

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042416

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.02.10

(51) Int. Cl. C07H 19/23 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Номер заявки  
202090775

(22) Дата подачи заявки  
2018.09.18

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ, НУКЛЕОТИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

(31) 62/560,110

(32) 2017.09.18

(33) US

(43) 2020.07.06

(86) PCT/IB2018/057188

(87) WO 2019/053696 2019.03.21

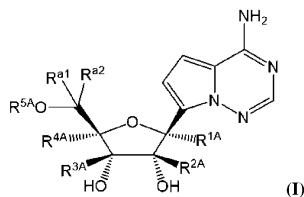
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:  
Бейгельман Леонид, Деваль Жером,  
Прхавц Мария (US)

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)

(56) WO-A1-2012040127  
WO-A1-2015054465  
WO-A2-2005020884  
WO-A1-2012012776  
WO-A1-2017049060

(57) В данном изобретении раскрыты соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



где переменные в формуле (I) описаны в изобретении. Также описаны способы синтеза таких соединений и способы их применения для лечения заболеваний и/или состояний, таких как вирусные инфекции, вызванные Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae.

042416 B1

042416 B1

### Включение путем ссылки на любые приоритетные заявки

Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6.

### Предпосылки создания изобретения

#### Область техники

Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. Более конкретно, в данном документе раскрыты аналоги нуклеотидов, фармацевтические композиции, содержащие один или несколько аналогов нуклеотидов, и способы их синтеза. В данном документе также раскрыты способы лечения вирусных заболеваний и/или состояний с помощью нуклеотидного аналога, отдельно или в комбинации с одной или несколькими другими агентами.

#### Описание

Нуклеозидные аналоги представляют собой класс соединений, которые, как было показано, проявляют противовирусную и противоопухолевую активность как *in vitro*, так и *in vivo* и, таким образом, являются предметом широкого исследования для лечения вирусных инфекций. Аналоги нуклеозидов обычно представляют собой терапевтически неактивные соединения, которые ферментами хозяина или вируса превращаются в соответствующие активные антиметаболиты, которые в свою очередь могут ингибировать полимеразы, участвующие в пролиферации вирусов или клеток. Активация осуществляется разными способами, такими как добавление одной или более фосфатных групп, и/или в комбинации с другими метаболическими процессами.

Задача разработки новых противовирусных соединений осложняется большим количеством различных вирусов и разнообразием их характеристик. В рамках иерархической системы вирусной классификации вирусы группируются по их общим свойствам в соответствии с четырьмя основными характеристиками:

- (1) нуклеиновой кислоте (ДНК или РНК);
- (2) симметрии капсида (икосаэдрическая, спиральная или сложная);
- (3) оголенный или в оболочке и
- (4) архитектуре генома (положительно- или отрицательно-полярный и одноцепочечный или двухцепочечный).

В соответствии с классификацией по Балтимору вирусы сгруппированы согласно структуре генома и способу репликации:

- группа I (вирусы, содержащие двуцепочечную молекулу ДНК);
- группа II: (вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу ДНК);
- группа III (вирусы, содержащие двуцепочечную молекулу РНК);
- группа IV (вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК положительной полярности);
- группа V (вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК негативной полярности);
- группа VI (вирусы, содержащие одноцепочечную положительную молекулу РНК, реплицирующиеся через стадию ДНК) и
- группа VII (вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК, реплицирующиеся через стадию одноцепочечной РНК).

В пределах признанных групп существует более ста признанных семейств вирусов, некоторые из которых также отнесены к восьми различным порядкам (Bunyavirales, Caudovirales, Herpesvirales, Ligamentvirales, Mononegavirales, Nidovirales, Picornavirales и Tymovirales). В целом, из-за различий между этими признанными семействами не ожидается, что противовирусное соединение, активное против вируса, принадлежащего какому-либо конкретному семейству, также будет активно против вирусов, которые принадлежат одному или нескольким другим семействам. Например, вирусы семейств Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и Coronaviridae имеют различные характеристики, что делает очень сложной задачу разработки противовирусного средства, которое активно против вирусов из двух или более семейств.

Вирусы семейства Picornaviridae представляют собой безоболочечные сферические вирусы с положительной полярностью, с икосаэдрическим капсидом, содержащие одноцепочечную РНК. Это вирусы IV группы согласно классификации Балтимора из порядка Picornavirales. Геномы пикорнавируса имеют длину приблизительно 7-8 т. п. н. и имеют IRES (внутренний сайт для входа в рибосому). Эти вирусы полиаденилированы на 3'-конце и содержат белок VPg на 5'-конце вместо кэпа. Семейство Picornaviridae включает следующие роды: Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Rhinovirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus и Tremovirus.

Энтеровирусы передаются фекально-оральным путем и/или воздушно-капельным путем и являются остроинфекционными. Род энтеровирусов включает несколько видов, в том числе энтеровирус А, энтеровирус В, энтеровирус С, энтеровирус D, энтеровирус Е, энтеровирус F, энтеровирус G, энтеровирус J, риновирус А, риновирус В и риновирус С. В пределах разновидностей вышеупомянутых энтеровирусов

имеются следующие серотипы: полиовирусы, риновирусы, вирусы Коксаки, эховирусы и энтеровирусы.

Риновирусы являются причиной простуды. Риновирусы получили свое название из-за того, что передаются воздушным путем при дыхании и реплицируются в носу. Человек в течение своей жизни может заразиться множеством риновирусов, поэтому иммунитет развивается для каждого серотипа. Таким образом, каждый серотип может вызвать новую инфекцию.

Инфекция гепатита А является результатом инфицирования вирусом гепатита А. Гепатовирус передается фекально-оральным путем. Передача может происходить от лица к лицу посредством приема загрязненной пищи или воды или прямого контакта с инфицированным лицом.

Пареховирус включает человеческий пареховирус 1 (эховирус 22), человеческий пареховирус 2 (эховирус 23), человеческий пареховирус 3, человеческий пареховирус 4, человеческий пареховирус 5 и человеческий пареховирус 6.

Вирусы из семейства *Flaviviridae* представляют собой оболочечные, сферические вирусы с положительной полярностью с икосаэдрическим капсидом, содержащие одноцепочечную РНК. Это вирусы IV группы согласно классификации Балтимора, и они не были отнесены к порядку. Эти вирусы полиаденилированы на 5'-конце, но не имеют 3'-полиаденилатного хвоста. Семейство *Flaviviridae* включает следующие роды: *Flavivirus*, *Pestivirus* и *Hepacivirus*. Вирусы *Flaviviridae* преимущественно переносятся членистоногими и часто передаются через комаров и клещей. Эффекты/симптомы вирусной инфекции *Picornaviridae* зависят от вида вируса и могут включать, не ограничиваясь ими, лихорадку, волдыри, сыпь, менингит, конъюнктивит, острый геморрагический конъюнктивит (АНС), боль в горле, заложенность носа, насморк, чихание, кашель, потерю аппетита, мышечные боли, головную боль, усталость, тошноту, желтуху, энцефалит, герпангину, миокардит, перикардит, менингит, болезнь Борнхольма, миалгию, заложенность носа, мышечную слабость, потерю аппетита, лихорадку, рвоту, боль в брюшной полости, дискомфорт в животе, темную мочу и мышечные боли.

Гепацивирусы включают вирус гепатита С (HCV). Существуют различные неструктурные белки HCV, такие как NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Предполагается, что NS5B является РНК-зависимой РНК-полимеразой, участвующей в репликации РНК HCV. Флавивирусы включают несколько вирусов энцефалита (например, вирус японского энцефалита (JEV), вирус энцефалита Сент-Луиса (SLEV) и вирус клещевого энцефалита (TBEV)), вирус Денге 1-4 (DENV), вирус Западного Нила (WNV), вирус желтой лихорадки (YFV) и вирус Зика (ZIKV). Инфекция Западного Нила может привести к лихорадке Западного Нила или тяжелой болезни Западного Нила (также называемой энцефалитом Западного Нила или менингитом или полиомиелитом Западного Нила). Симптомы лихорадки Западного Нила включают жар, головную боль, усталость, боли в теле, тошноту, рвоту, кожную сыпь (на туловище) и опухшие лимфатические узлы. Симптомы болезни Западного Нила включают головную боль, высокую температуру, ригидность затылочных мышц, ступор, дезориентацию, кому, тремор, судороги, мышечную слабость и паралич. Текущее лечение вирусной инфекции Западного Нила является поддерживающим, и в настоящее время вакцинация людей недоступна.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) глобальная заболеваемость лихорадкой денге в последние десятилетия резко возросла. На сегодняшний день нет лечения вирусной инфекции денге. Кроме того, выздоровление от инфекции одного серотипа вируса денге обеспечивает лишь частичный и временный иммунитет против других серотипов. Последующее заражение другими серотипами увеличивает вероятность развития тяжелой денге (ранее известной как геморрагическая лихорадка денге). Предполагается, что инфекция денге вызывает высокую температуру (около 104°F), сопровождающуюся одним или несколькими из следующих симптомов: сильной головной болью, болью за глазами, болью в мышцах и суставах, тошнотой, рвотой, опухшими железами и сыпью.

Желтая лихорадка - острое вирусное геморрагическое заболевание. По данным ВОЗ до 50% серьезно пострадавших людей без лечения умирают от желтой лихорадки. По оценкам, ежегодно в мире происходит 200000 случаев желтой лихорадки, вызывающей 30000 случаев смерти. Как и в случае с другими флавивирусами, лечения от желтой лихорадки или специфического лечения не существует, а лечения рибавирином и интерферонами недостаточно. Симптомы инфекции желтой лихорадки включают лихорадку, мышечные боли с выраженной болью в спине, головную боль, дрожь, потерю аппетита, тошноту, рвоту, желтуху и кровотечение (например, изо рта, носа, глаз и/или желудка). Вирусы в рода *Pestivirus* включают вирусную диарею крупного рогатого скота 1, вирусную диарею крупного рогатого скота 2 и вирус классической чумы свиней. Вирусный энцефалит вызывает воспаление мозга и/или мозговых оболочек. Симптомы включают высокую температуру, головную боль, чувствительность к свету, скованность шеи и спины, рвоту, спутанность сознания, судороги, паралич и кому. Не существует специального лечения инфекции энцефалита, такого как японский энцефалит, энцефалит Сент-Луиса и клещевой энцефалит. По данным Центров по контролю за заболеваниями, вирус Зика распространяется главным образом от укуса зараженного комара вида *Aedes* (*Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*) и может передаваться от беременной женщины ее плоду. Инфекция во время беременности может вызвать определенные врожденные дефекты. Многие люди, инфицированные вирусом Зика, не будут иметь симптомов или будут иметь только слабые симптомы. Наиболее распространенными симптомами вируса Зика являются лихорадка, сыпь, боль в суставах и конъюнктивит. Инфекция вируса Зика обычно легкая с симптомами, продол-

жающимися от нескольких дней до недели. Люди обычно не болеют достаточно, чтобы идти в больницу, и они очень редко умирают от Зика. По этой причине многие люди, возможно, не осознают, что они заражены. Симптомы Зика похожи на другие вирусы, распространяющиеся через укусы комаров, такие как лихорадка денге и чикунгунья.

Вирусы семейства *Filoviridae* представляют собой оболочечные, отрицательно-полярные вирусы, содержащие одноцепочечные линейные РНК. Это вирусы V группы согласно классификации Балтимора, отнесенные к порядку *Mononegavirales*. В семействе *Filoviridae* имеется три рода - это эболавирусы, марбургвирусы и "куевавирусы" (предварительно). Пять признанных видов эболавируса - это вирус Эбола (EBOV), эболавирус Рестон (REBOV), эболавирус Судана (SEBOV), лесной эболавирус Таи (TAFV) и эболавирус бундибугьо (BEBOV). Два признанных вида марбургвируса - это вирус Марбург (MARV) и вирус Равна (RAW). Эболавирус и марбургвирусы чрезвычайно заразны и остроинфекционны. Оба вируса передаются при непосредственном контакте с кровью, биологическими жидкостями и/или тканями инфицированных людей. Эболавирус и марбургвирус также могут передаваться при работе с больными или мертвыми инфицированными дикими животными.

Геморрагическая лихорадка Эбола (EHF) вызвана эболавирусной инфекцией. Вирусная болезнь Марбурга (MVD) - это болезнь человека, вызываемая марбургвирусом и вызывающая геморрагическую лихорадку Марбурга (MHF). Эболавирус и марбургвирус вызывают вирусную геморрагическую лихорадку у различных приматов, включая человека.

*Pneumoviridae* - это относительно новое семейство вирусов, которое было создано путем поднятия парамиксовирусного подсемейства *Pneumoviridae*. Вирусы семейства *Pneumoviridae* представляют собой вирусы с негативной полярностью, содержащие одноцепочечную РНК. Это вирусы V группы согласно классификации Балтимора, отнесенные к порядку *Mononegavirales*. В состав семейства *Pneumoviridae* входят два рода - *Metapneumovirus* и *Orthopneumovirus*. Двумя признанными видами метапневмовируса являются птичий метапневмовирус (AMPV) и человеческий метапневмовирус (HMPV). Три признанных вида ортопневмовируса - это бычий респираторно-синцициальный вирус (BRSV), респираторный синцициальный вирус человека (HRSV, включая HRSV-A2, HRSV-B1 и HRSV-S2) и вирус мышинной пневмонии (MPV). Вирусы семейства *Pneumoviridae* обычно передаются через дыхательные пути и часто связаны с респираторными инфекциями.

Вирусы *Coronaviridae* представляют собой семейство оболочечных сферических вирусов с положительной полярностью, содержащих одноцепочечную РНК. Они являются вирусами группы IV согласно классификации Балтимора и отнесены к порядку *Nidovirales*. Свое название коронавирусы получили из-за корноподобных шипов на их поверхности. Семейство *Coronaviridae* включает два подсемейства: *Coronavirinae* и *Togovirinae*. Род *Coronavirus* имеет спиральный нуклеокапсид, а род *Togovirus* имеет трубчатый нуклеокапсид. В подсемействе *Coronaviridae* имеются следующие роды: альфа-коронавирус, бета-коронавирус, гамма-коронавирус и дельта-коронавирус. В подсемействе *Togovirinae* имеются следующие роды: бафиниовирус и торовирус.

Человеческие коронавирусы обычно вызывают легкие или умеренные заболевания верхних дыхательных путей, такие как простуда, которые длятся в течение короткого периода времени (хотя некоторые коронавирусы могут быть смертельными). Симптомы могут включать насморк, кашель, боль в горле и лихорадку. Эти вирусы иногда могут вызывать заболевания нижних дыхательных путей, такие как пневмония. Они чаще встречаются у людей с сердечно-легочными заболеваниями или с ослабленной иммунной системой, или у пожилых людей.

Ближневосточный респираторный коронавирусный синдром (MERS-CoV), является членом рода *Betacoronavirus* и вызывает ближневосточный респираторный синдром (MERS). MERS - острое респираторное заболевание. Около половины людей, у которых было подтверждено заражение MERS, умерли. В настоящее время не существует лечения или вакцины для MERS.

Другим представителем рода *Betacoronavirus* является коронавирус SARS (SARS-CoV). SARS-CoV - это вирус, который вызывает тяжелый острый респираторный синдром (SARS). О SARS впервые сообщили в Азии в феврале 2003 года. SARS является вирусом, который распространяется воздушно-капельным путем и может распространяться при вдыхании небольших капель воды, которые зараженные люди выпускают в воздух (например, при кашле и/или чихании), при прикосновении к загрязненной поверхности и/или при непосредственной близости к инфицированному человеку (например, при уходе за ним или совместной жизни с человеком, у которого, как известно, есть SARS, или при высокой вероятности прямого контакта с дыхательными секретами и/или жидкостями тела пациента, у которого, как известно, есть SARS, включая поцелуи или объятия, совместное употребление пищи или питьевой посуды, близкий разговор (в пределах 3 футов), физическое обследование и любые другие прямые физические контакты между людьми).

Семейство *Togaviridae* насчитывает два рода - *Alphavirus* и *Rubivirus*. Вирусы в этом семействе представляют собой линейные вирусы с положительной полярностью, содержащие одноцепочечную РНК. На сегодняшний день у *Rubivirus* имеется один вид, вирус краснухи (*Rubella virus*). Вирусы, отнесенные к роду *Alphavirus*, включают вирусы венесуэльского лошадиного энцефалита (VEE). Вирусы VEE в основном передаются комарами и вызывают венесуэльский энцефалит лошадей и энцефаломиелит. Ком-

плекс вирусов VEE включает шесть антигенных подтипов (I-VI), разделенных по антигенным вариантам. Кроме того, вирусы VEE делятся на две группы, эпизоотические (или эпидемические) и энзоотические (или эндемические). В рамках подтипа I вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита (VEEV) делится на пять антигенных вариантов (варианты АВ - F). Подтип II известен как вирус Эверглейдс, подтип III - как вирус Мукамбо, а подтип IV - как вирус Пиксуна. Вирусами VEE могут быть заражены люди и представители семейства лошадиных. В настоящее время вакцины для лошадей или людей не существует.

Другим представителем рода Alphavirus является чикунгунья (CHIKV). Чикунгунья является вирусом, переносимым членистоногими, и может передаваться человеку комарами (например, комарами *Aedes*). В настоящее время отсутствуют специальные методы лечения чикунгуньи, также в настоящее время отсутствует вакцина.

Другими альфа-вирусами являются вирус Barmah Forest, вирус Mayago (MAYV), вирус O'nyong'nyong, вирус Ross River (RRV), вирус Semliki Forest, вирус Sindbis (SINV), вирус Una, вирус восточного конского энцефалита (EEE) и вирус западного конского энцефаломиелита (WEE). Эти альфа-вирусы в основном переносятся членистоногими и передаются через комаров.

Отсутствие ожидания того, что вновь разработанный аналог нуклеозида будет панвирусным, например, активным в отношении двух или более вирусов, которые классифицированы в различных семействах вирусов, частично основано на наблюдении того, что панвирусная активность была обнаружена для относительно немногих из множества известных нуклеозидных аналогов. Хотя панвирусная активность, как правило, считается желательной, активность таких соединений против различных вирусов также повышает вероятность того, что могут наблюдаться повышенные нецелевые эффекты, что приводит к потенциальным проблемам с токсичностью, которые, как правило, замедляют клиническую разработку. Таким образом, сохраняется давняя потребность в панвирусных нуклеозидных аналогах, особенно в имеющих низкую токсичность.

#### **Изложение сущности изобретения**

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к соединению по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В различных вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли проявляют панвирусную активность. Такая панвирусная активность удивительна из-за разнообразия вирусов, против которых они активны. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют активность против вирусов, которые находятся в двух или более различных семействах вирусов. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют активность против вирусов из двух или более семейств Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль обладают низкой токсичностью. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль обладают как низкой токсичностью, так и панвирусным действием, неожиданно проявляя активность в отношении вирусов, которые принадлежат двум или более различным семействам вирусов, несмотря на их низкую токсичность.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу облегчения и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий вирусной инфекцией Picornaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, которые могут быть использованы для облегчения и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae, который может включать контактирование клетки, инфицированной пикорнавирусом, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae, которое может включать контактирование клетки, инфициро-

ванной пикорнавирусом, с эффективным количеством указанного соединения (соединений). Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (например, соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли, которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae путём контактирования клетки, инфицированной пикорнавирусом, с эффективным количеством указанного соединения (ий).

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ингибирования репликации вируса Picornaviridae, который может включать контактирование клетки, инфицированной пикорнавирусом, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вируса Picornaviridae, которое может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(ий). Еще другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (например, соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, которую можно использовать для ингибирования репликации вируса Picornaviridae путем контакта клетки, инфицированной пикорнавирусом, с эффективным количеством указанного соединения(ий). В некоторых вариантах осуществления вирус Picornaviridae может быть выбран из риновируса, вируса гепатита А, вируса Коксаки и энтеровируса.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции Flaviviridae, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий вирусной инфекцией Flaviviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции Flaviviridae, который может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Flaviviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Flaviviridae. Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, которые могут быть использованы для улучшения и/или лечения вирусной инфекции Flaviviridae. Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ингибирования репликации вируса Flaviviridae, который может включать контактирование клетки, инфицированной Flaviviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вируса Flaviviridae. Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (например, соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, которые могут быть использованы для ингибирования репликации вируса Flaviviridae. В некоторых вариантах осуществления вирус Flaviviridae может быть выбран из гепатита С (HCV), вируса денге и вируса Зика.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции Filoviridae, который может включать введение субъекту



приемлемую соль, которые могут быть использована для ингибирования репликации вируса Pneumoviridae. В некоторых вариантах осуществления вирус Pneumoviridae может представлять собой респираторно-синцитиальный вирус человека.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий вирусной инфекцией Coronaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae, который может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в данном документе, относятся к применению одного или нескольких соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae. Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, которые могут быть использованы для улучшения и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae. Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу ингибирования репликации вируса Coronaviridae, который может включать контактирование клетки, инфицированной Coronaviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (например, соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вируса Coronaviridae. Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (например, соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, которая может быть использована для ингибирования репликации вируса Coronaviridae. В некоторых вариантах осуществления вирус Coronaviridae может представлять собой вирусную инфекцию  $\alpha$ -коронавируса человека или вирусную инфекцию  $\beta$ -коронавируса человека.

Эти и другие варианты осуществления подробно описаны ниже.

