

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391546 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/554* (2006.01)  
*A61P 31/20* (2006.01)  
*C07D 15/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.22

(54) НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
СПИРОПИРОЛИДИНА

(31) 63/117,184

(32) 2020.11.23

(33) US

(86) PCT/US2021/060243

(87) WO 2022/109360 2022.05.27

(71) Заявитель:  
ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)

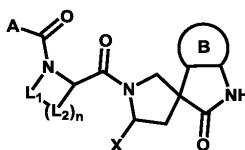
(72) Изобретатель:

Ван Госян, Шэнь Жуйчао, Ма Цзюнь,  
Хэ Юн, Син Сюэчао, Цао Хуэй, Гао  
Сюйжи, Пэн Сяовэнь, Пэйнэриз  
Джозеф Д., Ор Ят Сан (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

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



ингибирующие репликативную активность коронавируса. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и способам лечения или предупреждения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающим в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

A1

202391546

202391546

A1

## НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРОПИРРОЛИДИНА

### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 В настоящей заявке испрашивается преимущество предварительной заявки США No. 63/117184, поданной 23 ноября 2020 г. Все сведения, содержащиеся в упомянутой выше заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

- 10 Изобретение относится к соединениям и способам ингибирования репликативной активности коронавируса путем контактирования 3С-подобной протеазы (иногда также называемой “3CLpro”, “основной протеазой” или “Mpro”) с терапевтически эффективным количеством ингибитора 3С-подобной протеазы. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор 3С-подобной протеазы коронавируса, для применения у млекопитающих
- 15 путем введения эффективных количеств такого ингибитора 3С-подобной протеазы коронавируса.

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- Коронавирусы представляют собой семейство оболочечных одноцепочечных РНК-вирусов (англ. RNA, ribonucleic acid – рибонуклеиновая кислота) с
- 20 положительной цепью, причисляемое к отряду Nidovirales. Семейство коронавирусов включает патогенные микроорганизмы, поражающие многие виды животных, в том числе людей, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, птиц, кошек и обезьян, и известно уже более 60 лет. Например, в 1949 г. сообщалось о выделении прототипного штамма JHM мышиноного коронавируса. Коронавирусы
- 25 встречаются достаточно часто и обычно вызывают у людей слабо- или умеренно выраженные заболевания верхних дыхательных путей; свое название коронавирусы получили из-за короновидных шипов на поверхности оболочки. Существует четыре основные подгруппы, известные как альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы; самые первые коронавирусы были идентифицированы в середине 1960-х годов.
- 30 Известно, что коронавирусы, поражающие людей, включают альфа-коронавирусы 229E и NL63; и бета-коронавирусы OC43, HKU1, SARS-CoV (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, или SARS) и MERS-CoV (коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром, или MERS).

Люди, как правило, заражаются коронавирусами человека 229E, NL63, OC43 и HKU1, при этом симптомы в большинстве случаев включают кратковременные слабо- или умеренно выраженные заболевания верхних дыхательных путей, такие как насморк, кашель, боль в горле и жар. Иногда коронавирусы человека вызывают заболевания нижних дыхательных путей, такие как пневмония, но это чаще встречается у людей с сердечно-легочными заболеваниями или ослабленной иммунной системой либо у людей пожилого возраста. Передача обычных коронавирусов человека до конца не изучена. Однако вполне вероятно, что коронавирусы человека передаются от инфицированного человека между людьми по воздуху при кашле и чихании, а также при тесном личном контакте, таком как прикосновение или рукопожатие. Эти вирусы также могут распространяться в результате прикосновения к зараженным объектам или поверхностям и последующего касания рта, носа или глаз.

Коронавирусы представляют собой оболочечные, одноцепочечные РНК-вирусы положительной направленности. Геномная РНК вирусов CoV имеет 5'-кэп структуру и 3'-поли-А хвост и содержит по меньшей мере 6 открытых рамок считывания (англ. ORF). Первая ORF (ORF 1a/b) напрямую транскрибирует два полипротеина: pp1a и pp1ab. Полипротеины pp1a и pp1ab расщепляются 3С-подобной протеазой (3CLpro), также называемой основной протеазой (Mpro), с образованием 16 неструктурных белков. Эти неструктурные белки участвуют в образовании субгеномных РНК, кодирующих четыре структурных белка, а именно белки оболочки, мембранные белки, спайковые белки и нуклеокапсидные белки, наряду с другими акцессорными белками. Таким образом, можно предположить, что 3С-подобная протеаза играет важную роль в жизненном цикле коронавирусов.

3CLpro является цистеиновой протеазой, участвующей в большинстве процессов расщепления полипротеина-предшественника. Активная 3CLpro представляет собой гомодимер, содержащий два промотера, и имеет диаду Cys-His, расположенную между доменами I и II. 3CLpro является консервативной в ряду коронавирусов, субстраты 3CLpro разных коронавирусов имеют несколько общих признаков. Поскольку человеческого гомолога 3CLpro не существует, она представляет собой идеальную мишень для противовирусной терапии. И хотя сообщалось о соединениях, ингибирующих активность 3CLpro, тем не менее эти соединения не были одобрены для лечения коронавируса (см. патентные документы WO 2004101742 A2, US 2005/0143320 A1, US 2006/0014821 A1, US 2009/0137818 A1, WO 2013/049382 A2, WO 2013/166319 A1, WO2018042343 A1,

WO2018023054 A1, WO2005113580 A1, WO2006061714 A1, WO2021/205296 A1, WO2021/206876 A1, WO2021/206877 A1, WO2021/207409 A2 и США 11124497 B1).

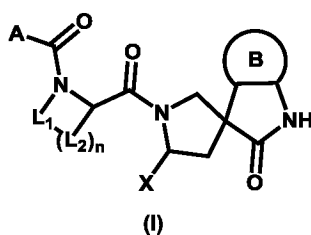
Учитывая столь высокую неудовлетворенную клиническую потребность, необходимы более эффективные способы лечения коронавирусных инфекций. В настоящем изобретении предложены соединения, ингибирующие жизненный цикл коронавирусов, и способы получения и применения таких соединений. Предлагаемые соединения могут применяться для лечения или предупреждения коронавирусных инфекций и уменьшения частоты таких осложнений заболеваний, как функциональная недостаточность органов или смерть.

10

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым противовирусным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также к способам лечения или предупреждения вирусной (в частности, коронавирусной) инфекции у субъекта, нуждающегося в таком лечении, с помощью указанных соединений. Соединения по настоящему изобретению ингибируют белок (белки), кодируемый коронавирусом, или влияют на жизненный цикл коронавируса и могут быть использованы в качестве противовирусных агентов. Кроме того, в настоящем изобретении предложены способы получения указанных соединений.

В настоящем изобретении предложены соединения, представленные Формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства



где:

A выбран из:

25

- 1)  $-R_1$ ;
- 2)  $-OR_2$ ; и
- 3)  $-NR_3R_4$ ;

B представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил;

30

X выбран из:

- 1) -CN;
- 2) -C(O)R<sub>5</sub>;
- 3) -CH(OH)SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>
- 4) -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; и
- 5) -C(O)C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

L<sub>1</sub> представляет собой -C(R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

каждый из L<sub>2</sub> представляет собой -C(R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; предпочтительно, n равно 1, 2 или 3;

каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо выбран из:

- 1) возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила;
- 2) возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенила;
- 3) возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинила;
- 4) возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;
- 5) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 6) возможно замещенного арила;
- 7) возможно замещенного арилалкила;
- 8) возможно замещенного гетероарила; и
- 9) возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый из R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила;
- 3) возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенила;
- 4) возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинила;
- 5) возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

в качестве альтернативы, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо;

R<sub>5</sub> представляет собой водород или возможно замещенный -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил;

R<sub>6</sub> представляет собой водород или Na<sup>+</sup>;

каждый из R<sub>7</sub> независимо выбран из:

- 1) водорода;  
 2) галогена;  
 3)  $-OR_3$ ;  
 4)  $-SR_3$ ;  
 5)  $-NR_3R_4$ ;  
 6)  $-OC(O)NR_3R_4$ ;  
 7)  $-C(O)NR_3R_4$ ;  
 8)  $-CO_2R_3$ ;  
 9) возможно замещенного  $-C_1-C_6$  алкила;  
 10) возможно замещенного  $-C_3-C_8$  циклоалкила;  
 11) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;  
 12) возможно замещенного арила; и  
 13) возможно замещенного гетероарила;

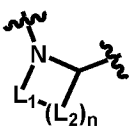
каждый из  $R_8$  независимо выбран из:

- 1) водорода;  
 2) галогена;  
 3)  $-OR_3$ ;  
 4)  $-SR_3$ ;  
 5) возможно замещенного  $-C_1-C_6$  алкила;  
 6) возможно замещенного  $-C_3-C_8$  циклоалкила;  
 7) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;  
 8) возможно замещенного арила; и  
 9) возможно замещенного гетероарила;

в качестве альтернативы, геминальные группы  $R_7$  и  $R_8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

в качестве альтернативы, если  $n$  не равно 0, группы  $R_7$  при двух соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

в качестве альтернативы,  $n$  равно 2, 3 или 4, а группы  $R_7$ , расположенные при двух отдаленных атомах углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют возможно замещенный мостиковый фрагмент; согласно

этому варианту осуществления, фрагмент  предпочтительно представляет

собой возможно замещенную 6–12-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, предложено соединение Формулы (I), как описана выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

