровали для удаления твердых веществ. После концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил от 0 до 30% в воде) с получением соединения по примеру **21** (27 мг, 11%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,73 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,80 (дд, $J=23,9, 1,7$ Гц, 1H), 5,16 (ддд, $J=55,3, 5,0, 1,7$ Гц, 1H), 4,56 (дд, $J=23,5, 5,0$ Гц, 1H), 3,94-3,60 (м, 2H)

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -161,76 (с), -195,42 (д, $J=55,4$ Гц)

MS $m/z=328$ [M+H]. Система МС: Thermo LCQ Fleet



Промежуточное соединение 11b - 2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Промежуточное соединение **11a** (2,0 г, 13,4 ммоль) помещали в

сосуд polyTube. Реакционный сосуд затем помещали на ледяную баню и последовательно добавляли 70% HF/Pyr (18 мл) и пиридин (9 мл). Затем сразу после добавления пиридина в течение 20 мин медленно добавляли $t\text{BuNO}_2$ (2,07 мл, 17,43 ммоль). Раствор из желтовато-коричневого цвета становился темным с выделением тепла и образованием газа. Реакционную смесь затем перемешивали в течение еще 20 мин, и реакционную смесь затем разбавляли водой и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органические продукты разделяли, и водный слой промывали этилацетатом три раза. Органические продукты объединяли и промывали насыщенным соевым раствором. Сырой продукт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50–100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **11b** (1,68 г, 82%) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,49–8,09 (м, 2H), 7,58 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=4,5$, 1H), 6,59 (д, $J=4,5$, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -73,42 (с).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,03$ мин, MS $m/z=153,08$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XВ-C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–1,4 мин 2–100% ACN, 1,4 мин–1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин–1,85 мин 100%–2% ACN, 1,85 мин–2 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **11c** - 7-бром-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

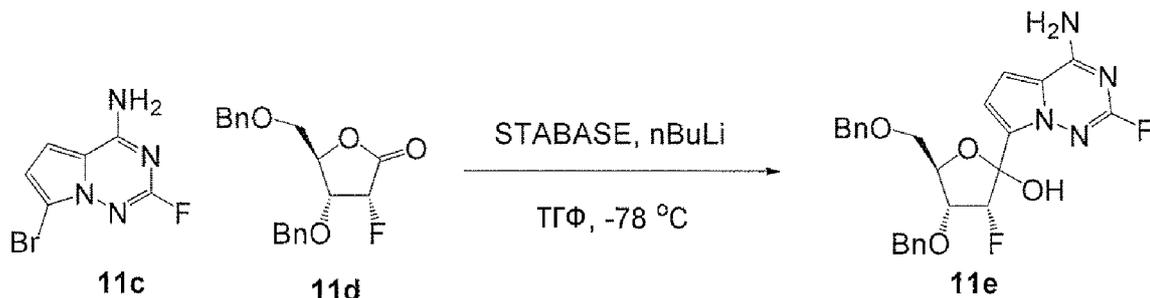
Раствор **11b** (3,36 г, 22,1 ммоль) в ДМФ (50 мл) на ледяной

бане охлаждали до температуры 0°C. С помощью капельной воронки в течение 40 мин добавляли по каплям раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (3,16 г, 11,0 ммоль) в ДМФ (50 мл). Через 1 ч реакционную смесь гасили насыщ. раствором Na₂S₂O₃(водн.), и сырой продукт распределяли между EtOAc и 5% раствором LiCl_(водн.). Органические продукты экстрагировали 5% раствором LiCl_(водн.) (4×), затем насыщенным соевым раствором. Органические продукты сушили над Na₂SO₄, твердые продукты удаляли путем фильтрования, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток диспергировали с помощью ультразвука в CH₂Cl₂, и твердые продукты собирали путем фильтрования и сушили в высоком вакууме с получением промежуточного соединения **11c** (3,93 г, 77%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,49-8,44 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 6,76 (д, *J*=4,6 Гц, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -71,45 (с).

ГХ/МС: *t*_R=1,22 мин, MS *m/z*=232,98 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.

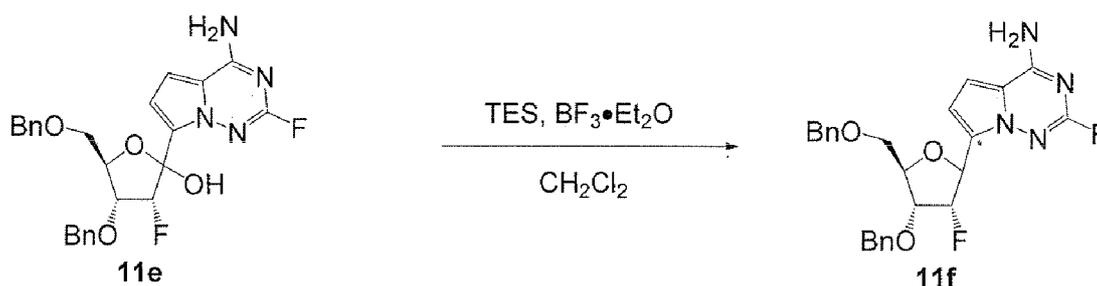


Промежуточное соединение **11e** - (3R,4R,5R)-2-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилокси)метил)-3-флортетрагидрофуран-2-ол.

К раствору **11c** (2,09 г, 9,08 ммоль) в ТГФ (30 мл) одной порцией добавляли 1,2-бис(хлордиметилсилил)этан (STABASE, 1,96 г, 9,08 ммоль), и полученной смеси давали перемешиваться при

температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C с использованием бани с сухим льдом в метаноле. Добавляли $n\text{BuLi}$ (2,5М в гексане, 10,9 мл, 27,2 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру -65°C . Затем в реакционную смесь в течение 1 мин добавляли раствор промежуточного соединения **11d** (полученный в соответствии с WO2012012776, 2,5 г, 7,5 ммоль) в ТГФ (25 мл). Спустя 5 мин реакционную смесь гасили уксусной кислотой и давали вернуться до температуры окружающей среды. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток обрабатывали этилацетатом. Органические продукты промывали водой, затем насыщенным соевым раствором. Слои разделяли, и органические продукты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого **11e** в виде смеси изомеров, которую использовали как таковой на следующей стадии.

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,32$ и $1,40$ мин, MS $m/z=483,15$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100\AA , $50 \times 3,00$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСN, 1,4 мин-1,80 мин 100% АСN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% АСN, 1,85 мин-2 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.

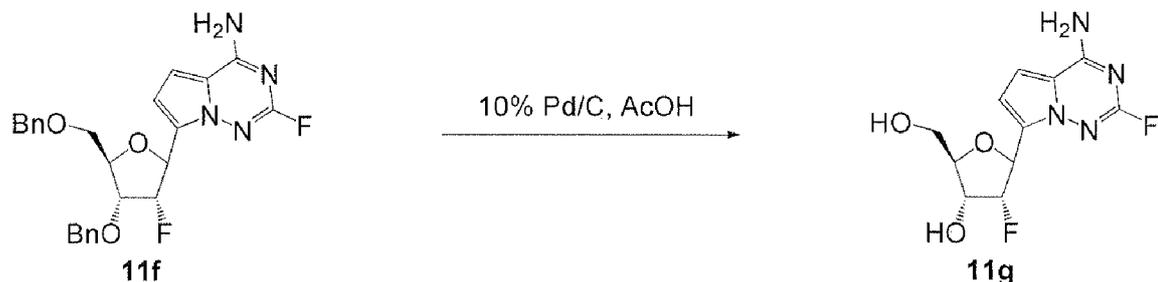


Промежуточное соединение **11f** - 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ил)-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Промежуточное соединение **11e** (1,99 г, 3,72 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (80 мл), и к смеси добавляли TES (4,75 мл, 29,7 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и

медленно добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,07 мл, 4,09 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. раствором $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$, и слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Органические продукты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–60% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **11f** (1,12 г, 64%, смесь 1' аномеров 2:1).

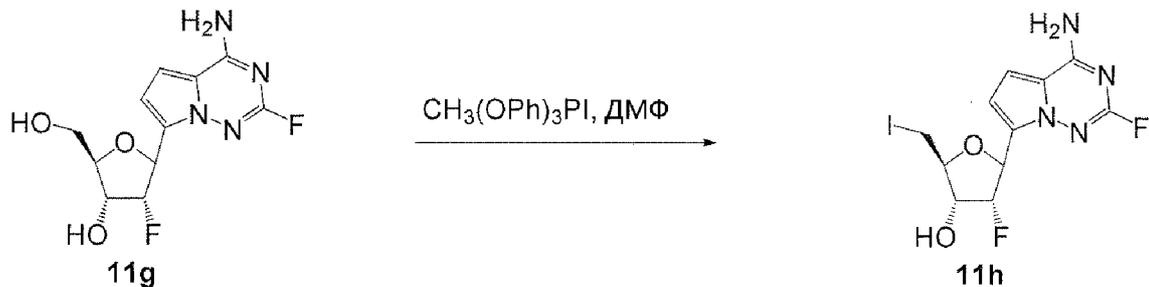
ГХ/МС: $t_R=1,55$ мин, MS $m/z=467,47$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–1,4 мин 2–100% ACN, 1,4 мин–1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин–1,85 мин 100%–2% ACN, 1,85 мин–2 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение 11g - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ол

Промежуточное соединение **11f** (0,82 г, 1,76 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (25 мл). Реакционный сосуд продували аргоном и добавляли 10% Pd/C (468 мг, 0,439 ммоль). Сосуд откачивали и заполняли $\text{H}_2(\text{газ})$ (3×). Через 1 ч реакционный сосуд продували азотом. Полученную смесь фильтровали через слой из целита, и слой на фильтре промывали CH_3OH . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем упаривали вместе с этилацетатом, затем гексаном с получением промежуточного соединения **11g** (503 мг, 98%, смесь 1' аномеров 2:1).

ГХ/МС: $t_R=0,81$ мин, MS $m/z=286,97$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСН, 1,4 мин-1,80 мин 100% АСН, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% АСН, 1,85 мин-2 мин 2% АСН при 1,8 мл/мин.

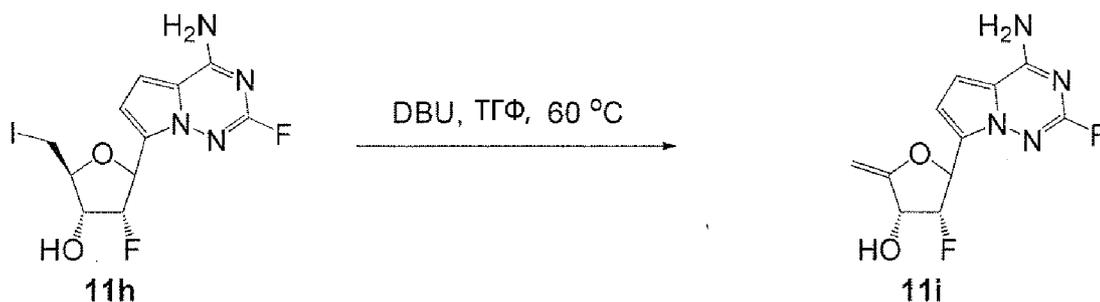


Промежуточное соединение 11h - (2S,3R,4R,5S)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(йодметил)тетрагидрофуран-3-ол.

В колбу, продутую аргоном, добавляли раствор **11g** (283 мг, 0,989 ммоль) в ДМФ (10 мл), затем раствор метил трифеноксифосфония йодида (0,536 г, 1,19 ммоль) в 4 мл ДМФ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре 0°C в течение 10 мин и затем нагревали до температуры окружающей среды. Через 30 мин, реакционную смесь гасили насыщ. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.). Сырое вещество распределяли между EtOAc и 5% раствором LiCl (водн.). Органические продукты разделяли и промывали насыщенным соевым раствором. Органические продукты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток обрабатывали АСН и очищали с помощью ВЭЖХ без кислотного модификатора с получением промежуточного соединения **11h** (201 мг, 52%, смесь 1' аномеров 2:1) в виде твердого вещества белого цвета.

ГХ/МС: $t_R=1,08$ мин, MS $m/z=397,12$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСН, 1,4 мин-1,80 мин

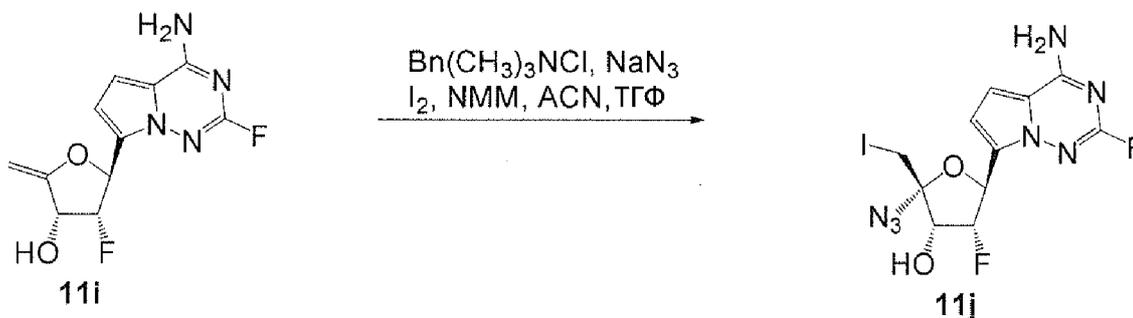
100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **11i** - (3R,4R,5S)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-метилтетрагидрофуран-3-ол.

К раствору **11h** (356 мг, 0,899 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли DBU (0,403 мл, 2,70 ммоль), и полученную смесь нагревали при температуре 60°C. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **11i** (201 мг, 83%, 2:1 смесь 1' аномеров) в виде твердого вещества белого цвета.

ГХ/МС: $t_R=1,04$ мин, MS $m/z=269,14$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **11j** - (2S,3R,4R,5S)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-2-(йодметил)тетрагидрофуран-3-ол

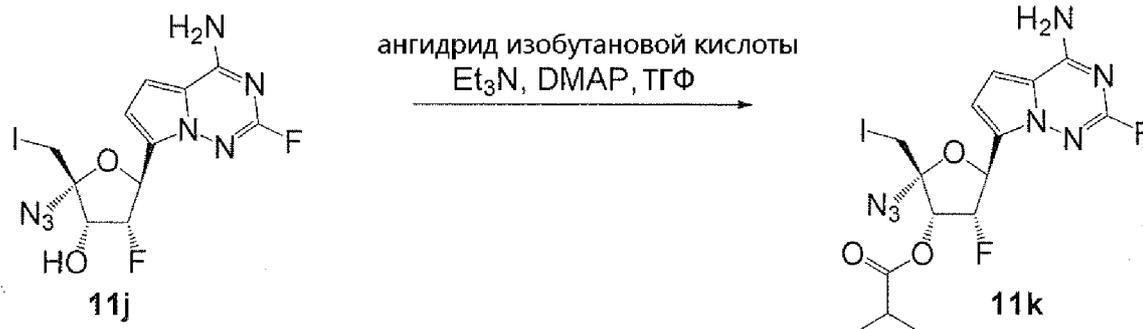
Бензилтриметиламмония хлорид (292 мг, 1,57 ммоль) и азид

натрия (102 мг, 1,57 ммоль) растворяли в ACN (4 мл), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат добавляли к раствору **11i** (0,201 г, 0,749 ммоль) в ТГФ (4 мл). Добавляли NMM (0,412 мл, 3,75 ммоль), затем по каплям добавляли раствор йода (0,342 г, 1,35 ммоль) в ТГФ (4 мл). Через 15 мин порциями добавляли N-ацетил цистеин до тех пор, пока на наблюдалось выделение газа. Добавляли насыщ. раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{водн.})$, пока раствор не становился светло-желтым. Полученную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли, и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20–100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **11j** (183 мг, 56%) в виде единственного изомера.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44 (д, $J=28,6$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,60 (дд, $J=23,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,36 (ддд, $J=54,9, 5,0, 2,6$ Гц, 1H), 4,60 (ддд, $J=21,5, 6,9, 5,0$ Гц, 1H), 3,63 (ABq, $\Delta\delta=0,09$ м.д., $J=8$ Гц, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -71,74 (с), -194,57 (ддд, $J=54,9, 24,0, 21,7$ Гц)

ГХ/МС: $t_R=1,71$ мин, MS $m/z=437,93$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–2,4 мин 2–100% ACN, 2,4 мин–2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин–2,85 мин 100%–2% ACN, 2,85 мин–3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



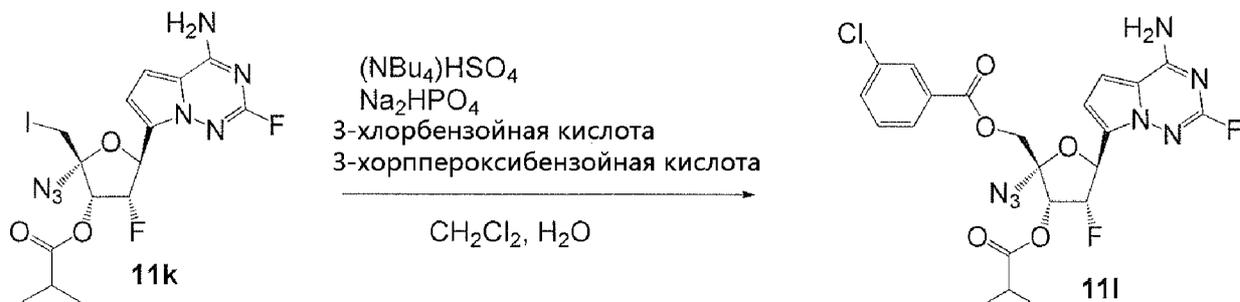
Промежуточное соединение **11k** - ((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-2-(йодметил) тетрагидрофуран-3-ил изобутират.

К раствору **11j** (0,183 г, 0,419 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ангидрид изобутановой кислоты (0,083 мл, 0,502 ммоль), ТЕА (0,118 мл, 0,837 ммоль) и DMAP (10 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 15 мин, и реакционную смесь гасили CH_3OH . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **11k** (0,198 г, 93%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (д, $J=30,7$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,77-5,47 (м, 3H), 3,69 (ABq, $\Delta\delta=0,05$ м.д., $J=12$ Гц, 2H), 2,70 (р, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,24-1,05 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -71,58 (с), -194,89 (ddd, $J=55,0, 24,3, 16,8$ Гц).