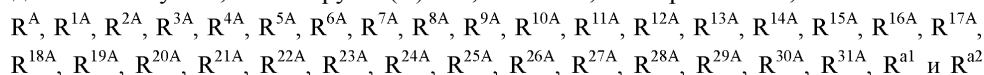
#### Краткое описание графических материалов

- Фиг. 1 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 1.
- Фиг. 2 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 2.
- Фиг. 3 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 3.
- Фиг. 4 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 4.
- Фиг. 5 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 5.
- Фиг. 6 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 6.
- Фиг. 7 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 7.
- Фиг. 8 иллюстрирует схему реакции для получения соединения 8.

#### Подробное описание Определения

Все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области, если не дано иное определение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, процитированные в настоящем документе, полностью включены в документ путем ссылки, если не указано иное. При наличии множества определений для терминов, представленных в настоящем документе, превалирующими являются определения, приведенные в данном разделе, если не указано иное.

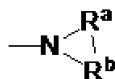
Как здесь используется, любая группа(ы) "R", такая как, без ограничения,



представляют заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если две группы R описаны как "взяты вместе", группы R с атомами, к которым они присоединены, могут формировать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил



или гетероцикл. Например, без ограничений, если указано, что  $R^a$  и  $R^b$  из группы  $NR^a R^b$  "взяты вместе", это означает, что они связаны друг с другом ковалентно с образованием кольца:



Кроме того, если указано, что две группы  $R$  "взяты вместе" с атомом(-ами), к которым они присоединены, с образованием кольца в качестве альтернативы, группы  $R$  не ограничены заданными ранее переменными или заместителями.

Если указано, что группа является "необязательно замещенной", эта группа может быть незамещенной или содержать один или более из указанных заместителей. Аналогично, если указано, что группа является "незамещенной или замещенной", если она замещена, заместители могут быть выбраны из одного или более указанных соединений. Если заместители не указаны, это означает, что указанная "необязательно замещенная" или "замещенная" группа может быть замещена одной или несколькими группой(ми), индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), (гетероциклил)алкила, гидрокси, алкокси, ацила, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо, амино, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

В контексте данного документа обозначения "от  $C_a$  до  $C_b$ ", в которых  $a$  и  $b$  представляют собой целые числа, относятся к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. То есть алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила могут содержать от "a" до "b", включая атомы углерода. Таким образом, например, "от  $C_1$  до  $C_4$  алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 углеродов, т.е.  $CH_3-$ ,  $CH_3CH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH_2-$ ,  $(CH_3)_2CH-$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH(CH_3)-$  и  $(CH_3)_3C-$ . Если по отношению к алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группе  $a$  и  $b$  не указаны, следует предполагать наиболее широкий диапазон, описанный в этих определениях.

Как здесь используется, звездочка ("\*"), используемая в отношении химической группы, указывает точку присоединения. Например, звездочка в химической группе  $*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  алкил" указывает точку присоединения этой химической группы к другой группе или молекуле.

В настоящем документе термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 20" относится к каждому целому числу в заданном диапазоне: например "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина "алкил", в котором числовой диапазон не задан). Алкильная группа может также быть алкилом среднего размера, имеющим от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть низшим алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть определена как " $C_1$ - $C_4$  алкил" или с помощью подобных определений. Только в качестве примера, " $C_1$ - $C_4$  алкил" указывает, что в алкильной цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, то есть алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но ни в коей мере не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные алкильные группы включают, но ни в коей мере не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентинил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем документе термин "циклоалкенил" относится к моно- или мультициклическим угле-

водородным кольцевым системам, которые содержат одну или более двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную  $\pi$ -электронную систему по всем кольцам (в таком случае данная группа будет "арилом", как определено в настоящем документе). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены по типу слияния. Циклоалкенил может содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "арил" относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая слитые кольцевые системы, где два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную  $\pi$ -электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может варьироваться. Например, арильная группа может быть  $C_6$ - $C_{14}$  арильной группой,  $C_6$ - $C_{10}$  арильной группой или  $C_6$  арильной группой. Примеры арильных групп включают, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической и трициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной  $\pi$ -электронной системой), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т.е. к элементу, отличному от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце(ах) с гетероарильной группой может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Более того, термин "гетероарил" включает слитые кольцевые системы, в которых два кольца, такие как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, без ограничений, фуран, фуразан, тиюфен, бензотиюфен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый здесь термин "гетероцикл" или "гетероалицикл" относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти-, до 18-членным моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, где атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами составляют указанную кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, однако расположенных таким образом, что полностью делокализованная  $\pi$ -электронная система не распространяется на все кольца. Гетероатом(ы) является элементом, отличным от углерода, включая, но не ограничиваясь этим, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы так, чтобы образование включало оксосистемы и тиооксосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Кроме того, любые азоты в гетероцикле могут быть кватернизированы. Гетероциклические или гетероалициклические группы могут быть замещенными или незамещенными. Примеры таких "гетероциклических" или "гетероалициклических" групп включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2H-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4H-пиран, тетрагидротиипиран, тиаморфолин, тиаморфолинсульфоксид, тиаморфолинсульфон и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

В настоящем документе термины "аралкил" и "арил(алкил)" относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и арильная группа арил (алкила) может быть замещенной или незамещенной. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

В настоящем документе термины "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и гетероарильная группа гетероаралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридин(алкил), изоксазолил(алкил), имидазолил(алкил) и их бензосочлененные аналоги.

Термины "гетероалицикл(алкил)" и "гетероцикл(алкил)" относятся к гетероциклической или гетероалициклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая группа и гетероцикл гетероалицикл(алкила) могут быть замещен-

ными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

"Низшие алкиленовые группы" представляют собой неразветвленные  $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством терминальных атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метилен ( $-CH_2-$ ), этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) и бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Низшая алкиленовая группа может быть замещена путем замены одного или нескольких атомов водорода или дейтерия из низшей алкиленовой группы заместителем (заместителями), указанными под определением "замещенный".

Используемый здесь термин "алкокси" относится к формуле  $-OR$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил определен в данном описании. Неограничивающий список алкокси-групп представляет собой метокси, этокси, n-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

Используемый здесь термин "ацил" относится к водороду, дейтерию, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, связанным в качестве заместителей через карбонильную группу. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый здесь термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода или дейтерия замещены гидроксигруппой. Типичные гидроксиалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый здесь термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода или дейтерия заменены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, без ограничений, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый здесь термин "галогеналкокси" относится к  $-O$ -алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода или дейтерия заменены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, без ограничений, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа относится к группе  $-SR$ , в которой R может представлять собой водород, дейтерий, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа относится к группе  $-S(=O)-$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфонильная" группа относится к группе  $SO_2R$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбоксии" группа относится к  $RC(=O)O-$  группе, в которой R может быть водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено здесь. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

Термины "эфир" и "С-карбоксии" относятся к группе  $-C(=O)OR$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонил" группа относится к группе  $-C(=S)R$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонил" группа относится к группе  $X_3CSO_2-$ , в которой каждый X представляет собой галоген.

Группа "тригалогенметансульфонамидо" относится к группе  $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ , где каждый X представляет собой галоген, а  $R_A$  представляет собой водород, дейтерий, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил.

В настоящем документе термин "амино" относится к  $-NH_2$  группе.

В настоящем документе термин "гидрокси" относится к группе  $-OH$ .

"Циано" группа относится к группе  $-CN$ .

В настоящем документе термин "азидо" относится к группе  $-N_3$ .

"Изоцианато" группа относится к группе  $-NCO$ .

"Тиоцианато" группа относится к группе  $-CNS$ .

"Изотиоцианато" группа относится к группе  $-NCS$ .

"Меркапто" группа относится к группе -SH.

"Карбонил" группа относится к группе C=O.

"S-сульфонамидо" группа относится к группе " $-SO_2N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. S-сульфамидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-сульфонамидо" группа относится к группе " $RSO_2N(R_A)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"O-карбамильная" группа относится к группе " $-OC(=O)N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-карбамильная" группа относится к группе " $ROC(=O)N(R_A)-$ " группе, в которой R и  $R_A$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"O-тиокарбамильная" группа относится к группе " $-OC(=S)N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-тиокарбамильная" группа относится к группе " $ROC(=S)N(R_A)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "C-амидо" относится к группе " $-C(=O)N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. C-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-амидо" относится к группе " $RC(=O)N(R_A)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут быть независимо водородом, дейтерием, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арил(алкилом), (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе термин "галогенный атом" или "галоген" означает любой из радиостабильных атомов столбца 7 Периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

Когда число заместителей не указано (например, галогеналкил), может присутствовать один или несколько заместителей. Например, "галогеналкил" может включать один или несколько одинаковых или разных галогенов. В качестве другого примера " $C_1-C_3$  алкоксифенил" может включать одну или более одинаковых или различных алкокси-групп, содержащих один, два или три атома.

Используемые в данном документе аббревиатуры для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют их общему использованию, признанным аббревиатурам или названиям согласно биохимической номенклатуре Комиссии IUPAC-IUB (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

Термин "нуклеозид" используется в данном документе в его обычном смысле, понятном специалистам в данной области техники, и относится к соединению, состоящему из необязательно замещенной пентозной функциональной группы или модифицированной пентозной функциональной группы, присоединенной к гетероциклическому основанию или его таутомеру через N-гликозидную связь, такую как присоединение через положение 9 пуринового основания или положение 1 пиримидинового основания. Примеры включают рибонуклеозид, содержащий функциональную группу рибозы, и дезоксирибонуклеозид, содержащий функциональную группу дезоксирибозы, но не ограничиваются ими. Модифицированная пентозная функциональная группа представляет собой пентозную функциональную группу, в которой атом кислорода заменен углеродом и/или углерод заменен атомом серы или кислорода. "Нуклеозид" представляет собой мономер, который может иметь замещенное основание и/или функциональную группу сахара. Кроме того, нуклеозид может быть включен в более крупные ДНК и/или РНК-полимеры и олигомеры. В некоторых случаях нуклеозид может представлять собой нуклеозидный аналог лекарственного средства.

Термин "нуклеотид" используется в данном документе в его обычном смысле, понятном специалистам в данной области техники, и относится к нуклеозиду, имеющему сложный фосфатный эфир, связанный с пентозной функциональной группой, например, в 5'-положении.

Используемый в данном документе термин "гетероциклическое основание" относится к необязательно замещенному азотсодержащему гетероциклилу, который может быть присоединен к необязательно

но замещенному пентозной функциональной группе или модифицированной пентозной функциональной группе. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическое основание может быть выбрано из необязательно замещенного пуринового основания, необязательно замещенного пиримидинового основания и необязательно замещенного триазольного основания (например, 1,2,4-триазола). Термин "пуриновое основание" используется в данном документе в его обычном смысле, понятном специалистам в данной области, и включает его таутомеры. Аналогично, термин "пиримидиновое основание" используется в данном документе в его обычном смысле, понятном специалистам в данной области, и включает его таутомеры. Неограничивающий перечень необязательно замещенных пуриновых оснований включает пурин, аденин, гуанин, гипоксантин, ксантин, аллоксантин, 7-алкилгуанин (например, 7-метилгуанин), теобромин, кофеин, мочевую кислоту и изогуанин. Примеры пиримидиновых оснований включают цитозин, тимин, урацил, 5,6-дигидроурацил и 5-алкилцитозин (например, 5-метилцитозин), но не ограничиваются ими. Примером необязательно замещенного триазол-основания является 1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Другие неограничивающие примеры гетероциклических оснований включают диаминопурин, 8-оксо-N<sup>6</sup>-алкиладенин (например, 8-оксо-N<sup>6</sup>-метиладенин), 7-дезаксантин, 7-деазагуанин, 7-деазааденин, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-этанозитозин, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-этанозитозин, 5-галлоурацил (например, 5-фторурацил и 5-броморурацил), псевдоизоцитозин, изоцитозин, изогуанин и другие гетероциклические основания, описанные в патентах США №№ 5432272 и 7125855, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки с целью раскрытия дополнительных гетероциклических оснований. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическое основание может быть необязательно замещено амином или енольной защитной группой(ами).

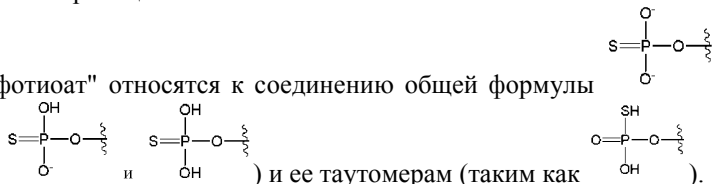
Термин "-N-связанная аминокислота" относится к аминокислоте, которая присоединена к указанной функциональной группе посредством аминогруппы основной цепи или монозамещенной аминогруппы. Когда аминокислота присоединена к -N-связанной аминокислоте, один из атомов водорода или дейтерия, который является частью основной или аминокислотной аминогруппы, отсутствует, а аминокислота присоединяется через азот. N-связанные аминокислоты могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "эфирное производное -N-связанной аминокислоты" относится к аминокислоте, в которой карбоксильную кислотную группу основной цепи конвертировали в эфирную группу. В некоторых вариантах осуществления эфирная группа имеет формулу, которую выбирают из алкила-O-C(=O)-, циклоалкила-O-C(=O)-, арила-O-C(=O)- и арил(алкила)-O-C(=O)-. Неограничивающий список сложноэфирных групп включает замещенные и незамещенные варианты следующего: метил-O-C(=O)-, этил-O-C(=O)-, н-пропил-O-C(=O)-, изопропил-O-C(=O)-, н-бутил-O-C(=O)-, изобутил-O-C(=O)-, трет-бутил-O-C(=O)-, неопентил-O-C(=O)-, циклопропил-O-C(=O)-, циклобутил-O-C(=O)-, циклопентил-O-C(=O)-, циклогексил-O-C(=O)-, фенил-O-C(=O)-, бензил-O-C(=O)- и нафтил -O-C(=O)-. Эфирные производные -N-связанной аминокислоты могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "-O-связанная аминокислота" относится к аминокислоте, которая присоединена к указанной функциональной группе посредством гидроксила карбоксильной кислотной группы своей основной цепи. Когда аминокислота присоединена в аминокислоте, связанной с -O-, водород или дейтерий, который является частью гидроксила из ее основной группы карбоновой кислоты, отсутствует, а аминокислота присоединяется через кислород. O-связанные аминокислоты могут быть замещенными или незамещенными.

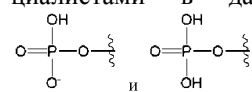
В настоящем документе термин "аминокислота" относится к любой аминокислоте (как стандартным, так и нестандартным аминокислотам), включая, без ограничений, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты и δ-аминокислоты. Примеры приемлемых аминокислот включают, без ограничений, аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Дополнительные примеры приемлемых аминокислот включают, без ограничений, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин и норлейцин.

Термины "фосфортиоат" и "фосфотиоат" относятся к соединению общей формулы



протонированным формам (например,  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}-\text{P}-\text{O}-\xi \\ | \\ \text{O} \end{array}$  и  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}-\text{P}-\text{O}-\xi \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ) и ее таутомерам (таким как  $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-\xi \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ).

В настоящем документе термин "фосфат" используется в своем обычном смысле, понимаемом специалистами в данной области, и включает его протонированные формы (например,



). В настоящем документе термины "монофосфат", "дифосфат" и "трифосфат" используются в своем обычном смысле, понимаемом специалистами в данной области, и включают протонированные формы.

В настоящем документе термины "защитная группа" и "защитные группы" относятся к любому атому или группе атомов, которые добавляют к молекуле, чтобы предотвратить участие существующих

групп в молекуле в нежелательных химических реакциях. Примеры защитных функциональных групп описаны в публикациях T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 и J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки исключительно из-за описания приемлемых защитных групп. Защитную функциональную группу можно выбирать таким образом, чтобы она была стабильной к определенным реакционным условиям и легко удалялась на удобном этапе с использованием методологии, известной в данной области. Не имеющий ограничительного характера перечень защитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил (BOC), ацетил или изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; тетрагидропиририловый эфир; силилы (например, триметилсиллил, триэтилсиллил, триизопропилсиллил, трет-бутилдиметилсиллил, три-изопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсиллил)этокси]метил или трет-бутилдифенилсиллил); эфиры (например, бензойный эфир); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат или мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксоланы и те, которые описаны здесь); ациклический ацеталь; циклический ацеталь (например, ацетали, описанные в настоящем документе); ациклический гемацеталь; циклический гемацеталь; циклические дитиокетали (например, 1,3-дитиан или 1,3-дитиолан); ортоэфиры (например, ортоэфиры, описанные в настоящем документе) и триарилметильные группы (например, тритил; монометокситритил (MMTr); 4,4'-диметокситритил (DMTr); 4,4',4''-триметокситритил (TMTr); а также группы, описанные в настоящем документе).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает существенного раздражения в организме, в который она вводится, и не нарушает биологической активности и свойств соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой кислотно-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли можно получить в результате реакции соединения с неорганическими кислотами, например галогенводородными кислотами (например, хлористоводородной кислотой или бромистоводородной кислотой), серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой. Фармацевтические соли также могут быть получены путем взаимодействия соединения с органической кислотой, такой как алифатическая или ароматическая карбоновая или сульфокислота, например, муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфонокислота, *p*-толуолсульфонокислота, салициловая или нафталинсульфонокислота. Фармацевтические соли также можно получить в результате реакции соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например натриевая соль или калиевая соль, соль щелочно-земельного металла, например кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, например дициклогексилламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкиламин, циклогексилламин, триэтаноламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

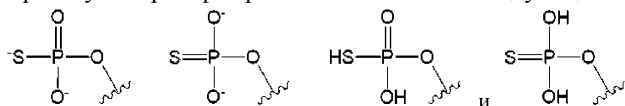
Использованные в настоящей заявке термины, фразы и их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, при отсутствии явных указаний следует считать не имеющими ограничительного характера, а не ограничивающими. В качестве примеров любого из вышеперечисленного термин "включая" следует понимать как означающий "включая, но не ограничиваясь", "включая, но не ограничиваясь", или тому подобное; термин "содержащий" в данном документе является синонимом терминов "в том числе", "включающий" или "характеризуется" и является включающим, или не имеющим ограничительного характера, и не исключает дополнительные неуказанные элементы или этапы способа; термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий, по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включает, но не ограничивается"; термин "пример" используется для предоставления примеров реализации элемента описания, но не исчерпывающего или ограничивающего их перечня; и применение таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желаемый" или "желательный", или слов, аналогичных по смыслу, не следует понимать как предположение того, что определенные особенности являются критическими, существенными или даже важными для структуры или функции, но предполагается, что они подчеркивают альтернативные или дополнительные особенности, которые могут использоваться или не использоваться в конкретном варианте осуществления. Кроме того, термин "содержащий" следует интерпретировать как синоним фраз "имеющий, по меньшей мере" или "включающий, по меньшей мере". В контексте процесса термин "содержащий" означает, что процесс включает, по меньшей мере, указанные этапы, но может включать дополнительные этапы. В контексте соединения, композиции или устройства термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство включает, по меньшей мере, указанные особенности или компоненты, но может включать дополнительные особенности или компоненты. Аналогично группу элементов, связанных союзом "и", не следует интерпретировать как требующую обязательного присутствия в группе всех и каждого из элементов, но при отсутствии специальных указаний следует интерпретировать как "и/или". Аналогично группу элементов, связанных союзом "или", не следует интерпретировать как требующую взаимной исключительности элементов в группе, но при отсутствии специальных указаний следует интерпретировать как

"и/или".

В отношении применения, по существу, любых случаев множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или сферой применения. В настоящем документе различные комбинации единственно-го/множественного числа для ясности могут быть указаны явным образом. Употребление единственного числа не исключает множественности. Один процессор или другой блок может выполнять функции нескольких элементов, указанных в формуле изобретения. Простой факт, что определенные измерения указаны во взаимно отличающихся зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что при необходимости нельзя применить комбинацию этих измерений. Любые ссылочные позиции в формуле изобретения не должны считаться ограничивающими область изобретения.

Понятно, что в любом соединении, описанном здесь, имеющем один или несколько хиральных центров, если абсолютная стереохимия явно не указана, то каждый центр может быть независим от R-конфигурации или S-конфигурации или их смеси. Следовательно, предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантиометрически чистыми, энантиометрически обогащенными, представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерически чистыми, диастереоизомерически обогащенными или представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, подразумевается, что в любом соединении, описанном в настоящем документе, имеющем одну или несколько двойных связей, образующих геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может быть независимо E или Z или их смесью.

Аналогично следует понимать, что в любом описанном соединении также предполагается включение всех таутомерных форм. Например, предполагается включение всех таутомеров фосфатных и фосфотиоатных групп. Примеры таутомеров фосфотиоата включают следующие:



Кроме того, предполагается включение всех таутомеров гетероциклических оснований, включая таутомеры природных и неприродных пуриновых и пиримидиновых оснований.

Следует понимать, что если соединения, раскрытые в данном документе, имеют незаполненные валентности, то валентности должны быть заполнены по мере необходимости водородом (также называемым протием, водородом-1 или  $^1\text{H}$ ) или его изотопами. Подходящим изотопом водорода является дейтерий (также называемый водород-2 или  $^2\text{H}$ ).

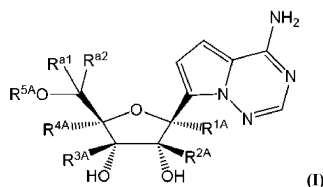
Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопно-мечеными. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить некоторые преимущества при лечении вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозы. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Таким образом, ссылка в настоящем документе на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если контекст явно не предписывает иное или изотоп не указан явно.