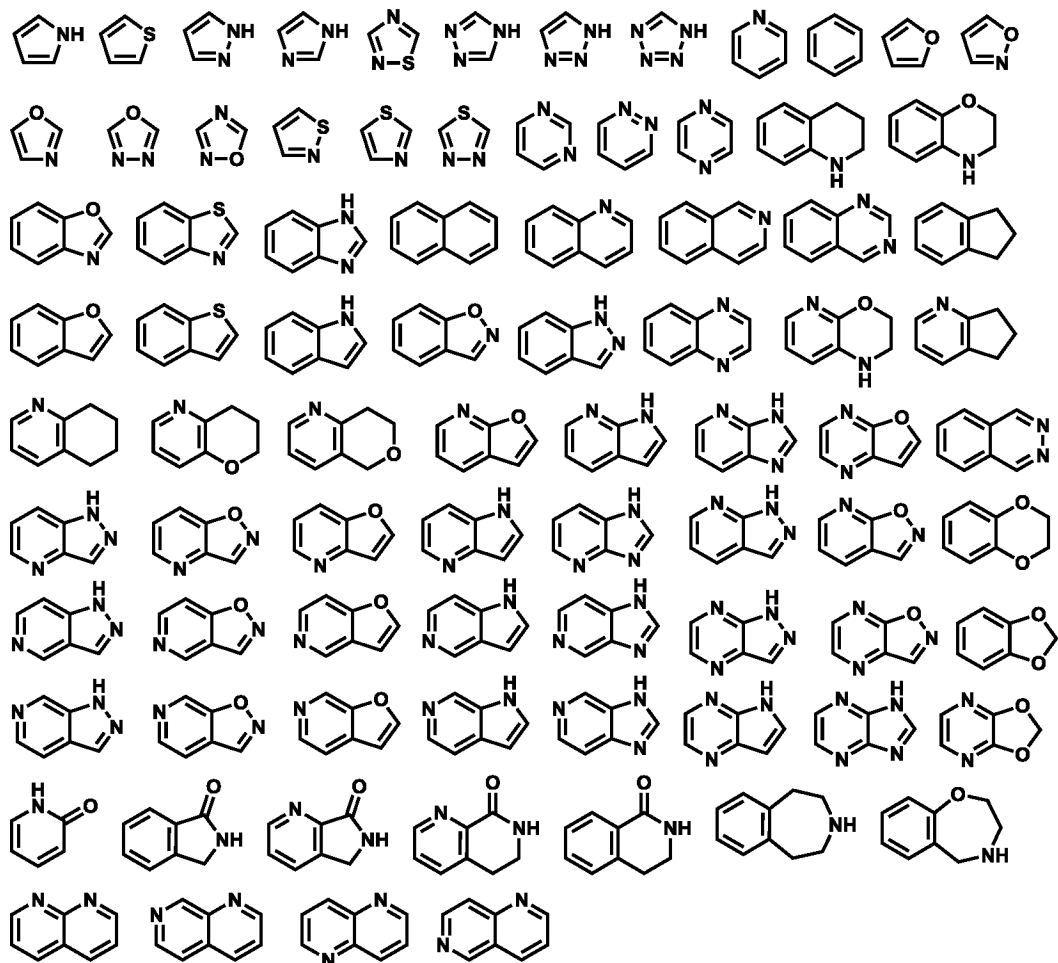
Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), X представляет собой -CN.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), X представляет собой -C(O)C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> являются такими, как определены ранее.

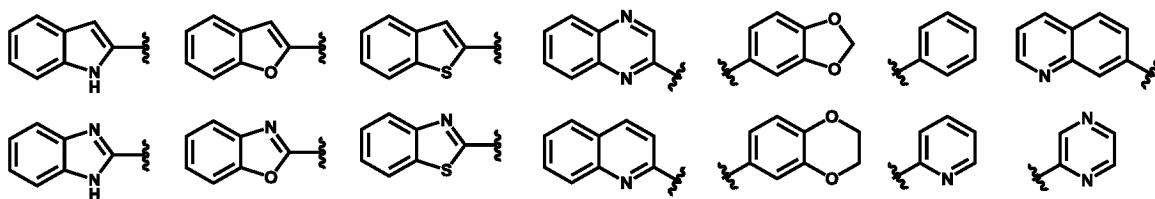
Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), X представляет собой -C(O)R<sub>5</sub>, а R<sub>5</sub> представляет собой водород.

15 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), X представляет собой -C(O)R<sub>5</sub>, а R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl или -CH<sub>2</sub>F.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), A является производным одного из следующих соединений, полученным путем удаления атома водорода, и возможно является замещенным:



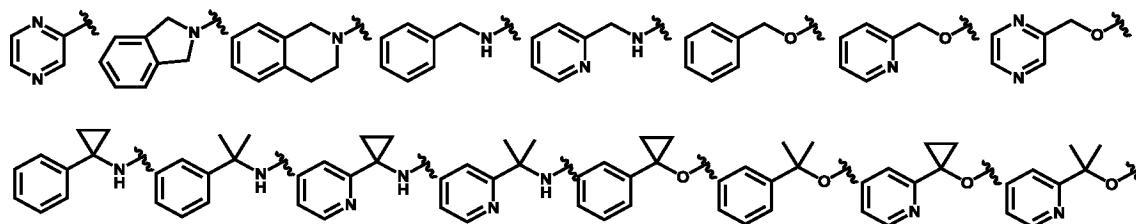
Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:



5 Предпочтительно, заместители независимо выбраны из галогена, CN, NH<sub>2</sub>, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила. Предпочтительно, присутствуют 0, 1, 2 или 3 заместителя.

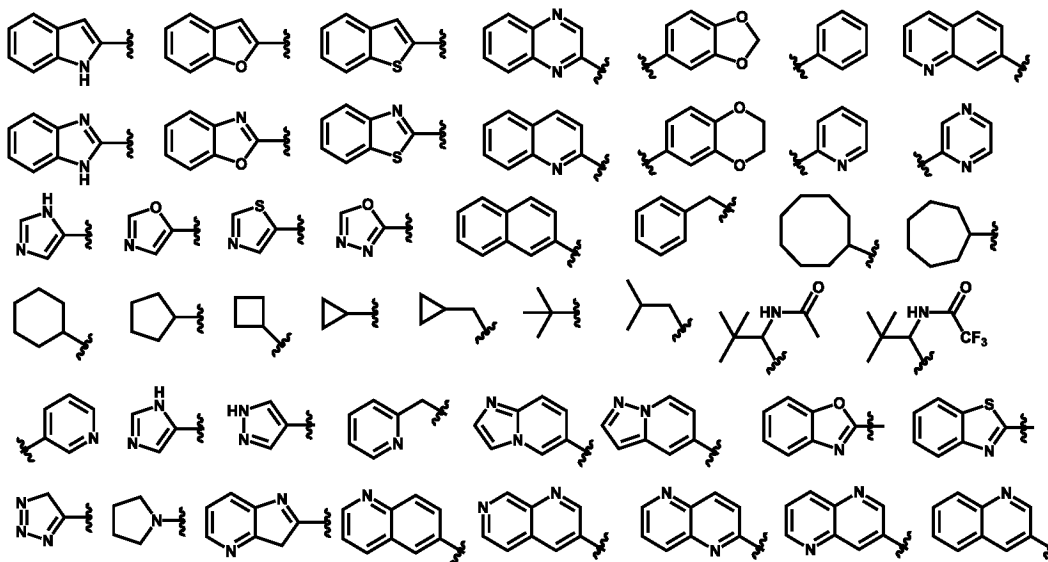
10 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:





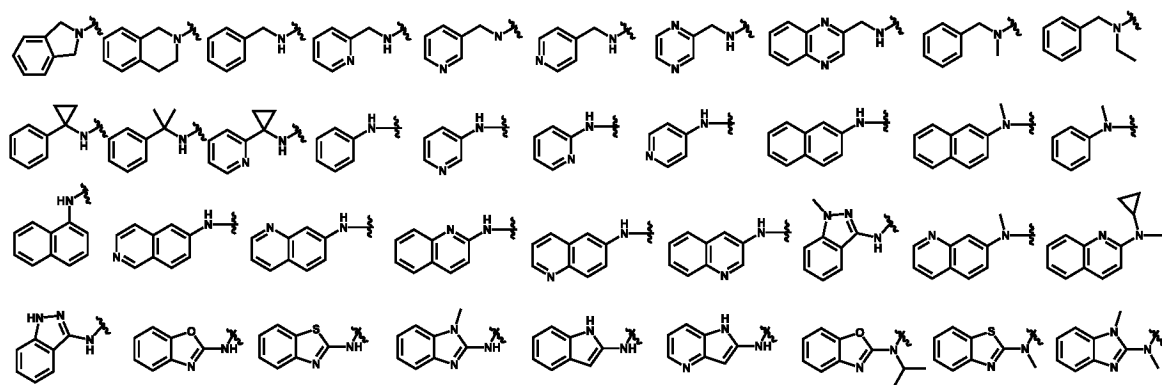
Предпочтительно, заместители независимо выбраны из галогена, CN, NH<sub>2</sub>, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила. Предпочтительно, присутствуют 0, 1, 2 или 3 заместителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:



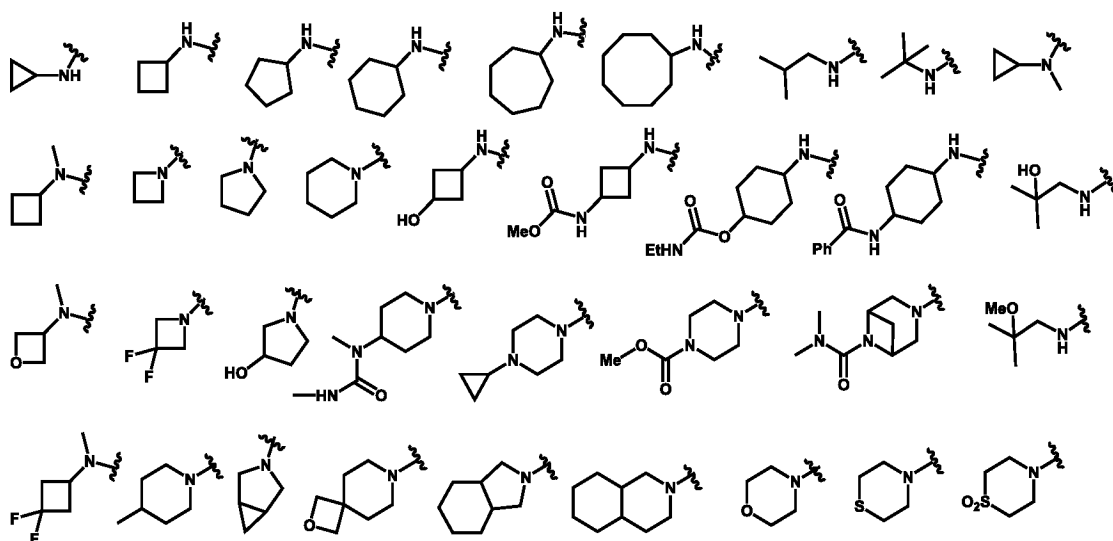
Предпочтительно, заместители независимо выбраны из галогена, CN, NH<sub>2</sub>, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила. Предпочтительно, количество заместителей составляет от 0 до 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:

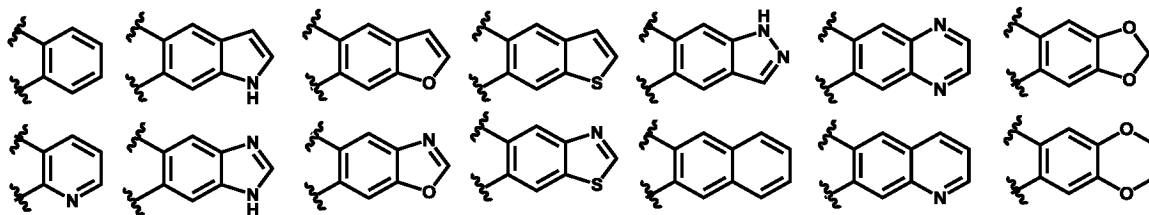


- Предпочтительно, заместители независимо выбраны из галогена, CN, NH<sub>2</sub>, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила. Предпочтительно, количество заместителей составляет от 0 до 3.