ГХ/МС: $t_R=1,56$ мин, MS $m/z=508,13$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **111** - ((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-3-(изобутирилокси) тетрагидрофуран-2-ил) метил 3-хлорбензоат.

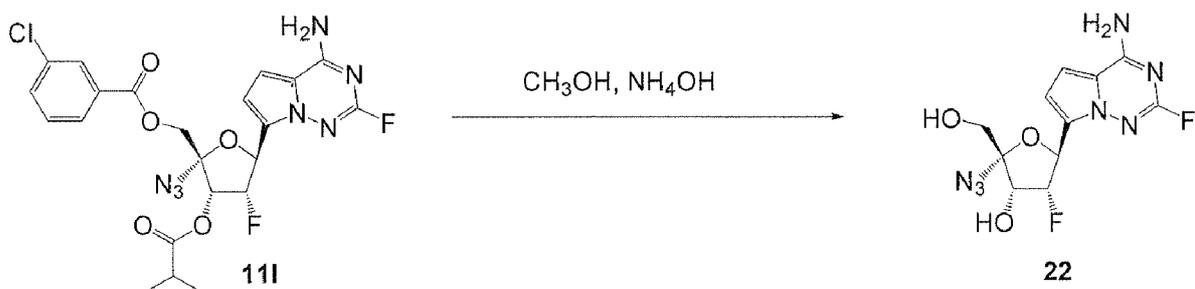
Промежуточное соединение **11k** (0,153 г, 0,302 ммоль)

растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (6 мл). Последовательно добавляли двухосновный фосфат калия (0,138 г, 0,603 ммоль), бисульфат тетрабутиламмония (0,210 г, 0,618 ммоль) и 3-хлорбензойную кислоту (0,097 г, 0,618 ммоль). Полученную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли МСРВА (0,203 г, 0,905 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщ. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{водн.})$ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой водный остаток разбавляли АСН и очищали с помощью с помощью препаративной ВЭЖХ без кислотного модификатора с получением промежуточного соединения **111** (20 мг, 13%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (д, $J=26,4$ Гц, 2H), 7,96–7,81 (м, 2H), 7,81–7,66 (м, 1H), 7,62–7,46 (м, 1H), 6,94 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,73 (с, 3H), 4,60 (ABq, $\Delta\delta=0,08$ м.д., $J=12$ Гц, 2H), 2,66 (р, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,20–1,01 (м, 6H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=-71,45$ (с), $-193,41$ (ддд, $J=54,4, 25,4, 21,2$ Гц,).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=2,22$ мин, MS $m/z=536,17$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100\AA , $50\times 3,00$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин–2,4 мин 2–100% АСН, 2,4 мин–2,80 мин 100% АСН, 2,8 мин–2,85 мин 100%–2% АСН, 2,85 мин–3,0 мин 2% АСН при 1,8 мл/мин.



Пример 22 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-

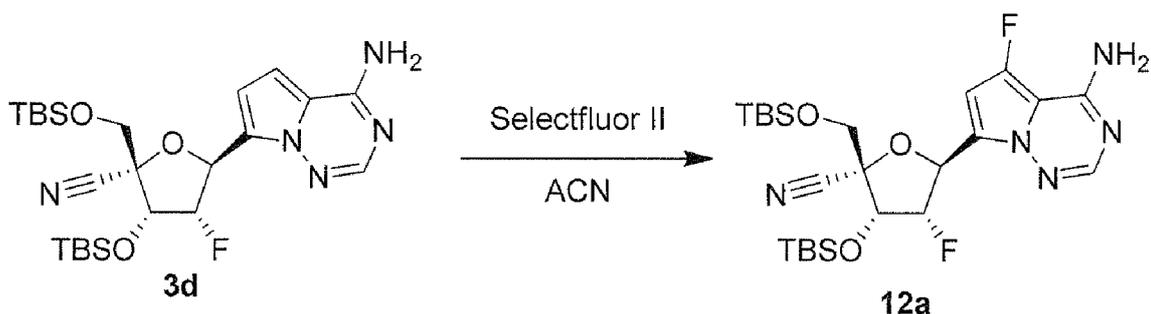
**f] [1,2,4] триазин-7-ил) -2-азидо-4-фтор-2-
(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3-ол**

В раствор промежуточного соединения **111** (22 мг, 0,041 ммоль) в CH_3OH (1 мл) при комнатной температуре добавляли конц. NH_4OH (1 мл). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток разбавляли минимальным количеством H_2O и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без модификатора с получением соединения по примеру **22** (10 мг, 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,40 (д, $J=30,9$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,61 (дд, $J=23,8, 2,1$ Гц, 1H), 5,44 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,18 (ддд, $J=55,3, 5,1, 2,2$ Гц, 1H), 4,44 (ддд, $J=23,7, 7,5, 5,0$ Гц, 1H), 3,59 (ддд, $J=48,5, 12,0, 6,1$ Гц, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -71,18 (с), -193,48 (дт, $J=55,3, 23,8$ Гц).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,13$ мин, MS $m/z=327,86$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% АСН, 2,4 мин-2,80 мин 100% АСН, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% АСН, 2,85 мин-3,0 мин 2% АСН при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **12a** - (2R,3R,4S,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-флортетрагидрофуран-2-карбонитрил

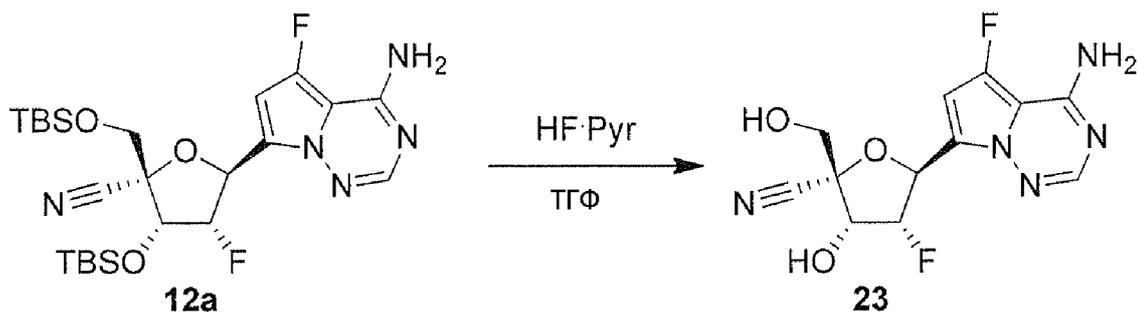
В раствор промежуточного соединения **3d** (57 мг, 0,109 ммоль)

в ACN (3 мл) одной порцией добавляли Selectfluor II (52 мг, 0,164 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Добавляли этилацетат (4 мл), и двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и насыщенным раствором $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Слои разделяли, и органическую фазу экстрагировали водой и затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Осушитель удаляли путем вакуумного фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Промежуточное соединение **12a** (11 мг, 18,7 %) выделяли из концентрированного сырого вещества с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием следующего градиента элюентов: 0% EtOAc в гексане, повышая к 70% EtOAc в гексане, быстро, повышая к 100% EtOAc после того, как исходный продукт был элюирован из колонки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 5,65 (дд, $J=24,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,38 (дкв, $J=54,4, 2$ Гц, 1H), 4,88 (дд, $J=19,2, 4,4$ Гц, 1H), 3,96 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}}=0,141$ м.д., $J=11$ Гц, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,86 (с, 9H), 0,21 (с, 6H), 0,07 (с, 3H), -0,02 (с, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -161,795 (с), -194,806 (ддд, $J=54,5, 19,2, 18,8$ Гц).

ГХ/МС: $R_T=2,06$ мин, MS $m/z=540,64$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; MS: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Пример 23 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-

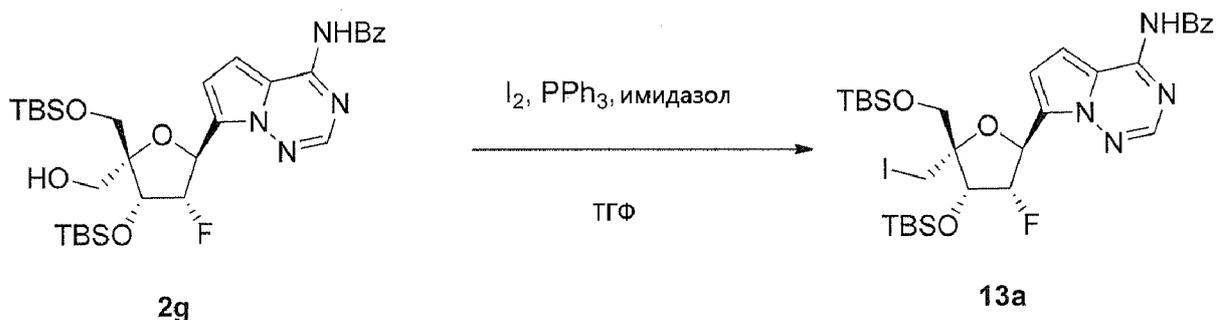
f] [1,2,4] триазин-7-ил) -4-фтор-3-гидрокси-2-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-карбонитрил

В раствор промежуточного соединения **12a** (29 мг, 0,054 ммоль) в ТГФ (2 мл) в полипропиленовой пробирке добавляли 70% HF·пиридин в пиридине (51 мкл, 1,97 ммоль) при температуре 0°C в атмосфере N₂. Через 1,5 ч реакционную смесь удаляли с ледяной бани. Дополнительное количество 70% HF·пиридин в пиридине добавляли через 3 ч (150 мкл), 5 ч 45 мин (200 мкл) и 21 ч 15 мин (0,7 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение еще 24 ч при температуре, в этот момент реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и затем гасили водой и насыщенным раствором NaHCO₃(водн.). Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток помещали в ДМФ. Полученный раствор/суспензию фильтровали через шприцевый фильтр (Whatman). Фильтрат инъецировали на колонку ВЭЖХ и наполовину очищенный продукт далее очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием следующего градиента элюентов: 0% MeOH в DCM, повышая к 20% MeOH в DCM. Продукт, содержащий фракции, концентрировали, и остаток лиофилизировали с получением соединения по примеру **23** (5 мг, 30%) в виде порошка белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМФ-d₇) δ 7,74 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,75 (дд, J=25,2, 1,6 Гц, 1H), 5,23 (ддд, J=54,8, 4,8, 1,6 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=22, 4,4 Гц, 1H), 3,90 (ABq, Δδ_{AB}=0,151 м.д., J=12 Гц, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМФ-d₇) δ -161,727 (с), -193,726 (ддд, J=54,5, 22,9, 21,8 Гц).

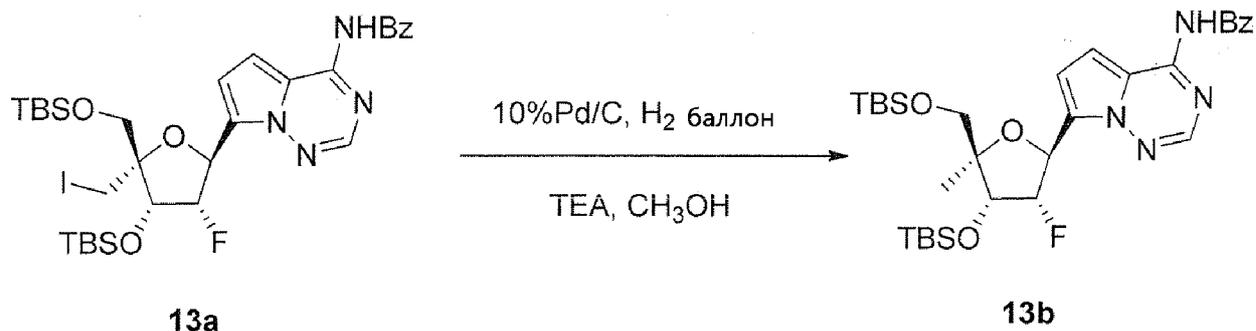
ГХ/МС: R_T=0,81 мин, MS m/z=312,13 [M+1]; LC: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; MS: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,8 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3 мин 2% ACN.



Промежуточное соединение **13a** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фтор-5-(йодметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид.

К раствору трифенилфосфина (973 мг, 3,71 ммоль) и имидазола (252 мг, 3,71 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли йод (253 мг, 1,86 ммоль). После завершения растворения йода по каплям медленно добавляли раствор соединения **2g** (650 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 3 дней и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (от 0 до 50% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения **13a** (230 мг, 33%) в виде масла.

MS $m/z=742$ [M+H]. Система MC: Thermo LCQ Fleet.

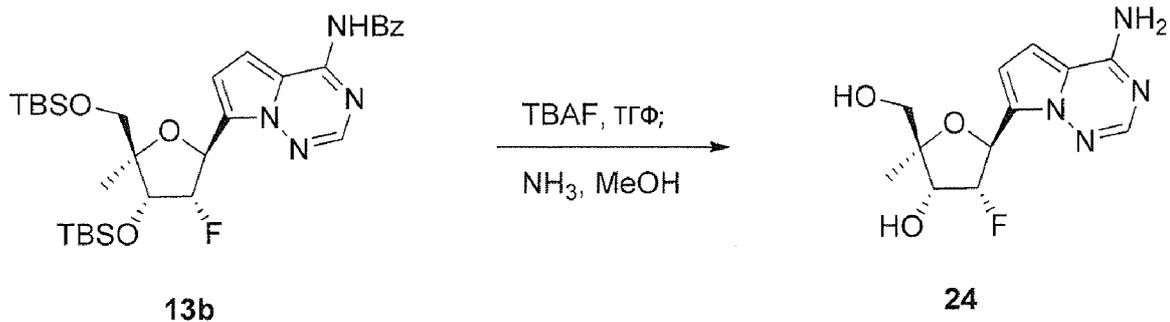


Промежуточное соединение **13b** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фтор-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид.

Промежуточное соединение **13a** (200 мг, 0,243 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль) и TEA (0,035 мл, 0,243 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) при

комнатной температуре в течение 40 мин. Полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (от 0 до 40% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения **13b** (145 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета с 75%-ной чистотой.

MS $m/z=616$ [M+H]. Система MC: Thermo LCQ Fleet



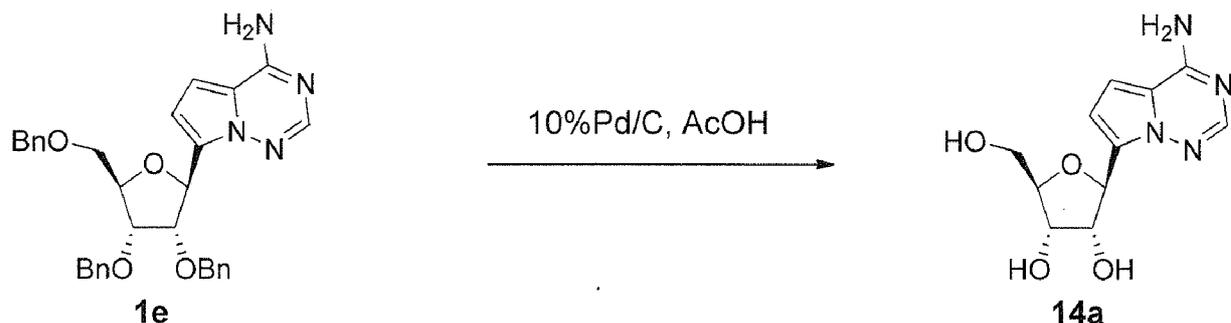
Пример **24** - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ол.

Промежуточное соединение **13b** (145 мг, 75%-ная чистота, 0,177 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли ТВАФ (1М в ТГФ, 0,53 мл, 0,531 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли метанольный аммиак (7н, 10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (от 0 до 35% ацетонитрил в воде, в течение 20 мин) с получением соединения по примеру **24** (30 мг, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 6,84 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,53 (дд, $J=21,5, 4,0$ Гц, 1H), 5,25 (ддд, $J=55,5, 5,3, 4,1$ Гц, 1H), 4,44 (дд, $J=17,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,65-3,43 (м, 2H), 1,27 (с, 3H)

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -197,08 (ддд, $J=55,4, 21,5, 17,1$ Гц)

MS $m/z=282$ [M+H]. Система MC: Thermo LCQ Fleet.



Промежуточное соединение **14a** - (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол.

Промежуточное соединение **1e** (2,64 г, 4,91 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50 мл). Колбу продували аргоном и добавляли 10% Pd/C (1,05 г, 0,982 ммоль). Колбу откачивали и три раза заполняли $H_{2(gas)}$. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере $H_{2(gas)}$. Через 1ч колбу продували азотом, и реакционную смесь фильтровали через слой из целита, промывая CH_3OH . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем упаривали вместе с EtOAc, затем с гексаном. Остаток помещали в высокий вакуум с получением промежуточного соединения **14a** (1,31 г, 99%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 (с, 1H), 7,66 (с, 2H), 6,82 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,06-4,56 (м, 3H), 4,21 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,77 (кв, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,48 (ддд, $J=38,9, 11,8, 4,4$ Гц, 2H).

ГХ/МС: $t_R=0,47$ мин, MS $m/z=267,13$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



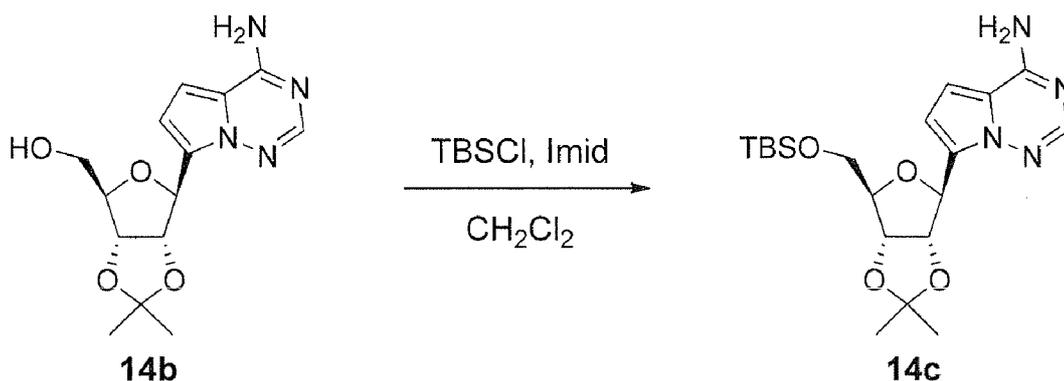
Промежуточное соединение **14b** - ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол.