Понятно, что соединения, способы и комбинации, описанные в данном документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфы, которые включают в себя различные структуры упаковки кристаллов одного и того же элементного состава соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе (включая соединения, описанные в способах и комбинациях), существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе (включая соединения, описанные в способах и комбинациях), существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или т. п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Кроме того, предложенные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных и сольватированных формах.

Если указывается диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

### Соединения

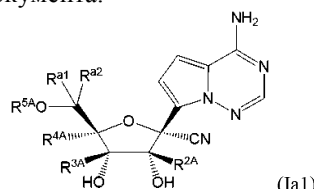
Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

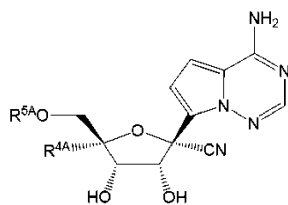
В различных воплощениях соединений формулы (I)  $R^{1A}$  представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I)  $R^{1A}$  может быть циано. Следующая формула (Ia1) представляет собой пример вариантов осуществления соединений формулы (I), в которых переменная  $R^{1A}$  представляет собой циано, а переменные  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  являются такими, как описано в другом месте данного документа.



(Ia1)

Например, следующая формула (Ia2) является примером варианта осуществления соединений формулы (I)



(Ia2)

В различных воплощениях соединений формулы (I)  $R^{4A}$  выбран из группы, состоящей из фтора, циано, азидо или  $C_{1-4}$  алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора и хлора. В варианте осуществления изобретения,  $R^{4A}$  представляет собой фтор. В другом варианте осуществления изобретения,  $R^{4A}$  представляет собой циано. В другом варианте осуществления изобретения,  $R^{4A}$  представляет собой азидо. В другом варианте осуществления изобретения,  $R^{4A}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$  алкил. Например, в одном варианте осуществления  $R^{4A}$  представляет собой метил. В различных вариантах осуществления, когда  $R^{4A}$  представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкил, он замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора и хлора. Например, в некоторых вариантах осуществления  $R^{4A}$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$  алкил, который выбран из группы, состоящей из  $(CH_2)_{1-4}Cl$ ,  $-(CH_2)_{1-4}F$  и  $-CHF_2$ . Неограничивающие примеры замещенного  $C_{1-4}$  алкила, таким образом, включают хлорметил, фторметил и дифторметил. Таким образом, в одном варианте осуществления замещенный  $C_{1-4}$  алкил представляет собой хлорметил. В другом варианте осуществления замещенный  $C_{1-4}$  алкил представляет собой фторметил.

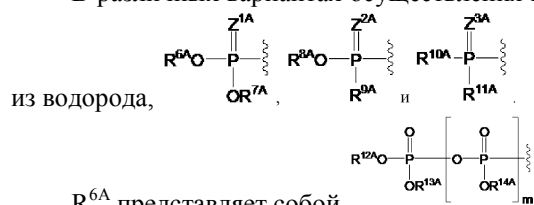
В различных вариантах осуществления каждый из переменных  $R^{2A}$  и  $R^{3A}$  формулы (i) независимо представляет собой водород.

В различных вариантах осуществления каждый из переменных  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  формулы (i) независимо представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I)  $R^{1A}$  представляет собой циано, и  $R^{4A}$  выбран из группы, состоящей из фтора, циано, азидо, или  $C_{1-4}$  алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора и хлора. Например, в некоторых вариантах осуществления  $R^{1A}$  представляет собой циано, и  $R^{4A}$  выбран из группы, состоящей из фтора, циано, азидо, хлорметил, фторметил и дифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{1A}$  представляет собой циано и  $R^{4A}$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R^{1A}$  представляет собой циано и  $R^{4A}$  представляет собой фторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{1A}$  представляет собой циано и  $R^{4A}$  представляет собой хлорметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{1A}$  представляет собой циано, а  $R^{4A}$  представляет собой азидо.

В некоторых вариантах осуществления оба  $R^{1A}$  и  $R^{4A}$  представляют собой циано.

В различных вариантах осуществления переменная  $R^{5A}$  формулы (I) выбрана из группы, состоящей

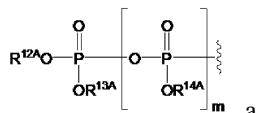


$R^{6A}$  представляет собой

$R^{7A}$  представляет собой водород.

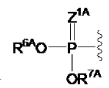


$R^{8A}$  представляет собой фенил.

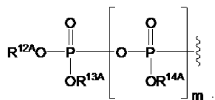


В других вариантах  $R^{6A}$  может быть  $R^{7A}$  может отсутствовать или представлять собой водород.

В некоторых вариантах осуществления  $m$  равен 1 и  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$  и  $Z^{3A}$  может представлять собой O.



В некоторых вариантах осуществления  $R^{5A}$  может представлять собой



$R^{6A}$  может представлять собой

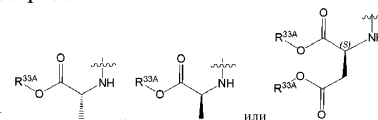
$R^{7A}$  может представлять собой водород;

$R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  и  $R^{14A}$  могут независимо представлять собой водород и

$m$  может представлять собой 1.

В других вариантах осуществления  $m$  может представлять собой 1 и

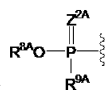
$R^{7A}$ ,  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  и  $R^{14A}$  может независимо представлять собой водород.



В варианте осуществления  $R^{9A}$ ,  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  представляет собой

В варианте осуществления  $R^{33A}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{33A}$  может представлять собой метил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{33A}$  может быть этилом или неопентилом.



В некоторых вариантах, когда  $R^{5A}$  представляет собой

$Z^{2A}$  представляет собой O (кислород).

В некоторых вариантах осуществления  $Z^{3A}$  может представлять собой O (кислород).

При нейтрализации заряда на фосфорной функциональной группе соединений формулы (I) проникновение в клеточную мембрану может быть облегчено в результате повышенной липофильности соединения. После абсорбции и поглощения внутри клетки группы, присоединенные к фосфору, могут быть легко удалены эстеразами, протеазами и/или другими ферментами. В некоторых вариантах осуществления изобретения группы, присоединенные к фосфору, могут быть удалены простым гидролизом. Внутри клетки высвобожденный таким образом фосфат может затем метаболизироваться клеточными ферментами до дифосфата или активного трифосфата. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления изобретения варьирование заместителей в соединении, описанном в настоящем документе, таком как соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, может помочь поддерживать эффективность соединения путем уменьшения нежелательных эффектов.

В различных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой панвиральное соединение. Используемый в данном документе в этом контексте термин "панвиральное" относится к соединению (например, аналогу нуклеозида или аналогу нуклеотида), которое проявляет фармацевтически значимую активность против вирусов, относящихся к двум или более семействам вирусов. Степень, в которой соединение проявляет фармацевтически значимую активность, можно определить с помощью проверенного анализа, который подходит для тестируемого вируса. Такие методы анализа известны специалистам в данной области техники и включают методы анализа, описанные в приведенных ниже примерах. Как правило, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль считаются панвиральными если они демонстрируют значение  $EC_{50}$  и/или  $IC_{50}$  равное 100 мкМ или меньше хотя бы в одном анализе на вирус в первом вирусном семействе, а также показывают значение  $EC_{50}$  и/или  $IC_{50}$  100 мкМ или менее хотя бы в одном анализе на вирус во втором семействе вирусов, которое отличается от первого семейства. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что соединения, обладающие большей активностью, также считаются панвиральными. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль также считаются панвиральными, если они демонстрируют значение  $EC_{50}$  и/или  $IC_{50}$ , равное 10 мкМ или меньше хотя бы в одном анализе на вирус в первом вирусном семействе, а также демонстрируют значение  $EC_{50}$  и/или  $IC_{50}$  равное 100 мкМ или меньше хотя бы в одном анализе на вирус во втором семействе вирусов, которое отличается от первого семейства.

В различных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение с низкой токсичностью. Используемый в данном

документе в этом контексте термин "низкая токсичность" относится к соединению (например, аналогу нуклеозида или аналогу нуклеотида), которое проявляет фармацевтически незначительную токсичность при тестировании с использованием подтвержденного анализа токсичности, который подходит для тестируемого вируса. Такие методы анализа известны специалистам в данной области техники и включают методы анализа, описанные в приведенных ниже примерах. В общем, считается, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют фармацевтически незначительную токсичность, если они проявляют значение 50% цитотоксической концентрации ( $CC_{50}$ ), равное 10 мкМ или больше. Специалистам в данной области будет очевидно, что менее токсичные соединения также считаются малотоксичными. Например, считается, что соединение проявляет фармацевтически незначительную токсичность, если оно проявляет значение  $CC_{50}$  100 мкМ или больше.

В различных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой низкотоксичный аналог панвирального нуклеозида. Используемый в данном документе в этом контексте термин "панвиральное соединение с низкой токсичностью" относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которые являются и низкотоксичными, и панвиральными, как описано выше.

### Синтез

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены различными способами, включая те, которые известны специалистам в данной области. Синтетические маршруты, описанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем формулы изобретения. Специалисты в данной области техники смогут распознать модификации раскрытых синтезов и разработать альтернативные способы на основе данных, раскрытых в данном документе; все подобные модификации и альтернативные способы считаются входящими в объем формулы изобретения. Примеры методов описаны в примерах ниже.

### Фармацевтические композиции

Некоторые варианты осуществления, описанные здесь, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли), и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать один диастереомер соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль (например, один диастереомер, присутствующий в фармацевтической композиции в концентрации более 99% по сравнению с общей концентрацией других диастереомеров). В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать смесь диастереомеров соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, фармацевтическая композиция может включать концентрацию одного диастереомера  $\geq 50\%$ ,  $\geq 60\%$ ,  $\geq 70\%$ ,  $\geq 80\%$ ,  $\geq 90\%$ ,  $\geq 95\%$  или  $\geq 98\%$  по сравнению с общей концентрацией других диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает смесь 1:1 двух диастереомеров соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более описанных в настоящем документе соединений с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции также могут быть получены путем взаимодействия соединений с неорганическими или органическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота. Фармацевтические композиции можно по существу приспособлять к конкретному предназначенному пути введения. Фармацевтическая композиция подходит для применения человеком и/или ветеринаром.

Термин "физиологически приемлемый" определяет такой носитель, разбавитель или эксципиент, который не нарушает биологической активности и свойств соединения.

В настоящем документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

В настоящем документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желаемым. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема активного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав человеческой крови.

В настоящем документе термин "эксципиент" относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т.п. композиции. Разбавитель представляет собой тип эксципиента.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить пациенту-человеку *per se* или в фармацевтических композициях, где они смешаны с другими ингредиентами, как при комбинированной терапии, или носителями, разбавителями, эксципиентами или их комбинациями. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно изготавливать таким образом, который сам по себе известен, например, посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Кроме того, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения предусмотренного для них назначения. Многие соединения, используемые в описанных в настоящем документе фармацевтических комбинациях, можно обеспечивать в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, введение инъекцией и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции.

Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде депо или составов с замедленным высвобождением. Кроме того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы будут нацелены на данный орган и будут селективно поглощаться им.

Композиции могут при необходимости присутствовать в упаковочном или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую фольгу или полимерную пленку, как, например, блистерная упаковка. Упаковочное или дозирующее устройство может сопровождаться инструкцией по введению. Упаковочное устройство или диспенсер также может сопровождаться добавленным к контейнеру уведомлением в форме, предписанной правительственным органом, который регулирует производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление содержит разрешение органа на применение данной формы лекарственного средства для введения человеку или для ветеринарного применения. Например, такое уведомление может представлять собой маркировку, утвержденную Управлением США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, или утвержденный листок-вкладыш. Композиции, которые могут содержать соединение, описанное в настоящем документе, включенное в совместимый фармацевтический носитель, также могут быть приготовлены, помещены в подходящий контейнер и маркированы как применимые для лечения указанного состояния.

В одном варианте осуществления изобретения панвирусное лечение, как описано в другом месте настоящего изобретения, получено для введения субъекту, имеющему вирусную инфекцию. Например, специалисты в данной области понимают, что, в зависимости от типа вирусной инфекции, может быть более выгодно назначать панвирусное лечение, которое разработано определенным образом, например, в форме фармацевтической композиции, которая облегчает введение определенным путем (например, перорально, аэрозолем, инъекцией и т.д.), и/или с соответствующей маркировкой для лечения состояния, для которого оно указано. Один из вариантов осуществления изобретения предусматривает панвирусное лечение, составленное для введения субъекту, имеющему вирусную инфекцию *Picornaviridae*, *Flaviviridae*, *Filoviridae*, *Pneumoviridae* и/или *Coronaviridae*.

#### **Способы применения**

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции *Picornaviridae*, который может включать введение субъекту, инфицированному вирусом *Picornaviridae*, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции *Picornaviridae*, который может включать введение субъекту, который идентифицирован как страдающий вирусной инфекцией, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль).

Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способам использования одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae путем введения субъекту, инфицированному вирусом Picornaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae путем введения субъекту, инфицированному вирусом Picornaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae, которое может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(ий). Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Picornaviridae путем контактирования клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(ий).

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ингибирования репликации вируса Picornaviridae, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вируса Picornaviridae, которое может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(й). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к соединению, описанному в данном документе (например, к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), которое можно использовать для ингибирования репликации вируса Picornaviridae путем контакта клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(й). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса Picornaviridae и, таким образом, ингибировать репликацию РНК. В некоторых вариантах осуществления изобретения полимеразу вируса Picornaviridae может быть ингибирована путем контакта клетки, инфицированной вирусом Picornaviridae, с соединением, описанным в настоящем документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль).

В некоторых вариантах осуществления изобретения Picornaviridae вирус может быть выбран из Aphanthovirus, Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus и Parechovirus. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ослаблять и/или лечить риновирусную инфекцию. Например, путем введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, инфицированному риновирусом, и/или путем контакта с клеткой, инфицированной риновирусом. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ингибировать репликацию риновируса. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть эффективными против риновируса и, таким образом, ослаблять один или несколько симптомов риновирусной инфекции.

Специалистам в данной области известны различные показатели для определения эффективности способа лечения вирусной инфекции Picornaviridae. Примеры подходящих показателей включают снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации вируса, сокращение времени до сероконверсии (ви-

рус не обнаруживается в сыворотке пациента), снижение заболеваемости или смертности в клинических исходах и/или другой индикатор(ы) реакции на заболевание, но не ограничиваются ими. Дополнительные показатели включают один или несколько общих показателей качества жизни, таких как уменьшение продолжительности заболевания, уменьшение тяжести заболевания, уменьшение времени для возвращения к нормальному здоровью и нормальной активности и сокращение времени для ослабления одного или нескольких симптомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут приводить к снижению, ослаблению или положительному значению одного или нескольких из вышеупомянутых показателей по сравнению с необработанным субъектом. Эффекты/симптомы вирусной инфекции *Picornaviridae* описаны в данном документе и включают лихорадку, волдыри, сыпь, менингит, конъюнктивит, острый геморрагический конъюнктивит (АНС), боль в горле, заложенность носа, насморк, чихание, кашель, потерю аппетита, мышечные боли, головную боль, усталость, тошноту, желтуху, энцефалит, герпангину, миокардит, перикардит, менингит, болезнь Борнхольма, миалгию, заложенность носа, мышечную слабость, потерю аппетита, лихорадку, рвоту, боль в животе, дискомфорт в животе, темную мочу и мышечные боли, но не ограничиваются ими.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции *Flaviviridae*, который может включать введение субъекту, инфицированному вирусом *Flaviviridae*, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции *Flaviviridae*, который может включать введение субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способам использования одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Flaviviridae*, которые могут включать введение эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Flaviviridae* путем введения субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Flaviviridae*, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом *Flaviviridae*, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Flaviviridae*, которое может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом *Flaviviridae*, с эффективным количеством указанного соединения (ий). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Flaviviridae* путем контактирования клетки, инфицированной вирусом *Flaviviridae*, с эффективным количеством указанного соединения(ий).

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ингибирования репликации вируса *Flaviviridae*, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом *Flaviviridae*, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства

для ингибирования репликации вируса Flaviviridae, которое может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Flaviviridae, с эффективным количеством указанного соединения(й). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к соединению, описанному в данном документе (например, к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), которое можно использовать для ингибирования репликации вируса Flaviviridae путем контактирования клетки, инфицированной вирусом Flaviviridae, с эффективным количеством указанного соединения(й). В некоторых вариантах осуществления изобретения полимеразы вируса Flaviviridae может быть ингибирована путем контактирования клетки, инфицированной вирусом Flaviviridae, с соединением, описанным в настоящем документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), и тем самым ингибировать репликацию РНК.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ослабления и/или лечения инфекции HCV, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной HCV, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль) или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способам использования одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения инфекции HCV, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной HCV, с эффективным количеством указанного соединения (соединений). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения инфекции HCV путем контактирования клетки, инфицированной HCV, с эффективным количеством указанного соединения(й).

Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования активности полимеразы NS5B, который может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом гепатита С, с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Как отмечено выше, считается, что NS5B является РНК-зависимой РНК-полимеразой, участвующей в репликации РНК HCV. Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования активности полимеразы NS5B, который может включать введение субъекту, инфицированному вирусом гепатита С, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу и, таким образом, ингибировать репликацию РНК HCV. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут ингибировать полимеразу HCV (например, полимеразу NS5B).

Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения состояния, выбранного из фиброза печени, цирроза печени и рака печени у субъекта, страдающего одним или несколькими из вышеупомянутых состояний печени, которые могут включать введение субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), где состояние печени вызвано инфекцией HCV. Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способу повышения функции печени у субъекта, имеющего инфекцию HCV, который может включать введение субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). Также рассматривается способ уменьшения или устранения дальнейшего вызванного вирусом повреждения печени у субъекта, имеющего инфекцию HCV, путем введения субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления изобретения этот способ может включать замедление или остановку прогрессирования заболевания печени. В других вариантах осуществления изобретения течение заболевания может быть обращено вспять, и предполагается стаз или улучшение функции печени. В некоторых вариантах осуществления изобретения можно лечить фиброз печени, цирроз печени и/или рак печени; функция печени может быть увеличена; вызванное вирусом повреждение печени может быть уменьшено или устранено; прогрессирование заболевания печени может быть замедлено или остановлено; течение заболевания печени может быть обращено вспять и/или функция печени может быть улучшена или поддержана путем контактирования клетки, инфицированной вирусом гепатита С, с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.)

Существует множество генотипов HCV и множество подтипов в каждом генотипе. Например, в настоящее время известно, что существует одиннадцать (пронумерованных от 1 до 11) основных генотипов

HCV, хотя другие классификации генотипов определяют 6 основных генотипов. Каждый из этих генотипов далее подразделяется на подтипы (1a-1c; 2a-2c; 3a-3b; 4a-4e; 5a; 6a; 7a-7b; 8a-8b; 9a; 10a и 11a). В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных может быть эффективным для лечения, по меньшей мере, одного генотипа HCV. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть эффективным для лечения всех 11 генотипов HCV. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть эффективным для лечения 3 или более, 5 или более, 7 или более, 9 или более генотипов HCV. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть более эффективными против большего числа генотипов HCV, чем стандарт медицинской помощи. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть более эффективными против определенного генотипа HCV, чем стандарт медицинской помощи (такого как генотип 1, 2, 3, 4, 5 и/или 6).

Специалистам в данной области известны различные показатели для определения эффективности способа лечения инфекции HCV. Примеры подходящих индикаторов включают снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации вируса, уменьшение времени до сероконверсии (вирус не обнаруживается в сыворотке пациента), увеличение скорости устойчивого вирусного ответа на терапию, снижение заболеваемости или смертности в клинических исходах, снижение скорости снижения функции печени; стаз в функции печени; улучшение функции печени; снижение одного или нескольких маркеров дисфункции печени, включая аланиновую трансаминазу, аспартаттрансаминазу, общий билирубин, конъюгированный билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу и/или другой показатель реакции на заболевание, но не ограничиваются ими. Аналогично, успешная терапия эффективным количеством соединения или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), может снизить частоту возникновения рака печени у субъектов, инфицированных HCV.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), можно использовать для ослабления и/или лечения инфекции *Flavivirus*. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ингибировать репликацию *Flavivirus*.

В некоторых вариантах осуществления изобретения *Flavivirus* может представлять собой вирус Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может лечить и/или ослаблять вирус Денге, такой как DENV-1, DENV-2, DENV-3 и DENV-4. Инфекция вирусом денге может вызывать геморрагическую лихорадку денге и/или синдром шока денге. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может лечить и/или облегчать геморрагическую лихорадку денге и/или синдром шока денге. В некоторых вариантах осуществления изобретения *Flavivirus* может представлять собой вирус желтой лихорадки. В еще других вариантах осуществления изобретения *Flavivirus* может представлять собой вирус энцефалита из рода *Flavivirus*. Примеры вирусов энцефалитов включают в себя, без ограничений, вирус японского энцефалита, энцефалит Сент-Луис и клещевой энцефалит. В некоторых вариантах осуществления *Flavivirus* может представлять собой вирус Зика.