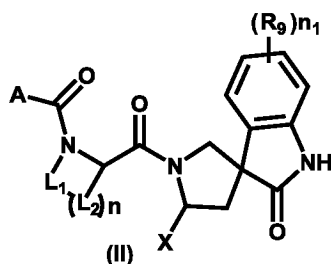
Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:



- Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I), В выбран из следующих групп, при этом В возможно является замещенным:



Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено Формулой (II):

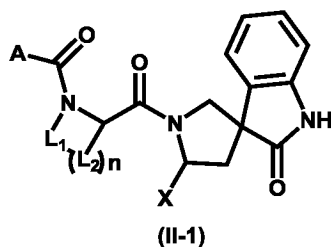


где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, n, и X такие как определены ранее, n<sub>1</sub> равно 0, 1, 2, 3 или 4, а каждый R<sub>9</sub> независимо выбран из:

- 1) галогена;
- 2) -CN;
- 3) -OR<sub>3</sub>;
- 4) -SR<sub>3</sub>;
- 5) -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;
- 6) -OC(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;
- 7) возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила;
- 8) возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;
- 9) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 10) возможно замещенного арила; и
- 11) возможно замещенного гетероарила.

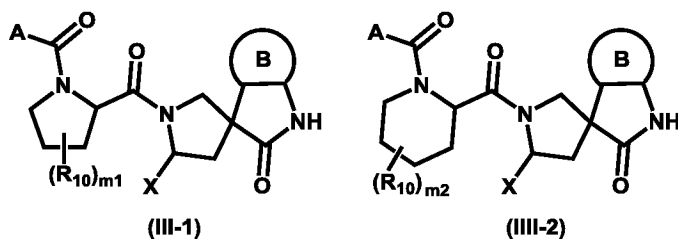
В качестве альтернативы, если n<sub>1</sub> равно 2, 3 или 4, две соседние группы R<sub>9</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют возможно замещенный арил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое или возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено Формулой (II-1):



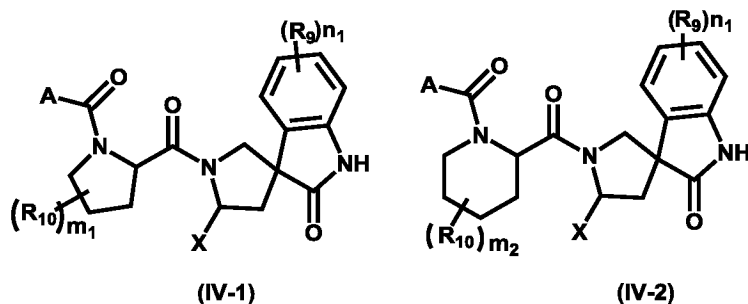
где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, n и X являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (III-1) и (III-2):



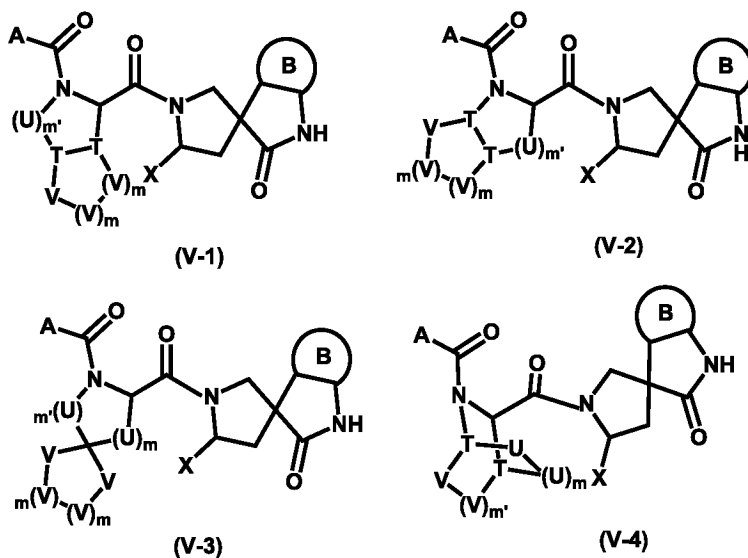
где  $R_{10}$  представляет собой галоген,  $-OR_3$ ,  $-SR_3$ ;  $-NR_3R_4$ ;  $-OC(O)NR_3R_4$ ; возможно замещенный  $-C_1-C_6$  алкил; возможно замещенный  $-C_3-C_8$  циклоалкил; возможно замещенный 3–8-членный гетероциклоалкил; возможно замещенный арил; или возможно замещенный гетероарил;  $m_1$  равно 0, 1, 2 или 3;  $m_2$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; а A, X,  $R_3$ ,  $R_4$  и B такие как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (IV-1) и (IV-2):



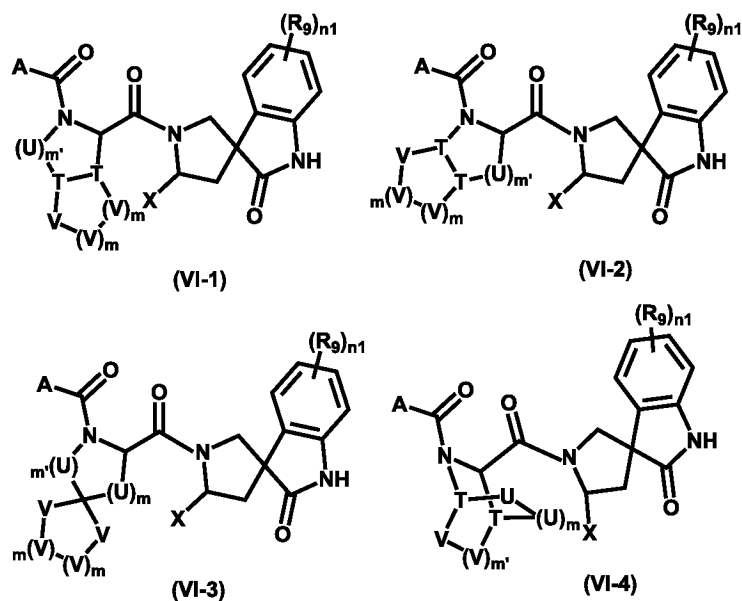
где A, X,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $m_1$ ,  $m_2$  и  $n_1$  являются такими, как определены ранее. Предпочтительно,  $n_1$  равно 0,  $m_1$  равно 0 и  $m_2$  равно 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (V-1) – (V-4):



где каждый из T представляет собой  $-CR_{7-}$ ; каждый из U представляет собой  $-C(R_7R_8)-$ ; каждый из V представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(R_7R_8)-$  или  $-N(R_3R_4)-$ ; m равно 0, 1 или 2; m' равно 0, 1, 2 или 3; а A, B, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и X являются такими, как определены ранее.

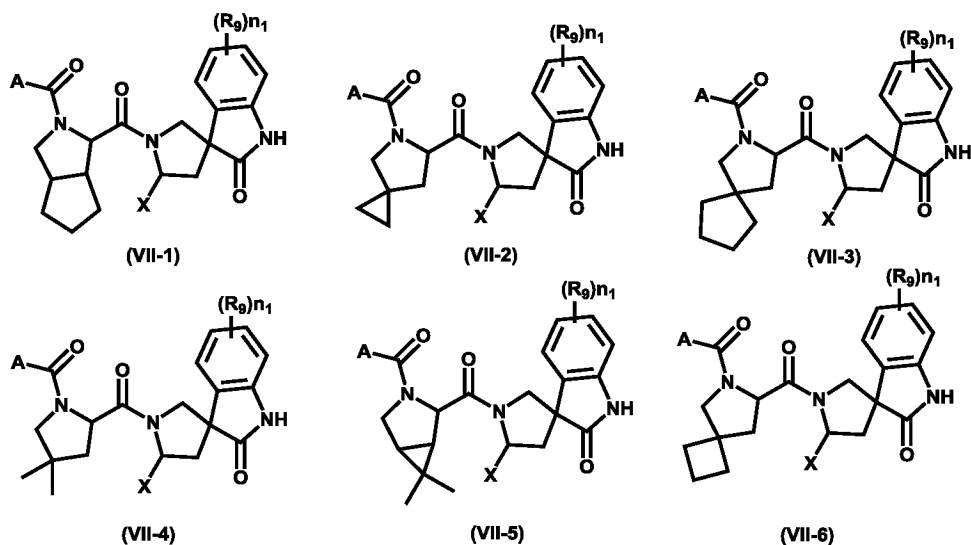
5 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VI-1) – (VI-4):



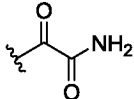
где A, X, T, U, V, R<sub>9</sub>, n<sub>1</sub>, m и m' – такие как определены ранее.

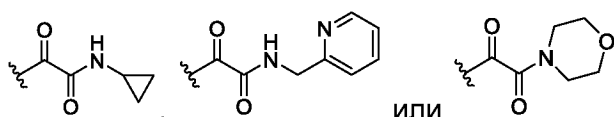
10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представлено одной из формул (VI-1) – (VI-4), где n<sub>1</sub> равно 2, 3 или 4, две соседние группы R<sub>9</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют возможно замещенный арил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

15 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VII-1) – (VII-6):