Промежуточное соединение **14a** (3,13 г, 11,7 ммоль) растворяли в ацетоне (80 мл) и добавляли TsOH (6,00 г, 31,5 ммоль). В течение 10 мин медленно добавляли триэтилортоформиат (6,0 мл, 36,1 ммоль). Полученной смеси давали перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия до pH=8 реакционной смеси. Твердые продукты удаляли путем фильтрования, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток распределяли между EtOAc и насыщенным солевым раствором. Фазы разделяли, и органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (60-100% EtOAc/Hex-20% MeOH/EtOAc) с получением промежуточного соединения **14b** (2,55 г, 71%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 6,83 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 6,73 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 5,21 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 5,01 (дд, *J*=6,6, 4,9 Гц, 1H), 4,84 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J*=6,7, 3,7 Гц, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,46 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

ГХ/МС: *t*_R=0,87 мин, MS *m/z*=307,21 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN

при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **14c** - 7-((3aS,4S,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил) окси) метил) -2,2-диметилтетрагидрофуро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) пирроло [2,1-f] [1,2,4] триазин-4-амин.

Промежуточное соединение **14b** (2,55 г, 8,32 ммоль) растворяли в DCM (50 мл), и смесь охлаждали до температуры 0°C. Добавляли имидазол (1,70 г, 24,9 ммоль), затем TBSCl (1,88 г, 12,5 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь гасили метанолом. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и сырой остаток распределяли между водой и EtOAc. Органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14c** (2,60 г, 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 6,82 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 6,68 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 5,26 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 5,00 (дд, *J*=6,5, 4,5 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J*=6,5, 3,7 Гц, 1H), 3,97 (тд, *J*=5,1, 3,6 Гц, 1H), 3,64 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), -0,02 (с, 6H).

ГХ/МС: *t*_R=1,91 мин, MS *m/z*=421,60 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0

мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



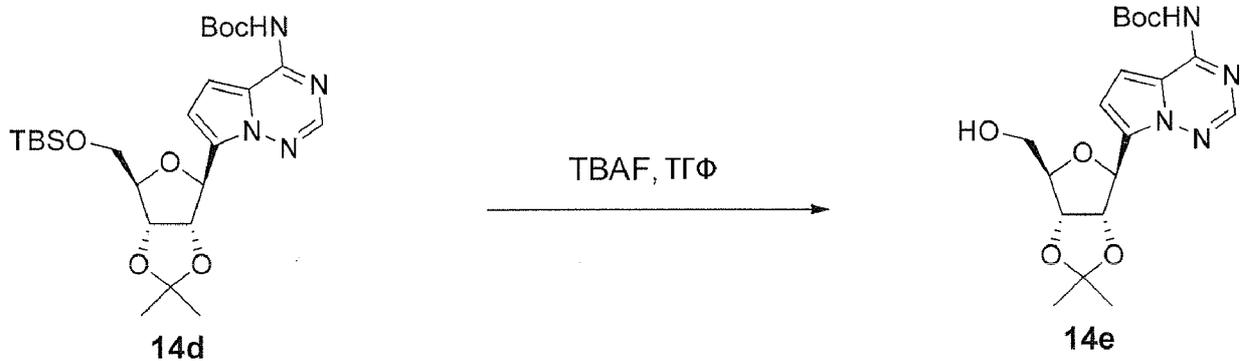
Промежуточное соединение **14d** - трет-бутил (7-((3aS,4S,6R,6aR)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат.

Промежуточное соединение **14c** (2,59 г, 6,16 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл), и полученный раствор охлаждали до температуры 0°C. Затем добавляли Вос₂О (2,69 г, 12,3 ммоль) и DMAP (0,3 г, 2,46 ммоль). Медленно добавляли ТЕА (2,56 мл, 18,3 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли MeOH (10 мл), затем конц. NH₄OH_(водн.) (50 мл). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и сырой остаток распределяли между EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14d** (2,82 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,46 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,33 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,02 (дд, J=6,5, 4,3 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=6,5, 3,6 Гц, 1H), 4,01 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 3,64 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,32 (д, J=22,7 Гц, 6H), 0,82 (с, 9H), -0,03 (с, 6H).

ГХ/МС: t_R=1,89 мин, MS m/z=521,27 [M+H]; система ЖХ: Thermo

Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% АСN, 2,4 мин-2,80 мин 100% АСN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% АСN, 2,85 мин-3,0 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.



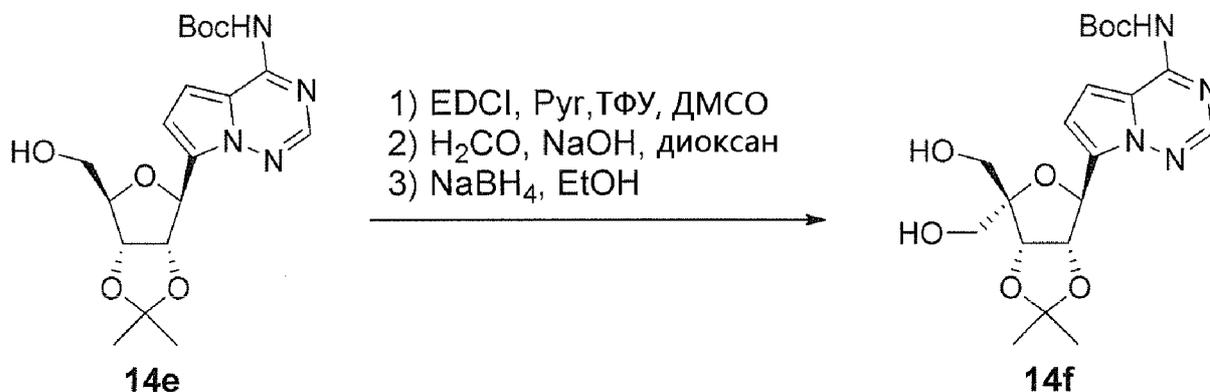
Промежуточное соединение **14e** - трет-бутил (7-(3aS,4S,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат.

Промежуточное соединение **14d** (2,8 г, 5,4 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли ТВАФ (1,0М в ТГФ, 5,92 мл, 5,92 ммоль). Через 30 мин добавляли дополнительное количество ТВАФ (1,0М в ТГФ, 5,92 мл, 5,92 ммоль). Спустя еще 30 мин реакционную смесь гасили водой, и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14e** (2,19 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,46 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,29 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,03 (дд, J=6,6, 4,7 Гц, 1H), 4,85 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=6,6, 3,6 Гц, 1H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,46 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,50 (с, 12H), 1,29 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=1,52 мин, MS m/z=407,05 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка:

Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% АСN, 2,4 мин-2,80 мин 100% АСN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% АСN, 2,85 мин-3,0 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение 14f - трет-бутил (7-((3aS,4S,6aS)-6,6-бис(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат.

Промежуточное соединение 14e (1,78 г, 4,38 ммоль) растворяли в ДМСО (20 мл) и толуоле (15 мл). Добавляли пиридин (0,35 мл, 4,38 ммоль) и EDCI (1,26 г, 6,56 ммоль), затем ТФУ (0,178 мл, 2,39 ммоль). Через 90 мин добавляли дополнительное количество пиридина (0,35 мл, 4,38 ммоль) и EDCI (1,26 г, 6,56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь гасили водой, и полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Водный слой опять экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт помещали в высокий вакуум в течение 15 мин, затем использовали как таковой на следующей стадии.

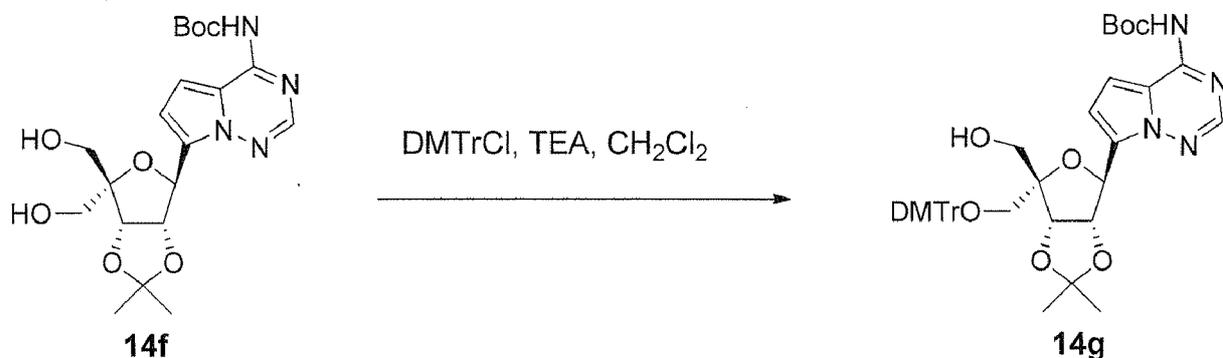
Сырой остаток растворяли в диоксане (15 мл) и последовательно добавляли формальдегид (37% в воде, 5,0 мл, 37,2 ммоль) и 2н NaOH (5,34 мл, 10,7 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь гасили АсОН, и полученную смесь распределяли между насыщ. NaHCO₃(водн.) и CH₂Cl₂. Водный слой опять экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Сырой продукт помещали в высокий вакуум на 15 мин, затем напрямую использовали на следующей реакции.

Сырой остаток растворяли в EtOH (50 мл), и небольшими порциями добавляли NaBH₄ (0,324 г, 8,76 ммоль). Через 20 мин реакционную смесь гасили AcOH и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток распределяли между EtOAc и насыщ. NaHCO₃(водн.). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14f** (1,91 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,19 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,06 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,79-4,74 (м, 2H), 4,45 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,73-3,46 (м, 3H), 3,40-3,30 (м, 1H), 1,50 (с, 12H), 1,27 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=1,45 мин, MS m/z=437,09 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **14g** - трет-бутил (7-(3aS,4S,6S,6aS)-6-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-

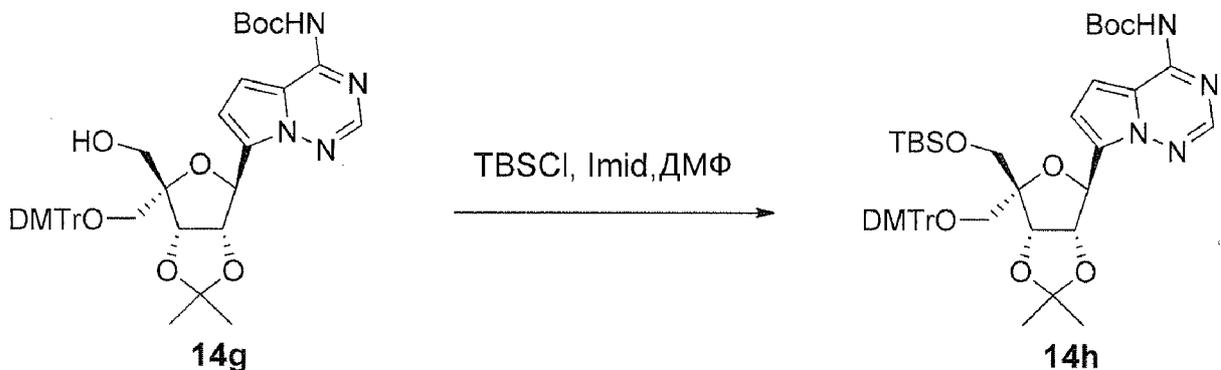
ил) пирроло [2,1-f] [1,2,4] триазин-4-ил) карбамат.

Промежуточное соединение **14f** (1,15 г, 2,63 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и добавляли TEA (0,73 мл, 5,27 ммоль). Полученный раствор охлаждали до температуры 0°C и добавляли DMTrCl (1,35 г, 3,95 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь гасили CH_3OH и затем разбавляли CH_2Cl_2 . Полученную смесь промывали насыщ. NaHCO_3 (водн.) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/Hex) с получением **14g** (1,95 г, 79%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,46 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,56-7,07 (м, 10H), 7,07-6,70 (м, 5H), 5,24 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,04 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,93-4,71 (м, 2H), 3,80-3,59 (м, 7H), 3,52 (дд, $J=10,9, 4,8$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 3,09 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,25 (с, 3H), 1,21 (с, 3H).

ГХ/МС: $t_R=2,54$ мин, MS $m/z=739,28$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XB-C18, 100\AA , $50 \times 3,00$ мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



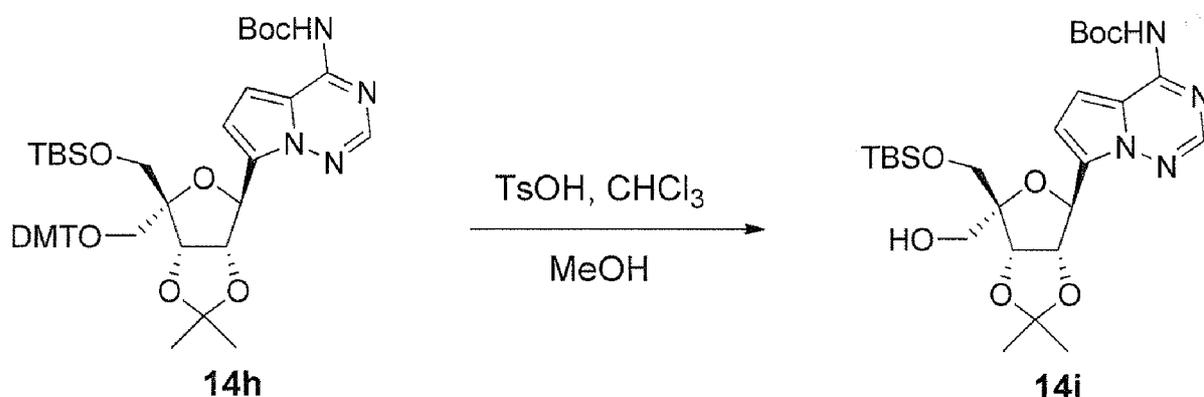
Промежуточное соединение **14h** - трет-бутил (7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) пирроло [2,1-

f] [1,2,4] триазин-4-ил) карбамат.

Промежуточное соединение **14g** (1,53 г, 2,08 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл) и добавляли имидазол (0,42 г, 6,23 ммоль), затем TBSCl (0,47 г, 3,11 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили метанолом и распределяли между EtOAc и 5% раствором LiCl_(водн.). Фазы разделяли, и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex) с получением **14h** (1,77 г, 78%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,47 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,56-6,66 (м, 15H), 5,31 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 5,14 (дд, *J*=6,5, 4,9 Гц, 1H), 4,73 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,87 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,72 (с, 6H), 3,53 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,08 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,25 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 0,75 (с, 9H), -0,04 (с, 3H), -0,08 (с, 3H).

ГХ/МС: *t*_R=2,34 мин, MS *m/z*=853,50 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,0 мин 2-100% АСN, 1,0 мин-2,80 мин 100% АСN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% АСN, 2,85 мин-3,0 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **14i** - трет-бутил (7-((3*a*S, 4*S*, 6*R*, 6*a*S)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-

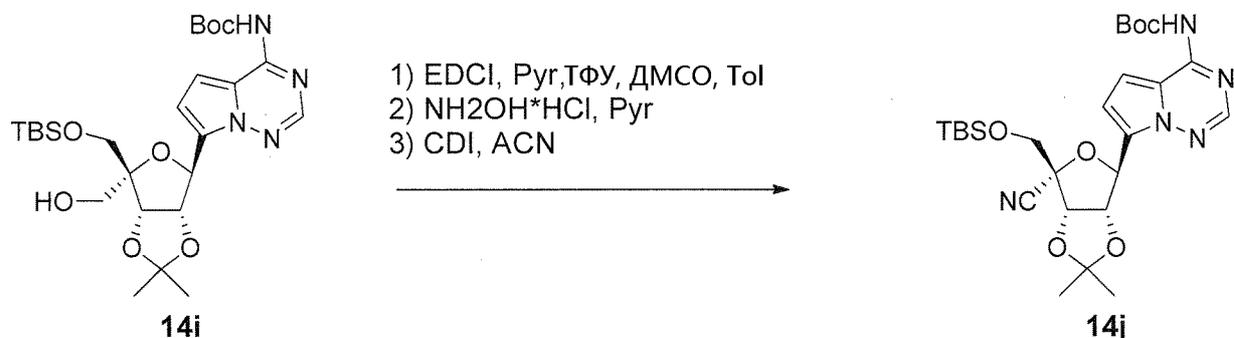
(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил) карбамат.

Промежуточное соединение **14h** (1,38 г, 1,62 ммоль) растворяли в хлороформе (20 мл), и полученный раствор охлаждали до температуры 0°C. Затем медленно добавляли раствор TsOH (0,34 г, 1,78 ммоль) в CH₃OH (16 мл). Через 30 мин реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃(водн.), и полученную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14i** (0,84 г, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,37 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=6,2, 4,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,51 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,59 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,49 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,49 (с, 12H), 1,28 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), -0,01 (с, 3H), -0,02 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=1,88 мин, MS m/z=551,25 [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ

Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,0 мин 2-100% ACN, 1,0 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **14j** - трет-бутил (7-(3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-

циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3]диоксол-4-ил) пирроло [2,1-f] [1,2,4] триазин-4-ил) карбамат.

Промежуточное соединение **14i** (0,838 г, 1,52 ммоль) растворяли в ДМСО (5 мл) и толуоле (3 мл). Добавляли пиридин (0,14 мл, 1,67 ммоль) и EDCI (0,438 г, 2,28 ммоль), затем ТФУ (0,057 мл, 0,761 ммоль). Через 30 мин добавляли дополнительное количество пиридина (0,14 мл, 1,67 ммоль) и EDCI (0,438 г, 2,28 ммоль). Через 1 ч добавляли дополнительное количество пиридина (0,14 мл, 1,67 ммоль) и EDCI (0,438 г, 2,28 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь гасили $\frac{1}{2}$ насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$ и распределяли между EtOAc и $\frac{1}{2}$ насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Слои разделяли, и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 , концентрировали в высоком вакууме в течение 1 ч с получением остатка, который использовали на следующей стадии напрямую.