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции *Filoviridae*, который может включать введение субъекту, инфицированному вирусом *Filoviridae*, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, которая включает соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции *Filoviridae*, который может включать в себя введение субъекту, определенному как страдающему вирусной инфекцией, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, которая включает соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль).

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам применения одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Filoviridae*, которое может включать введение субъек-

ту, инфицированному вирусом *Filoviridae*, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных здесь (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Еще другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Filoviridae* путем введения субъекту, который инфицирован вирусом *Filoviridae* эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных здесь.

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способам ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Filoviridae*, которые могут включать в себя контактирование клетки, инфицированной вирусом *Filoviridae*, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтическая композиция, которая включает одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Filoviridae*, которая может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом *Filoviridae*, с эффективным количеством указанного соединения(ий). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Filoviridae* путем контактирования клетки, инфицированной вирусом *Filoviridae*, с эффективным количеством указанного соединения(ий).

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ингибирования репликации вируса *Filoviridae*, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом *Filoviridae*, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к использованию одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вируса *Filoviridae*, который может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом *Filoviridae*, с эффективным количеством указанного соединения(й). Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к соединению, описанному в данном документе (например, к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), которое можно использовать для ингибирования репликации вируса *Filoviridae* путем контактирования клетки, зараженной вирусом *Filoviridae*, с эффективным количеством указанного соединения(й). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса *Filoviridae* и, таким образом, ингибировать репликацию РНК. В некоторых вариантах осуществления полимеразу вируса *Filoviridae* может быть ингибирована путем контактирования клетки, инфицированной вирусом *Filoviridae*, с соединением, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль).

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть использовано для ослабления и/или лечения вирусной инфекции *Filoviridae*. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ингибировать репликацию *Filoviridae*.

В некоторых вариантах осуществления вирус *Filoviridae* может быть выбран из эболавируса, марбургвируса и куевавируса. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ослаблять и/или лечить эболавирусную инфекцию. Например, путем введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, инфицированному эболавирусом, и/или путем контактирования клетки, инфицированной эболавирусом. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ингибировать репликацию эболавируса. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть эффективными против эболавируса и, таким образом, ослаблять один или несколько симптомов инфекции эболавируса. Пять признанных видов эболавируса - это вирус Эбола (EBOV), эболавирус Ресстон (REBOV), эболавирус Судана (SEBOV), лесной эболавирус Таи (TAFV) и эболавирус бундибугьо (BEBOV). Два признанных вида марбургвируса - это вирус Марбург (MARV) и вирус Равна (RAW).





соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть использовано для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Pneumoviridae. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ингибировать репликацию вирусной инфекции Pneumoviridae. В некоторых вариантах осуществления вирус Pneumovirus может представлять собой респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV), такой как HRSV-A2, HRSV-B1 и HRSV-S2. HRSV может вызывать инфекции дыхательных путей, бронхолит, пневмонию и тяжелые заболевания нижних дыхательных путей.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или ослабления вирусной инфекции Coronaviridae, который может включать введение субъекту, инфицированному вирусом Coronaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способу лечения и/или облегчения вирусной инфекции Coronaviridae, который может включать введение субъекту, который идентифицирован как страдающий вирусной инфекцией, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль).

Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способам применения одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae, включающим введение субъекту, инфицированному вирусом Coronaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в настоящем документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae путем введения субъекту, инфицированному вирусом Coronaviridae, эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе.

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae, включающему контактирование клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с эффективным количеством указанного соединения (соединений). Еще другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или нескольким соединениям, описанным в данном документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), которые можно использовать для ослабления и/или лечения вирусной инфекции Coronaviridae путем контактирования клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae с эффективным количеством указанного соединения(ий).

Некоторые варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, относятся к способам ингибирования репликации вируса Coronaviridae, которые могут включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с эффективным количеством одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вируса Coronaviridae, которое может включать контактирование клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(ий). Другие варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к соединению, описанному в данном документе (например, к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), которое можно использовать для ингибирования репликации вируса Coronaviridae путем кон-

тактирования клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с эффективным количеством указанного соединения(й). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса Coronaviridae и, таким образом, ингибировать репликацию РНК. В некоторых вариантах осуществления полимеразы вируса Coronaviridae может быть ингибирована путем контактирования клетки, инфицированной вирусом Coronaviridae, с соединением, описанным в настоящем документе (таким как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль).

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно использовать для улучшения состояния и/или для лечения вирусной инфекции Coronaviridae. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может ингибировать репликацию вируса Coronaviridae. В некоторых вариантах осуществления вирус коронавируса может представлять собой альфа-коронавирус человека (HRSV) или бета-коронавирус человека. Имеет шесть коронавирусов, которые могут инфицировать людей: альфа-коронавирусы 229E и NL63 и бета-коронавирусы OC43, HKU1, SARS-CoV (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, или SARS), и MERS-CoV (коронавирус nCoV, ближневосточный респираторный коронавирусный синдром, или MERS).

Специалистам в данной области известны различные показатели для определения эффективности способа лечения вирусной инфекции Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae. Примеры подходящих показателей включают снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации вируса, сокращение времени до сероконверсии (вирус не обнаруживается в сыворотке пациента), снижение заболеваемости или смертности в клинических исходах и/или другой индикатор(ы) реакции на заболевание, но не ограничиваются ими. Дополнительные показатели включают один или несколько общих показателей качества жизни, таких как уменьшение продолжительности заболевания, уменьшение тяжести заболевания, уменьшение времени для возвращения к нормальному здоровью и нормальной активности и сокращение времени для ослабления одного или нескольких симптомов. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может приводить к снижению, ослаблению или положительному значению одного или нескольких из вышеупомянутых показателей по сравнению с субъектом, который получает стандарт медицинской помощи или не лечится.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут приводить к уменьшению длительности и/или тяжести одного или нескольких симптомов вирусной инфекции, связанной с Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae, по сравнению с субъектом, который получает стандартную помощь, или субъектом без лечения. В таблице представлены некоторые варианты осуществления процентного улучшения, полученного с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, по сравнению со стандартом ухода или необработанным субъектом. Примеры включают следующее: в некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль приводят к тому, что процент лиц, не отвечающих на лечение, на 10% меньше, чем процент лиц, не отвечающих на лечение, получающих стандарт медицинской помощи; В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль приводят к продолжительности заболевания, которая находится в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 30% меньше, чем продолжительность болезни, которой подвергается субъект, не получающий лечения от инфекции; и в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль приводят к выраженности симптома (такого как один из описанных в данном документе), который на 25% меньше по сравнению с выраженностью того же симптома, испытанного субъектом, который не лечится от инфекции. Способы количественной оценки серьезности побочного эффекта и/или симптома известны специалистам в данной области.

Таблица

Процент больных не отвечающих на лечение	Процент больных с рецидивом заболевания	Процент резистентности	Процент симптома вирусной отдачи	Количество побочных эффектов	Серьезность побочных эффекта(ов)
10% ниже	10% ниже	10% ниже	10% ниже	10% ниже	10% ниже
25% ниже	25% ниже	25% ниже	25% ниже	25% ниже	25% ниже
40% ниже	40% ниже	40% ниже	40% ниже	40% ниже	40% ниже
50% ниже	50% ниже	50% ниже	50% ниже	50% ниже	50% ниже
60% ниже	60% ниже	60% ниже	60% ниже	60% ниже	60% ниже
70% ниже	70% ниже	70% ниже	70% ниже	70% ниже	70% ниже
80% ниже	80% ниже	80% ниже	80% ниже	80% ниже	80% ниже
90% ниже	90% ниже	90% ниже	90% ниже	90% ниже	90% ниже

от примерно 10% до примерно 30% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже
от примерно 20% до примерно 50% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже
от примерно 30% до примерно 70% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже
от примерно 20% до примерно 80% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже
<b>Продолжительность заболевания</b>	<b>Продолжительность заболевания</b>	<b>Продолжительность заболевания</b>	<b>Тяжести симптома (ов)</b>	<b>Тяжести симптома (ов)</b>	<b>Тяжести симптома (ов)</b>
10% ниже	60% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже	10% ниже	60% ниже	от примерно 10% до примерно 30% ниже
25% ниже	70% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже	25% ниже	70% ниже	от примерно 20% до примерно 50% ниже
40% ниже	80% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже	40% ниже	80% ниже	от примерно 30% до примерно 70% ниже
50% ниже	90% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже	50% ниже	90% ниже	от примерно 20% до примерно 80% ниже

Как обсуждалось выше, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой аналог панвирального нуклеозидов. Различные варианты осуществления изобретения обеспечивают панвиральное лечение, которое включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В этом контексте термин "панвиральное лечение" относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое является панвиральным, как описано выше. Таким образом, такое панвиральное лечение эффективно для лечения двух или более вирусных инфекций, где вирусы, вызывающие инфекции, относятся к двум или более семействам вирусов. Например, в одном из вариантов осуществления изобретения панвиральное лечение включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое эффективно для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусами из двух или более семейств, выбранных из группы, состоящей из Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и Coronaviridae. Специалистам в данной области известны многочисленные подсемейства, роды и виды вирусов, а также семейства, в которые они входят. Например, в одном варианте осуществления изобретения панвиральное лечение включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которые эффективны для лечения вирусных инфекций, выбранных из риновирусной инфекции в семействе Picornaviridae; вирусной инфекции денге или Нерасивирис инфекции в семействе Flaviviridae; Ebolavirus инфекции в семействе Filoviridae; инфекции респираторно-синцитиального вируса человека (HRSV) в семействе Pneumoviridae; и вирусной инфекции человеческого коронавируса и/или вирусной инфекции человеческого коронавируса в семействе Coronaviridae. В различных вариантах осуществления изобретения панвиральная обработка включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, имеющие низкую токсичность, как описано в другом месте в настоящем документе. Примеры панвирального лечения включают соединения 1-15, как описано в приведенных ниже примерах, и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение может представлять собой соединение формулы (I), где соединение формулы (I) представляет собой моно-, ди- или трифосфат или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В еще других вариантах осуществления соединения может представлять собой соединение формулы (I), где соединение формулы (I) представляет собой тиомонофосфат, альфа-тиодифосфат или альфа-тиотрифосфат или фармацевтически приемлемую

мую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединенные формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, которые можно применять для ослабления и/или лечения Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae, вирусной инфекции и/или ингибирования репликации вируса Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae, можно использовать в любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе.

В настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К "животным" относятся холоднокровные и теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии и, в частности, млекопитающие. К "млекопитающим" относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, люди. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Используемые здесь термины "лечение", "лечение", "терапевтический" или "терапия" необязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков и симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать в качестве лечения и/или терапии. Кроме того, лечение может включать действия, которые могут ухудшить общее самочувствие или внешний вид пациента.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего обозначенный биологический или медицинский ответ. Например, эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для предотвращения, смягчения или устранения симптомов заболевания или продления жизни подвергающегося лечению субъекта. Этот ответ может происходить в ткани, системе органов, организме животного или человека и включать смягчение признаков или симптомов излечиваемого заболевания. Определение эффективного количества хорошо известно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Эффективное количество раскрытых в данном документе соединений, необходимое в качестве дозы, будет зависеть от пути введения, типа животного, включая человека, которого лечат, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Дозу можно корректировать для достижения желаемого эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как масса тела, режим питания, одновременно принимаемые лекарственные средства и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в данной области.

Для специалиста в данной области очевидно, что используемая *in vivo* доза, которую следует вводить, и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса, тяжести поражения и вида подвергаемого лечению млекопитающего, конкретных используемых соединений и специфического применения, в соответствии с которым эти соединения используются. Определение эффективных уровней дозы, т.е. уровней дозы, необходимых для достижения желаемого результата, может быть выполнено специалистом в данной области с использованием стандартных способов, например клинических испытаний на людях или *in vitro* исследований.

Доза может находиться в широком диапазоне, в зависимости от желаемых эффектов и терапевтических показаний. Альтернативно дозы могут основываться и рассчитываться на основе площади поверхности пациента, как известно специалистам в данной области. Хотя точная доза будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения относительно доз. Режим ежедневной дозы для взрослого пациента-человека может составлять, например, от 0,01 до 3000 мг пероральной дозы каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Доза может быть однократной или представлять собой последовательность из двух или более доз, выдаваемых в виде курса в одни или более суток, в зависимости от условий лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или более или в течение месяцев или лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить реже по сравнению с частотой введения агента в рамках стандарта медицинской помощи. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в день. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в день субъекту, страдающему пикорнавирусной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления общее время режима лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью может быть меньше по сравнению с общим временем режима стандартного лечения.

В случаях, когда установлены дозы соединений для человека для, по меньшей мере, некоторого состояния, можно использовать такие же дозы или дозы, которые составляют между от около 0,1 до 500%, более предпочтительно от около 25 до 250% установленной дозы для человека. Если дозы для человека не установлены, что имеет место для недавно открытых фармацевтических композиций, приемлемую дозу для человека можно получить на основании значений ED<sub>50</sub> или ID<sub>50</sub> или других подходящих значений, полученных в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, на основе исследований токсичности и исследова-

ний эффективности у животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозы можно рассчитывать по свободному основанию. Специалистам в данной области понятно, что в некоторых ситуациях может быть необходимо вводить соединения, описанные в настоящем документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеупомянутый предпочтительный диапазон доз, с целью эффективного и агрессивного лечения определенных заболеваний или инфекций.

Количество и интервал дозы можно корректировать индивидуально для получения уровней активной функциональной группы в плазме, которые достаточны для поддержания модулирующих эффектов или минимально эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет варьироваться для каждого соединения, но ее можно оценить по данным *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Однако для определения концентраций в плазме можно использовать анализы ВЭЖХ или биоанализы. Интервалы доз также можно определять с использованием значений МЭК. Композиции нужно вводить с использованием режима, при котором уровни в плазме поддерживаются выше МЭК в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90%, а наиболее предпочтительно 50-90%.

В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть связанной с концентрацией в плазме.

Следует отметить, что лечащий врач будет понимать, каким образом и когда нужно закончить, прервать или скорректировать введение из-за токсичности или функциональной недостаточности органов. Лечащий врач также будет понимать, каким образом скорректировать лечение наоборот, до более высоких уровней, если клинический ответ является неадекватным (избегая токсичности). Амплитуда дозы введения для управления интересующим расстройством будет варьироваться в соответствии с тяжестью подвергающегося лечению состояния и путем введения. Тяжесть состояния можно, например, оценить частично посредством стандартных прогностических оценочных способов. Кроме того, доза и, возможно, частота введения дозы будет также варьироваться в соответствии с возрастом, весом тела и ответом у индивидуального пациента. В ветеринарной медицине можно использовать программу, сравнимую с описанной выше.

Эффективность и токсичность описанных в настоящем документе соединений можно оценить с использованием известных способов. Например, токсикологию отдельного соединения или подмножества соединений, имеющих одинаковые химические функциональные группы, можно установить посредством определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, например клеточной линии млекопитающего или предпочтительно человеческой клеточной линии. Результаты таких исследований часто прогнозируют токсичность у животных, например млекопитающих или, более специфично, у человека. Альтернативно токсичность отдельных соединений на животной модели, например мышах, крысах, кроликах или обезьянах, можно определить с помощью известных способов. Эффективность отдельного соединения можно установить с использованием нескольких общепризнанных способов, например способов *in vitro*, животных моделей или клинических исследований на человеке. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области будет руководствоваться последними достижениями в данной области для выбора подходящей модели, дозы, пути введения и/или режима.

#### **Комбинированные терапии**

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, раскрытые в данном документе, такие как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения, ослабления и/или ингибирования вирусной инфекции Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить вместе с одним или несколькими дополнительными агентами в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или несколькими дополнительными агентами в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в одной фармацевтической композиции и по меньшей мере один из дополнительных агентов можно вводить во второй фармацевтической композиции. Если имеются по меньшей мере два дополнительных агента, один или несколько дополнительных агентов могут находиться в первой фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один из другого дополнительного агента(ов) может быть во второй фармацевтической композиции.

Количество (дозы) дозирования и схема(ы) дозирования при использовании соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и одного или нескольких дополнительных агентов известны специалистам в данной области. Например, при выполнении общепринятого стандарта терапии для лечения с использованием известных в данной области дозировок и схем дозирования,

соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в дополнение к этой терапии или вместо одного из агентов комбинированной терапии, используя эффективные количества и протоколы дозирования, как описано в данном документе.

Порядок введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными агентами может варьироваться. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить до введения всех дополнительных агентов. В других вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перед введением по меньшей мере одного дополнительного агента. В еще других вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить одновременно с одним или несколькими дополнительными агентами. В еще других вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить после введения по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить после введения всех дополнительных агентов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами может привести к аддитивному эффекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными агентами может приводить к синергетическому эффекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными агентами может привести к сильному синергетическому эффекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными агентами не является антагонистической.

В контексте данного документа термин "антагонистичный" означает, что активность комбинации соединений меньше по сравнению с суммой активностей соединений, входящих в комбинацию, если активность каждого соединения определять индивидуально (т.е. как единственного соединения). В настоящем документе термин "синергический эффект" означает, что активность комбинации соединений больше по сравнению с суммой индивидуальных активностей соединений, входящих в комбинацию, если активность каждого соединения определять индивидуально. В контексте данного документа термин "аддитивный эффект" означает, что активность комбинации соединений приблизительно равна сумме индивидуальных активностей соединений, входящих в комбинацию, если активность каждого соединения определять индивидуально.

Потенциальным преимуществом использования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами может быть уменьшение необходимого для лечения вирусной инфекции количества (количеств) одного или нескольких дополнительных агента(ов) по сравнению с количеством, необходимым для достижения того же терапевтического результата, когда один или несколько дополнительных агент(ов) вводят без соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Другое потенциальное преимущество использования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами состоит в том, что использование двух или более соединений, имеющих различный механизм действия, может создать более высокий барьер к развитию устойчивых вирусных штаммов по сравнению с барьером, когда соединение вводят в виде монотерапии.

Дополнительные преимущества использования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами могут включать небольшую перекрестную резистентность между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими дополнительными агентами; различные пути удаления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных агента(ов); минимальные перекрывающиеся токсичности или их отсутствие между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими дополнительными агентами; малые или отсутствующие влияния на цитохром P450; практически без фармакокинетических взаимодействий между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими дополнительными агентами; больший процент субъектов, достигающих устойчивого вирусного ответа, по сравнению с тем, когда соединение вводят в качестве монотерапии, и/или уменьшение времени лечения для достижения устойчивого вирусного ответа по сравнению с тем, когда соединение вводят в качестве монотерапии.

Для лечения вирусной инфекции приведены примеры дополнительных агентов, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включают рибавирин и интерферон (включая те, которые описаны в данном документе), но

не ограничиваются ими.

### Примеры

В последующих примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, которые никоим образом не предназначены для ограничения области изобретения, изложенной в формуле изобретения.

### Соединения

Соединения формулы (I), показанные в табл. 1-3, могут быть получены различными способами с использованием методик, известных специалистам в данной области техники, руководствуясь подробными указаниями, приведенными в данном документе. Например, соединения формулы (I), показанные в табл. 1-3, могут быть легко получены с учетом подробных принципов, изложенных в данном документе, включая примеры 1-15 ниже, а также схем реакций, показанных на фиг. 1-8. Специалистам в данной области техники будет понятно, что ряд структур, показанных в табл. 1-3, являются стереоспецифичными (или нестереоспецифичными) и/или изображаются как имеющие незаполненные валентности, и что изомерные и/или стереохимические варианты, включая рацематы, диастереомеры, энантиомеры и/или дейтерированные версии могут быть получены в соответствии с указаниями, приведенными в настоящем документе.

Таблица 1

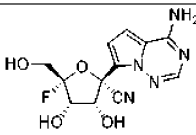
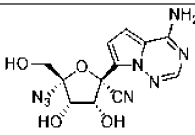
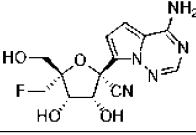
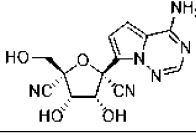
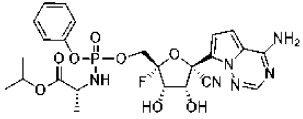
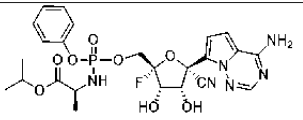
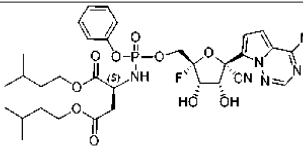
№	Структура Соединения	№	Структура Соединения
1		2	
3		4	

Таблица 1А

№	Название соединения
1	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран-2-карбонитрил
2	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил
3	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(фтометил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил
4	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) тетрагидрофуран- 2,5-дикарбонитрил

Таблица 2

№	Структура Соединения
5	
6	
7	



8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

Таблица 2А

№	Название соединения
5	Изопропил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-D-аланинат
6	Изопропил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат
7	Диизопентил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аспарагиновой кислоты
8	Неопентил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат
9	2-Этилбутил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-D-аланинат
11	Изопропил (((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-D-аланинат
12	((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-e][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат
13	((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(форметил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат
14	((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат

Таблица 3

№	Структура Соединения
15	

Таблица 3А

№	Название соединения
15	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-е][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(хлорметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил

## Синтез

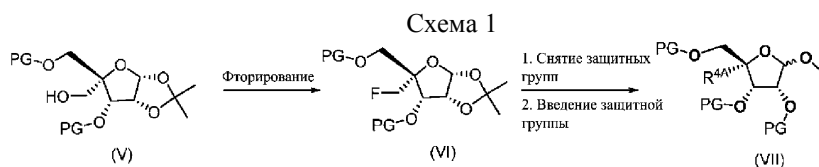
Ниже описаны примеры соединений, используемые в способах изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, представленных в данном документе, исходные материалы могут быть выбраны таким образом, что конечные желательные заместители будут переноситься согласно схеме реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, для получения желаемого продукта. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на требуемый заместитель. Если не указано иное, все химические переменные определены, как указано выше со ссылкой на формулу (I). Реакции могут проводиться в промежутке между температурой плавления и температурой кипения растворителя с обратным холодильником и предпочтительно между 0°C и температурой кипения растворителя с обратным холодильником. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя. Аббревиатуры и сокращения, используемые здесь, включают те, которые используются в табл. 4.