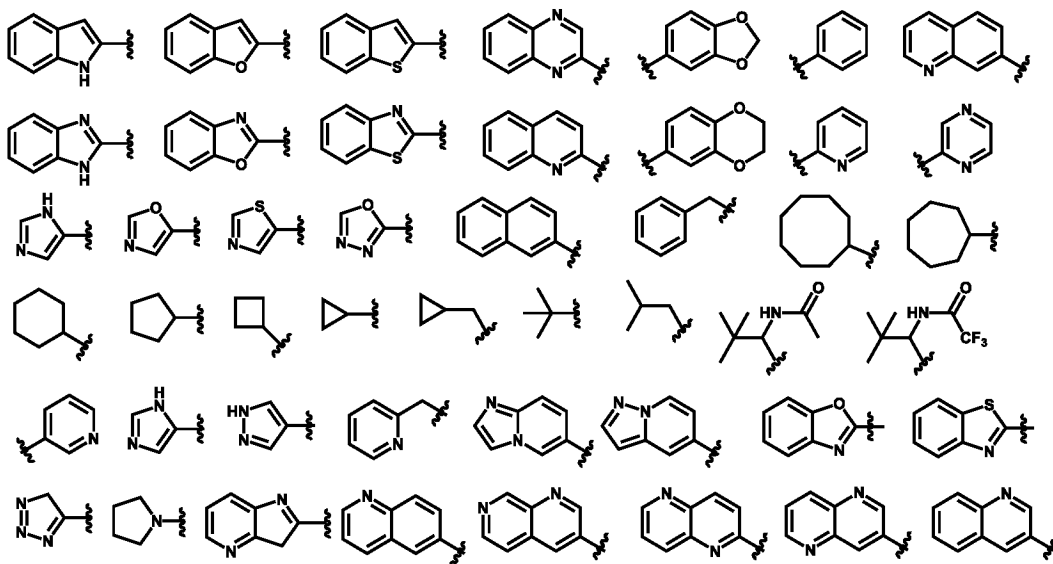


где  $R_9$ ,  $n_1$ , A и X – такие как определены ранее. Предпочтительно, X

представляет собой  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$ , ,

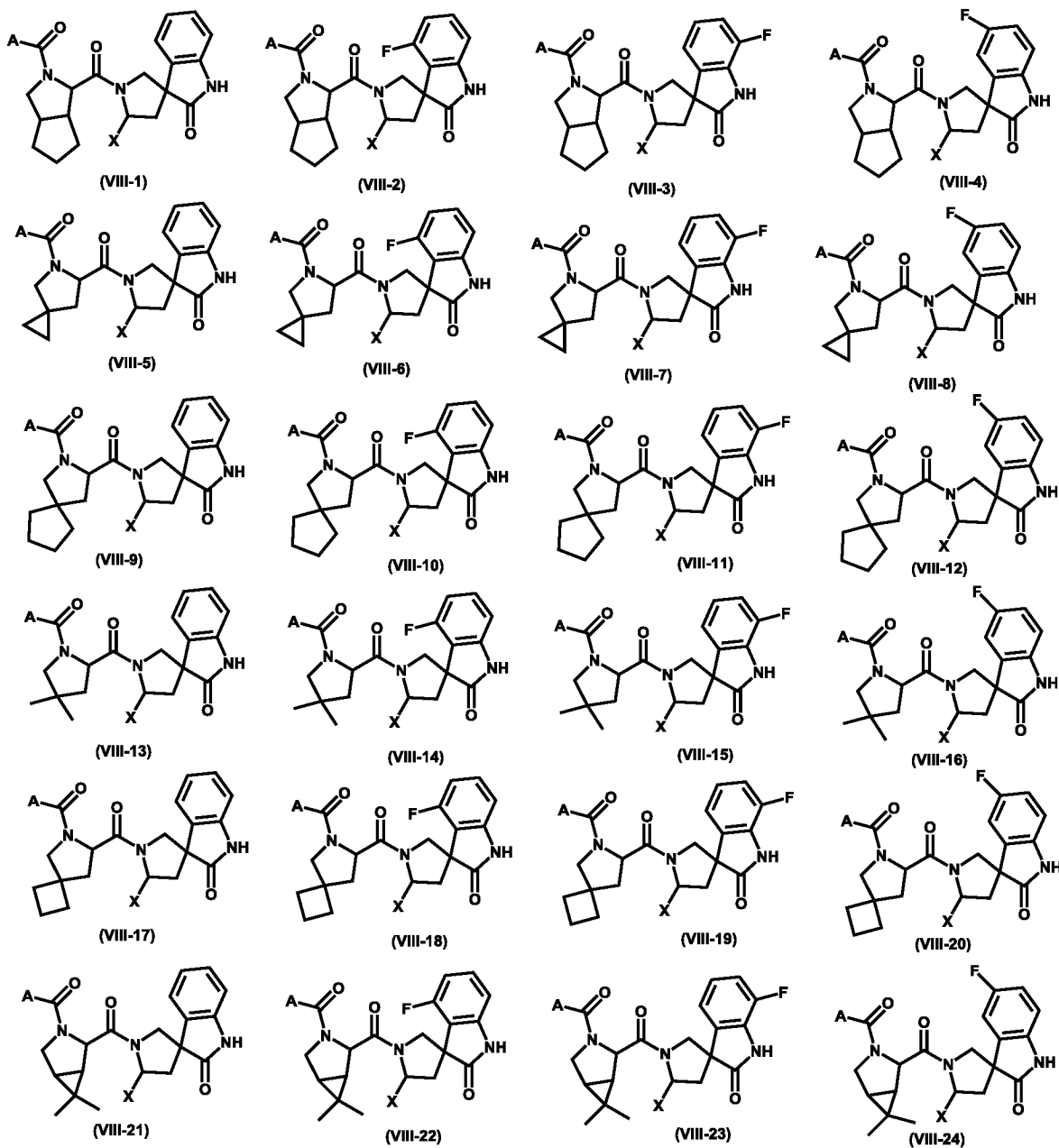


5 а A выбран из следующих групп, при этом A возможно является замещенным:



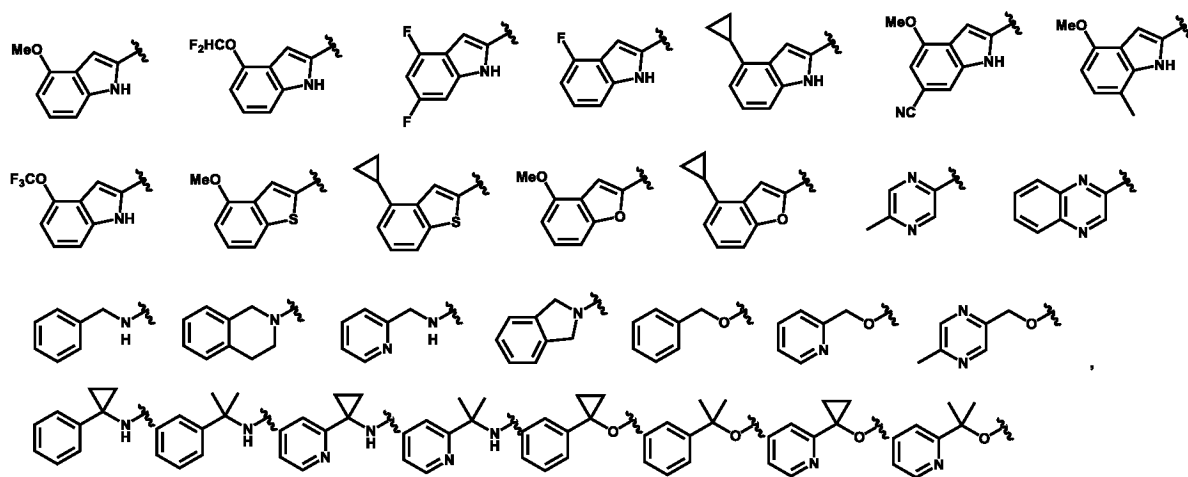
Предпочтительно, заместители в A независимо выбраны из галогена, CN,  $\text{NH}_2$ , возможно замещенного  $-\text{C}_1-\text{C}_3$  алкокси, возможно замещенного  $-\text{C}_1-\text{C}_3$  алкила, возможно замещенного  $-\text{C}_3-\text{C}_6$  циклоалкила, возможно замещенного арила и  
10 возможно замещенного гетероарила. Предпочтительно, количество заместителей составляет от 0 до 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VIII-1) – (VIII-24):

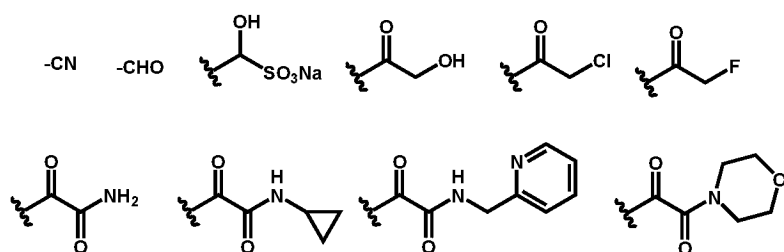


5

где А выбран из следующих фрагментов:

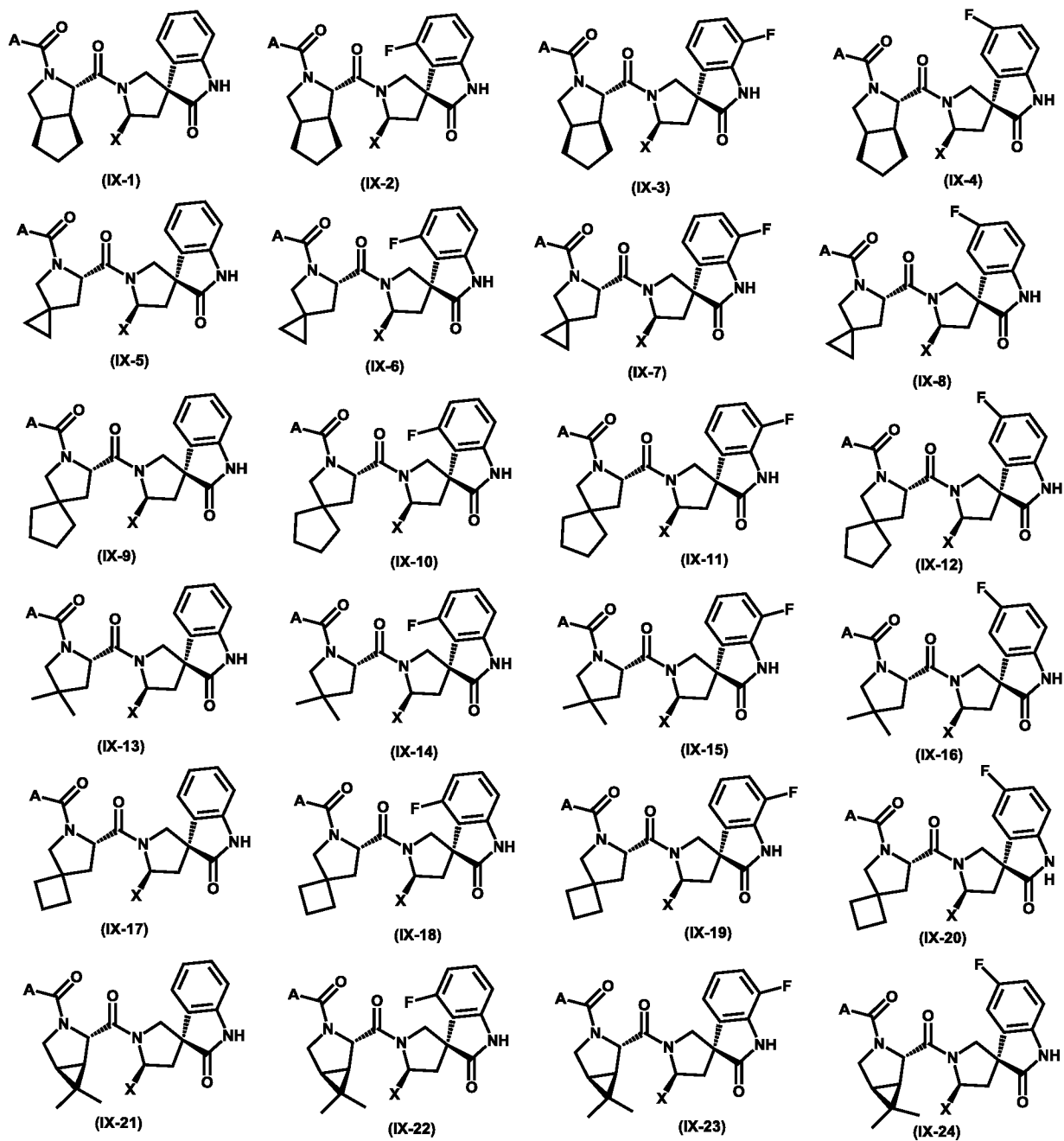


а X выбран из следующих фрагментов:

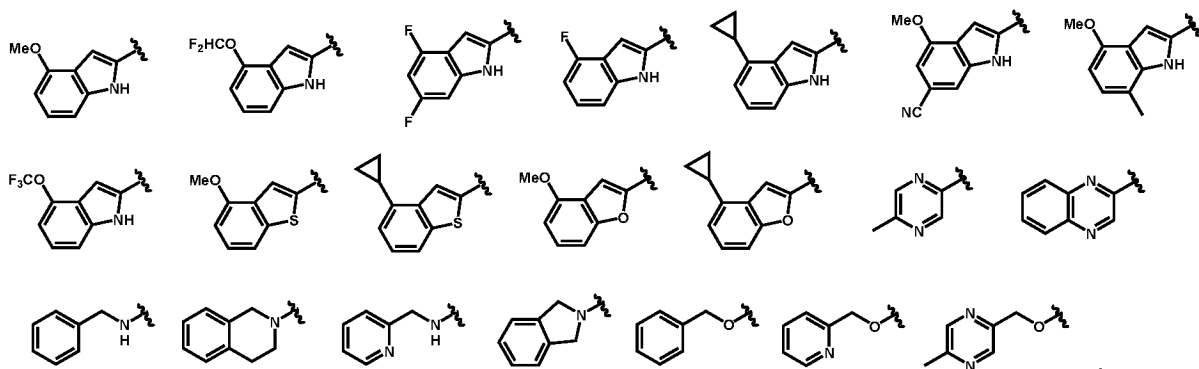


- 5 Примеры соединений по изобретению включают, не ограничиваясь перечнем, следующие формулы (IX-1) – (IX-24):

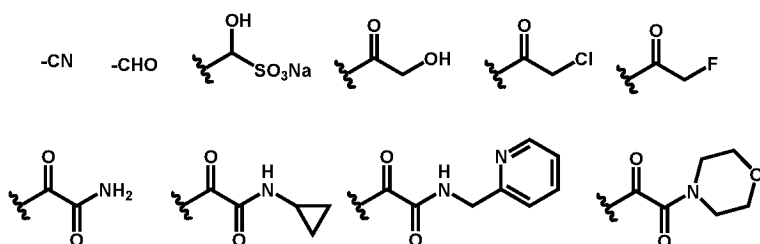




где А выбран из следующих фрагментов:



а X выбран из следующих фрагментов:



5

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Ниже приведены определения различных терминов, используемых при описании настоящего изобретения. Данные определения применимы к терминам в том виде, в котором они использованы в настоящем описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в частных случаях, при использовании как в  
10 отдельности, так и в составе более крупной группы.

Термин “арил” в контексте настоящего документа относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая, но не ограничиваясь перечнем, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и инденил. Полициклический арил  
15 представляет собой полициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы могут содержать конденсированные кольца, кольца, соединенные ковалентными связями, или их комбинацию.

Термин “гетероарил” в контексте настоящего документа относится к моно- или полициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более  
20 кольцевых атомов, выбранных из S, O и N; при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода, где любой N или S, находящийся в кольце, может быть возможно окисленным. Гетероарил включает, не ограничиваясь перечнем, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пирролил, пиазолил, имидазолил, тиазолил,

оксазол, изооксазол, триадиазол, оксадиазол, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазол, бензоксазол, хиноксалинил. Полициклический гетероарил может содержать конденсированные кольца, кольца, соединенные ковалентными связями, или их комбинацию.

5 В соответствии с настоящим изобретением, ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "бициклический арил" или "бициклический гетероарил" относится к кольцевой системе, состоящей из двух колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим; причем эти два кольца могут быть конденсированными  
10 или соединенными ковалентной связью.

Термин "алкил" в контексте настоящего документа относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкил" относятся к алкильным группам, содержащим от одного до четырех, от одного до шести,  
15 от одного до восьми, от одного до двенадцати, от двух до четырех и от трех до шести атомов углерода, соответственно. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкильных радикалов включают, не ограничиваясь перечнем, метильный, этильный, пропильный, изопропильный, н-бутильный, трет-бутильный, неопентильный, н-гексильный, гептильный и октильный радикалы.

20 Термин "алкенил" в контексте настоящего документа относится к углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованную посредством удаления одного атома водорода. "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> алкенил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкенил" относятся к алкенильным  
25 группам, содержащим от двух до восьми, от двух до двенадцати, от двух до четырех, от трех до четырех или от трех до шести атомов углерода, соответственно. Алкенильные группы включают, не ограничиваясь перечнем, этенил, пропенил, бутенил, 2-метил-2-бутен-2-ил, гептенил, октенил и т.п.

Термин "алкинил" в контексте настоящего документа относится к  
30 углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, образованную посредством удаления одного атома водорода. "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинил", "C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкинил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> алкинил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкинил" относятся к алкинильным группам, содержащим от двух до восьми, от двух до двенадцати, от двух до четырех, от трех до четырех

или от трех до шести атомов углерода, соответственно. Примеры алкильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, например, этинил, 2-пропилил, 2-бутирил, гептирил, октирил и т.п.

5 Термин “циклоалкил” в контексте настоящего документа относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному карбоциклическому кольцу либо би- или трициклической группе конденсированной, мостиковой или спиро-системы, при этом атомы углерода могут быть возможно оксозамещенными или возможно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью. Предпочтительные циклоалкильные группы включают C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил. Примеры C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкила включают, не ограничиваясь перечнем, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил, циклооктил, 4-метилен-циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[2.5]октил, 3-метиленбицикло[3.2.1]октил, спиро[4.4]нонанил и т.п.

15 Термин “циклоалкенил” в контексте настоящего документа относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу либо би- или трициклической группе конденсированной, мостиковой или спиро-системы, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, при этом атомы углерода могут быть возможно оксозамещенными или возможно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкенильные, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкенильные или C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкенильные группы. Примеры C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкенила включают, не ограничиваясь перечнем, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[3.1.0]гекс-2-енил, спиро[2.5]окт-4-енил, спиро[4.4]нон-2-енил, бицикло[4.2.1]нон-3-ен-12-ил и т.п.

30 Термин “арилалкил” означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к арильной группе, например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фенил. Термин “замещенный арилалкил” означает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. Аналогично, термин “гетероарилалкил” означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной группе. Термин “замещенный гетероарилалкил” означает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной. В контексте настоящего документа арилалкил

предпочтительно представляет собой арил–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, а гетероарилалкил представляет собой гетероарил–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил.

В контексте настоящего документа термин “алкокси”, используемый самостоятельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода, соединенную с остальной частью молекулы через посредство атома кислорода, такую как, например, метокси, этокси, 2-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительными алкоксильными группами являются (C<sub>2</sub>–C<sub>3</sub>) алкокси.

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, гетероциклический и циклоалкенильный фрагмент, описанный в контексте настоящего документа, также может представлять собой алифатическую группу или алициклическую группу.

“Алифатическая” группа представляет собой неароматический фрагмент, включающий любую комбинацию атомов углерода, атомов водорода, атомов галогенов, атомов кислорода, азота или других атомов, и возможно содержит один или более элементов ненасыщенности, например, одну или более двойных и/или тройных связей. Примерами алифатических групп являются такие функциональные группы, как алкил, алкенил, алкинил, O, OH, NH, NH<sub>2</sub>, C(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH или C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и т.п., группы, содержащие одну или более функциональных групп, неароматические углеводороды (возможно замещенные) и группы, в которых один или более атомов углерода неароматического углеводорода (возможно замещенного) заменены функциональной группой. Атомы углерода алифатической группы могут быть возможно оксозамещенными. Алифатическая группа может быть линейной, разветвленной, циклической или представлять собой их комбинацию и предпочтительно содержит приблизительно от 1 до 24 атомов углерода, как правило, приблизительно от 1 до 12 атомов углерода. В дополнение к алифатическим углеводородным группам, используемым в контексте настоящего документа, алифатические группы явным образом включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, например, такие как полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Алифатические группы могут быть возможно замещенными.

Термины “гетероциклический” или “гетероциклоалкил” могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к неароматическому кольцу либо би- или трициклической группе конденсированной, мостиковой или спиро-системы, где (i) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, (ii) каждая кольцевая система может быть насыщенной или ненасыщенной, (iii) гетероатомы азота и серы могут быть возможно окисленными, (iv) гетероатом азота может быть возможно кватернизованным, (v) любое из указанных выше колец может быть сконденсировано с ароматическим кольцом, а (vi) остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода, которые могут быть возможно оксозамещенными или возможно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазанил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонанил, 7-оксооксепан-4-ил и тетрагидрофурил. Такие гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены. Гетероарильные или гетероциклические группы могут быть присоединены к атомам С или N (где это возможно).

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, алициклический, циклоалкильный, циклоалкенильный, арильный, гетероарильный, гетероциклический, алифатический фрагмент или тому подобное, описанный в контексте настоящего документа, также может быть двухвалентной или многовалентной группой при его использовании в качестве связующего звена для соединения двух или более групп или заместителей, которые могут находиться при одном атоме или при разных атомах. Специалист в данной области сможет легко определить валентность любой такой группы в зависимости от каждой отдельной ситуации.

Термин “замещенный” относится к замещению посредством независимой замены одного, двух, трех или более атомов водорода заместителями, включая, но не ограничиваясь перечнем, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил; C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкинил, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, защищенную гидроксильную группу, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, защищенную аминогруппу, оксо, тиоксо, -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-

гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -CONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -OCO<sub>2</sub>-арил, -OCO<sub>2</sub>-гетероарил, -OCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинил, CO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -CO<sub>2</sub>-арил, CO<sub>2</sub>-гетероарил, CO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -OCONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)H, -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-арил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH-арил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероарил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероциклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-арил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-

алкил, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. Согласно некоторым вариантам осуществления, заместители независимо выбраны из галогена, предпочтительно, Cl и F; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, предпочтительно, метила и этила; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, такого как фторметил, дифторметил и трифторметил; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила; галоген-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, такого как метокси и этокси; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, такого как фторметокси, дифторметокси и трифторметокси; ацетила; -CN; -OH; NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламино; ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)амино; и NO<sub>2</sub>. Следует понимать, что арилы, гетероарилы, алкилы и т.п. могут быть дополнительно замещенными. В некоторых случаях каждый заместитель в замещенном фрагменте дополнительно возможно замещен одной или более группами, при этом каждая группа независимо выбрана из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN и -NH<sub>2</sub>. Предпочтительно, замещенная алкильная группа замещена одним или более атомами галогенов, более предпочтительно, одним или более атомами фтора или хлора.