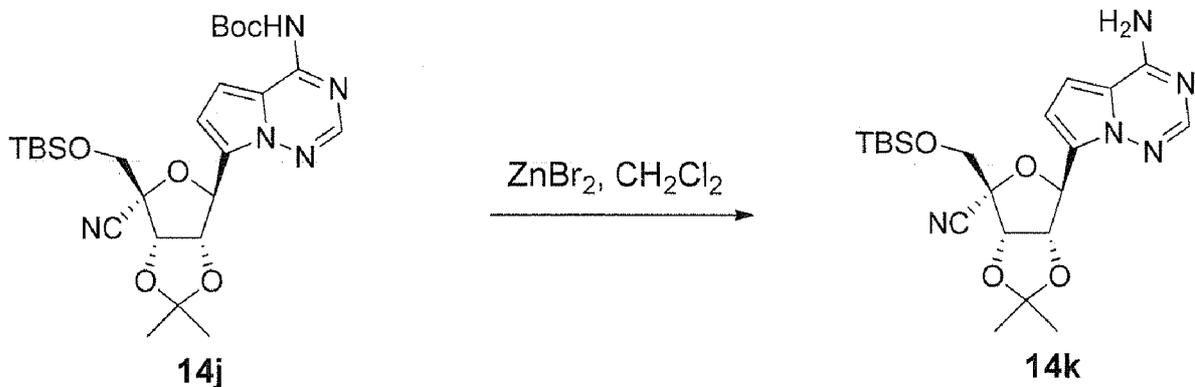
Остаток растворяли в пиридине (8 мл), и одной порцией добавляли гидроксиламин гидрохлорид (0,159 г, 2,28 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток помещали в высокий вакуум в течение 30 мин и использовали на третьей стадии как таковой.

Сырой остаток растворяли в ACN (8 мл). Одной порцией добавляли CDI (0,37 г, 2,28 ммоль). Через 45 мин добавляли дополнительное количество CDI (0,37 г, 2,28 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили $\frac{1}{2}$ насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Сырой продукт распределяли между EtOAc и $\frac{1}{2}$ насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Слои разделяли, и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14j** (0,72 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,00 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J=3,6$ Гц, 1H),

5,28 (дд, $J=6,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,93 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,33 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

ГХ/МС: $t_R=2,50$ мин, MS $m/z=546,15$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% АСН, 2,4 мин-2,80 мин 100% АСН, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% АСН, 2,85 мин-3,0 мин 2% АСН при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **14k** - (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил.

Промежуточное соединение **14j** (0,688 г, 1,26 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл). Одной порцией добавляли бромид цинка (0,567 г, 2,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 3 ч реакционную смесь помещали на силикагелевый картридж и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14k** (0,56 г, 99%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 6,85 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J=6,6, 3,8$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), -0,13 (с,

6H).

ГХ/МС: $t_R=2,27$ мин, MS $m/z=446,68$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% АСN, 2,4 мин-2,80 мин 100% АСN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% АСN, 2,85 мин-3,0 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.



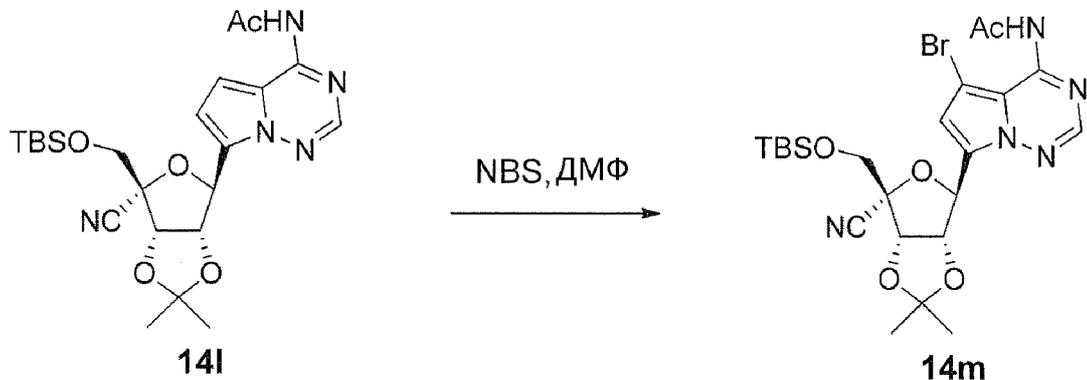
Промежуточное соединение **14l** - N-(7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение **14k** (0,20 г, 0,449 ммоль) растворяли в пиридине (2 мл), затем добавляли уксусный ангидрид (0,21 мл, 2,24 ммоль), и реакцию перемешивали при температуре окружающей среды. Через 30 мин реакцию гасили метанолом и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток напрямую очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **14l** (0,185 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,24 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=6,6, 3,6$ Гц, 1H), 4,93 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,01 (с, 3H).

ГХ/МС: $t_R=1,14$ мин, MS $m/z=488,38$ [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка:

Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСN, 1,4 мин-1,80 мин 100% АСN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% АСN, 1,85 мин-2 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.

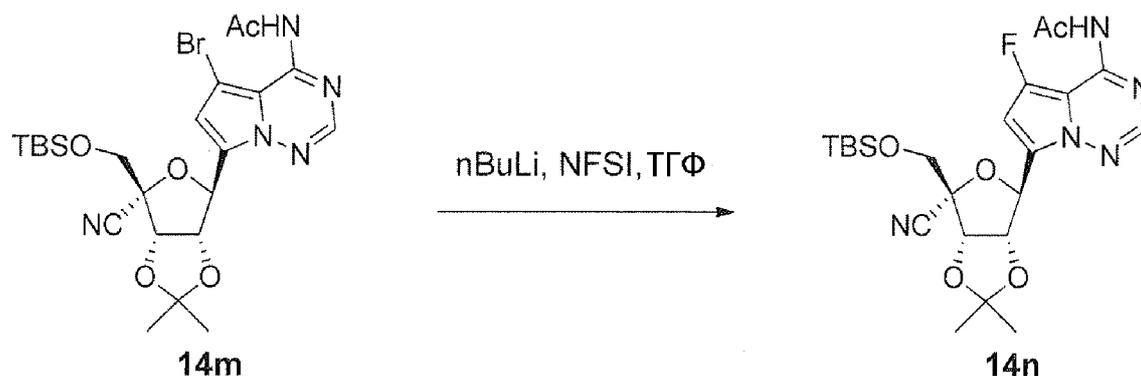


Промежуточное соединение 14m - N-(5-бром-7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 14l (80 мг, 0,164 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл) и одной порцией добавляли NBS (29 мг, 0,164 ммоль). Через 45 мин реакционную смесь разбавляли метанолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения 14m (50 мг, 54%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,65 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=6,6, 3,2 Гц, 1H), 4,91 (д, J=6,5 Гц, 1H), 3,84 (д, J=1,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,02 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

ГХ/МС: t_R=1,79 мин, MS m/z=566,40 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% АСN, 1,4 мин-1,80 мин 100% АСN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% АСN, 1,85 мин-2 мин 2% АСN при 1,8 мл/мин.



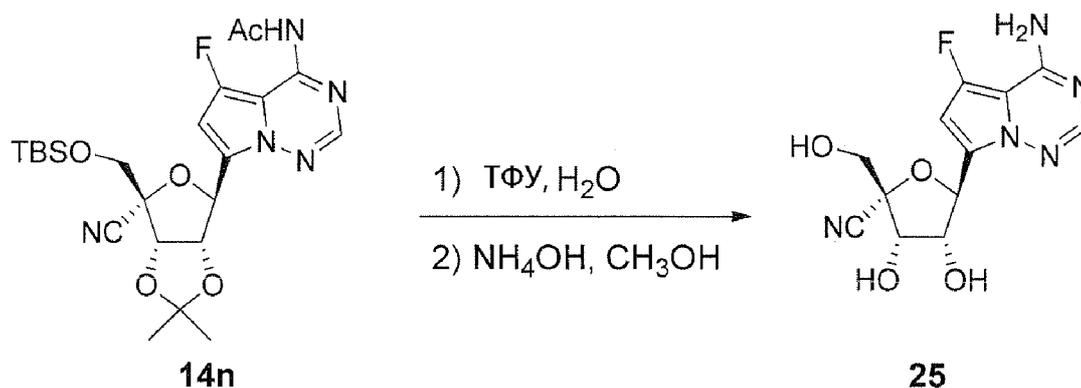
Промежуточное соединение **14n** - N-(7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((трет-бутилдиметилсилил) окси) метил) -6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил) ацетамид.

Промежуточное соединение **14m** (50 мг, 0,088 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и раствор охлаждали до температуры -78°C . Добавляли $n\text{BuLi}$ (2,5М в гексане, 0,071 мл, 0,18 ммоль). Через 5 мин добавляли N-фторбензолсульфонимид (NFSI, 33,4 мг, 0,106 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь затем гасили AcOH . Растворители удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **14n** (10 мг, 22%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,13 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,65 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,23 (дд, $J=6,7, 3,6$ Гц, 1H), 4,97 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=1,7$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -156,43 (с).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,65$ мин, MS $m/z=506,18$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-С18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Пример 25 - (2R,3S,4R,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

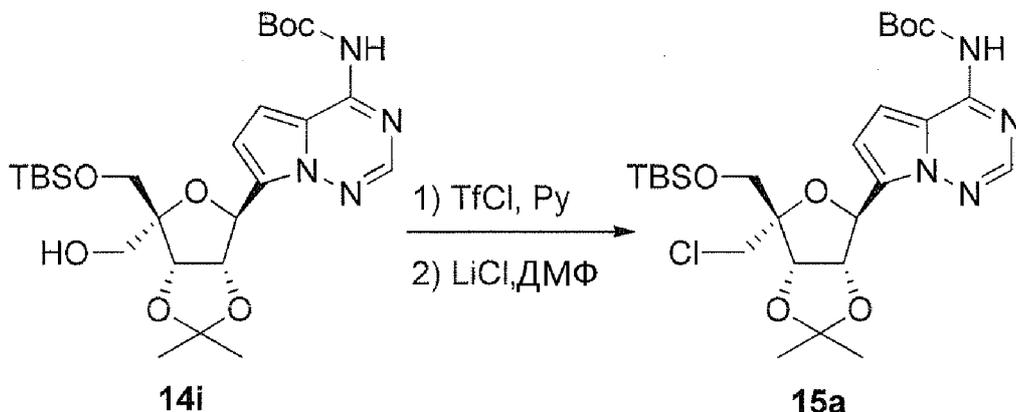
Промежуточное соединение **14n** (11 мг, 0,022 ммоль) помещали в раствор 50% ТФУ в воде при температуре окружающей среды. Спустя 2 ч реакционную смесь гасили твердым Na_2CO_3 до достижения $\text{pH}=8$. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и сырой остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие соединение по примеру **25**, объединяли и отстаивали, и фракции, содержащие N6-Acy1, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток N6-Acy1 промежуточного соединения обрабатывали конц. $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{водн.})}$ (1 мл), и смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. Через 30 мин полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и сырой остаток очищали с помощью ВЭЖХ. Фракции, содержащие соединение по примеру **25**, объединяли с ранее отставленными фракциями, содержащими соединение по примеру **25**, с получением соединения по примеру **25** (4 мг, 58%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_6) δ 7,71 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,44 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,48 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,83 ((ABq, $\Delta\delta=0,05$ м.д., $J=12$ Гц, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -161,81 (с).

ГХ/МС: $t_R=0,47$ мин, MS $m/z=310,13$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-C18, 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной

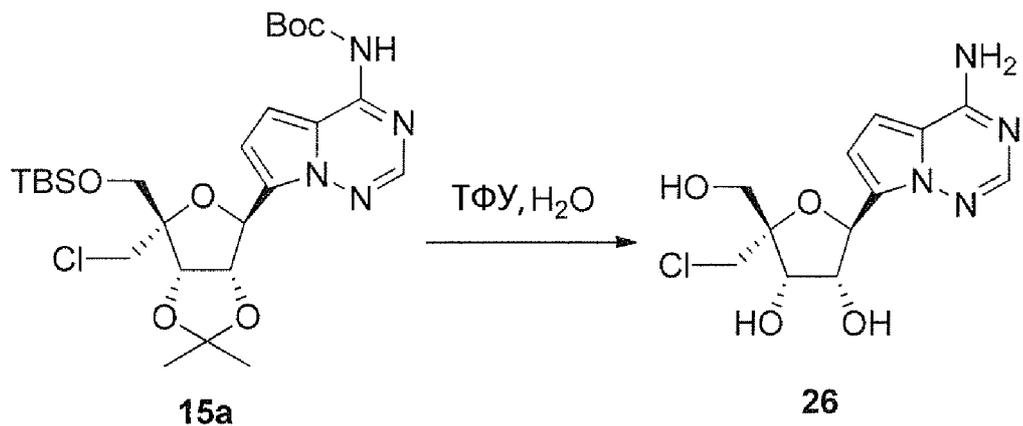
кислоты; градиент: 0 мин-1,4 мин 2-100% ACN, 1,4 мин-1,80 мин 100% ACN, 1,8 мин-1,85 мин 100%-2% ACN, 1,85 мин-2 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин.



Промежуточное соединение **15a** - трет-бутил (7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(хлорметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат.

Промежуточное соединение **14i** (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в безводном пиридине (5 мл). Одной порцией добавляли трифторметансульфонил хлорид (23 мкл, 0,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительное количество трифторметансульфонил хлорида (100 мкл). Через 30 мин добавляли дополнительное количество трифторметансульфонил хлорида (100 мкл). Спустя еще 30 мин добавляли дополнительное количество трифторметансульфонил хлорида (100 мкл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, в этот момент реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток растворяли в безводном ДМФ (5 мл), и одной порцией затем добавляли хлорид лития (153 мг, 3,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали хроматографией на силикагель (0-20% этилацетат в гексане) с получением промежуточного соединения **15a**.

MS $m/z=569,0$ [M+H]. Система MS: Thermo LCQ Advantage

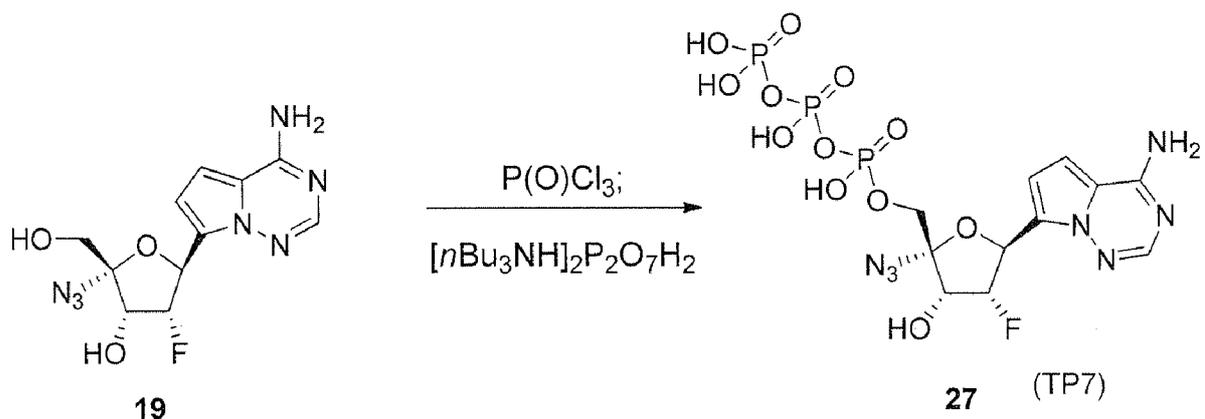


Пример 26 - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(хлорметил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол.

Промежуточное соединение **15a** растворяли в растворе ТФУ и воде (1:1, 5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток растворяли в водном растворе бикарбоната натрия и ацетонитриле и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения по примеру **26** (19 мг, 34%) в виде порошка белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,61 (с, 1H), 6,72-6,64 (м, 2H), 5,19 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,28 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,72-3,57 (м, 2H).

MS $m/z=315,3$ [M+H]. Система МС: Thermo LCQ Advantage



Пример 27 (также TP7) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

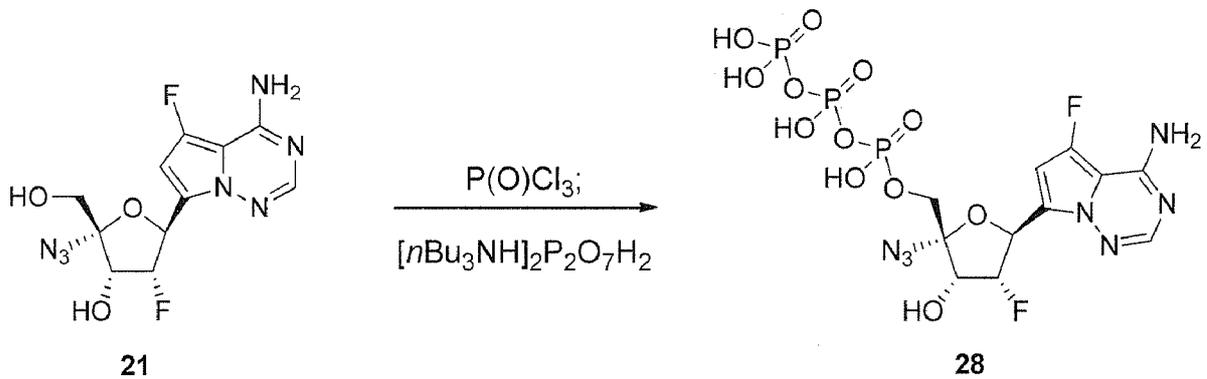
Соединение по примеру **27** получали в виде тетранатриевой

соли способом, аналогичным описанному в примере **ТР4**, исходя из соединения по примеру **19**.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,76 (с, 1H), 6,83 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=25,2$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=55,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,78 (дд, $J=26,8, 5,2$ Гц, 1H), 4,08-4,18 (м, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -193,74-194,02 (м).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -4,60 (д, $J=53,2$ Гц, 1P), -10,25 (д, $J=48,4$ Гц, 1P), -20,28 (т, $J=48,4$ Гц, 1P).