Таблица 4

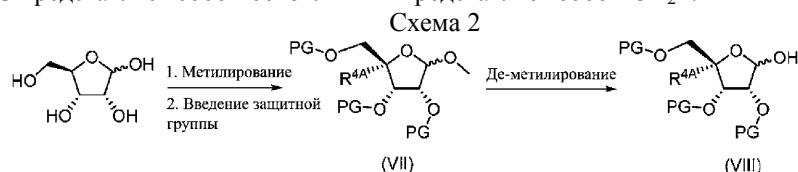
Термин	Сокращение
Ацетонитрил	ACN
Водный	водн.
Атмосфера	атм
Уширенный	уш.
Диатомитовая земля	Celite®
1,8-дiazобидикло[5.4.0]ундец-7-ен	DBU
Дихлорметан	ДХМ
Диизопропилэтиламин	DIPEA, DIEA, основание Хюнига
4-Диметиламинопиридин	DMAP
<i>N, N</i> -Диметилформамид	DMF
Диметилсульфоксид	DMSO

Диэтиловый эфир	Простой эфир, Et <sub>2</sub> O
Этилацетат	EtOAc или EA
Этанол	EtOH
Нормально-фазная хроматография на силикагеле	КФХ
Грамм	г
Часы	h
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Герц	Гц
Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	ЖХМС:
Молярный	М
Отношение массы к заряду	m/z
Метанол	MeOH
Миллиграммы	мг
Минута	мин
Миллилитр	мл
Микролитр	мкл
Миллимоли	ммоль
Масс-спектрометрия	МС:
Нормальный	N
N-иодосукцинимид	NIS
Ядерный магнитный резонанс	ЯМР
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> - или трифлат	OTf
Частей на миллион	ч/млн
Время удерживания	R <sub>t</sub>
Комнатная температура	к. т.
Насыщенный	насыщ.
Температура	T
Триэтиламин	TEA
Трифторуксусная кислота	TFA
Тетрагидрофуран	ТГФ
Тонкослойная хроматография	ТСХ
Объем в миллиметрах растворителя на грамм субстрата	V или объемы

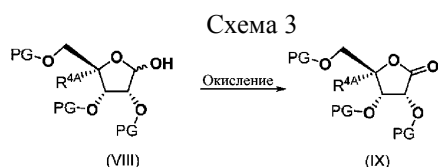
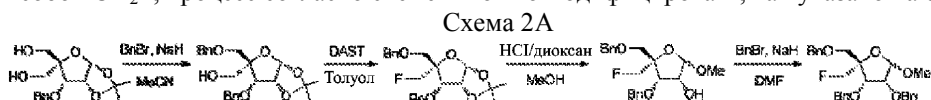
Ниже описаны примеры соединений, используемых в способах изобретения, путем ссылки на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, а также последующие конкретные примеры.



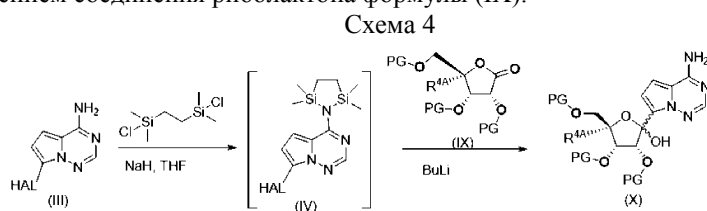
Согласно схеме 1 фторирование соединения формулы (V), где PG представляет собой бензил, достигается с использованием фторирующего агента, такого как трифторид диэтиламинсера (DAST), и тому подобного, в подходящем растворителе, таком как толуол, DCM и тому подобное, например, при температуре от 0 до 60°C. Соединение формулы (VII) получают в две стадии из соединения формулы (VI), где PG представляет собой бензил. Катализируемый кислотой гидролиз 1,2-ацетонида с помощью HCl в смеси диоксан-метанол с последующей реакцией с NaN и бензилбромидом дает соединение формулы (VII), где PG представляет собой бензил и R<sup>4A</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>F.



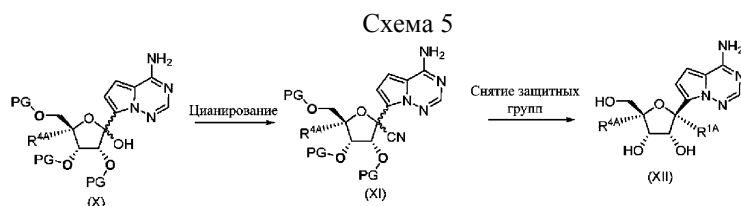
Согласно схеме 2 соединение формулы (VII), где PG представляет собой бензил, а R<sup>4A</sup> представляет собой H, получают из D-рибофуранозы в две стадии. На первой стадии D-рибофураноза метилируется с использованием кислоты, такой как H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в MeOH. На втором этапе защита подходящей защитной группой, такой как бензил, с использованием условий, известных специалисту в данной области, дает соединение формулы (VII). Удаление метильной группы в соединении формулы (VII), где R<sup>4A</sup> представляет собой H, осуществляют с использованием кислоты, такой как TFA, и тому подобного, в воде, в течение 10-15 ч, чтобы получить соединение формулы (VIII), где PG представляет собой бензил. Когда R<sup>4A</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>F, процесс согласно схеме 2 можно модифицировать, как указано на схеме 2A.



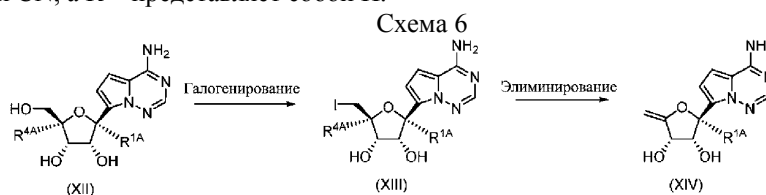
Согласно схеме 3 соединение формулы (VIII), где PG представляет собой бензил, а R<sup>4A</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>F, окисляют, используя хром-опосредованное окисление, такое как PCC, или DMSO/Ac<sub>2</sub>O, с получением соединения риболактона формулы (IX).



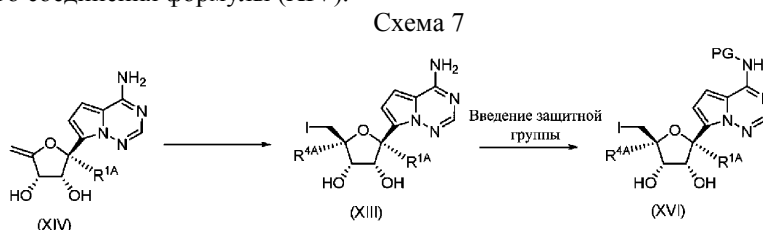
Согласно схеме 4 соединение формулы (X) получают в две стадии из коммерчески доступного или синтетически доступного соединения формулы (III), где HAL представляет собой Br, и коммерчески доступного или синтетически доступного соединения формулы (IX), где PG представляет собой бензил, а R<sup>4A</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>F. Например, на первой стадии соединение формулы (III), такое как 7-бромпирироло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, взаимодействует с основанием, таким как NaN и тому подобным в подходящем растворителе, таком как THF и тому подобном, и 1,2-бис(хлордиметилсилил)этан, чтобы получить соединение формулы (IV), которое не выделяли, но использовали непосредственно на следующей стадии. На второй стадии соединение формулы (IV) реагирует с основанием, таким как n-BuLi, t-BuLi и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как THF, Et<sub>2</sub>O и тому подобное, при температуре -78°C, с последующим добавлением коммерчески доступного или синтетически доступного соединения риболактона формулы (IX), такого как (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он, (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-он и тому подобным, чтобы получить соединение формулы (X).



Согласно схеме 5 циано-соединение формулы (XI), где  $R^{4A}$  представляет собой H, а PG представляет собой бензил, получают из соединения формулы (X). Например, соединение формулы (X) подвергают взаимодействию с TMSCN и TMSOTf в растворителе, таком как DCM и тому подобное, при температуре около  $-78^{\circ}\text{C}$ , с получением соединения формулы (XI). Удаление трех бензильных защитных групп достигается с помощью реагента, такого как трихлорид бора, с получением соединения формулы (XII), где  $R^{1A}$  представляет собой CN, а  $R^{4A}$  представляет собой H.



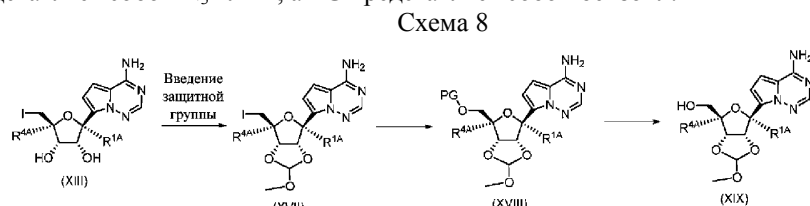
Согласно схеме 6 соединение формулы (XII), где  $R^{4A}$  представляет собой H,  $R^{1A}$  представляет собой CN, галогенируют с использованием трифенилфосфина, имидазола и йода с получением соединения формулы (XIII). Йодосоединение формулы (XIII) подвергается промотированию по основанию с образованием олефинового соединения формулы (XIV).



Согласно схеме 7 обработка олефинового соединения формулы (XIV), где  $R^{1A}$  представляет собой CN, галогенируется с N-йодсукцинимидом (NIS) и TEA-3HF в подходящем растворителе, таком как ACN, для получения фтор- и йодосодержащего соединения формулы (XIII), где  $R^{1A}$  представляет собой CN, а  $R^{4A}$  представляет собой F.

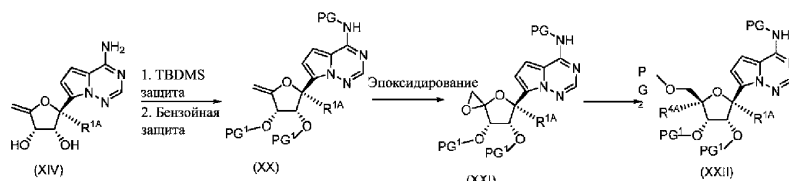
Азидное соединение формулы (XIII), где  $R^{4A}$  представляет собой  $\text{N}_3$ , получают добавлением азид йода к 4'-двойной связи соединения формулы (XIV) регио и стереоспецифическим образом. Например, азид йода (генерируемый *in situ* из монохлорида йода и азид натрия) добавляют к соединению формулы (XIV), где  $R^{1A}$  представляет собой CN, в подходящем растворителе, таком как DMF, для получения азидного соединения формулы (XIII), где  $R^{4A}$  представляет собой  $\text{N}_3$ , а  $R^{1A}$  представляет собой CN.

Защита с использованием бензоилхлорида в растворителе, таком как пиридин, при температурах в диапазоне от  $0^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры дает соединение формулы (XVI), где  $R^{1A}$  представляет собой CN,  $R^{4A}$  представляет собой  $\text{N}_3$  или F, а PG представляет собой бензоил.



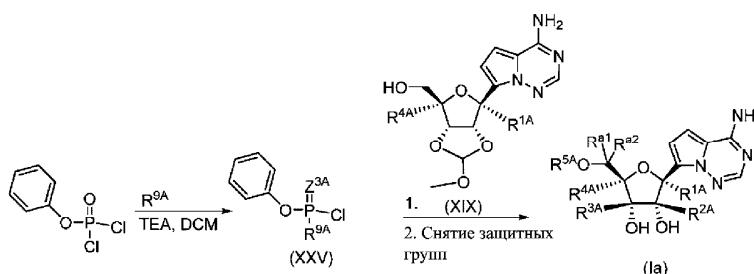
Согласно схеме 8 соединение формулы (XIII), где  $R^{1A}$  представляет собой CN, а  $R^{4A}$  представляет собой F, защищено для получения метоксиметиленового соединения формулы (XVII). Реакция соединения формулы (XVII) в реакции нуклеофильного замещения с нуклеофилом, таким как бензоат калия и тому подобным, 18-краун-6, в подходящем растворителе, таком как DMSO, DMF и тому подобное, при температуре приблизительно  $100^{\circ}\text{C}$ , обеспечивает соединение формулы (XVIII), где PG представляет собой бензоил. Снятие защиты бензоильной защитной группы (PG) с аммиаком в метаноле дает соединение формулы (XIX), где  $R^{1A}$  представляет собой CN, а  $R^{4A}$  представляет собой F.

Схема 9



Согласно схеме 9 защита 2' и 3'-ОН соединения формулы (XIV), где R<sup>1A</sup> представляет собой CN, с трет-бутилдиметилсилильными группами достигается с использованием трет-бутил(хлор)диметилсилана в присутствии имидазола и DMAP в подходящем растворителе, таком как DMF и тому подобное, при температуре около 40-60°C. Последующая бензойная защита с использованием ранее описанных условий дает соединение формулы (XX), где каждый PG<sup>1</sup> представляет собой TBDMS, а PG представляет собой Vz. Стереоселективное эпексидирование диоксираном, таким как диметилдиоксиран (DMDO), получаемый *in situ* путем добавления ацетона к водному раствору, содержащему пероксимонсульфат калия (оксон)), в подходящем растворителе, таком как DCM, дает эпексидное соединение формулы (XXI). Соединение формулы (XXII), где R<sup>1A</sup> и R<sup>4A</sup> представляют собой CN, а PG<sup>2</sup> представляет собой триметилсилил, получают раскрытием эпексидного кольца соединения формулы (XXI) в присутствии кислоты Льюиса, такой как InBr<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> и тому подобное, и цианотриметилсилана (TMSCN), в подходящем растворителе, таком как DCM и тому подобное.

Схема 10



Согласно схеме 10 хлорфосфорамидат формулы (XXV), где Z<sup>3A</sup> представляет собой O, а R<sup>9A</sup> представляет собой N-связанную аминокислоту или необязательно замещенное производное сложного эфира N-связанной аминокислоты, получают взаимодействием фенолфосфородихлоридата с коммерчески доступным или синтетически доступной аминокислотой или необязательно замещенным производным сложного эфира аминокислоты, основанием, таким как триэтиламин (TEA), и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как DCM. Используя процедуру Uchiyama (Uchiyama, M.; Aso, Y.; Noyori, R.; Hayakawa, Y. O-selective phosphorylation of nucleosides without N-protection. J. Org. Chem. 1993, 58, 373-379), хлорфосфорамидатное соединение формулы (XXV) взаимодействует с соединением формулы (XIX), где R<sup>1A</sup> представляет собой CN, а R<sup>4A</sup> представляет собой F, в присутствии N-метилимидазола, в подходящем растворителе, таком как ACN. Последующее снятие защиты у связанного оксометилена осуществляют с использованием кислоты, такой как HCl, HCOOH и тому подобного, в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода или их смесь, с получением соединения формулы (Ia), где R<sup>1A</sup> представляет собой CN, R<sup>2A</sup> и R<sup>3A</sup> представляют собой H, а R<sup>4A</sup> представляет собой F.

Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка амина формулы (I) трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в таком растворителе, как Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, MeOH, хлороформ или изопропанол, позволяет получать соответствующую солевую форму. В альтернативном варианте осуществления соли трифторуксусной или муравьиной кислоты получают в результате очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) можно получить в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

Когда соединения, описанные здесь, имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, можно получать в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, путем формоспецифического синтеза или путем разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, в альтернативном варианте осуществления можно получать в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1:1) или нерацемические (не 1:1) смеси. При получении рацемических и нерацемических смесей энантиомеров отдельные энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных способов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование

диастереомерной соли, превращение в диастереомерные аддукты, биотрансформация или ферментная трансформация. При получении региоизомерных или диастереомерных смесей в случае необходимости отдельные изомеры можно получать традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Конкретные примеры, описанные ниже, предоставлены для дополнительной иллюстрации изобретения и различных предпочтительных вариантов осуществления. Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не оговорено иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре (комн. темп.) в атмосфере азота. Если растворы были "осушены", для этого по существу использовали осушающий агент, такой как  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$ . Если смеси, растворы и экстракты были "сконцентрированы", то их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе СЕМ (микроволновый реактор) Discover.

Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (КФХ) выполняли на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием предварительно заправленных картриджей.

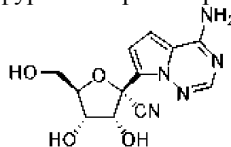
Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой (ОФ ВЭЖХ) проводили на ВЭЖХ Agilent с колонкой Xterra Prep RP18 (5 мкМ, 30×100 или 50×150 мм) или колонкой XBridge C18 OBD (5 мкМ, 30×100 или 50×150 мм) и подвижную фазу 5% ACN в 20 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$  выдерживали в течение 2 мин, затем градиент 5-99% ACN в течение 15 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 5 мин со скоростью потока 40 или 80 мл/мин.

Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах DRX модели Bruker 400 МГц. Для мультиплетности используют следующие обозначения: с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, м=мультиплет, уш.=уширенный. Следует понимать, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть виден или не виден на спектре ЯМР в зависимости от выбора растворителя, используемого для построения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

Химические названия составляли с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс, США) или ACD/Name версии 10.01 (Advanced Chemistry).

Промежуточное соединение 1: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.



Стадия А. 7-Бромпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (2,1 г, 15,66 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолин-2,4-дион (2,24 г, 7,83 ммоль, 0,53 экв.) при  $-20^\circ\text{C}$  порциями. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при  $-20^\circ\text{C}$ , затем гасили добавлением 30 мл насыщ. сульфита натрия (водн.). После фильтрации фильтр растворяли в 200 мл этилацетата, промывали 100 мл насыщ. карбоната натрия (водн.), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2,50 г (75%) названного соединения в виде белого твердого вещества. МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ИЭР): 213, 215.

Стадия В. (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол.

К раствору 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (2 г, 9,39 ммоль, 2,98 экв.) в безводном ТГФ (200 мл) в инертной атмосфере добавляли 1,1,4,4-тетраметил-1,4-дихлордисуилилэтилен (2,2 г, 9,46 ммоль, 1,1 экв.) вместе с гидридом натрия (754 мг, 18,92 ммоль, 2,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ , после чего медленно добавляли *n*-бутиллитий (11,4 мл, 28,38 ммоль, 2,5 М в гексане) в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение еще 15 мин перед тем, как (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-он (3,6 г, 8,60 ммоль, 1,00 экв.) (растворенный в 5 мл ТГФ) добавляли по каплям. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , затем гасили путем добавления 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл×3) и органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой

(ACN/H<sub>2</sub>O). В результате получили 2 г (42%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 553.

Стадия С. (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

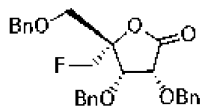
К раствору (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол (2,2 г, 3,98 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (80 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли триметилсиланкарбонитрил (1,86 мл, 3,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. К этому добавляли по каплям триметилсилилтрифторметансульфонат (3,26 мл, 4,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C, а затем гасили добавлением 200 мл насыщ. (водн.) бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 200 мл ДХМ и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10-2:1). В результате получили 1,2 г (54%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 562.

Стадия D. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (1 г, 1,78 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) в инертной атмосфере, по каплям добавляли раствор трихлорида бора (1M в ДХМ, 8 мл, 3,4 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем гасили добавлением карбоната калия в метаноле. После фильтрации полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой (ACN/H<sub>2</sub>O). В результате получили 207 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ПЭР): 292.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (с, 1H), 7,6-8,0 (уш., 2H), 6,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,1 (уш. с, 1H), 5,19 (уш. с, 1H), 4,91 (уш. с, 1H), 4,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,49 (м, 1H).

Промежуточное соединение 2: (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он.



Стадия А. (3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол.

К раствору трифторида диэтиламиносеры (DAST) (16 г, 99,38 ммоль, 1,99 экв.) в толуоле (200 мл) в инертной атмосфере добавляли раствор ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанол (20 г, 49,94 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (100 мл) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Реакцию гасили добавлением водн. NaHCO<sub>3</sub> (3 л) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:20) дает 12,5 г (62%) названного соединения в виде желтого масла. МС m/z: 403 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)-2-метокситетрагидрофуран-3-ол.

К раствору (3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол (10 г, 24,8 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли раствор хлористого водорода (4M в 1,4-диоксане, 30 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 9 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. МС m/z: 377 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. (2R,3S,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-2-(фторметил)-5-метокситетрагидрофуран.

К раствору (3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)-2-метокситетрагидрофуран-3-ола (20 г, 53,13 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (400 мл) в инертной атмосфере добавляли гидрид натрия (4,3 г, 179,17 ммоль, 2,10 экв.) при 0°C порциями и перемешивали в течение 0,5 ч. К полученному раствору добавляли бензибромид (18 г, 105,88 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением водн. NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Органические слои объединяли, промывали водн. NaCl (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 15 г (в неочищенном виде) заявляемого соединения в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. МС m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-ол.