Термин “гало” или “галоген” по отдельности или как часть другого заместителя в контексте настоящего документа относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термин “возможно замещенные” в контексте настоящего документа означает, что указанная группа может быть замещенной или незамещенной. Согласно одному из вариантов осуществления, указанная группа возможно замещена нулем заместителей, т.е. указанная группа является незамещенной. Согласно другому варианту осуществления, указанная группа возможно замещена одной или более дополнительными группами, в каждом случае отдельно и независимо выбранными из групп, описанных в контексте настоящего документа.

Термин “водород” включает водород и дейтерий. Кроме того, упоминание атома включает другие изотопы данного атома при условии, что получаемое соединение является фармацевтически приемлемым.

Термин “гидроксиактивирующая группа” в контексте настоящего документа относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, активирует гидроксильную группу таким образом, что она отделяется во время процессов синтеза, таких как реакция замещения или элиминирования. Примеры гидроксиактивирующей группы включают, не ограничиваясь перечнем, мезилат, тозилат, трифлат, п-нитробензоат, фосфонат и т.п.



Термин “активированный гидроксил” в контексте настоящего документа относится к гидроксильной группе, активированной с помощью гидроксиактивирующей группы, как определена выше, включая, например, мезилат, тозилат, трифлат, п-нитробензоат, фосфонат.

5 Термин “защитная группа для гидроксильной группы” в контексте настоящего документа относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, защищает гидроксильную группу от нежелательных реакций в ходе синтеза. После проведения процедуры (процедур) синтеза защитная группа для гидроксильной группы, как описана в контексте настоящего документа,  
10 может быть селективно удалена. Защитные группы для гидроксильной группы, известные в данной области техники, в общих чертах раскрыты в работе T.H. Greene и P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Защитные группы в органическом синтезе), 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры защитных групп для гидроксильной группы включают бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил,  
15 дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, аллил, бензил, трифенилметил (тритил), метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил,  
20 2-(триметилсилил)этоксиметил, метансульфонил, триметилсилил, триизопропилсилил и т.п.

Термин “защищенная гидроксильная группа” в контексте настоящего документа относится к гидроксильной группе, защищенной защитной группой для гидроксильной группы, как определена выше, включая, например, бензоил, ацетил,  
25 триметилсилил, триэтилсилил, метоксиметил.

Термин “гидроксильная пролекарственная группа” в контексте настоящего документа относится к вспомогательной группе, которая, как известно в данной области техники, временно изменяет физико-химические и, следовательно, биологические свойства исходного лекарственного средства, закрывая или  
30 маскируя гидроксильную группу. После проведения процедуры (процедур) синтеза гидроксильная пролекарственная группа, как описана в контексте настоящего документа, должна быть способна превращаться обратно в гидроксильную группу *in vivo*. Гидроксильные пролекарственные группы, известные в данной области техники, в общих чертах раскрыты в работе Kenneth B. Sloan, *Prodrugs, Topical and*  
35 *Ocular Drug Delivery* (Пролекарства, местная и внутриглазная доставка

лекарственных средств) (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992).

5 Термин “защитная группа для аминогруппы” в контексте настоящего документа относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, защищает аминогруппу от нежелательных реакций в ходе синтеза. После проведения процедуры (процедур) синтеза защитная группа для аминогруппы, как описана в контексте настоящего документа, может быть селективно удалена. Защитные группы для аминогруппы, известные в данной области техники, в общих чертах раскрыты в работе T.H. Greene и P.G.M. Wuts, 10 Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры защитных групп для аминогруппы включают, не ограничиваясь перечнем, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил 12-флуоренилметоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

15 Термин “защищенная аминогруппа” в контексте настоящего документа относится к аминогруппе, защищенной защитной группой для аминогруппы, как определена выше.

20 Термин “уходящая группа” означает функциональную группу или атом, которые могут быть заменены другой функциональной группой или атомом в реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. Например, типичные уходящие группы включают хлор, бром и йод; сульфоновые сложноэфирные группы, такие как мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и т.п.; и ацилоксигруппы, такие как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

25 Термин “апротонный растворитель” в контексте настоящего документа относится к растворителю, являющемуся достаточно инертным в отношении протонной активности, т.е. не выступающему в качестве донора протонов. Примеры включают, не ограничиваясь перечнем, углеводороды, например, такие как гексан и толуол, галогенированные углеводороды, например, такие как метиленхлорид, этиленхлорид, хлороформ и т.п., гетероциклические соединения, например, такие как тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон, и простые эфиры, такие как 30 диэтиловый эфир, бис-метоксиметилловый эфир. Такие соединения хорошо известны специалистам в данной области техники, для которых будет очевидно, что определенные растворители или их смеси могут быть предпочтительными для конкретных соединений и условий реакции в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и 35 предпочтительные диапазоны температур. Дополнительные обсуждения

апротонных растворителей можно найти в учебных пособиях по органической химии или специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification* (Физические свойства и методы очистки органических растворителей), 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, в серии  
5 *Techniques of Chemistry*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Термин “протонный растворитель” в контексте настоящего документа относится к растворителям, способным образовывать протоны, таким как спирт, например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол и т.п. Такие растворители хорошо известны специалистам в данной области техники, для  
10 которых будет очевидно, что определенные растворители или их смеси могут быть предпочтительными для конкретных соединений и условий реакции в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные диапазоны температур. Дополнительные обсуждения протонных растворителей можно найти в учебных  
15 пособиях по органической химии или в специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, в серии *Techniques of Chemistry*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные настоящим  
20 изобретением, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных соединений. Термин “стабильный” в контексте настоящего документа относится к соединениям, обладающим стабильностью, достаточной для их производства, и сохраняющим свою целостность в течение периода времени, достаточного для применения по назначениям, подробно описанным в контексте  
25 настоящего документа (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Синтезированные соединения могут быть выделены из реакционной смеси и дополнительно очищены с помощью такого способа, как колоночная  
30 хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография или перекристаллизация. Дополнительные способы синтеза соединений Формулы, описанной в контексте настоящего документа, будут очевидными для специалистов средней квалификации в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или порядке с получением требуемых соединений. Преобразования синтетической химии и  
35 методология защитных групп (введение и снятие защиты), подходящие для синтеза

соединений, описанных в контексте настоящего документа, известны в данной области техники и включают, например, те, что раскрыты в работах R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (Комплексные органические преобразования), 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе), 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (Реагенты для органического синтеза), John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Энциклопедия реагентов для органического синтеза), John Wiley and Sons (1995), и их последующих изданиях.

Термин "субъект" в контексте настоящего документа относится к животному. Предпочтительно, животное является млекопитающим. Более предпочтительно, млекопитающее является человеком. Субъект также относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам, рыбам, птицам и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут быть модифицированы путем добавления соответствующих функциональных групп для усиления отдельных биологических свойств. Такие модификации известны в данной области техники и могут включать модификации, которые улучшают биологическое проникновение в данную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), увеличивают пероральную доступность, повышают растворимость, делая возможным введение путем инъекции, изменяют метаболизм и скорость экскреции.

Соединения, описанные в контексте настоящего документа, содержат один или более асимметрических центров, что обуславливает наличие у них энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые с точки зрения абсолютной стереохимии могут быть определены как (R)- или (S)-, либо как (D)- или (L)- в случае аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры могут быть получены из их соответствующих оптически активных предшественников с помощью описанных выше способов или же могут быть получены путем разделения рацемических смесей. Разделение может быть выполнено в присутствии разделяющего агента, хроматографическим способом, с помощью многократной кристаллизации или с использованием какой-либо комбинации таких способов, известных специалистам в данной области

техники. Дополнительные подробности, касающиеся способов разделения, можно найти в работе Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Энантиомеры, рацематы и их разделение) (John Wiley & Sons, 1981). В случае, когда соединения, описанные в контексте настоящего документа, содержат

5 олефиновые двойные связи, другую ненасыщенность или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают оба E- и Z-геометрических изомера или оба цис- и транс-изомера. Аналогичным образом подразумевается, что также включены все таутомерные формы. Таутомеры могут быть циклическими или ациклическими.

10 Конфигурация любой углерод-углеродной двойной связи, фигурирующая в контексте настоящего документа, выбрана исключительно для удобства и не предназначена для обозначения конкретной конфигурации, кроме случаев, когда это указано в тексте; поэтому углерод-углеродная двойная связь или двойная связь углерод-гетероатом, условно обозначенная в контексте настоящего документа как

15 транс-, может быть цис-конфигурацией, транс-конфигурацией либо смесью двух конфигураций в любом соотношении.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут также существовать в виде различных стабильных конформационных форм, которые могут быть разделимыми. Торсионная асимметрия, возникающая из-за

20 ограниченного вращения вокруг асимметрической одинарной связи, например, вследствие стерического затруднения или напряжения кольца, может позволить разделить разные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер данных соединений и их смеси.

В контексте настоящего документа термин “фармацевтически приемлемая

25 соль” относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют разумному соотношению пользы и рисков. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например,

30 фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в работе S. M. Berge, *et al.* *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 2-19 (1977). Соли могут быть получены *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений по изобретению или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей

35 включают, не ограничиваясь перечнем, нетоксичные соли присоединения кислоты,

представляющие собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные другими способами, используемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, не ограничиваясь перечнем, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гепаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п. Типичные примеры солей щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные соли катионов аммония, четвертичного аммония и аминов, образованные с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, гидролизующимся *in vivo*, и включает те из них, которые легко распадаются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, группы, полученные из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности, алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкендионовых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент молекулы предпочтительно содержит не более 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают, не ограничиваясь перечнем, формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению,

объединенное с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" означает нетоксичный, инертный  
5 твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, материал для инкапсулирования или вспомогательное вещество любого типа. Примерами веществ, выполняющих функцию фармацевтически приемлемых носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие  
10 как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные  
15 эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы; при этом и другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители,  
20 высвобождающие агенты, агенты для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, консерванты и антиокислители тоже могут присутствовать в композиции по решению специалиста, готовящего композицию.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, в виде спрея для ингаляций, местно, ректально, через  
25 нос, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительным является пероральное введение или введение путем инъекции. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или основы. В некоторых случаях величина pH  
30 композиции может быть скорректирована с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности приготовленного соединения или его формы доставки. Термин «парентеральный» в контексте настоящего документа включает способы подкожных, внутрисуставных, внутривенных, внутримышечных, внутрисуставных, внутриартериальных, интрасиновиальных,

внутригрудинных, интратекальных, внутриочаговых и внутричерепных инъекций или инфузий.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут также включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматические агенты.