Пример 28 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

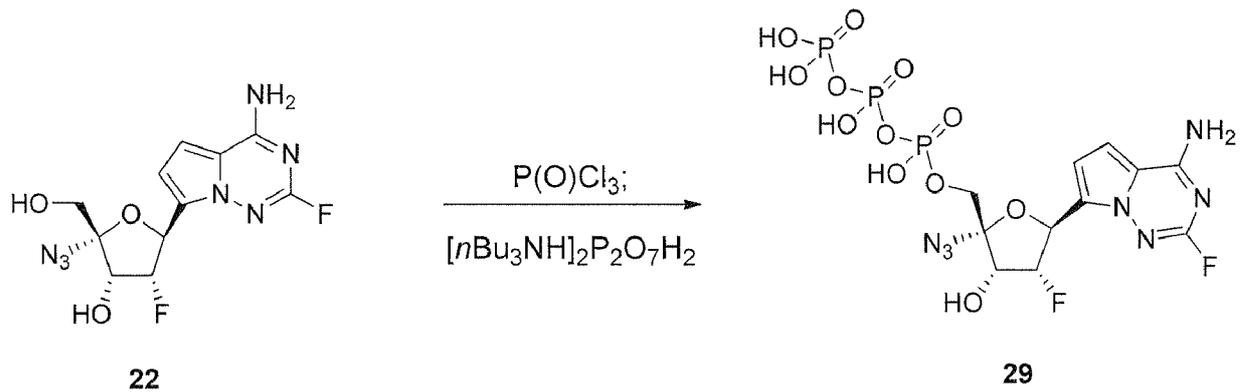
Соединение по примеру **28** получали в виде тетранатриевой соли способом, аналогичным описанному в примере **ТР4**, исходя из соединения по примеру **21**.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,64 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,90 (д, $J=24,4$ Гц, 1H), 5,20 (дд, $J=54,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,72 (дд, $J=27,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,05-4,18 (м, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -161,00 (с), -196,39-196,69 (м).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -8,24 (д, $J=50,4$ Гц), -14,20 (д, $J=46,0$ Гц), -24,08 (т, $J=48,4$ Гц).

MS $m/z=567,87$ [M+1]. Система МС: Thermo LCQ Advantage



Пример 29 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-2-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

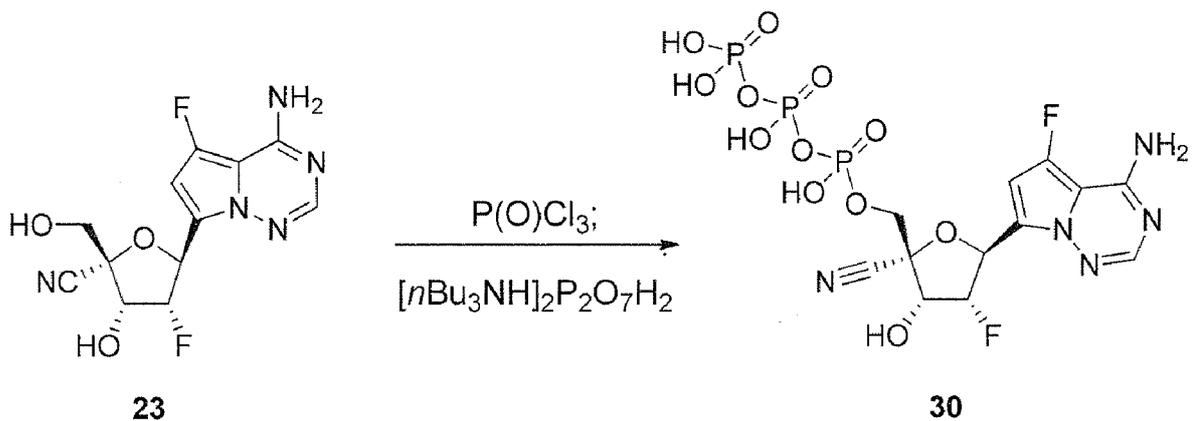
Соединение по примеру 29 получали в виде тетранатриевой соли способом, аналогичным описанному в примере TP4, исходя из соединения по примеру 22.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,81 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=24,4$ Гц, 1H), 5,16 (дд, $J=54,4, 4,8$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=26,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,02-4,12 (м, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -75,95 (с), -196,51-196,80 (м).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -8,29 (д, $J=53,2$ Гц), -14,22 (д, $J=48,4$ Гц), -24,09 (т, $J=48,4$ Гц).

MS $m/z=567,59$ [M+1]. Система МС: Thermo LCQ Advantage



Пример 30 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

Соединение по примеру 30 получали в виде тетранатриевой

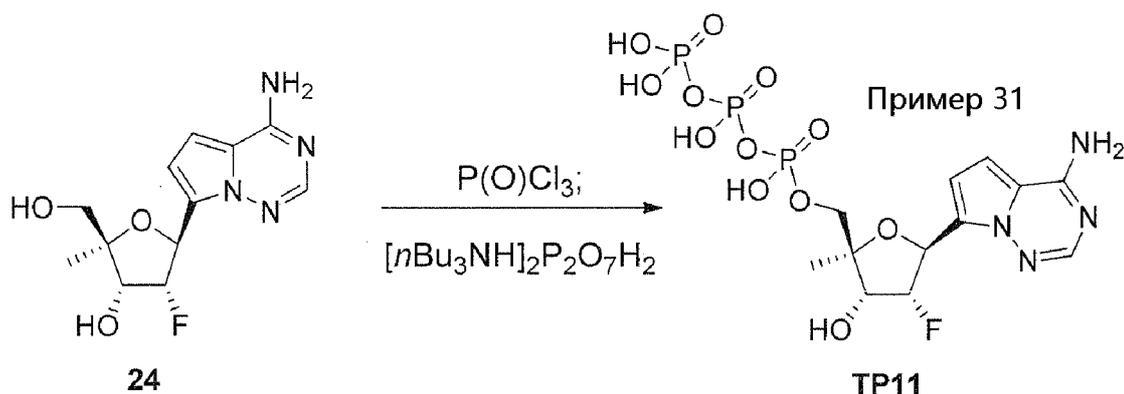
соли способом, аналогичным описанному в примере **ТР4**, исходя из соединения по примеру **23**.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,64 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,87 (д, $J=24,8$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J=53,6, 4,0$ Гц, 1H), 4,82 (дд, $J=25,2, 4,4$ Гц, 1H), 4,26-4,35 (м, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -161,05 (с), -194,92-195,19 (м).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -8,22 (д, $J=50,8$ Гц), -14,48 (д, $J=48,4$ Гц), -24,01 (т, $J=48,4$ Гц).

MS $m/z=551,91$ [M+1]. Система MS: Thermo LCQ Advantage



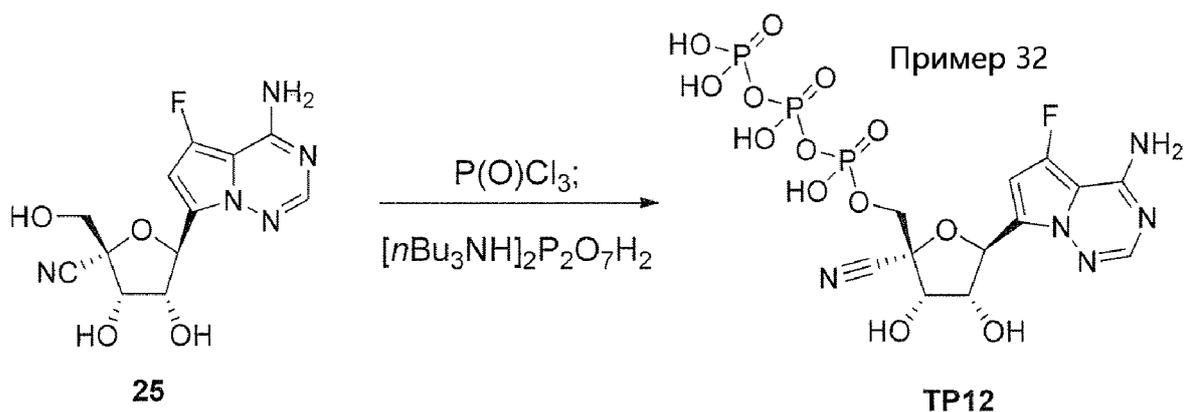
Пример 31 (также TP11) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

Соединение по примеру **31** получали в виде тетранатриевой соли способом, аналогичным описанному в примере **ТР4**, исходя из соединения по примеру **24**

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,66 (с, 1H), 6,78 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,58 (дд, $J=23,6, 2,4$ Гц, 1H), 5,16 (ддд, $J=55,2, 5,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=23,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,88 (дд, $J=11,6, 6,0$ Гц, 1H), 3,78 (дд, $J=10,8, 4,0$ Гц, 1H), 1,2 (с, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -195,74-196,01 (м).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -8,24 (д, $J=50,4$ Гц), -13,54 (д, $J=45,6$ Гц), -24,11 (т, $J=48,0$ Гц).



Пример 32 (также TP12) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

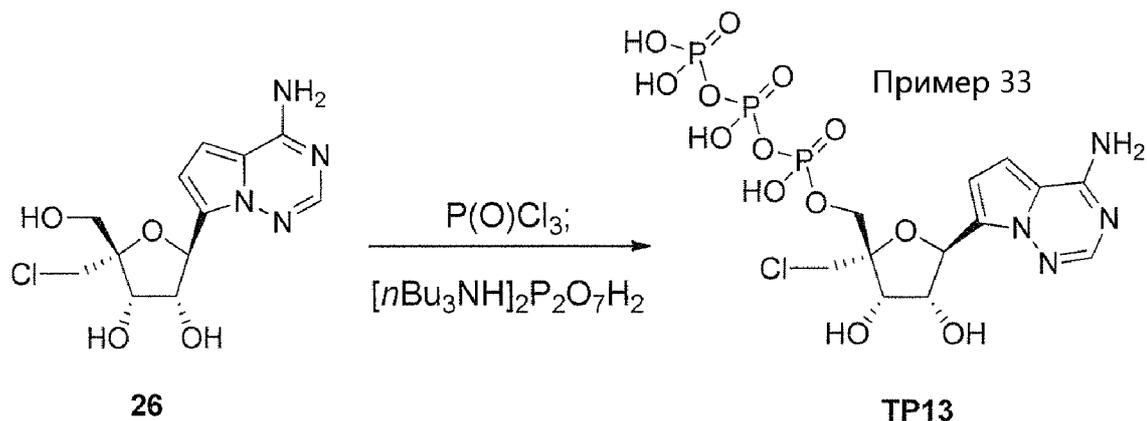
Соединение по примеру 32 получали в виде тетранатриевой соли способом, аналогичным описанному в примере TP4, исходя из соединения по примеру 25.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,59 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,44 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=11,6$, 6,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, $J=11,2$, 5,2 Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ -161,25 (с).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -8,29 (д, $J=48,4$ Гц), -14,49 (д, $J=53,2$ Гц), -24,15 (т, $J=48,4$ Гц).

MS $m/z=549,90$ [M+1]. Система MS: Thermo LCQ Advantage



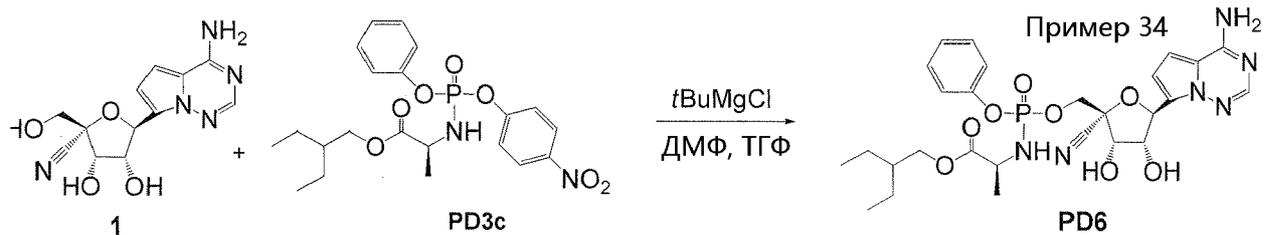
Пример 33 (также TP13) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(хлорметил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат.

Соединение по примеру 33 получали в виде тетра-триэтиламиновой соли способом, аналогичным описанному в примере TP3, исходя из соединения по примеру 26.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,76 (с, 1H), 6,92 (шир. с, 1H), 6,85 (шир. с, 1H), 5,32 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,78 (дд, $J=8, 6,4$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,08 (дд, $J=10,0, 4,0$ Гц, 1H), 3,83-3,95 (м, 3H), 3,07 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ -9,44 (д, $J=45,6$ Гц), -11,51 (д, $J=48,8$ Гц), -22,95 (т, $J=48,4$ Гц).

MS $m/z=555,06$ [M+1]. Система MS: Thermo LCQ Advantage



Пример 34 (также PD6) - ((2S)-2-этилбутил 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-4-фтор-3-гидрокси тетрагидрофуран-2-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) амино) пропаноат.

Соединение по примеру **1** (3,8 мг, 0,013 ммоль) растворяли в безводном *N*-метил-2-пирролидоне (0,2 мл) и в атмосфере аргона добавляли ТГФ (0,1 мл). Затем при комнатной температуре добавляли *трет*-бутил магний хлорид (1М в ТГФ, 20 мкл, 0,024 ммоль), и в осадок выпадало твердое вещество белого цвета. Через 5 мин в реакционную смесь одной порцией добавляли раствор *p*-нитрофенилфосфорамидата **PD3c** (12 мг, 0,026 ммоль) в ТГФ (0,1 мл), и полученную смесь нагревали при температуре 50°C. Через 20 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем напрямую очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi 4 мк Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, градиент 40-100% ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизовали с получением соединения по примеру **34** (2,9 мг, 37%, 3:2 смесь диастереомеров) в виде твердого вещества белого цвета.

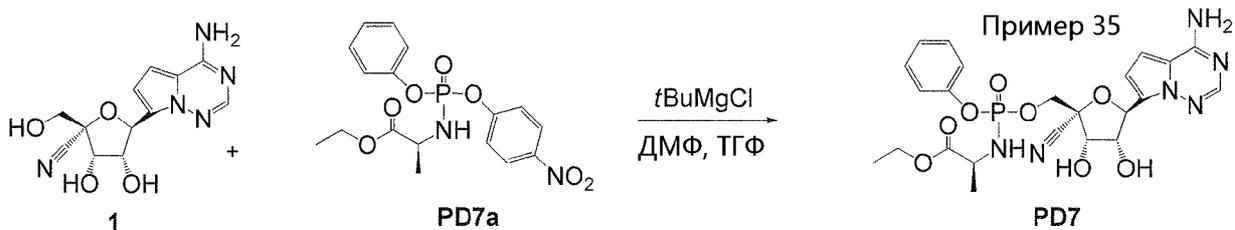
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 0,3H), 7,78 (с, 0,6H), 7,38-7,10 (м, 5H), 6,85 (шир. дд, $J=4,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,75-6,71 (м, 1H), 5,54-5,46 (м, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,53-4,31 (м,

3H), 4,07-3,84 (м, 3H), 1,54-1,39 (м, 1H), 1,38-1,19 (м, 7H), 0,92-0,81 (м, 6H) 29H

^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,25 (шир. с).

ГХ/МС: $t_{\text{R}}=1,55$ мин, MS $m/z=603,19$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, XВ-С18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% АСN, 2,0 мин-3,05 мин 100% АСN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% АСN, 3,2 мин-3,5 мин 2% АСN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: $t_{\text{R}}=2,98$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% АСN, 5,0 мин-6,0 мин 98% АСN при 2 мл/мин.



Пример 35 (также PD7) - (2S)-этил 2-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) амино) пропаноат.

Соединение по примеру 1 (19 мг, 65,3 мкмоль) растворяли в NMP (0,2 мл). При комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли ТГФ (0,1 мл), затем трет-бутил магний хлорид (1,0М раствор в тетрагидрофуране, 0,098 мл). Через 5 мин добавляли раствор промежуточного соединения **PD7a** (полученный в соответствии с US20120009147A1, 51,4 мг, 130 мкмоль) в ТГФ (0,1 мл), и полученную смесь нагревали до температуры 50°C. Через 1 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и напрямую очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomineх Synergi 4 мк Hydro-RR 80Å, колонка 150×30 мм, 5-100% градиент ацетонитрил/вода). Фракции, содержащий продукт, объединяли и концентрировали, и образовавшийся остаток вновь очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, колонка C18, 100×30 мм, градиент 5-100% ацетонитрил/вода) с получением соединения по примеру **35** (12 мг, 34%, 3:2 смесь диастереомеров) в виде твердого вещества белого цвета.

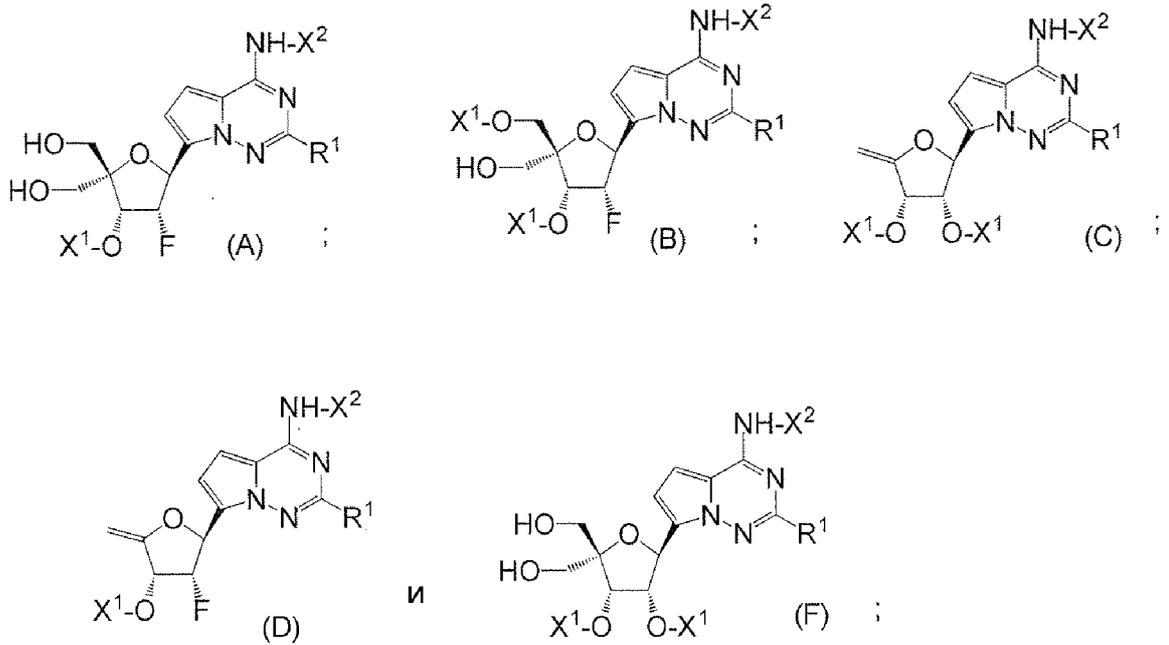
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (д, $J=2,3$ Гц, 0,4H), 7,78 (д, $J=2,3$ Гц, 0,6H), 7,36-7,12 (м, 5H), 6,88-6,81 (м, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 5,53-5,46 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 4,55-4,30 (м, 3H), 4,15-3,98 (м, 2H), 3,93-3,79 (м, 1H), 1,30-1,12 (м, 6H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,27 (шир. с).