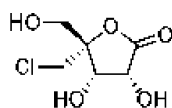


Раствор (2R,3S,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-2-(фторметил)-5-метокситетрагидрофурана (11 г, 38,58 ммоль, 1,00 экв.) в 90% TFA в воде (200 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водным раствором хлорида натрия (500 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Очистка испаренного остатка (силикагелевая колонка с этилацетатом/петролейным эфиром (1/3)) позволяла получить 8,9 г (46%) заявляемого соединения в виде желтого масла. MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия Е. (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он.

К раствору (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-ола (1 г, 2,21 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли Ac<sub>2</sub>O (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка (силикагелевая колонка с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5)) позволяла получить 578 мг (58%) заявляемого соединения в виде желтого масла. MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

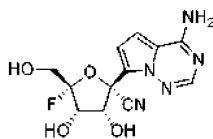
Промежуточное соединение 3: (3R,4S,5R)-5-(хлорметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-он.



Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным Промежуточному соединению 2, стадии А-Е, с модификацией замены DAST на PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, DCE, более высокой температурой, на стадии А.

Пример 1.

Соединение 1: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.



Стадия А. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(йодометил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору (2R,3R,4S,5R)-2-4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (Промежуточное соединение 1, 6 г, 20,5 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) в инертной атмосфере добавляли трифенилфосфин (10,8 г, 41,2 ммоль, 2,00 экв.) и имидазол (6,99 г, 102,7 ммоль, 5,00 экв.). Раствор йода (10,4 г, 41,2 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при перемешивании при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. После концентрирования при пониженном давлении остаток очистили с использованием обращенно-фазовой хроматографии с ACN/H<sub>2</sub>O с получением 6 г (72,6%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. MS m/z: 402 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (2R,3R,4S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-метилентетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(йодометил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (12 г, 29,9 ммоль) в ацетонитриле (240 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (15 г, 59,8 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C. После концентрирования при пониженном давлении остаток очистили с использованием обращенно-фазовой хроматографии с ACN/H<sub>2</sub>O с получением 7 г (79%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. MS m/z: 274 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-(йодометил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору (2R,3R,4S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-метилентетрагидрофуран-2-карбонитрил (2 г, 7,32 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл) в инертной атмосфере добавляли тригидрофторид триэтиламина (2,94 г, 18,3 ммоль, 2,50 экв.) и N-йодсукцинимид (2,47 г, 10,98 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. После концентрирования при пониженном давлении остаток очистили с использованием обращенно-фазовой хроматографии с ACN/H<sub>2</sub>O с получением 1 г (33%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. MS m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-фтор-5-(йодметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдобензоат.

К раствору (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-

(йодометил) тетрагидрофуран-2-карбонитрил (1,1 г, 2,62 ммоль) в пиридине (22 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли бензоилхлорид (1,66 г, 11,8 ммоль, 4,50 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, затем реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2) и объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Очистка (силикагелевая колонка с этилацетатом/петролейным эфиром (1:10-1:2)) позволяла получить 1,1 г (58%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z: 732 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия Е. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((бензоилокси)метил)-2-циано-5-фтортетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат.

К раствору (2R,3R,4S,5R)-2-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-фтор-5-(йодометил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат (700 мг, 0,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) добавляли бензоат калия (767 мг, 4,79 ммоль, 5,00 экв.) и 18-Краун-6 (507,5 мг, 1,92 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Полученный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Очистка (силикагелевая колонка с этилацетатом/петролейным эфиром (1:10-1:2)) позволяла получить 350 мг (50%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z: 726 [M+H]<sup>+</sup>.

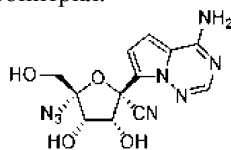
Стадия F. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фтор-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

Раствор (2R,3R,4S,5S)-2-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((бензоилокси)метил)-2-циано-5-фтортетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоата (590 мг, 0,58 ммоль, 1,00 экв.) в 2 н NH<sub>3</sub>/MeOH (20 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Очистка (силикагелевая колонка с ДХМ/MeOH (6:1)) позволяла получить 150 мг (60%) заявляемого соединения в виде белого твердого вещества. МС m/z: 310 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,89 (с, 1H), 7,01 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,75 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=20,0, 6,4 Гц, 1H), 3,90-3,71 (м, 2H). <sup>19</sup>F-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ -125,07.

Пример 2.

Соединение 2: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.



Стадия А. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(йодометил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил. К раствору ICl (1,19 г, 7,3 ммоль, 2,50 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (951 мг, 14,6 ммоль, 5,00 экв.).

После перемешивания в течение 30 мин при 30°C раствор (2R,3R,4S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 1, продукт со стадии В, 800 мг, 2,92 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением 8 мл Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (водн.). Полученную смесь сконцентрировали при пониженном давлении и очистили с использованием обращенно-фазовой флэш-хроматографии (ACN/H<sub>2</sub>O), получив 0,88 г (60%) заявляемого соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС m/z: 443 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (2S,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(йодометил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат.

К раствору (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(йодометил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (500 мг, 1,13 ммоль) в безводном пиридине (6 мл) в инертной атмосфере добавляли бензоилхлорид (715 мг, 5,1 ммоль, 4,5 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Реакцию гасили путем добавления MeOH (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водн. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), водн. NaCl (30 мл) и органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка (силикагелевая колонка с PE/EA=2/1) позволяла получить 597 мг (70%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z: 755 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-((2,2,2-трифторацетокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат и (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат.

К раствору (2S,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-

(йодометил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат (500 мг, 0,66 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) добавляли  $\text{CF}_3\text{COOAg}$  (1,46 г, 6,6 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при  $90^\circ\text{C}$  в защищенном от света месте. Полученный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), водн.  $\text{NaCl}$  (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 450 мг (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-((2,2,2-трифторацетокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат и (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат в виде желтого твердого вещества. Сырая смесь использовалась непосредственно для следующего шага. МС  $m/z$ : 741  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-((2,2,2-трифторацетокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат и 645  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат.

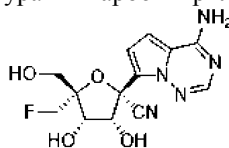
Стадия D. (2R,3S,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

Смесь (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-((2,2,2-трифторацетокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат и (2R,3S,4R,5R)-2-азидо-5-(4-бензамидопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenзоат (400 мг, 1,78 ммоль) растворяли в 2 н.  $\text{NH}_3$  в метаноле (10 мл) и перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под пониженным давлением. Очистку проводили методом ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Prep C18 OBD колонка,  $19 \times 150$  мм, 5 дм); подвижная фаза, А: 10 мм  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: 10 мм  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{ACN}$  (5,0%  $\text{ACN}$  до 27,0% в 7 мин); Детектор, UV 254/220 нм) позволял получить 56,3 мг (34%) заявляемого соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС  $m/z$ : 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,03 (д,  $J=4,6=$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 5,02 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,43 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 3,82 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 3,69 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H).

Пример 3.

Соединение 3: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(фторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.



Стадия А. (3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-ол.

К раствору 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0,781 г, 3,667 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ТГФ (200 мл) в инертной атмосфере добавляли гидрид натрия (60%, 293 мг, 7,33 ммоль, 2,2 экв.), затем сразу же добавляли 1,1,4,4-тетраметил-1,4-дихлордисилэтилен (0,78 г, 3,667 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,4 мл, 11 ммоль, 3,3 экв.) в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин перед тем, как (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он (промежуточное соединение 2, 1,5 г, в 5 мл ТГФ, 3,33 ммоль, 1,00 экв.) добавляли по каплям. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$  и затем гасили добавлением водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл $\times$ 3) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой ( $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ), получая 1,15 г (59%) указанного в заголовке соединения (два изомера, соотношение: 1/1) в виде желтого твердого вещества. МС  $m/z$ : 585  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил и (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору (3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-ол (1,15 г, 1,97 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) в инертной атмосфере, добавляли триметилсиланкарбонитрил (682 мг, 6,90 ммоль, 3,50 экв.) по каплям при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. К данному раствору по каплям добавили триметилсилил трифторметансульфонат (1,96 г, 8,87 ммоль, 4,50 экв.) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$ , а затем гасили добавлением водн.  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (2 $\times$ 200 мл) и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией с обращенной фазой ( $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ) позволила получить 397 мг (35%) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-

аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазина-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил в виде желтого твердого вещества и 390 мг (35%) (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил в виде желтого твердого вещества. МС m/z: 594 [M+H]<sup>+</sup>.

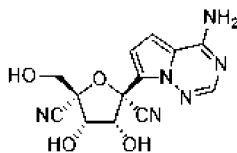
Стадия С. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(фторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил

К раствору (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (350 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1 мл) в инертной атмосфере, добавляли раствор трихлорида бора (1М в ДХМ (20 мл) по каплям при -20°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -20°C, а затем гасили добавлением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH. Значение pH раствора доводили до 7 с помощью ТЭА. Твердые вещества отфильтровывали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (100 мг) очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 μм; Подвижная фаза, А: 10 mM водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, В: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в MeCN; Градиент от 5 до 27% В; Детектор, UV 254/220 нм) с получением 59,3 мг (31,3%) заявляемого соединения в виде белого твердого вещества. МС m/z: 324 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,86 (с, 1H), 6,89 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,09 (д, J=5,6 Гц, 1H) 4,60-4,80 (м, 2H), 4,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,20-3,23 (м, 2H). <sup>19</sup>F-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ -237,30.

Пример 4.

Соединение 4: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,5-дикарбонитрил.



Стадия А. (2R,3R,4S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метилентетрагидрофуран-2-карбонитрил.

К раствору (2R,3R,4S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-метилентетрагидрофуран-2-карбонитрил (800 мг, 2,92 ммоль) в ДМФА (8 мл) в инертной атмосфере, добавляли имидазол (981 мг, 14,7 ммоль, 5 экв.), DMAP (356,2 мг, 2,92 ммоль, экв.), трет-бутил(хлор)диметилсилан (TBDMSCl) (2,2 г, 14,7 ммоль, 5 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Реакцию гасили добавлением CH<sub>3</sub>OH (5 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водн. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл×2), водн. NaCl (30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем смесью ДХМ/MeOH (30:1) дала 1 г (68%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 502.

Стадия В. N-(7-((2R,3R,4S)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-циано-5-метилентетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-бензамид.

К раствору (2R,3R,4S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метилентетрагидрофуран-2-карбонитрил (1 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном пиридине (10 мл) в инертной атмосфере, добавляли бензоилхлорид (330 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакцию гасили путем добавления MeOH (2 мл) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный выпаренный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водн. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), водн. NaCl (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем с помощью PE/EA (5:1) дала 700 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 606.

Стадия С. N-(7-((5R,6R,7S)-6,7-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-циано-1,4-диоксаспиро[2,4]гептан-5-ил)пирроло[2,1-e][1,2,4]триазин-4-ил)-бензамид.

К раствору N-(7-((2R,3R,4S)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-циано-5-метилентетрагидрофуран-2-ил)пирроло [2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид (700 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл), добавляли NaHCO<sub>3</sub> (1,46 г, 17,4 ммоль, 15 экв.), H<sub>2</sub>O (7 мл) и ацетон (4,03 г, 69,6 ммоль, 60 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли раствор оксазона (2,85 г, 4,64 ммоль, 4 экв.) в H<sub>2</sub>O (20 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C, затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл) и рассола (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 750 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Сырое соединение использовали непосредственно для следующих стадий без дополнительной очистки. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 622.

Стадия D. N-(7-((2R,3R,4S)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,5-дициано-5-((триметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-бензамид.

К раствору N-(7-((5R,6R,7S)-6,7-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-циано-1,4-диоксаспи-

ро[2,4]гептан-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид (750 мг, 1,20 ммоль) в ДХМ (20 мл), добавляли TMSCN (831 мг, 8,4 ммоль, 7,0 экв.). К этой смеси добавляли  $\text{InBr}_3$  (1,1 г, 3,0 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл×2), затем соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 800 мг неочищенного заявляемого соединения (два изомера, отношение 3/1) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующих стадиях. МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ИЭР): 721.

Стадия Е. N-(7-(2R,3R,4S)-2,5-дициано-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-бензамид.

К раствору N-(7-((2R,3R,4S)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,5-дициано-5-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид (800 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) ДХМ (8 мл), добавляли TEA. 3НФ (2,14 г, 13,3 ммоль, 12 экв.) и TEA (2,69 г, 26,6 ммоль, 24 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл×2) и соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 450 мг неочищенного заявляемого соединения (два изомера, отношение 3/1) в виде красного масла. МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ИЭР): 421.

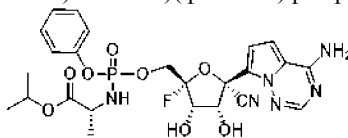
Стадия F. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,5-дикарбонитрил и (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,5-дикарбонитрил

Раствор N-(7-((2R,3R,4S)-2,5-дициано-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензамид (450 мг, 1,07 ммоль) в метанольном аммиаке (2 н, 14 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под пониженным давлением. Очистка с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: 10 мМ водн.,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , В: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в АСН; градиент от 5 до 27% В за 7 мин; детектор УФ 254/220 нм) дает 60 мг (16% для четырех стадий) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,5-дикарбонитрил (соединение 4) в виде светло-желтого твердого вещества. МС:  $m/z$  317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,91 (с, 1H), 6,98 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,68 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H).

Пример 5.

Соединение 5: Изопропил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-D-аланинат.



Стадия А. (3aR,4R,6R,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фтор-6-(йодометил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил

К раствору (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фторо-3,4-дигидрокси-5-(йодометил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (Соединение 1, продукт со стадии С, 500 мг, 1,19 ммоль) в диоксане (10 мл) в инертной атмосфере, добавляли триметоксиметан (10 мл) и PTSA (158,2 мг, 0,92 ммоль, 0,77 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C. Затем реакцию гасили путем добавления триэтиламина и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки на колонке с силикагелем смесью ДХМ/MeOH (100:1-20:1) получали 340 мг (62%) заявляемого соединения в виде желтого масла. МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ИЭР): 462.

Стадия В. ((3aS,4S,6R,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фторо-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат

К раствору (3aR,4R,6R,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фтор-6-(йодометил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (1,0 г, 2,2 ммоль) в ДМФ (100 мл) в инертной атмосфере добавляли VzOK (1,74 г, 11 ммоль, 5,00 экв.) и 18-Краун-6 (1,15 г, 4,4 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Полученный раствор разбавляли EtOAc, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем смесью EA/PE (1:10-3:1) позволяла получить 600 мг (61%) заявляемого соединения в виде желтого твердого вещества. МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ИЭР): 456.

Стадия С. (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фторо-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил.

Раствор ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоат (170 мг, 0,37 ммоль) в 2 н метанольном аммиаке

(2 н, 10 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под пониженным давлением. Очистка на колонке с силикагелем ДХМ/MeOH (100:1-20:1) давала 72 мг (55%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС  $m/z$   $[M+H]^+$  (ИЭР): 352.

Стадия D. Изопропил (((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фторо-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(феноксифосфорил)-D-аланинат

К раствору (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фторо-6-гидрокси-метил)-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (25 мг, 0,07 ммоль) в ACN (1 мл) в инертной атмосфере добавляли 1-метил-1H-имидазол (58,4 мг, 0,71 ммоль, 10,00 экв.). Изопропил (хлор(феноксифосфорил)-D-аланинат (39,1 мг, 0,13 ммоль, 1,80 экв.) (получено в соответствии с McGuigan et al., J. Med. Chem. 2005, 48(10), 3504-3515) в ACN (0,4 мл) добавляли к реакционной смеси по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли H<sub>2</sub>O и высушили над безводным сульфатом натрия, профильтровали, а затем сконцентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем смесью DCM/MeOH (10:1) позволяла получить 25 мг (57%) заявляемого соединения в виде желтого масла. МС  $m/z$   $[M+H]^+$  (ИЭР): 621.

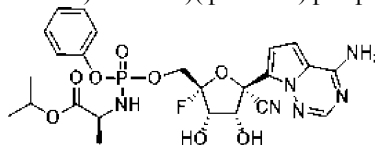
Стадия E. Изопропил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-D-аланинат

Раствор изопропил (((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фторо-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(феноксифосфорил)-D-аланинат (69 мг, 0,11 ммоль) в 80% водн. HCOOH (2 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт (70 мг) очищали ОФ ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А; 0,1% водн. HCOOH, В: 0,1% HCOOH в банке; градиент от 19% до 44% В за 9 мин; детектор, УФ 254 нм), что дает 24 мг (37%) названного соединения в виде белого твердого вещества. МС:  $m/z$  579  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,80 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 3H), 6,89-6,82 (м, 2H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,77-4,71 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 1H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,85-3,81 (м, 1H), 1,25-1,14 (м, 9H). <sup>19</sup>F-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ -123,67, -123,88. <sup>31</sup>P-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 3,43, 3,17.

Пример 6.

Соединение 6: Изопропил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат.



Стадия A. Изопропил (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат.

К раствору (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фтор-6-(гидрокси-метил)-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (соединение 5, продукт со стадии C) (29 мг, 0,08 ммоль) в ACN (1,16 мл) в инертной атмосфере добавляли 1-метил-1H-имидазол (67,7 мг, 0,82 ммоль, 10,00 экв.). За этим следовало добавление раствора изопропил(хлор(феноксифосфорил)-L-аланината (45,36 мг, 0,15 ммоль, 1,80 экв.) (приготовленного в соответствии с McGuigan et al., J. Med. Chem. 2005, 48(10), 3504-3515) в ACN (0,5 мл) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли H<sub>2</sub>O и высушили над безводным сульфатом натрия, профильтровали, а затем сконцентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем с помощью ДХМ/MeOH (10:1) давала 29 мг (57%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС  $m/z$   $[M+H]^+$  (ИЭР): 621.

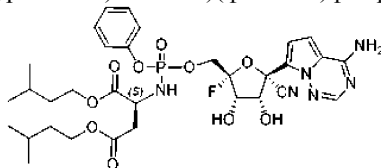
Стадия B. Изопропил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат.

Раствор изопропил (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат (80 мг, 0,13 ммоль) в 80% водн. HCOOH (8 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Сырой выпаренный остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А; 0,1% водн. HCOOH, В: 0,1% HCOOH в ACN; градиент от 19% до 44% В за 9 мин; детектор, УФ 254 нм), что дает 31,8 мг (43%) названного соединения в виде белого твердого вещества. МС:  $m/z$  579  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,80 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 3H), 6,93-6,83 (м, 2H), 4,92-4,85 (м, 1H), 4,75 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,55-4,46 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 2H), 3,87-3,70 (м, 1H), 1,27-1,13 (м, 9H). <sup>19</sup>F-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ -123,83, -124,03. <sup>31</sup>P-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 3,45, 3,29.

## Пример 7.

Соединение 7: Диизопентил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аспарагиновая кислота.



## Стадия А. Диизопентил L-аспарат гидрохлорид.

К раствору L-аспарагиновой кислоты (1 г, 7,51 ммоль) в 3-метилбутан-1-оле (40 мл) по каплям добавляли хлортриметилсилан (5,72 мл, 6,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем смесью дихлорметан/метанол (50:1-10:1), получая 2,1 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 274.

## Стадия В. Диизопентил (хлор(фенокси)фосфорил)-L-аспарат

К раствору феноксифосфоилдихлорида (340 мг, 1,61 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли гидрохлорид диизопентил L-аспартата (521 мг, 1,69 ммоль, 1,05 экв.) с последующим добавлением ТЕА (0,47 мл, 3,38 ммоль, 2,10 экв.) по каплям при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -78°C до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили сухим циклогексаном, отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Очистка на колонке с силикагелем смесью гексан:ЭА (10:1) дает 340 мг (47%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

<sup>31</sup>P-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,39, 8,29.

Стадия С. Диизопентил (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аспарагиновая кислота

К раствору (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фтор-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (соединение 5, продукт со стадии С, 25 мг, 0,07 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли Me-Im (58,4 мг, 0,71 ммоль, 10,00 экв.) с последующим добавлением по каплям раствора диизопентил (хлор(фенокси)фосфорил)-Д-аспартата (57,4 мг, 0,13 ммоль, 1,80 экв.) в ACN (0,4 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка на колонке с силикагелем смесью дихлорметан/метанол (10:1) давала 27 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС m/z [M+H]<sup>+</sup> (ИЭР): 763.

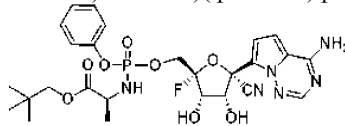
Стадия Р. Диизопентил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аспарагиновая кислота.

Раствор диизопентила (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аспарат (85 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в 80% водн. HCOOH (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт (85 мг) очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: 0,1% водн. HCOOH, В: 0,1% HCOOH в ACN; градиент от 15 до 46% В за 10 мин; детектор, УФ 254 нм), что дает 37,4 мг (47%) названного соединения в виде белого твердого вещества. МС: m/z 721 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,88 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 2H), 7,20 (м, 3H), 7,06-6,83 (м, 2H), 4,79 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,61-4,31 (м, 3H), 4,26 (м, 1H), 4,22-3,79 (м, 4H), 2,89-2,54 (м, 2H), 1,74-1,56 (м, 2H), 1,56-1,28 (м, 4H), 0,91 (м, 12H). <sup>19</sup>F-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ -123,52, -123,78. <sup>31</sup>P-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 3,29, 3,07.