Инъекционные формы, например, стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном, приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, такой как раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера, приготовленный в соответствии с Фармакопеей США (англ. U.S.P., United States Pharmacopoeia), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные, нелетучие масла. Для данной цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые перед



применением могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

Для того, чтобы продлить действие лекарственного средства, часто желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто посредством использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства в таком случае будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристалла. В качестве альтернативы, замедленная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается за счет растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе. Инъекционные депо-формы получают путем приготовления микрокапсулированных матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать в зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера, а также от природы конкретного используемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-композиции также получают посредством включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при комнатной температуре, но становятся жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости, высвобождая активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, и/или: а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например,

карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) агентами для улучшения распадаемости, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) увлажняющими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, а также их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и туго наполненных желатиновых капсулах с такими вспомогательными веществами, как лактоза или молочный сахар, высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области разработки фармацевтических препаратов. Они могут возможно содержать опалесцирующие агенты, а также могут представлять собой композицию, в которой активный ингредиент (ингредиенты) высвобождается исключительно или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта возможно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологическая композиция, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также входят в объем настоящего изобретения.

Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения по настоящему изобретению могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные

целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи помимо соединений по настоящему изобретению могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси  
5 этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные распыляющие вещества, такие как хлорфторуглеводороды.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм.  
10 Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также могут быть использованы усилители абсорбции. Скорость можно контролировать либо с помощью мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо путем диспергирования соединения в полимерной  
15 матрице или геле.

Для доставки в легкие терапевтическую композицию по изобретению готовят и вводят пациенту в твердой или жидкой дисперсной форме путем прямого введения, например, ингаляции, в дыхательную систему. Твердые или жидкие дисперсные формы активного соединения, полученные для практического  
20 осуществления настоящего изобретения, включают частицы пригодного для вдыхания размера: то есть частицы размера, достаточно малого, чтобы проходить через рот и гортань при вдыхании и попадать в бронхи и альвеолы легких. Доставка аэрозольных терапевтических средств, в частности, антибиотиков в форме аэрозоля, известна в данной области техники (см., например, патентный документ  
25 США No. 5767068, авторы Van Devanter *et al.*, патентный документ США No. 5508269, авторы Smith *et al.*, и патентный документ WO 98/43650, автор Montgomery, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки).

### ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

Согласно некоторым вариантам осуществления, в настоящем изобретении  
30 предложен способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Вирусная инфекция предпочтительно представляет собой коронавирусную инфекцию. Согласно некоторым вариантам осуществления,

коронавирус представляет собой SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 или MERS-CoV. Предпочтительно коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

Количество или доза соединений по настоящему изобретению, ингибирующие вирус, могут варьироваться приблизительно от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг, в качестве альтернативы, приблизительно от 1 до 50 мг/кг. Ингибирующие количества или дозы будут также варьироваться в зависимости от способа введения и возможности совместного применения с другими агентами.

В соответствии со способами лечения по настоящему изобретению, вирусные инфекции лечат или предупреждают у пациента, такого как человек или другое животное, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению в таких количествах и в течение такого периода времени, как это необходимо для достижения требуемого результата.

Под "терапевтически эффективным количеством" соединения по изобретению подразумевается количество соединения, оказывающее терапевтическое действие на субъекта, подвергаемого лечению, при разумном соотношении пользы и рисков, применимом к любому медицинскому лечению. Терапевтическое действие может быть объективным (т.е. измеримым при помощи какого-либо теста или маркера) либо субъективным (т.е. субъект указывает на эффект или ощущает его). Эффективное количество соединения, описанного выше, может варьироваться приблизительно от 0,1 мг/кг до 500 мг/кг, предпочтительно, приблизительно от 1 до 50 мг/кг. Эффективные дозы будут также варьироваться в зависимости от способа введения и возможности совместного применения с другими агентами. Однако следует понимать, что общее суточное потребление соединений и композиций по настоящему изобретению будет определено лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Общая суточная доза соединений по настоящему изобретению, вводимых человеку или другому животному однократно или разделенными дозами, может

составлять, например, от 0,01 до 50 мг/кг массы тела или, чаще, от 0,1 до 25 мг/кг массы тела. Композиции в виде однократной дозы могут содержать такие количества или их кратные доли, которые составляют суточную дозу. В общем случае схемы лечения в соответствии с настоящим изобретением включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, приблизительно от 10 мг до 1000 мг соединения (соединений) по настоящему изобретению в сутки однократно или в виде многократных доз.

Соединения по настоящему изобретению, описанные в контексте настоящего документа, могут быть введены, например, посредством инъекции, внутривенно, внутриаартериально, субдермально, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно; либо перорально, трансбуккально, через нос, трансмукозально, местно, в виде офтальмологического препарата или путем ингаляции, в дозировках, варьирующихся приблизительно от 0,1 до 500 мг/кг массы тела, в качестве альтернативы, в дозировках в диапазоне от 1 мг до 1000 мг/дозу, каждые 4–120 часов или в соответствии с требованиями для конкретного лекарственного средства. Способы в контексте настоящего документа подразумевают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению следует вводить приблизительно от 1 до 6 раз в сутки или, в качестве альтернативы, в виде непрерывной инфузии. Подобное введение может быть использовано в качестве продолжительной или интенсивной терапии. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с фармацевтическими вспомогательными веществами или носителями с получением единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению организма и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать приблизительно от 5% до 95% активного соединения (масс./масс.). В качестве альтернативы, такие препараты могут содержать приблизительно от 20% до 80% активного соединения.

Могут потребоваться более низкие или высокие дозы, чем те, что указаны выше. Конкретные дозировка и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность

пациента к заболеванию, состоянию или симптомам, а также мнение лечащего врача.

По улучшении состояния пациента при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по настоящему изобретению. Впоследствии дозировка или частота введения, либо и то и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчены до требуемого уровня. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов заболевания.

## 10 КОМБИНИРОВАННАЯ И ЧЕРЕДУЮЩАЯСЯ ТЕРАПИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или более противовирусными терапевтическими агентами или противовоспалительными агентами, используемыми для предупреждения или лечения вирусных заболеваний или связанных с ними патофизиологических процессов. Таким образом, соединения по настоящему изобретению и их соли, сольваты или другие их фармацевтически приемлемые производные могут применяться отдельно или в комбинации с другими противовирусными или противовоспалительными терапевтическими агентами. Соединения в контексте настоящего документа и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с одним или более другими агентами, используемыми, например, для предупреждения или лечения респираторного заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания; антигистаминными препаратами, кортикостероидами (например, с пропионатом флутиказона, фууроатом флутиказона, дипропионатом беклометазона, будесонидом, циклесонидом, будесонидфууроатом мометазона, триамцинолоном, флунизолитом), НПВС (англ. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs – нестероидные противовоспалительные средства), модуляторами лейкотриена (например, с монтелукастом, зафирлукастом, пранлукастом), ингибиторами триптазы, ингибиторами IKK2, ингибиторами p38, ингибиторами Syk, ингибиторами протеазы, такими как ингибиторы эластазы, антагонистами интегрин (например, с антагонистами бета-2 интегрин), агонистами аденозина A2a, ингибиторами высвобождения медиаторов, такими как кромогликат натрия, ингибиторами 5-липоксидазы (Zyflo), антагонистами DP1, антагонистами DP2, ингибиторами PI3K-дельта, ингибиторами ITK, ингибиторами LP (лизофосфатидной кислоты) или ингибиторами FLAP (белка, активирующего 5-липоксидазу) (например, с 3-(3-(трет-бутилтио)-1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-

5-((5-этилпиридин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-2,2-диметилпропаноатом натрия), бронходилататорами (например, с антагонистами мускарина, бета-2-агонистами), метотрексатами и аналогичными средствами; с терапией моноклональными антителами, такими как анти-IgE, анти-TNF, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1  
5 и аналогичные средства; терапией цитокиновыми рецепторами, например, этанерцептом и аналогичными средствами; антигеннеспецифической иммунотерапией (например, интерфероном или другими цитокинами/хемокинами, модуляторами хемокиновых рецепторов, такими как антагонисты CCR3, CCR4 или CXCR2, другими агонистами или антагонистами цитокинов/хемокинов, агонистами  
10 TLR и аналогичными средствами), подходящими противоифекционными средствами, включая антибиотические средства, противогрибковые средства, противогельминтные средства, противомаларийные средства, противопротозойные средства, противотуберкулезные средства и противовирусные средства, включая перечисленные на сайте <https://www.drugs.com/drug-class/anti-infectives.html>. В  
15 целом, комбинированная терапия обычно предпочтительнее чередующейся терапии, поскольку приводит к множественным одновременным воздействиям на вирус.

Когда композиции по настоящему изобретению содержат комбинацию соединения Формулы, описанной в контексте настоящего документа, и одного или  
20 более дополнительных терапевтических или профилактических агентов, соединение и дополнительный агент должны присутствовать в дозировках, составляющих приблизительно от 1 до 100% и, более предпочтительно, приблизительно от 5 до 95% от дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии. Дополнительные агенты можно вводить отдельно от соединений по настоящему  
25 изобретению, как часть схемы введения многократных доз. В качестве альтернативы, такие агенты могут быть частью единичной лекарственной формы, будучи смешаны с соединениями по настоящему изобретению в единую композицию.

“Дополнительные терапевтические или профилактические агенты” включают,  
30 не ограничиваясь перечнем, иммунотерапию (например, интерферон), терапевтические вакцины, антифибротические средства, противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды или НПВС, бронходилататоры, такие как бета-2-адренергические агонисты и ксантины (например, теофиллин), муколитические средства, антимускариновые средства, антилейкотриены, ингибиторы клеточной  
35 адгезии (например, антагонисты ICAM (англ. intercellular adhesion molecule –

молекула межклеточной адгезии), антиокислители (например, N-ацетилцистеин), агонисты цитокинов, антагонисты цитокинов, легочные сурфактанты и/или противомикробные и противовирусные средства (например, рибавирин и амантидин). Композиции в соответствии с изобретением также могут быть  
5 использованы в комбинации с генной заместительной терапией.