ГХ/МС: основной диастереомер $t_{\text{R}}=1,28$ мин, MS $m/z=547,14$ [M+H], побочный диастереомер $t_{\text{R}}=1,30$ мин, MS $m/z=547,04$ [M+H]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 СВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex, 2,6 мк, ХВ-C18, 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при 2 мкл/мин.

ВЭЖХ: основной диастереомер $t_{\text{R}}=2,44$ мин, побочный диастереомер $t_{\text{R}}=2,46$ мин; система ВЭЖХ: серии Agilent 1100; колонка: Gemini C18, 5 мк, 110Å, 50×4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0 мин-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0 мин-6,0 мин 98% ACN при 2 мл/мин.

Предложены также отдельные варианты осуществления, включающие, соответственно, соединения формулы (А), формулы (В), формулы (С), формулы (D) и формулы (Е):



где, в каждом случае, X^1 представляет собой кислород защитную группу, и X^2 представляет собой аминозащитную группу.

Используемые кислородные защитные группы включают силильную эфирную защитную группу или защитную группу бензильного типа, включая метоксибензильные группы.

Используемые силильные эфирные защитные группы включают триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилгексилсилил (TDS), *трет*-бутилдиметилсилил (TBS или TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-*п*-ксилилсилил, триизопропилсилил (TIPS), дифенилметилсилил (DPMS), ди-*трет*-бутилметилсилил (DTBMS), трифенилсилил (TPS), метилдифенилсилил (MDPS), *трет*-бутилметоксифенилсилил, трис (триметилсилил) силил (sisyl), (2-гидроксистирил) диметилсилил (HSDMS), (2-гидроксистирил) диизопропилсилил (HSDIS). *трет*-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), и *трет*-бутоксидифенилсилил (DPTBOS) защитные группы.

Используемые защитные группы бензильного типа включают бензил, галогенированный бензил, *п*-метоксибензил, бензилоксиметил, 2,4-диметоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,6-диметоксибензил, *п*-CF₃-бензил, *п*-метилбензил, *п*-метоксибензил, 3,5-диметилбензил, *п*-*трет*-бутилбензил, *о*-нитробензил, *п*-нитробензил, *п*-галогенбензил, включая *п*-Br-бензил, 2,6-

дихлорбензил, *p*-цианобензил, *p*-фенилбензил, 2,6-дифторбензил, *p*-ациламинобензил (PAB), *p*-азидобензил (AzB), 4-азидо-3-хлорбензил, 2-трифторметилбензил, *p*-(метилсульфинил)бензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил N-оксидо, 2-хинолинилметил, дифенилметил (DPM), *p,p'*-динитробензгидрил, трифенилметил, альфа-нафтилдифенилметил, *p*-метоксифенилдифенилметил, ди(*p*-метоксифенил)фенилметил, три(*p*-метоксифенил)метил, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метил и 2-нафтилметил защитные группы.

Используемые аминозащитные группы включают *p*-метоксибензил карбонил (Moz или MeOZ), ацетил (Ac), бензоил (Bz), *p*-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), *p*-метоксифенил (PMP), тозил (Ts или Tos), трифторацетамид и тритил защитные группы. Используемые аминозащитные группы также включают карбаматные и амидные защитные группы. Примеры карбаматных защитных групп включают метил и этил карбаматы, такие как 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC), 9-(2-сульфо)флуоренилметил, 9-(2,7-дибром)флуоренилметил, 17-тетрабензо[*a, c, g, i*]флуоренилметил (TbFmoc), 2-хлор-3-инденилметил (Climoc), бенз[*f*]инден-3-илметил (Bimoc), 2,7-ди-*трет*-бутил[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксанил)]метил (DBD-Tmoc), [2-(1,3-дитианил)метил (Dmoc) и 1,1-диоксобензо[*b*]тиофен-2-илметил (Bsmoc) карбаматы.

Примеры используемых замещенных этил карбаматов включают 1,1-диметил-2-цианоэтил, 2-фосфониоэтил (Peoc), 2-метилтиоэтил, 2-(*p*-толуолсульфонил)этил, 2,2,2-трихлорэтил (Troc), 2-(триметилсилил)этил (Teoc), 2-фенилэтил (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтил (Adroc), 1,1-диметил-2-бромэтил, 1,1-диметил-2-хлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил (DB-*t*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этил (Broc), 1-(3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-1-метилэтил (*t*-Bumeoc), 2-(2'-пиридил)этил, 2-(4'-пиридил)этил, 2,2-бис(4'-нитрофенил)этил (Bpreoc), N-(2-пивалоиламино)-1,1-диметилэтил, 2-[(2-нитрофенил)дитио]-1-фенилэтил (NpSSPeoc), 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)этил, *трет*-бутил (Boc или BOB), 1-адамантил (1-Adoc), 2-адамантил (2-Adoc), винил (Voc), аллил

(Aloc или alloc), 1-изопропилаллил (Ipaoc), циннамил (Coc), 4-нитроциннамил (Noc), 3-(3'-пиридил)проп-2-енил (Paloc), 8-хинолил и N-гидроксипиперидинил, карбаматы, а также алкилдитио карбаматы, включая метилдитио, этилдитио, изопропилдитио, трет-бутилдитио и фенилдитио карбаматы.

Также используемыми являются арилсодержащие и замещенные арилсодержащие карбаматы, такие как бензил, *p*-метоксибензил, *p*-нитробензил, *p*-бромбензил, *p*-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилсульфинилбензил (MsZ), 9-антриметил, 4-метилтиофенил (Mtpc), 1-метил-1-(трифенилфосфонио)этил (2-трифенилфосфониоизопропил) (Ppoc), 2-дансилэтил (Dnseoc), 2-(4-нитрофенил)этил (Npeoc), 4-фенилацетоксибензил (PhAcOZ), 4-азидобензил (ACBZ), 4-азидометоксибензил, *m*-хлор-*p*-ацилоксибензил, *p*-(дигидроксиборил)бензил, карбобензилокси (Cbz), 4-бензизоксазолилметил (Vic), 2-(трифторметил)-6-хромонилметил (Tscoc), фенил и дифенилметил карбаматы. Дополнительные карбаматы включают бутинил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, 1-метилциклобутил, 1-метилциклогексил, 1,1-диметилпропинил и 1-метил-1-циклопропилметил карбаматы.

Используемые амидные защитные группы для аминов включают N-формил, N-ацетил, N-хлорацетил, N-трихлорацетил, N-трифторацетил (ТФУ), N-фенилацетил, N-3-фенилпропионил, N-4-пентоил, N-пиколиноил, N-3-пиридилкарбоксамидо, N-бензоилфенилаланил, N-бензоил и N-*p*-фенилбензоил амиды.

Противовирусная активность

Другой вариант осуществления изобретения относится к способам ингибирования вирусных инфекций, включающий стадию обработки образца или субъекта, полагаемого в необходимости такого ингибирования, композицией по настоящему документу.

Рассматриваемые в настоящем документе образцы, предположительно содержащие вирус, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы; ткани или культуры клеток; биологические образцы, такие как образцы биологического материала (кровь, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость, слезы, мокрота, слюна, образцы тканей и тому

подобное); лабораторные образцы; продукты питания, образцы воды или воздуха; образцы биопрепаратов, такие как экстракты клеток, особенно рекомбинантных клеток, синтезирующих желаемый гликопротеин; и тому подобное. Как правило, образец предположительно содержит организм, который вызывает вирусную инфекцию, часто патогенный организм, такой как вирус опухоли. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органических растворителей\воды. Образцы включают живые организмы, такие как люди, и искусственные материалы, такие как клеточные культуры.

При желании, противовирусную активность соединения после применения композиции можно исследовать любым методом, в том числе прямыми и косвенными методами обнаружения такой активности. Предусмотрены все, количественные, качественные и полуколичественные, методы определения такой активности. Обычно применяется один из способов скрининга, описанных выше, однако, любой другой метод, такой как наблюдение за физиологическими свойствами живого организма, также применим.

Противовирусная активность соединения может быть определена с использованием стандартных протоколов скрининга, которые являются известными. Например, противовирусная активность соединения может быть оценена с использованием следующих общих протоколов.

Анализ противовирусной активности в отношении респираторно-синцитиального вируса (RSV) и анализ цитотоксичности

Анти-RSV активность

Противовирусную активность в отношении RSV определяли с использованием анализа защиты против инфекции цитопатическими клетками на клетках клеточной линии HEp-2. В этом анализе соединения, ингибирующие вирусную инфекцию и/или репликацию, производят цитопротективное действие против индуцированного вирусом уничтожения клеток, что может быть определено количественно с использованием реагента показателя жизнеспособности клеток. Методы, используемые в данном документе, представляют собой новые адаптации способов, описанных в опубликованной литературе (Chapman et al.,

Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53).

Клетки Hep-2 получали от фирмы ATCC (Manassas, VI) и выдерживали в среде MEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки и пенициллина/стрептомицина. Клетки пересеивали два раза в неделю и держали на субконфлюэнтной стадии. Коммерческий материал RSV штамма A2 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) титровали перед тем, как исследовали соединение для определения соответствующего разведения вирусного материала, который генерировал желаемый цитопатический эффект в клетках Hep-2.

В противовирусных исследованиях клетки Hep-2 выращивали в больших колбах для культивирования клеток почти до слияния, но не до конца. Исследуемые соединения предварительно разводили в ДМСО в 384-луночных планшетах для разведения соединения в формате «стандартизированная доза-ответ» либо в количестве 8, либо в количестве 40 образцов на планшет. Проводили 3-х кратное серийное разведение каждого исследуемого соединения на планшетах, и исследуемые образцы переносили посредством аппарата акустической передачи (Echo, Labcyte) при 100 нл на лунку на 384-луночные планшеты для анализа культуры клеток. Каждое разведение соединения переносили в виде одного или четырехкратно повторяющихся образцов на сухие планшеты для анализа, которые хранились до тех пор, пока анализ не был готов для проведения. Положительные и отрицательные контроли размещали на противоположных сторонах планшета в вертикальных участках (1 колонка).

После этого готовили инфекционную смесь с использованием соответствующего разведения вирусного материала, предварительно определенного титрованием с клетками при плотности 50000/мл, и добавляли 20 мкл/лунка планшеты для исследования w/соединения посредством автоматки (uFlow, Biotek). Каждая пластина включала положительный и отрицательный контроли (16 повторений каждый), чтобы создать 0% и 100% стандарты ингибирования вируса, соответственно. После инфицирования в испытательные планшеты добавляли реагент для контроля жизнеспособности клеток, Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) и инкубировали в течение 4 дней

при температуре 37°C в инкубаторе клеточных культур. После инкубирования в аналитические планшеты добавляли реагент для контроля жизнеспособности клеток, Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI), быстро инкубировали, и на всех аналитических планшетах определяли регистрируемую величину люминесценции (Envision, Perkin Elmer). Индуцированное RSV цитопатическое действие, процент ингибирования, определяли по степени жизнеспособности оставшихся клеток. Это количественные показатели рассчитывали для каждой исследуемой концентрации относительно к 0% и 100% контроля ингибирования, и определяли значение EC₅₀ для каждого соединения с помощью нелинейной регрессии в виде концентрации, ингибирующей индуцированное RSV цитопатическое действие на 50%. В качестве положительных контролей на противовирусную активность использовали различные эффективные анти-RSV экспериментальные соединения.

Анализ цитотоксичности на клетках HEp-2

Цитотоксичность исследуемых соединений определяли на неинфицированных клетках HEp-2 параллельно с исследованием противовирусной активности, используя реагент для контроля жизнеспособности клеток таким же образом, как описано выше для других видов клеток (Cihlar et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52(2):655-65). Для определения цитотоксичности соединения использовали тот же протокол, что и для определения противовирусной активности, за исключением того, что клетки не были инфицированы RSV. Наоборот, неинфицированную смесь клеток при той же плотности добавляли по 20 мкл/лунка на планшеты, содержащие предварительно разведенные соединения, также при 100 нл/образец. Планшеты затем инкубировали в течение 4 дней с последующим испытанием на жизнеспособность клеток, используя такое же добавление реагента CellTiter Glo и определение регистрируемой величины люминесценции. Неочищенные клетки и клетки, обработанные 2 мкМ пуромицина (Sigma, St. Louis, MO), служили в качестве 100% и 0% контроля жизнеспособности клеток, соответственно. Процент жизнеспособности клеток рассчитывали для каждой концентрации исследуемого соединения по сравнению с

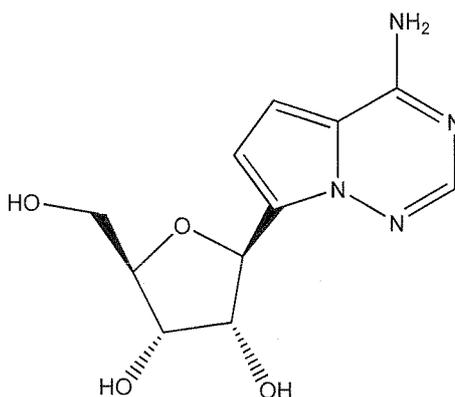
контролем 0% и 100%, и величину CC_{50} определяли с помощью нелинейной регрессии в виде концентрации соединения, восстанавливающей жизнеспособность клеток на 50%.

Анализ цитотоксичности на клетках МТ-4

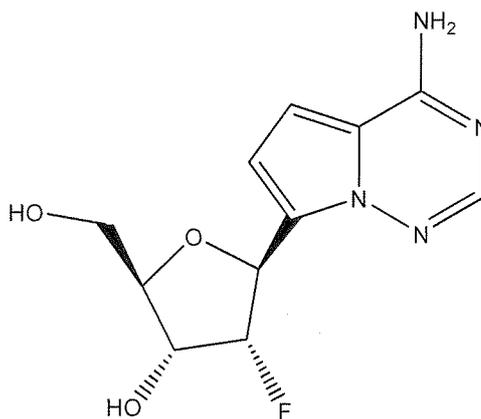
Линию клеток МТ-4 получали от фирмы NIH AIDS Research and Reference Reagent Program (Germantown, MD) и культивировали в среде RPMI-1640 (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, Cat # 9160), дополненной 10% FBS, 100 единиц/мл пенициллина, 100 единиц/мл стрептомицина и 2 мМ L-глутамин. Клетки МТ-4 пересеивали два раза в неделю для поддержания плотности клеток ниже $0,6 \times 10^6$ клеток/мл. Полную среду RPMI-1640, содержащую 100× концентрацию 3-трехкратно серийно разведенного соединения, в пределах от 26 нМ до 530 мкМ, штамповали в четырех повторностях в черные 384-луночные планшеты. После добавления соединения в каждую лунку с помощью дозатора жидкости MicroFlo (BioTek, Winooski, VT) добавляли 2×10^3 МТ-4 клеток, и клетки культивировали в течение 5 дней при температуре 37°C в инкубаторе с 5% CO_2 . После инкубирования клетки уравнивали до 25°C, и жизнеспособность клеток определяли путем добавления 25 мкл реагента для контроля жизнеспособности клеток Cell-Titer Glo. Смесь инкубировали в течение 10 минут при 25°C, и сигнал люминесценции количественно оценивали на планшетном ридере люминесценции Victor. Значение CC_{50} определяется как концентрацию соединения, которая уменьшает жизнеспособность клеток на 50%, как определено с помощью сигнала Cell-Titer Glo. Данные анализировали с использованием программного обеспечения для сбора и анализа данных Pipeline Pilot Plate Data Analytics Collection (версия 7.0, Accelrys, San Diego, CA). Значения CC_{50} вычисляли проведением нелинейного регрессионного анализа с использованием 4-х параметрического уравнения сигмовидной кривой доза-эффект: $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{[(\log CC_{50} - X) * HillSlope]})$ (пер. $Y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{[(\log CC_{50} - X) * \text{коэффициент Хилла}]})$), где верх (Top) и низ (Bottom) фиксировались на уровне 100% и 0% жизнеспособности клеток, соответственно. Значения CC_{50} были вычислены как среднее значение ± стандартное отклонение в 3 независимых экспериментах.