## Пример 8.

Соединение 8: Неопентил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат.

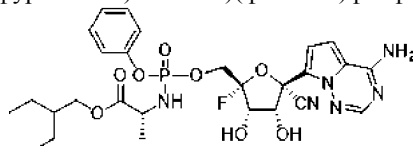


Смесь (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,5-дикарбонитрил (соединение 4,11 мг, 0,04 ммоль), неопентил (хлор(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (получен в соответствии с публикацией РСТ WO 2012/12776 A1) (40 мг, 0,12 ммоль) и N-метилимидазол (NMI) (40 мкл, 0,48 ммоль) в безводном ацетонитриле (0,4 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере Ar при комнатной температуре, затем концентрировали и очищали ОФ-ВЭЖХ (5-95% В; А. 0,1% водн. HCOOH, В: 0,1% HCOOH в MeCN) с получением 3,2 мг

(13%) заявляемого соединения. МС  $m/z$ : 607,1  $[M+1]^+$ .  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,89 (с),  $^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -122,63, -123,0 (2 м).

Пример 9.

Соединение 9: 2-Этилбутил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



Стадия А. 2-Этилбутил (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат. Смесь (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фторо-6-(гидрокси-метил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (соединение 5, продукт со Стадии С, 14 мг, 0,04 ммоль), NMI (40 мкл, 0,48 ммоль) и 2-этилбутил(хлор)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (43 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под  $\text{Ar}$ . Затем смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и последовательно промывали 1 н лимонной кислотой, водой и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , соевым раствором и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Сырой выпаренный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом 4-10%  $\text{MeOH}$  в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной хрустящей пены (20 мг, 76%). МС  $m/z$ : 663,1  $[M+1]^+$ .

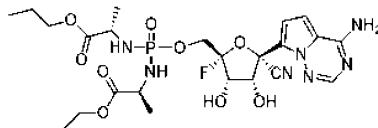
Стадия В: 2-Этилбутил (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фтор-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат.

Раствор 2-этилбутил (((((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-4-фтор-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (20 мг, 0,03 ммоль) в 80% водн. муравьиной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали и несколько раз выпаривали совместно со смесью толуола и  $\text{MeCN}$  и, наконец, с  $\text{MeOH}$ , содержащим 1 каплю  $\text{Et}_3\text{N}$ . Сырой выпаренный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом 4-10%  $\text{MeOH}$  в ДХМ с получением 14 мг (77%) указанного в заголовке соединения. МС  $m/z$ : 618,9  $[M-1]^+$ .

$^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3,34, 3,20 (2с),  $^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -124,03, -123,80 (2 м).

Пример 10.

Соединение 10:



Стадия А. Пропил-L-аланинат гидрохлорид.

К раствору L-аланина (500 мг, 5,61 ммоль) в пропан-1-оле (20 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (4 г, 33,62 ммоль, 6,00 экв.) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при  $90^\circ\text{C}$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли н-гексаном. Твердые вещества собирали фильтрованием. В результате получали 900 мг (95%) гидрохлорида пропил-L-аланината в виде белого твердого вещества. МС  $m/z$   $[M+H]^+$  (ИЭР): 132.

Стадия В. дипропил 2,2'-((хлорфосфорил)бис(азандиил))(2S,2'S)-дипропионат.

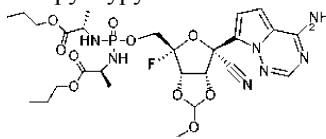
К раствору гидрохлорида пропил-L-аланината (855 мг, 6,52 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) в инертной атмосфере добавляли  $\text{POCl}_3$  (500 мг, 3,26 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. За этим следовало добавление ТЭА (2,73 мл, 19,56 ммоль, 6,00 экв.) по каплям при перемешивании при  $-70^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч от  $-70^\circ\text{C}$  до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли сухим циклогексаном. Твердые вещества отфильтровывали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с гексаном: ЭА (10:1-2:1). В результате получали 400 мг (36%) дипропил 2,2'-((хлорфосфорил)бис(азандиил))(2S,2'S)-дипропионата в виде желтого масла.  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  16,2.

Стадия С. К раствору (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-фтор-6-(гидрокси-метил)-2-метокситетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (продукт со стадии С примера 5) (27 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) в инертной атмосфере и добавляли  $t\text{-BuMgCl}$  (1М в ТГФ, 0,23 мл, 3,00 экв.) по каплям при перемешивании при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К этому добавляли по каплям раствор дипропил 2,2'-((хлорфосфорил)бис(азандиил))(2S,2'S)-дипропионата (131,8 мг, 0,38 ммоль, 5,00 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 мл) при перемешивании при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2) и объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ди-



хлорметан/метанол (10:1). В результате получали 26 мг (51%) соединения 10А в виде желтого масла. МС  $m/z$   $[M+H]^+$  (ИЭР): 658.

Соединение 10А имеет следующую структуру:

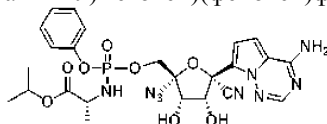


Соединение 10 получали следующим образом. Раствор Соединения 10А (110 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в 80% НСООН/Н<sub>2</sub>O (8 мл) перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: 0,1% водн. НСООН, В: 0,1% НСООН в АСN; градиент от 27 до 42% В в 8 мин; детектор, УФ 220 нм). В результате получали 31,7 мг (31%) Соединения 10 в виде светло-желтого твердого вещества. МС  $m/z$   $[M+H]^+$  (ИЭР): 616.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,93 (с, 1H), 7,01 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,83 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=20,3, 6,6 Гц, 1H), 4,34-4,17 (м, 2H), 4,13-3,97 (м, 4H), 3,94-3,80 (м, 2H), 1,75-1,59 (м, 4H), 1,33-1,27 (м, 6H), 0,95-0,89 (м, 6H). <sup>19</sup>F-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ -124,38. <sup>31</sup>P-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 13,675.

Пример 11.

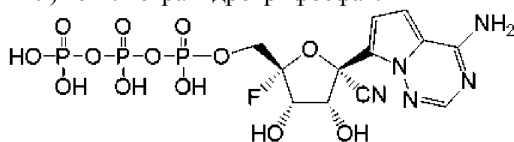
Соединение 11: Изопропил (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



Смесь нуклеозидов (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 2, 10 мг, 0,03 ммоль), NMI (30 мкл, 0,36 ммоль) и изопропил(хлор(фенокси)(фосфорил)-L-аланинат (28 мг, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре под Ar в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 1 н. лимонной кислотой. Органический слой промыли водой, насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Объединенные водные промывки повторно экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом 3-12% MeOH в ДХМ с получением 4 мг (22%) указанного в заголовке соединения. МС  $m/z$ : 602,1  $[M+1]^+$ . <sup>31</sup>P-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 3,21, 3,18 (2s).

Пример 12.

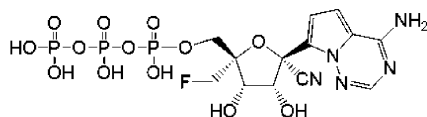
Соединение 12: ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-фторо-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат.



Сухой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-фторо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 1, 0,05 ммоль) растворяли в сухом PO(OMe)<sub>3</sub> (0,7 мл). Добавляли N-метилимидазол (0,009 мл, 0,11 ммоль) с последующим добавлением POCl<sub>3</sub> (0,009 мл, 0,11 ммоль) и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 20-40 мин. Реакция контролировалась с помощью ЖХСМ и контролировалась по появлению соответствующего нуклеозид-5'-монофосфата. После завершения реакции добавляли тетрабутиламмониевую соль пирофосфата (150 мг) с последующим добавлением ДМФ (0,5 мл) для получения гомогенного раствора. Через 1,5 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и загружали в колонку HiLoad 16/10 с Q Sepharose High Performance. Разделение проводили в линейном градиенте NaCl от 0 до 1 н в 50 мМ TRIS-буфере (pH 7,5). Трифосфат элюировали при 75-80% В. Соответствующие фракции концентрировали. Обессоливание выполняли посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ на 4 мкм колонке Synergy Hydro-RP (Phenomenex). Элюирование проводили в линейном градиенте концентрации метанола от 0 до 30% в 50 мМ триэтиламмоний-ацетатном буфере (pH 7,5). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали 3 раза для удаления избытка буфера с получением указанного в заголовке соединения (см. табл. 5).

Пример 13

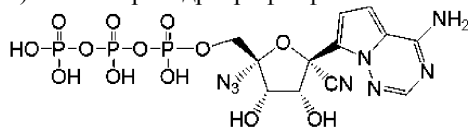
Соединение 13: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-2-(фторметил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат.



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 12, используя (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(фторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 3) в качестве исходного материала (см. табл. 5).

Пример 14.

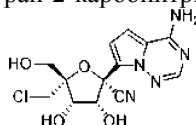
Соединение 14: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-азидо-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 12, используя (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-азидо-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 2) в качестве исходного материала (см. табл. 5).

Пример 15.

Соединение 15: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(хлорметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил.



Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным соединению 3, с использованием (3R,4S,5R)-5-(хлорметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-она вместо (3R,4S,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-5-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-она (промежуточное соединение 2) на стадии А.

Таблица 5

Соединение	MS (M-1)	P( $\gamma$ )	P( $\beta$ )	P( $\alpha$ )
12	548,3	-10,91 (d)	-22,27(t)	-12,22 (d)
13	561,8	-10,98 (d)	-23,43(t)	-11,96 (d)
14	571,2	-11,00 (d)	-22,40 (t)	-12,45 (d)

Пример А. Антивирусный анализ на вирус Денге (DENV)

Штамм вируса Денге типа 2 New Guinea C (NG-C) и штамм вируса Денге типа 4 H241 были приобретены у ATCC (Manassas, VA; номера позиций VR-1584 и VR-1490 соответственно). За 24 ч до дозирования клетки NuH-7.5 высевали в 96-луночные планшеты с плотностью  $1,5 \times 10^5$ /мл в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% буфера HEPES, 1% пенициллина/стрептомицина и 1% заменимых аминокислот (все Mediatech, Manassas, VA). В день инфицирования серийно разведенные соединения добавляли к клеткам и инкубировали в течение 4 ч. После окончания 4-часового периода предварительной инкубации клетки инфицировали либо вирусом Денге типа 2 NG-C, либо вирусом Денге типа 4 H241. Инокулят вируса был выбран так, чтобы вызывать 80-90% цитопатический эффект через пять-шесть дней. Зараженные клетки инкубировали от пяти (NG-C) до шести (H241) дней при 37°C, в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Для проведения анализа 100 мкл среды заменяли 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию измеряли на считывающем устройстве для меток на пластинках Victor X3. Цитотоксичность потенциального соединения определяли с использованием неинфицированных параллельных культур. Соединения формулы (I) проявляли активность в этом анализе DENV, на что указывали значения EC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6. Соединения формулы (I) также продемонстрировали относительно низкие значения токсичности в анализе, на что указывают значения CC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6.

Пример В. Антивирусный анализ на риновирус (HRV1B)

Клетки HeLa-ОНЮ (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) высевали в 96-луночные планшеты с плотностью  $1,5 \times 10^5$  клеток на лунку в среде для анализа (MEM без фенолового красного или L-глутамин, с добавлением 1% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, 2 mM GlutaGro и 1× MEM незаменимых аминокислот,

все от Cellgro, Manassas, VA). Клетки оставляли на 24 ч, после чего проводили постановку анализа. Соединения, растворенные в ДМСО, серийно разбавляли в среде для анализа до 2× конечной концентрации. Клетки избавляли от среды и добавляли 100 мкл среды с соединением в трех повторениях. Человеческий риновирус 1В (ATCC, Manassas, VA) разводили в среде для анализа и в количестве 100 мкл добавляли к клеткам с соединением. Инокулят вируса был выбран так, чтобы вызывать 80-90% цитопатический эффект через 4 дня. Инфицированные клетки инкубировали в течение 4 дней при 33°C, в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Для проведения анализа 100 мкл среды заменяли 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию измеряли на считывающем устройстве для меток на пластинках Victor X3. Соединения формулы (I) показали активность в этом анализе HRV1B, на что указывают значения EC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6. Соединения формулы (I) также продемонстрировали относительно низкие значения токсичности в анализе, на что указывают значения CC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6.

#### Пример С. Антивирусный анализ на RSV (RSV)

Полученные из HeLa клетки, содержащие стабильный репликон RSV, культивировали в DMEM, содержащей 4500 мг/л D-глюкозы, L-глутамин и 110 мг/л пирувата натрия. В среду дополнительно добавляли 10% (об./об.) FBS (Mediatech), 1% (об./об.) пенициллина/стрептомицина (Mediatech) и 10 мкг/мл бластицидина (BSD) (Invivogen). Клетки выдерживали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. В первые сутки клетки с репликоном RSV высевали в 96-луночный планшет, по 5000 клеток на лунку. На следующий день испытуемые соединения солибилизовали в 100% ДМСО до 100×желаемой конечной концентрации для тестирования. Клетки инкубировали с соединениями в течение 7 дней при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> перед измерением отсчета люциферазы. Жизнеспособность клеток (CC<sub>50</sub>) измеряли с помощью анализа клеточной пролиферации CellTiter-Glo (Promega). Соединения формулы (I) показали активность в этом анализе RSV, на что указывают значения EC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6. Соединения формулы (I) также продемонстрировали относительно низкие значения токсичности в анализе, на что указывают значения CC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6.

#### Пример D. Антивирусный анализ на Эболу (EBOV)

Клетки HEp-2 высевали в 96-луночные планшеты при плотности 40000 клеток/лунку. На следующий день модифицированный вирус коровьей оспы Ankara-T7 (MVA-T7) при множественности заражения 1 был добавлен для обеспечения РНК полимеразы Т7. После 2 ч вирусной трансдукции каждую лунку трансфицировали Lipofectamine 2000 (Thermo Fisher) с 0,01 мкг смеси 6 плазмид, включая минигеном Ebola, плазмиды, кодирующие белки Ebola L, NP, VP-35, VP-30. После 48 ч дальнейшей инкубации клетки лизировали буфером RIPA (Pierce), переносили в черный 96-луночный планшет и считывали флуоресценцию при 0,1 с/лунку при ex485 нм, эмиссии 535 нм на считывающем устройстве Victor. Сигмоидальные кривые доза-эффект, используемые для получения 50% ингибирующих или эффективных концентраций, анализировали с помощью нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрического логистического уравнения (GraphPad Prism). Соединения формулы (I) показали активность в этом анализе EBOV, на что указывают значения EC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6. Соединения формулы (I) также продемонстрировали относительно низкие значения токсичности в анализе, на что указывают значения CC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6.

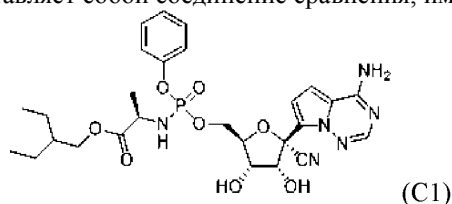
#### Пример E. Антивирусный анализ на коронавирус

Штамм β-коронавируса человека OC43 был приобретен у ATCC (Manassas, VA; номер позиции VR-1558 и VR-740 соответственно). За 24 ч до дозирования эпителиальные клетки шейки матки человека HeLa (ATCC, CCL-2) или фибробластов легкого человека MRC-5 (ATCC, CCL-171) высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 1,5×10<sup>5</sup>/мл в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% буфера HEPES, 1% пенициллина/стрептомицина и 1% незаменимых аминокислот (все Mediatech, Manassas, VA). В день инфицирования серийно разведенные соединения добавляли к клеткам и инкубировали в течение 4 ч. После окончания 4-часового периода предварительной инкубации клетки инфицировали либо коронавирусным штаммом OC43, либо 229E. Инокулят вируса был выбран так, чтобы вызывать 80-90% цитопатический эффект. Зараженные клетки инкубировали в течение пяти дней при 37°C, в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Для проведения анализа 100 мкл среды заменяли 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию измеряли на считывающем устройстве для меток на пластинках Victor X3. Цитотоксичность потенциального соединения определяли с использованием неинфицированных параллельных культур. Соединения формулы (I) показали активность в этом анализе против человеческого штамма β-коронавируса OC43, на что указывают значения EC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6. Соединения формулы (I) также продемонстрировали относительно низкие значения токсичности в анализе, на что указывают значения CC<sub>50</sub>, представленные в табл. 6.

Таблица 6

№	EBOV		HRV 1B		OC43CoV		DENV		RSV	
	EC50 (мкМ) )	CC50 (мкМ) )	EC50 (мкМ) )	CC50 (мкМ) )	EC50 (мкМ) )	CC50 (мкМ) )	EC50 (мкМ) )	CC50 (мкМ) )	EC50 (мкМ) )	CC50 (мкМ) )
C1	0,8	51	0,12	6	0,065	69	0,13	22	0,02	3
5					25,3	>100	7,37	>100	2,74	>100
6	2,5	> 100	4,1	> 100	1,7	> 100	0,25, 0,33	78, 69	0,02	43
7	0,2	14	0,15	12,4	0,056	13	0,001 4	15, 21	0,03	21
8	0,5, 0,8	> 100	1,3, 0,4	64	0,1	> 50	0,11, 0,14	>100, 25	0,03, 0,026	30, 7,1
9	0,25	~50	0,13	33	0,025	34	0,07	12	0,018	8,1
10			3,1	> 100	2,3	> 50			0,17	> 100
11			> 100	59	> 50	> 50			1,3	13,6

Соединение № "C1" представляет собой соединение сравнения, имеющее следующую структуру:



Пример F. Полимеразный анализ вируса Денге (DENVpol)

Ферментативную активность полимеразного домена NS5 вируса Денге (DENVpol, серотип 2, штамм New Guinea C) измеряли как включение меченного тритием NMP в нерастворимые в кислоте продукты РНК. Реакции анализа DENVpol содержали 100 нМ рекомбинантного фермента, 50 нМ гетерополимерной РНК, приблизительно 0,5 мкл тритированного NTP, 0,33 мкл конкурирующего холодного NTP, 40 мМ HEPES (pH 7,5), 3 мМ дитиотреитола и 2 мМ MgCl<sub>2</sub>. Стандартные реакции инкубировали в течение 3 ч при 30°C, в присутствии увеличивающейся концентрации ингибитора. В конце реакции РНК осаждали с помощью 10% TCA, а нерастворимые в кислоте продукты РНК фильтровали на 96-луночном планшете с исключением по размеру. После промывания планшета добавляли сцинтилляционную жидкость и радиоактивно меченные РНК-продукты детектировали в соответствии со стандартными процедурами сцинтилляционным счетчиком Trilux Topcount. Концентрация соединения, при которой скорость катализации ферментами снижалась на 50% (IC<sub>50</sub>), рассчитывалась путем аппроксимации данных нелинейной регрессии (сигмовидной кривой). Значения IC<sub>50</sub> были получены из среднего значения нескольких независимых экспериментов и показаны в табл. 7. Соединения формулы (I) показали активность в этом анализе.

Пример G. Анализы с использованием риновирусной полимеразы (HRV16pol) и полимеразы HCV (HCVpol)

Ферментативную активность РНК-полимеразы вируса гепатита С (HCVpol) и РНК-полимеразы 16 риновируса человека (HRV16pol) измеряли как включение меченного тритием NMP в нерастворимые в кислоте продукты РНК. Реакции анализа HCVpol и HRV16pol содержали 30-100 нМ рекомбинантного фермента, 50-500 нМ гетерополимерной РНК, 0,5 мкМ тритированного NTP, 0,1-1 мкл других NTP в стандартном реакционном буфере, содержащем MgCl<sub>2</sub>. Ферментативные реакции инкубировали в течение 2,5 ч при 30°C, в присутствии увеличивающейся концентрации ингибитора. В конце реакции всю РНК осаждали с помощью 10% TCA, а нерастворимые в кислоте продукты РНК фильтровали на 96-луночном планшете с исключением по размеру. После промывания планшета добавляли сцинтилляционную жидкость, а радиоактивно меченные РНК-продукты детектировали в соответствии со стандартными процедурами сцинтилляционным счетчиком Trilux Microbeta. Концентрация соединения, при которой скорость, катализируемая ферментом, снижалась на 50% (IC<sub>50</sub>), рассчитывалась путем подгонки данных к нелинейной регрессии (сигмоидальной). Соединения формулы (I) проявляли активность в этих анализах.

Пример H. Полимеразный анализ RSV (RSVpol)

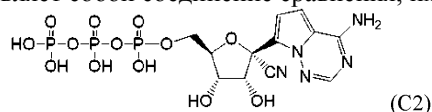
Стандартные анализы полимеразы RSV проводили в присутствии 3 мкл экстракта RSV-инфицированных клеток в реакционном буфере, содержащем 50 мМ трис-ацетата pH 8, 120 мМ К-ацетата, 4,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5% глицерина, 2 мМ ЭДТА, 50 мкМ BSA и 3 мМ DTT. Различные концентрации

NTP были использованы для инициации синтеза РНК в течение 120 мин при 30°C, а радиоактивный <sup>33</sup>P GTP (15 мкМ) был использован в качестве индикатора. Реакцию останавливали, добавляя 50 мМ ЭДТА, и образцы РНК очищали через вытеснительные спиновые колонки размера G-50 и экстрагировали фенол-хлороформом. Радиоактивно меченные РНК-продукты разделяли с помощью электрофореза на 6% полиакриламидном геле ТВЕ и визуализировали и количественно определяли после экспонирования на экране прибора для определения изображения на люминисцентном фосфорном покрытии. Эксперименты по ингибированию полимеразы (IC<sub>50</sub>) проводили аналогичным образом в присутствии увеличивающейся концентрации аналогов NTP. Соединения формулы (I) проявляли активность в этих анализах.