Пример	EC ₅₀ /мкм	НЕП-2 CC ₅₀ /мкм	МТ-4 CC ₅₀ /мкм
1	7,3	>50	>53
2	9,6	>100	>106
3	2,0	>100	>106
4	30	>50	>53
5	2,1	>50	>53
10 (PD1)	1,0	39	7,3
11 (PD2)	1,2	42	19,7
12 (PD3)	3,0	>50	27
13	10,5	>100	>106
14	40	>100	>106
15 (PD4)	1,6	35	7,9
16 (PD5)	0,3	18	25
19	0,40	>44	16
20	>50	>50	
21	50	36	15
22	0,57	>100	32
23	23,5	72	21
24	1,0	>100	11
25	9,2	>100	>93
26	>50	42	>57
34 (PD6)	0,21	>50	>50
35 (PD7)	0,34	>50	47

Еще один положительный эффект связан с тем преимуществом, который обеспечивают соединения, которые имеют замещение R⁴, по сравнению с соединениями, не имеют замещения R⁴ (т.е. такие, в которых R⁴=H) в отношении МТ-4 цитотоксичности. Например, соединение (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-аминопирроло[1.2-*f*][1.2.4]триазин-7-ил)-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-3,4-диол (Patil, S. A.; Otter, R. A.; Klein, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5339-5342), имеющее структуру:



демонстрирует МТ-4 $CC_{50}=0,007$ мкм; тогда как соединения по примерам **1**, **4**, **5**, **20** и **26**, все демонстрируют МТ-4 $CC_{50}>53$ мкм. Далее, соединение $(2R,3R,4R,5S)$ -5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (WO2012037038A1), имеющее структуру:



демонстрирует МТ-4 $CC_{50}=30$ мкм; тогда как соединения по примерам **2**, **3**, **13** и **14**, все демонстрируют МТ-4 $CC_{50}>106$ мкм.

Другой положительный эффект связан с тем преимуществом, который обеспечивают соединения с $R^3=F$, которые имеют замещение R^4 по сравнению с соединениями, не имеющими замещения R^4 (т.е. те, в которых $R^4=H$) в отношении Нер-2 анти-RSV активности. Например, соединение $(2R,3R,4R,5S)$ -5-(4-аминопирроло[1.2-f][1.2.4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (WO2012037038A1) имеющее структуру, указанную выше, имеет Нер-2 $EC_{50}>100$ мкм; тогда как соединения по примерам **2**, **3**, **13**, **14**, **19**, **21**, **22**, **23** и **24**, все демонстрируют $EC_{50}<100$ мкм.

Получение RSV RNP

RSV RNP Подготовка

RSV рибонуклеопротеиновые (RNP) комплексы получали способом, модифицированным Mason *et al* (1). Клетки Нер-2 высевали при плотности клеток $7,1 \times 10^4$ клеток/см² в MEM + 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), и позволяли закрепляться в течение ночи при температуре 37°C (5% CO₂). После прикрепления клетки инфицировали RSV A2 (MOI=5) в 35 мл MEM + 2% FBS. Через 20 часов после инфицирования среду заменяли на MEM + 2% FBS, дополненную 2 мкг/мл актиномицином D, и возвращали к температуре 37°C в течение одного часа. Клетки затем промывали один раз с помощью PBS и обрабатывали 35 мл PBS + 250 мкг/мл лизолецитина в течение одной минуты, после чего всю жидкость аспирировали. Клетки собирали соскребанием их в 1,2 мл буфера А [50 мМ ТРИС ацетат (рН 8,0), 100 мМ ацетата калия, 1 мМ DTT и 2 мкг/мл актиномицина D] и лизировали путем многократного пропускания через шприц с иглой 18 калибра (10 раз). Клеточный лизат помещали на лед на 10 минут и затем центрифугировали при 2400g в течение 10 минут при температуре 4°C. Супернатант (S1) удаляли, и осадок (P1) восстанавливали в 600 мкл буфера В [10 мМ ТРИС ацетат (рН 8,0), 10 мМ ацетата калия и 1,5 мМ MgCl₂] с добавлением 1% Тритон X-100 при повторном пропускании через иглу 18 калибра (10 раз). Ресуспендированный осадок помещали на лед на 10 минут и затем центрифугировали при 2400g в течение 10 минут при температуре 4°C. Супернатант (S2) удаляли и осадок (P2) восстанавливали в 600 мкл буфера В с добавлением 0,5% деоксихолата и 0,1% Tween 40. Ресуспендированный осадок помещали на лед на 10 минут и затем центрифугировали при 2400g в течение 10 минут при температуре 4°C. Супернатант (S3), фракцию, содержащую обогащенные RSV RNP комплексы, собирали и концентрацию белка определяли по УФ-поглощению при 280 нм. Аликвоты RSV RNP фракции S3 хранили при температуре -80°C.

Анализ RSV RNP

Реакционная смесь для транскрипции содержала 25 мкг сырых комплексов RSV RNP в 30 мкл реакционного буфера [50 мМ ТРИС-ацетата (рН 8,0), 120 мМ ацетата калия, 5% глицерина, 4,5 мМ

MgCl₂, 3 мМ DTT, 2 мМ этиленгликоль-бис(2-аминоэтиловый эфир)-тетрауксусная кислота (EGTA), 50 мкг/мл BSA, 2,5 Ед. РНазина (Promega), АТР, ГТР, УТР, СТР и 1,5 мКи [α -³²P] НТР (3000 Ки/ммоль)]. Радиомеченый нуклеотид, используемый в анализе транскрипции, выбрали в соответствии с нуклеотидным аналогом, оцениваемым на ингибирование транскрипции RSV-RNP. Холодный конкурентный НТР добавляли при конечной концентрации наполовину его K_m (АТР=20 мкМ, ГТР=12,5 мкМ, УТР=6 мкМ и СТР=2 мкМ). Остальные три нуклеотида добавляли при конечной концентрации 100 мкМ.

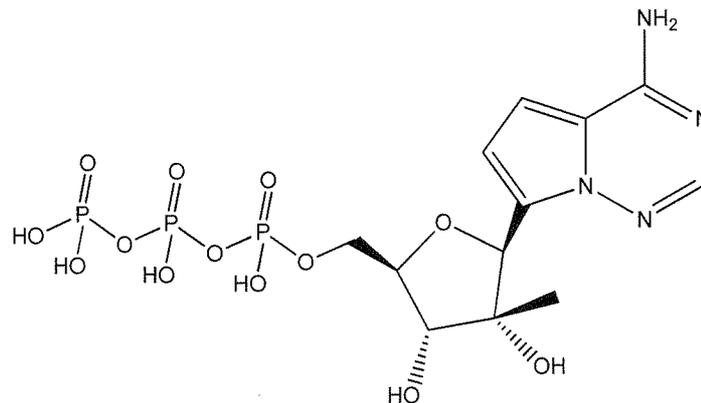
Для определения того, ингибируют ли аналоги нуклеотидов RSV RNP транскрипцию, добавляли соединения с использованием 6 стадийного серийного разбавления с 5-кратным увеличением объема. Через 90 минут инкубирования при температуре 30°C, реакции RNP останавливали с помощью 350 мкл лизисного буфера Qiagen RLT, и RNA очищали с использованием набора Qiagen RNeasy 96. Очищенную RNA денатурировали в загрузочном буфере для образцов RNA (Sigma) при температуре 65°C в течение 10 минут и прогоняли на геле 1,2% агароза/MOPS, содержащем 2М формальдегид. Агарозный гель сушили и экспонировали на люминофорный экран Storm и анализировали с использованием phosphorimager Storm (GE Healthcare). Концентрацию соединения, которая уменьшает общие радиомеченые транскрипты на 50% (IC₅₀), рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа в двух повторностях.

Ссылка Mason, S., Lawetz, C., Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B. and Liuzzi, M. (2004) Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor. *Nucleic Acids Research*, **32**, 4758-4767.

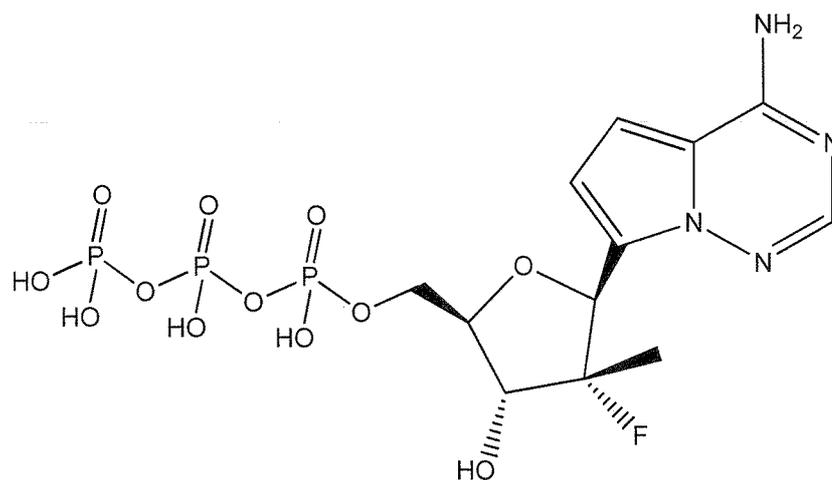
Пример	IC ₅₀ /мкМ
6 (ТР1)	0,086
7 (ТР2)	1
8 (ТР3)	0,025
9 (ТР4)	0,12
17 (ТР5)	0,56

18 (TP6)	0,42
27 (TP7)	0,097
28 (TP8)	0,086
29 (TP9)	0,080
30 (TP10)	
31 (TP11)	
32 (TP12)	0,022
33 (TP13)	

Еще одно рассмотрение относится к тому преимуществу, что соединения, показанные в примерах, демонстрируют сильное ингибирование транскрипции RSV RNP по сравнению с соединениями с замещением 2'СМе. Например, ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат (WO2008089105A2 и WO2010002877A2), имеющий структуру:



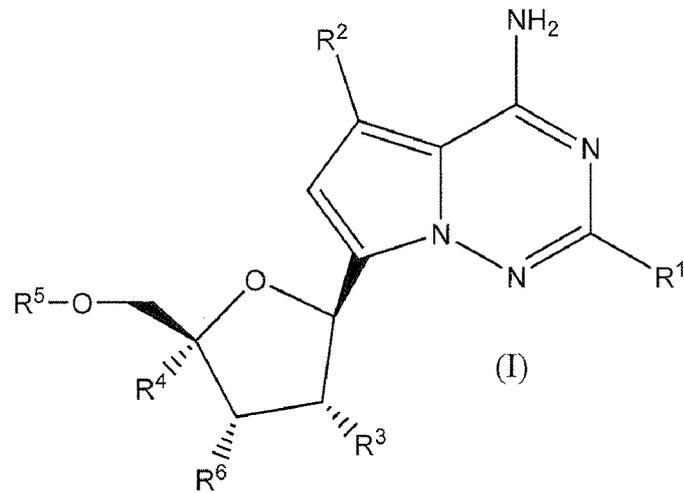
демонстрирует $IC_{50}=8,5$ мкм; тогда как соединение по примеру **ТРЗ** демонстрирует $IC_{50}=0,025$ мкм. Более того, соединение ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил тетрагидротрифосфат (WO 2011035231 A1), имеющее структуру:



демонстрирует $IC_{50} > 100$ мкм; тогда как соединение по примеру **TP1** демонстрирует $IC_{50} = 0,086$ мкм и соединение по примеру **TP2** демонстрирует $IC_{50} = 1$ мкм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

R¹ представляет собой H или F;

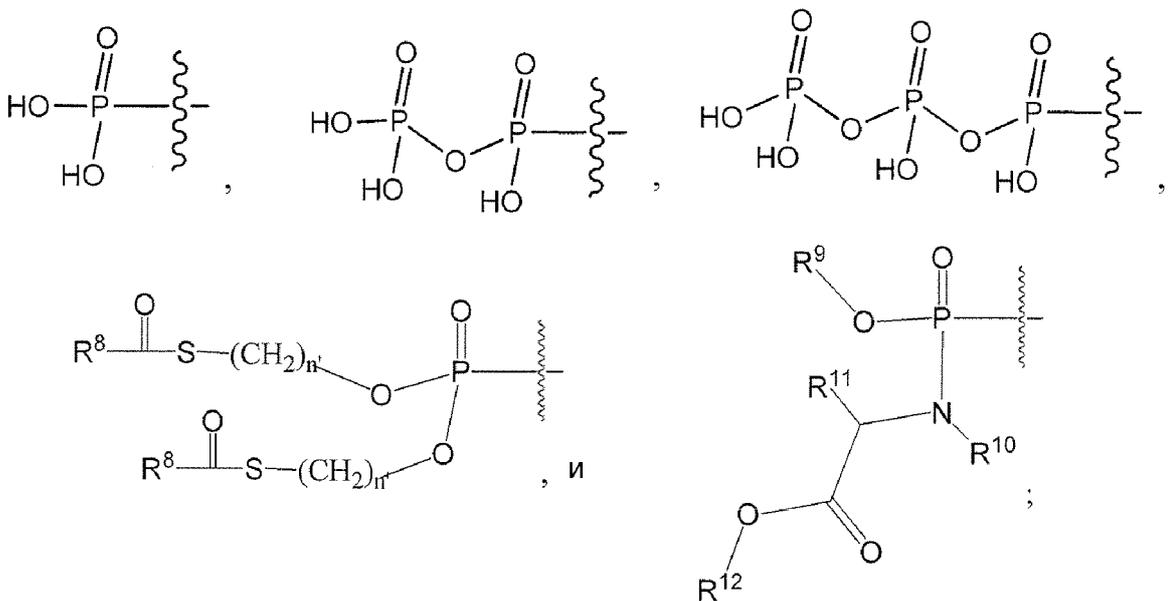
R² представляет собой H или F;

R³ представляет собой OH или F;

R⁴ представляет собой C₁-C₄ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил или азидо, где когда R³ представляет собой OH, R⁴ не является C₂-C₄ алкенилом;

R⁶ представляет собой OH;

R⁵ выбран из группы, включающей H и:

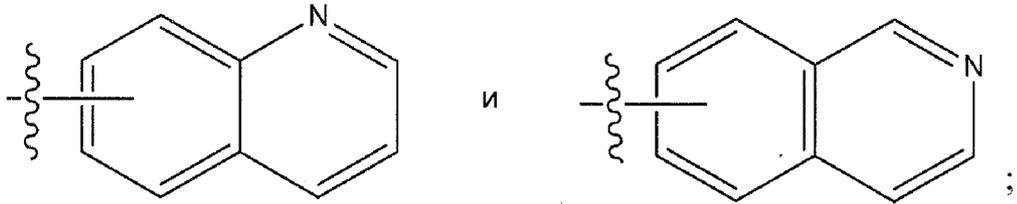


где:

n' выбран из 1, 2, 3 и 4;

R^8 выбран из C_1-C_8 алкила, $-O-C_1-C_8$ алкила, бензила, $-O-$ бензила, $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила, $-O-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила и CF_3 ;

R^9 выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила,



R^{10} выбран из H и CH_3 ;

R^{11} выбран из H или C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из H, C_1-C_8 алкила, бензила, C_3-C_6 циклоалкила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

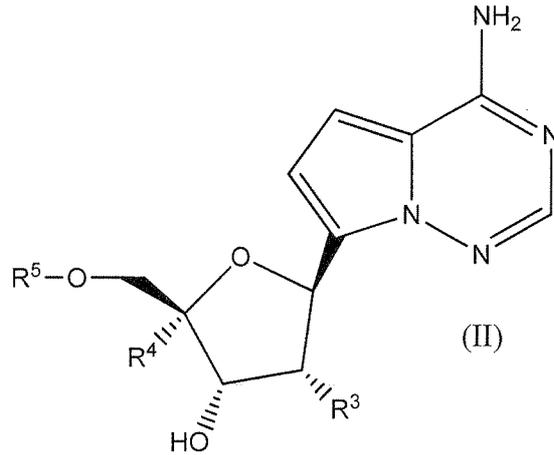
4. Соединение по любому из п.п.1, 2, или 3 где оба R^1 и R^2 представляют собой H.

5. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 и R^5 , каждый, представляют собой H.

6. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^3 представляет собой OH.

7. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба R^1 и R^2 представляют собой H, R^3 представляет собой F.

8. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (II):

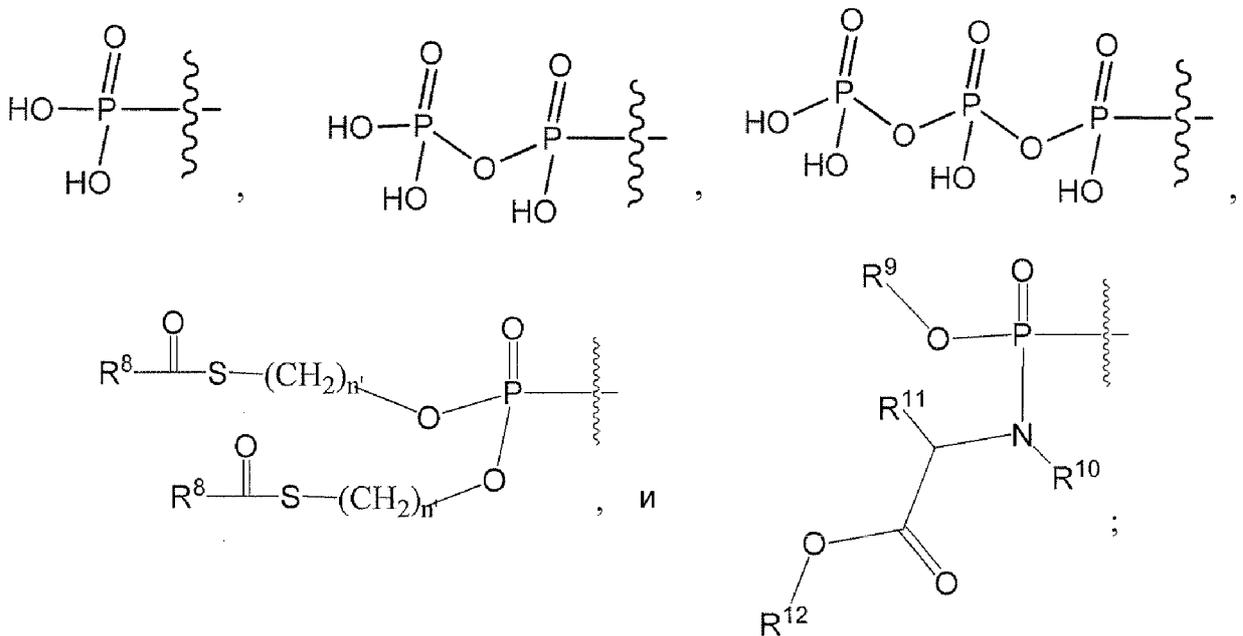


где:

R^3 представляет собой OH или F;

R^4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил или азидо, где когда R^3 представляет собой OH, R^4 не является C_2 - C_4 алкенилом;

R^5 выбран из группы, включающей Н и:



где:

n' выбран из 1, 2, 3 и 4;

R^8 выбран из C_1 - C_8 алкила, $-O$ - C_1 - C_8 алкила, бензила, $-O$ -бензила, $-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкила, $-O$ - CH_2 - C_3 - C_6 циклоалкила и CF_3 ;

R^9 представляет собой фенил;

R¹⁰ выбран из H и CH₃;

R¹¹ выбран из H или C₁-C₆ алкила;

R¹² выбран из H, C₁-C₈ алкила, бензила, C₃-C₆ циклоалкила и -CH₂-C₃-C₆ циклоалкила.

9. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5 или 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой метил, этил, этенил, этинил или азидо.

10. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой F.

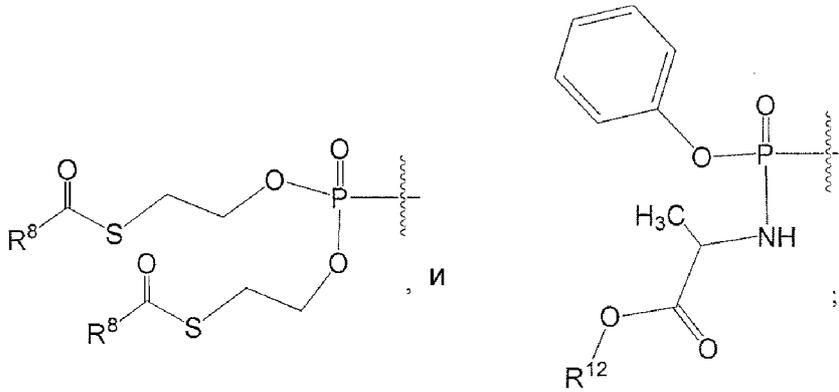
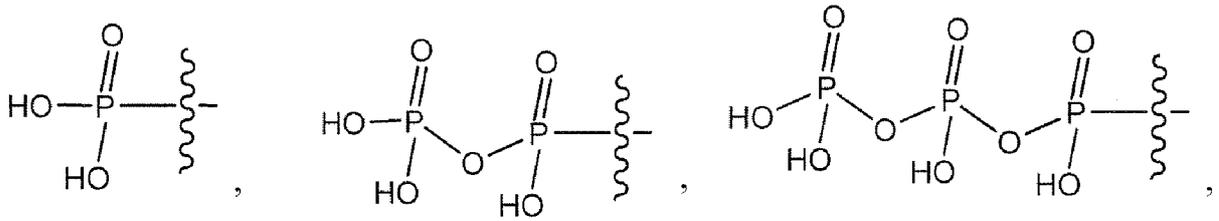
11. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой OH.

12. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 или 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба, R¹ и R², представляют собой H, R³ представляет собой F, и R⁴ представляет собой метил, этил, винил или этинил.

13. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой OH, и R⁴ представляет собой метил, этил, винил или этинил.

14. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13, или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой H.

15. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13, или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ выбран из группы, включающей:



где:

R^8 выбран из C_1-C_8 алкила, $-O-C_1-C_8$ алкила, бензила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила; и

R^{12} выбран из C_1-C_8 алкила, бензила, C_3-C_6 циклоалкила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила.

16. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 15, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой C_1-C_8 алкил.

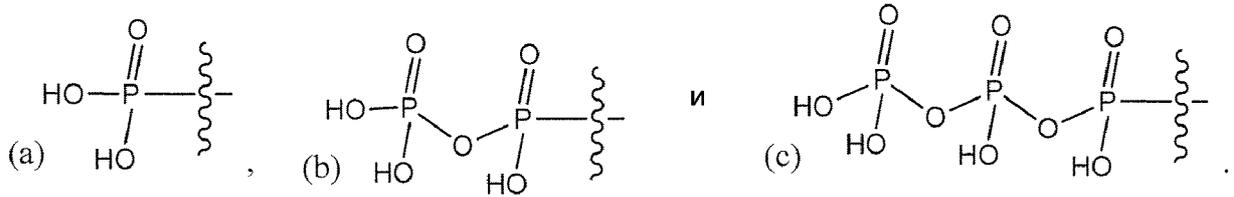
17. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 15, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой C_1-C_6 алкил.

18. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 15, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой C_1-C_5 алкил.

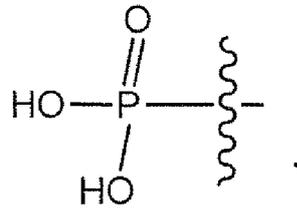
19. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17 или 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^{12} , каждый, выбраны из C_1-C_4 алкила.

20. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль, отвечающее дополнительному условию, что, когда R^3 представляет собой F, R^4 не представляет собой метил.

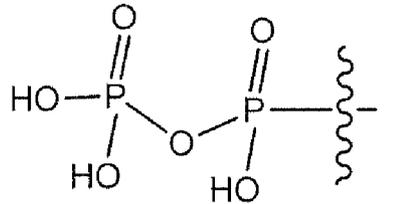
21. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15 или 20, или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ выбран из группы, включающей Н и:



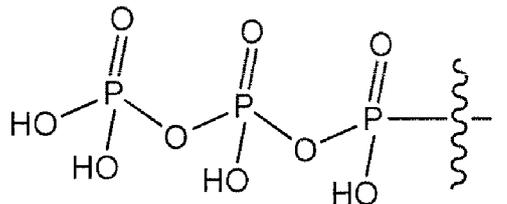
22. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20 или 21, или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой:



23. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20 или 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой:

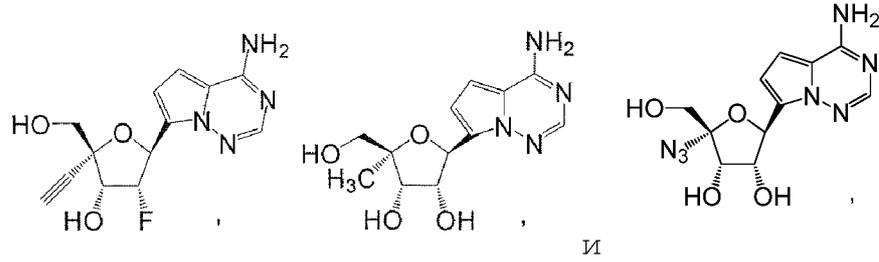


24. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20 или 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой:

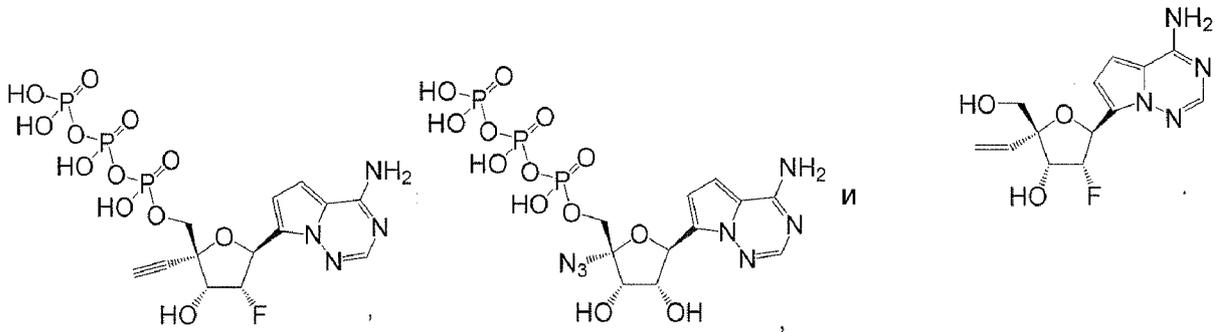


25. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 14 или

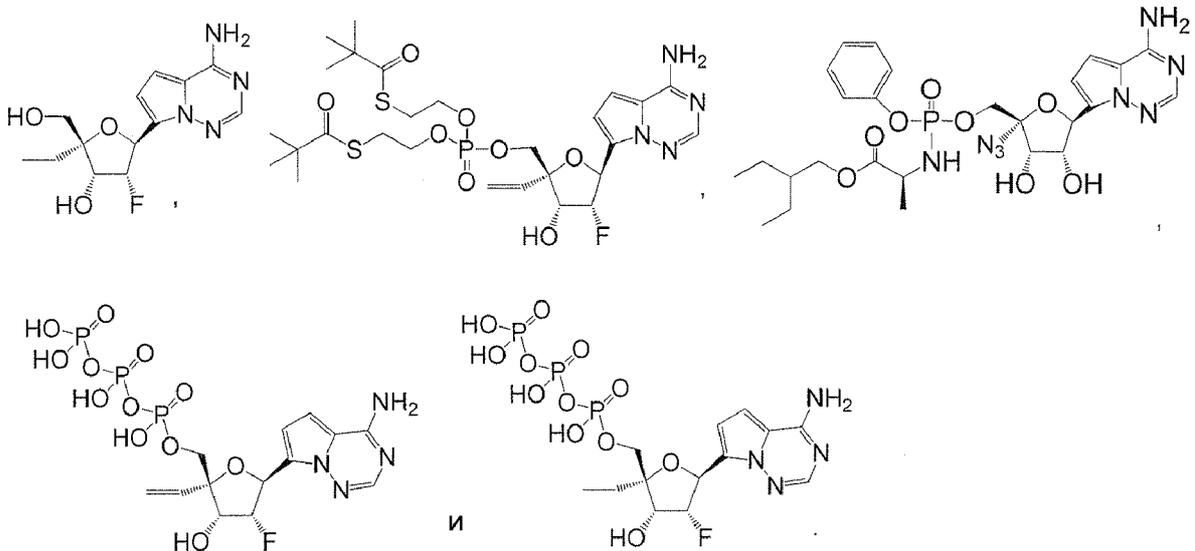
21 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей:



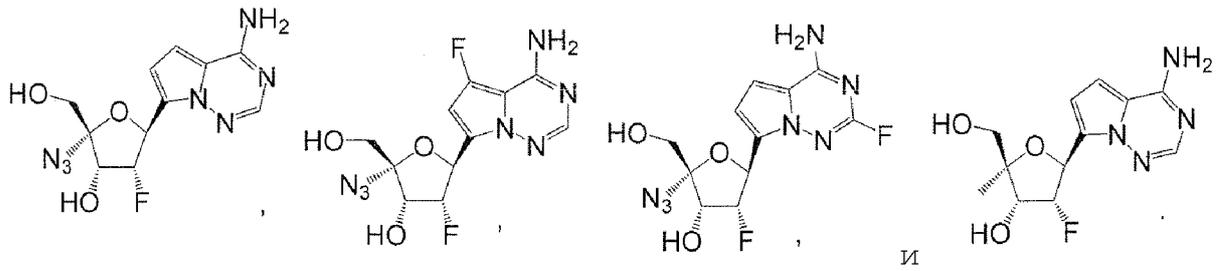
26. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 8, 9 или 21 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей:



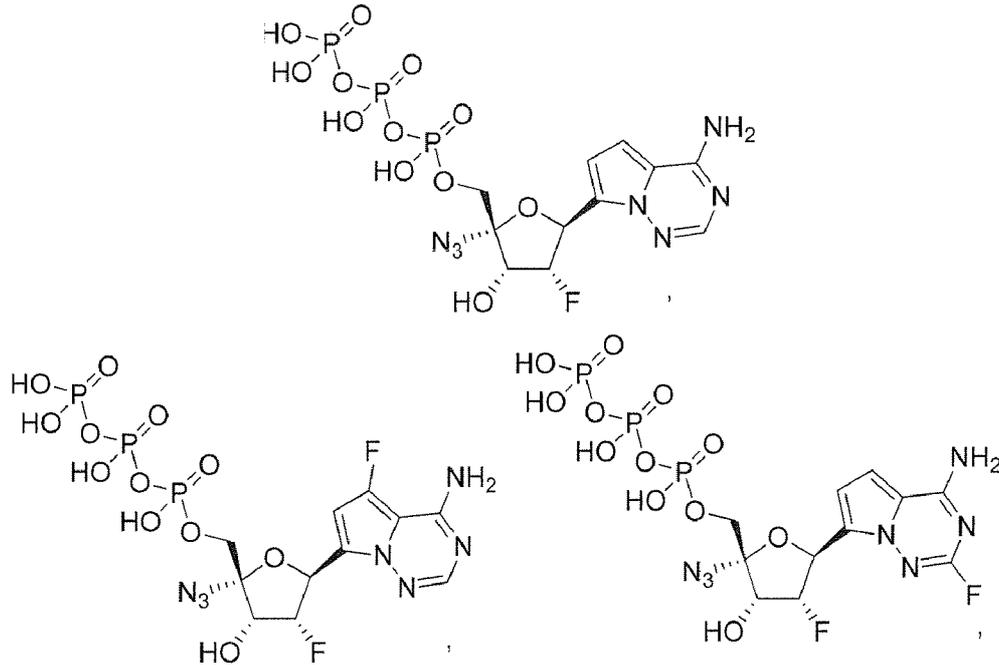
27. Соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 8 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей:



28. Соединение по любому из п.п.1, 2, 8, 9, 10, 14 или 20 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей:



29. Соединение по любому из п.п.1, 2, 8, 9, 10, 15, 20, 21, или 24 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей:



30. Композиция для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* у человека, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29, или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Композиция для лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29, или его фармацевтически приемлемую соль.

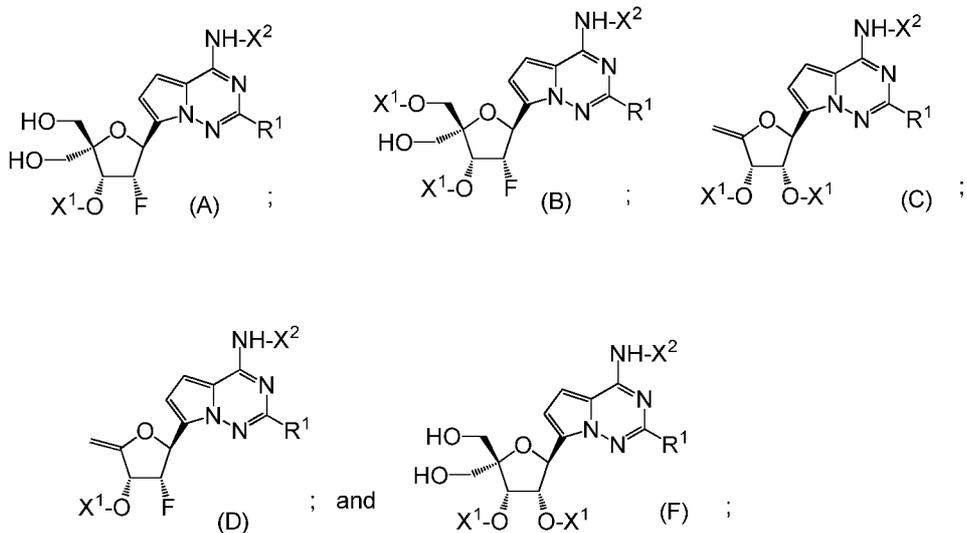
32. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,

22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество.

33. Способ получения лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека, характеризующееся тем, что используется соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль.

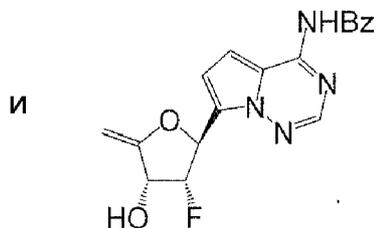
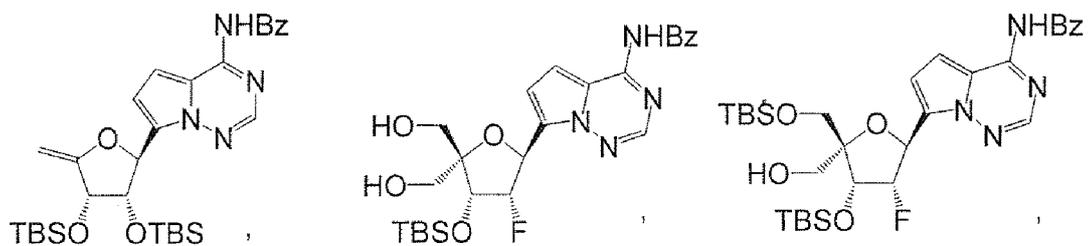
34. Применение композиции, содержащей соединение по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека.

35. Соединение, выбранное из формулы (A), формулы (B), формулы (C), формулы (D) и формулы (E):



где X^1 представляет собой защитную группу кислорода, и X^2 представляет собой аминозащитную группу.

36. Соединение, выбранное из:



37. Применение соединения по любому из п.п.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекции вирусом *Pneumovirinae* или респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у человека.

По доверенности

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201792639

Дата подачи: 06 ноября 2014 (06.11.2014)		Дата испрашиваемого приоритета: 11 ноября 2013 (11.11.2013)	
Название изобретения: Пирроло[1.2-F][1.2.4]триазины, используемые для лечения респираторно-синцитиальных вирусных инфекций			
Заявитель: ГАЙЛИД САЙЭНСИЗ, ИНК.			
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)			
<input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) C07D 487/04, A61K 31/706, 31/16, A61P 31/14			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
X Y	WO 2012/037038 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 22.03.2012, с. 3-6, 110, 112, формула, примеры		1-5, 7-10, 12, 14-29 6, 11, 13, 30-37
Y	WO 2012/012776 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 26.01.2012, с. 3-7, 138, 145, формула, примеры		6, 11, 13, 30-37
Y	WO 2002/032920 A2 (PHARMASSET LIMITED) 25.04.2002, формула, пример 58		6, 11, 13, 30-37
Y	WO 2013/138236 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 19.09.2013, с. 67, 69, формула, примеры		6, 11, 13, 30-37
A	EA 9876 B1 (ТИБОТЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД.) 28.04.2008, формула		1-37
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В		<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении	
* Особые категории ссылочных документов:		"I" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения	
"А" документ, определяющий общий уровень техники		"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности	
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории	
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"L" документ, приведенный в других целях	
"D" документ, приведенный в евразийской заявке			
Дата действительного завершения патентного поиска:		31 мая 2018 (31.05.2018)	
Наименование и адрес Международного поискового органа: Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо:  О. В. Кишкович Телефон № (499) 240-25-91	