Таблица 7

№	HRV16pol IC <sub>50</sub> (мкМ)	HCVpol IC <sub>50</sub> (мкМ)	DENVpol IC <sub>50</sub> (мкМ)	RSVpol IC <sub>50</sub> (мкМ)
C2	0,27	1	3,6	0,12
12	0,13	0,4	1,1	0,03
13	0,21	> 10	> 10	> 10
14	0,04	0,3	1,1	0,03

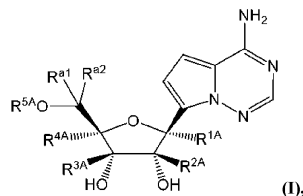
Соединение № "C2" представляет собой соединение сравнения, имеющее следующую структуру:



Хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Следовательно, необходимо четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а скорее охватывать все модификации и альтернативные варианты в рамках истинного объема и сущности изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль со следующей структурой:



где

R<sup>1A</sup> представляет собой циано;

R<sup>4A</sup> представляет собой фтор, циано, азидо или C<sub>1-4</sub> алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора или хлора;

каждый из R<sup>2A</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>81</sup> и R<sup>82</sup> представляет собой водород

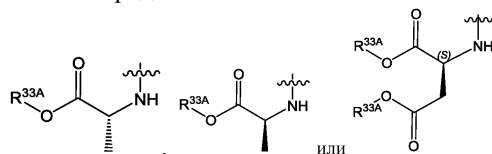
R<sup>5A</sup> представляет собой водород,

R<sup>6A</sup> представляет собой

R<sup>7A</sup> представляет собой водород;

R<sup>8A</sup> представляет собой фенил;

R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup> и R<sup>11A</sup> каждый независимо представляет собой



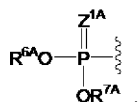
R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup> и R<sup>14A</sup>, каждый, представляют собой водород;

R<sup>33A</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил;

m равен 1;

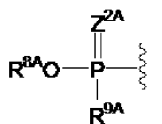
Z<sup>1A</sup>, Z<sup>2A</sup> и Z<sup>3A</sup>, каждый, представляют собой O.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором  $R^{4A}$  представляет собой фтор.
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором  $R^{4A}$  представляет собой циано.
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором  $R^{4A}$  представляет собой азидо.
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором  $R^{4A}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора или хлора.
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, в котором замещенный  $C_{1-4}$  алкил выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_{1-4}Cl$ ,  $-(CH_2)_{1-4}F$  и  $-CHF_2$ .
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, в котором замещенный  $C_{1-4}$  алкил выбран из группы, состоящей из хлорметила, фторметила и дифторметила.
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, в котором замещенный  $C_{1-4}$  алкил представляет собой хлорметил.
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, в котором замещенный  $C_{1-4}$  алкил представляет собой фторметил.
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, в котором  $R^{5A}$  представляет собой водород.
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, в котором  $R^{5A}$  представляет собой



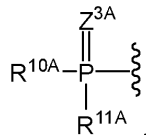
где  $Z^{1A}$ ,  $R^{6A}$  и  $R^{7A}$  имеют значения, определенные в п.1.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, в котором  $R^{5A}$  представляет собой



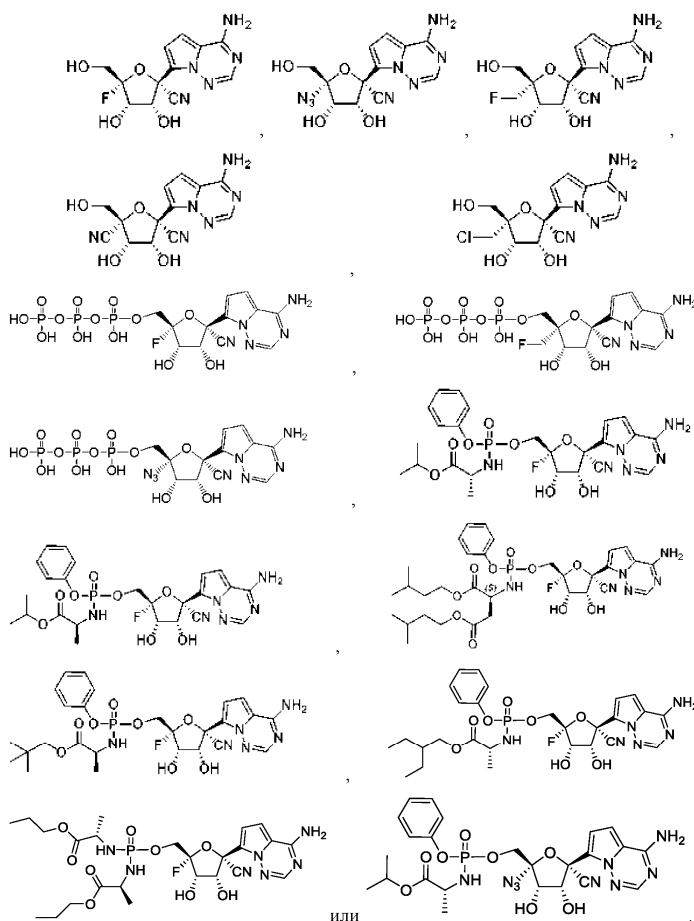
где  $Z^{2A}$ ,  $R^{8A}$  и  $R^{9A}$  имеют значения, определенные в п.1.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, в котором  $R^{5A}$  представляет собой



где  $Z^{3A}$ ,  $R^{10A}$  и  $R^{11A}$  имеют значения, определенные в п.1.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой



15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или их комбинацию.

16. Способ ослабления или лечения вирусной инфекции Picornaviridae, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14, или фармацевтической композиции по п.15 субъекту, страдающему от инфекционного заболевания, вызванного вирусом Picornaviridae.

17. Способ по п.16, в котором вирусная инфекция Picornaviridae представляет собой риновирусную инфекцию.

18. Способ ослабления или лечения вирусной инфекции Flaviviridae, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14, или фармацевтической композиции по п.15 субъекту, страдающему от инфекционного заболевания, вызванного вирусом Flaviviridae.

19. Способ по п.18, в котором вирусная инфекция Flaviviridae представляет собой вирусную инфекцию Денге.

20. Способ по п.18, в котором вирусная инфекция Flaviviridae представляет собой инфекцию, вызванную Нерасivirus.

21. Способ ослабления или лечения вирусной инфекции Filoviridae, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14, или фармацевтической композиции по п.15 субъекту, страдающему от инфекционного заболевания, вызванного вирусом Filoviridae.

22. Способ по п.21, в котором вирусная инфекция Filoviridae представляет собой инфекцию, вызванную Ebolavirus.

23. Способ ослабления или лечения вирусной инфекции Pneumoviridae, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14, или фармацевтической композиции по п.15 субъекту, страдающему от инфекционного заболевания, вызванного вирусом Pneumoviridae.

24. Способ по п.23, в котором вирусная инфекция Pneumoviridae представляет собой инфекцию респираторно-синцитиального вируса человека (HRSV).

25. Способ ослабления или лечения вирусной инфекции Coronaviridae, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14, или фармацевтической композиции по п.15 субъекту, страдающему от инфекционного заболевания, вы-

званного вирусом Coronaviridae.

26. Способ по п.25, в котором вирусная инфекция Coronaviridae представляет собой вирусную инфекцию  $\alpha$ -коронавируса человека.

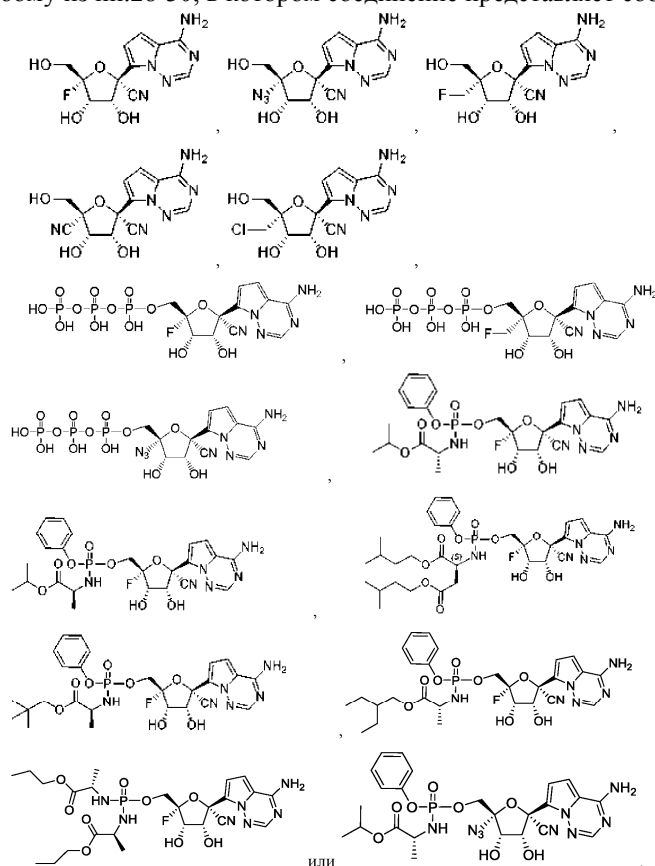
27. Способ по п.25, в котором вирусная инфекция Coronaviridae представляет собой вирусную инфекцию  $\beta$ -коронавируса человека.

28. Способ панвирального лечения, в котором указанное лечение включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль являются эффективными для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусами из двух или более семейств, выбранных из группы, состоящей из Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и Coronaviridae.

29. Способ по п.28, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль обладают низкой токсичностью.

30. Способ по п.28 или 29, в котором вирусные инфекции выбраны из риновирусной инфекции из семейства Picornaviridae; вирусной инфекции Денге или инфекции, вызванной Нерасivirus из семейства Flaviviridae; инфекции, вызванной Ebolavirus из семейства Filoviridae; инфекции респираторно-синцитиального вируса человека (HRSV) из семейства Pneumoviridae и вирусной инфекции человеческого  $\alpha$ -коронавируса или вирусной инфекции человеческого  $\beta$ -коронавируса из семейства Coronaviridae.

31. Способ по любому из пп.28-30, в котором соединение представляет собой



32. Способ по любому из пп.28-31, в котором лечение составлено для введения субъекту, имеющему вирусную инфекцию, вызванную Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Pneumoviridae и/или Coronaviridae.

33. Способ по любому из пп.28-32, в котором лечение составлено в форме фармацевтической композиции.

34. Применение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для облегчения или лечения вирусной инфекции, вызванной Picornaviridae.

35. Применение по п.34, в котором вирусная инфекция, вызванная Picornaviridae представляет собой риновирусную инфекцию.

36. Применение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для облегчения или лечения вирусной инфекции, вызванной Flaviviridae.

37. Применение по п.36, в котором вирусная инфекция, вызванная Flaviviridae, представляет собой вирусную инфекцию Денге.



38. Применение по п.36, в котором вирусная инфекция, вызванная Flaviviridae, представляет собой инфекцию, вызванную Нерасивигус.

39. Применение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для облегчения или лечения вирусной инфекции, вызванной Filoviridae.

40. Применение по п.39, в котором вирусная инфекция, вызванная Filoviridae, представляет собой инфекцию, вызванную Ebolavirus.

41. Применение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для облегчения или лечения вирусной инфекции, вызванной Pneumoviridae.

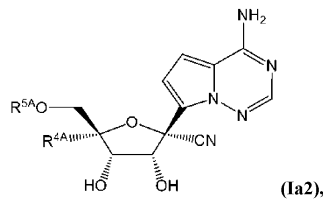
42. Применение по п.41, в котором вирусная инфекция, вызванная Pneumoviridae, представляет собой инфекцию респираторно-синцитиального вируса человека (HRSV).

43. Применение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для облегчения или лечения вирусной инфекции, вызванной Coronaviridae.

44. Применение по п.43, в котором вирусная инфекция, вызванная Coronaviridae, представляет собой вирусную инфекцию  $\alpha$ -коронавируса человека.

45. Применение по п.43, в котором вирусная инфекция, вызванная Coronaviridae, представляет собой вирусную инфекцию  $\beta$ -коронавируса человека.

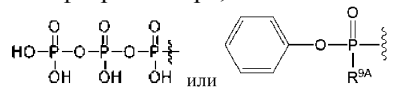
46. Соединение формулы (Ia2), следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

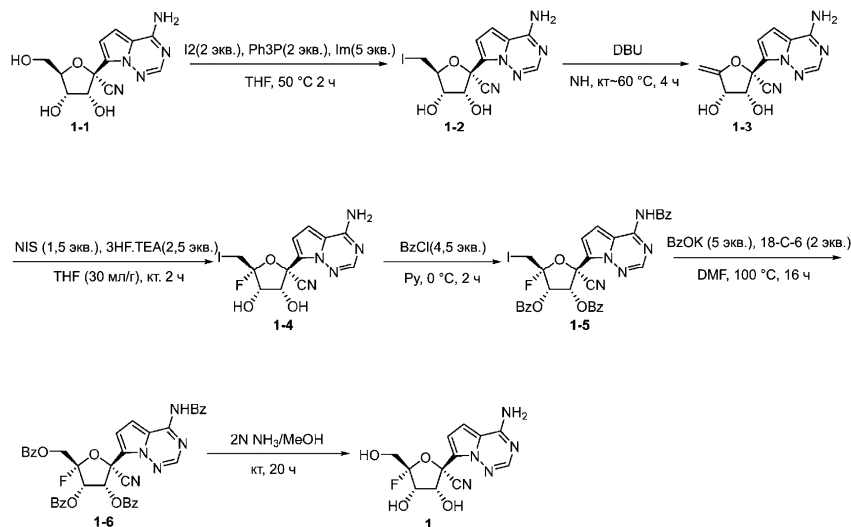
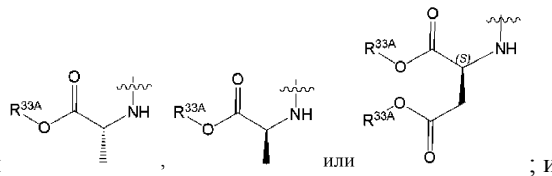
$R^{4A}$  выбран из группы, состоящей из фтора, циано, азидо и  $C_{1-4}$ -алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора и хлора;

$R^{5A}$  представляет собой водород,



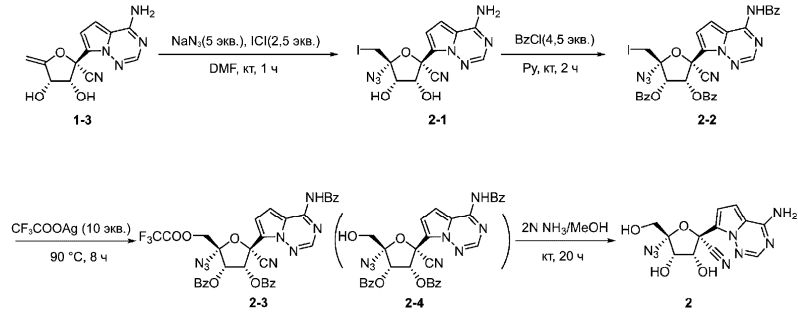
$R^{9A}$  представляет собой

$R^{33A}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

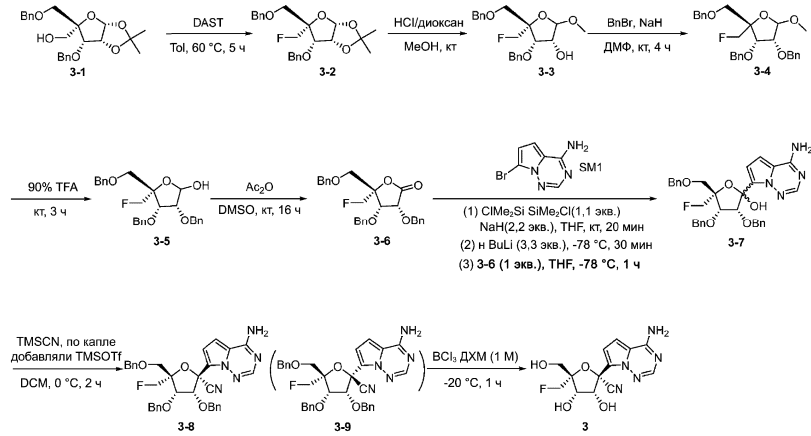


Фиг. 1

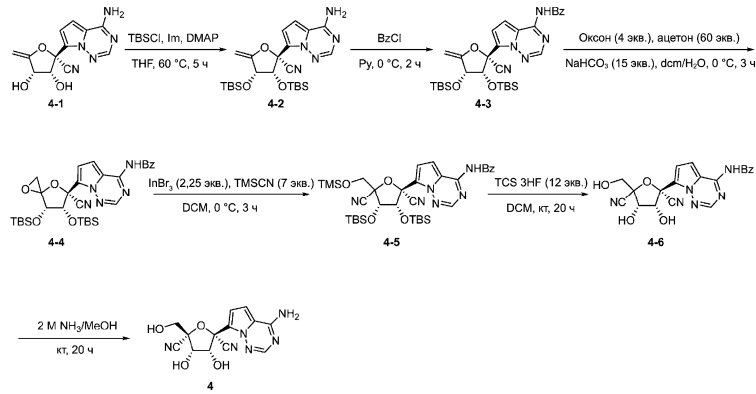
042416



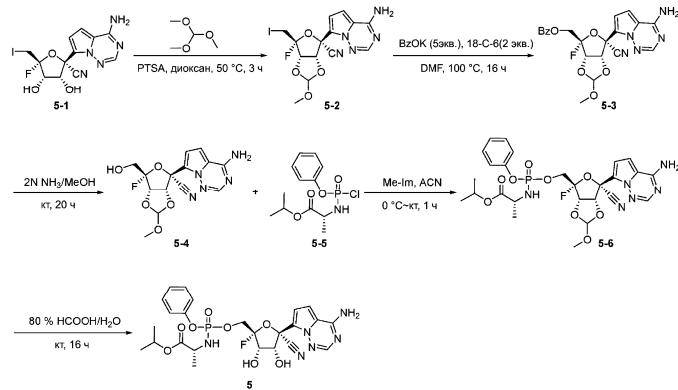
Фиг. 2



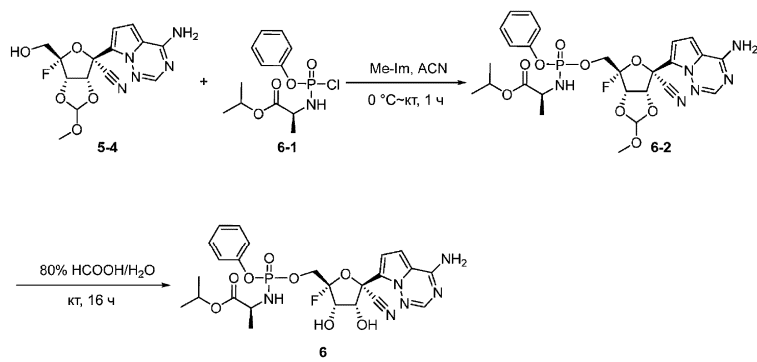
Фиг. 3



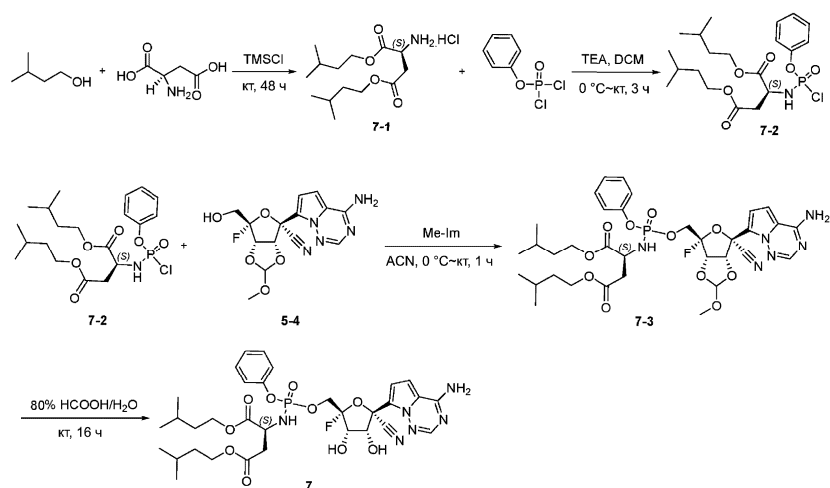
Фиг. 4



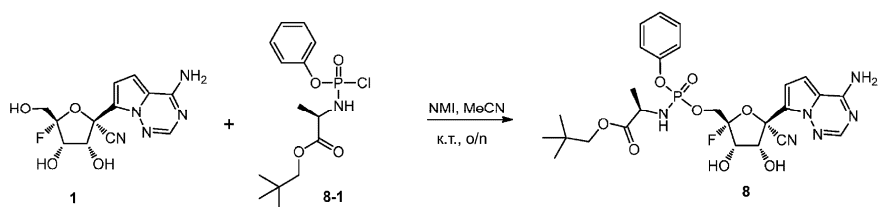
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8