### СОКРАЩЕНИЯ

В описаниях схем и в примерах могут быть использованы следующие сокращения: Ac для ацетила; AcOH для уксусной кислоты; Boc<sub>2</sub>O для ди-трет-бутилдикарбоната; Boc для трет-бутоксикарбонила; Bz для бензоила; Bn для  
10 бензила; t-BuOK для трет-бутоксиды калия; «солевой раствор» для водного раствора хлорида натрия; CDI для карбонилдиимидазола; ДХМ (англ. DCM) или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для дихлорметана; CH<sub>3</sub> для метила; CH<sub>3</sub>CN для ацетонитрила; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для карбоната цезия; CuCl для хлорида меди (I); CuI для йодида меди (I); dba для дибензилиденацетона; DBU для 1,8-диазабисцикло[5,4,0]-ундек-7-ена; DEAD для  
15 диэтилазодикарбоксилата; DIAD для диизопропилазодикарбоксилата; DIPEA или (i-Pr)<sub>2</sub>EtN для N,N,-диизопропилэтиламина; DMP или периодинан Десса-Мартина для 1,1,2-трис(ацетилокси)-1,2-дигидро-1,2-бензйодокси-3-(1H)-она; DMAP для 4-диметиламинопиридина; DME для 1,2-диметоксиэтана; ДМФА (англ. DMF) для N,N-диметилформамида; ДМСО (англ. DMSO) для диметилсульфоксида; EtOAc для  
20 этилацетата; EtOH для этанола; Et<sub>2</sub>O для диэтилового эфира; HATU для гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-2-ил)-N,N,N',N',-тетраметилуруния; HCl для хлористого водорода; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для карбоната калия; n-BuLi для н-бутиллития; DDQ для 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона; LDA для диизопропиламида лития; LiTMP для 2,2,6,6-тетраметилпиперидината лития; MeOH для метанола; Mg  
25 для магния; MOM для метоксиметила; Ms для мезила или -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; NaHMDS для бис(триметилсилил)амида натрия; NaCl для хлорида натрия; NaN для гидроксида натрия; NaHCO<sub>3</sub> для бикарбоната натрия или гидрокарбоната натрия; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для карбоната натрия; NaOH для гидроксида натрия; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> для сульфата натрия; NaHSO<sub>3</sub> для бисульфита натрия или гидросульфита натрия; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> для  
30 тиосульфата натрия; NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> для гидразина; NH<sub>4</sub>Cl для хлорида аммония; Ni для никеля; OH для гидроксила; OsO<sub>4</sub> для тетроксиды осмия; OTf для трифлата; PPA для полифосфорной кислоты; PTSA для п-толуолсульфоукислоты; PPTS для п-толуолсульфоната пиридиния; TBAF для фторида тетрабутиламмония; ТЭА (англ. TEA) или Et<sub>3</sub>N для триэтиламина; TES для триэтилсилила; TESCl для  
35 триэтилсилилхлорида; TESOTf для триэтилсилилтрифторметансульфоната; TFA



для трифторуксусной кислоты; ТГФ (англ. THF) для тетрагидрофурана; TMEDA для N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина; TPP или PPh<sub>3</sub> для трифенилфосфина; Tos или Ts для тозила или -SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>; Ts<sub>2</sub>O для ангидрида толилсульфоновой кислоты или тозилангидрида; TsOH для п-толуолсульфокислоты; Pd для палладия; Ph для фенила; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> для трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0); Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> для тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0); PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> для транс-дихлор-бис(трифенилфосфин)палладия (II); Pt для платины; Rh для родия; Tк для комнатной температуры; Ru для рутения; TBS для трет-бутилдиметилсилила; TMS для триметилсилила; или TMSCl для триметилсилилхлорида.

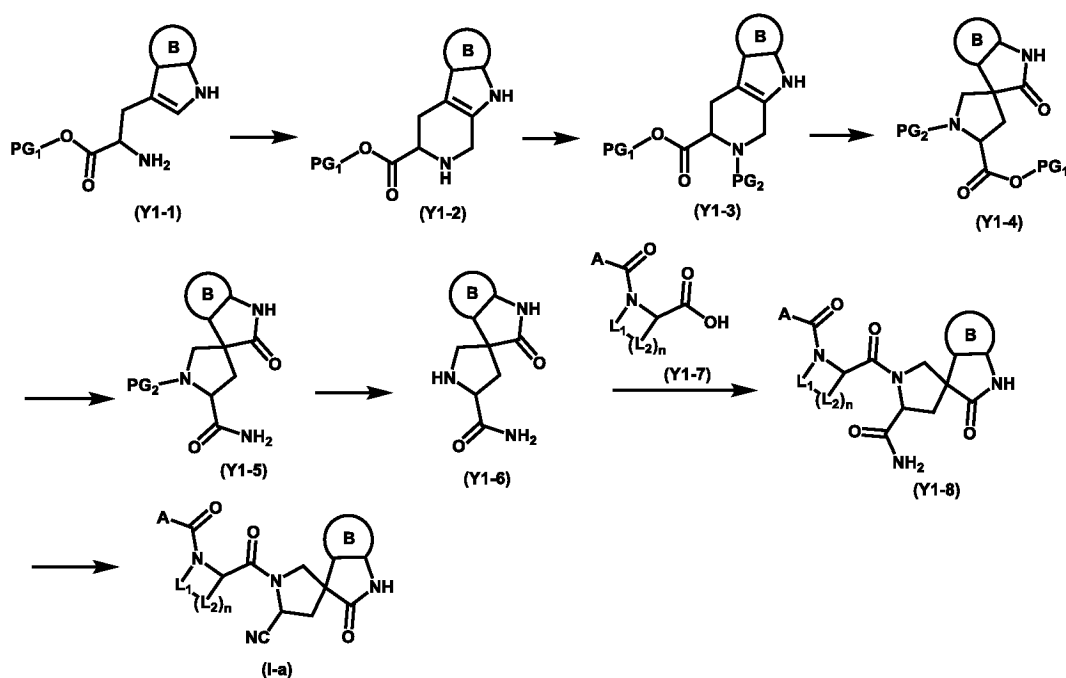
10

### СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны в сочетании со следующими схемами синтеза, иллюстрирующими способы, посредством которых могут быть получены соединения по изобретению, и предназначенными исключительно для иллюстрации без ограничения объема изобретения. Для специалистов в данной области техники будут очевидными различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления, причем такие изменения и модификации, включая без ограничения те из них, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным и/или способам по изобретению, могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

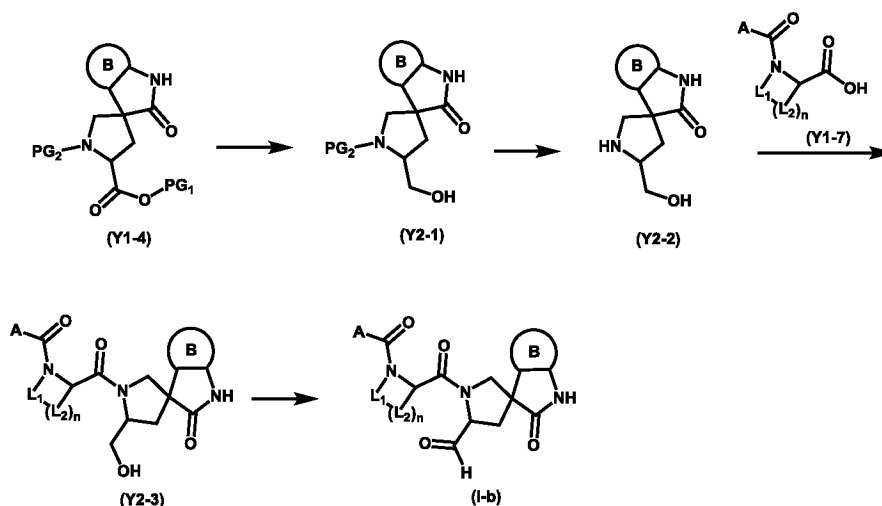
20

Схема 1



На Схеме 1 изображен общий способ получения соединения формулы (I-a), где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, n и B являются такими, как определены ранее. Обработкой амина (Y1-1), где B – такой как определен ранее, а PG<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или Bn, формальдегидом получают циклизованный амин (Y1-2), который превращают в соединение (Y1-3) с помощью соответствующей защитной группы PG<sub>2</sub> (например, Boc). Соединение (Y1-3) обрабатывают NBS (англ. N-bromosuccinimide – N-бромсукцинимид) в растворителях, содержащих AcOH, при низкой температуре и получают перегруппированное спиральное производное пролина (Y1-4). Примеры такой последовательности превращений описаны в литературе (Pellegrini C. et al. “Synthesis of the Oxindole Alkaloid (-)-Horsfiline (Синтез оксииндольного алкалоида (-)-хорсфилина)” *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, vol. 5, No. 10, pp. 1979-1992; Efremov, I. V. et al. “Discovery and Optimization of a Novel Spiropyrrolidine Inhibitor of β-Secretase (BACE1) through Fragment-Based Drug Design (Открытие и оптимизация нового спиропирролидинового ингибитора β-секретазы (BACE1) с использованием методологии разработки лекарственных средства на основе фрагментов)” *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55, 9069-9088). Сложный эфир (Y1-4) обрабатывают NH<sub>3</sub> (например, раствором аммиака в MeOH, NH<sub>3</sub>OH и т.д.) и получают амид (Y1-5), который после удаления защитной группы PG<sub>2</sub> (например, в присутствии TFA, HCl и т.п.) превращается в амин (Y1-6). Конденсация амина (Y1-6) с кислотой (Y1-7), где A, n, L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> – такие как определены ранее, в условиях амидного связывания (например, в присутствии HATU (англ. Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium – гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония), EDC (англ. N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide – N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), DCC (англ. dicyclohexylcarbodiimide – дициклогексилкарбодиимид) и т.п.) приводит к получению амида (Y1-8), который может быть превращен в нитрил (I-a) в условиях дегидратации, таких как TFAA/Et<sub>3</sub>N или Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/Cl<sub>2</sub>CHCN.

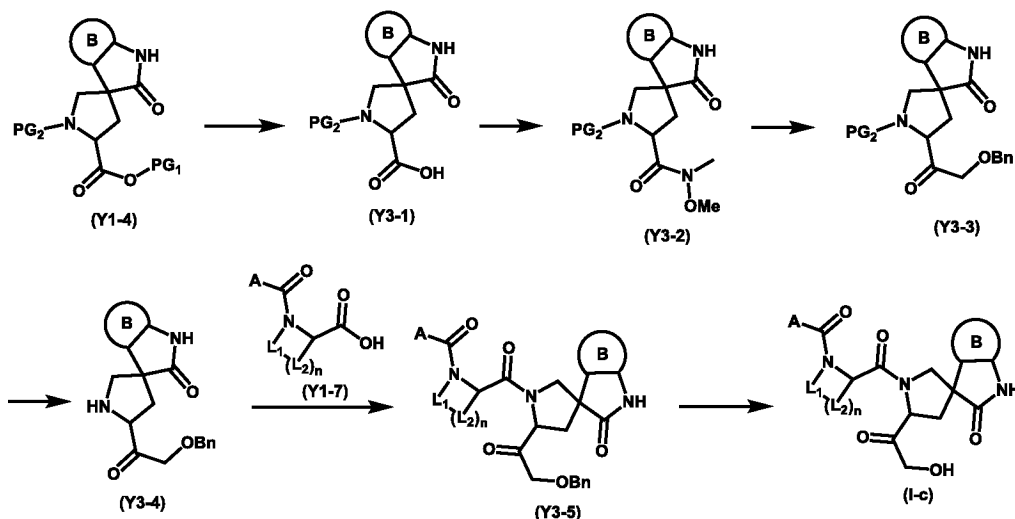
## Схема 2



На Схеме 2 показан общий способ синтеза альдегида Формулы (I-b), где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, n и B – такие как определены ранее. Сложноэфирное соединение Формулы (Y1-4), где B, PG<sub>1</sub> и PG<sub>2</sub> определены ранее, восстанавливают до спирта (Y2-1) с помощью восстанавливающих реагентов, таких как, не ограничиваясь перечнем, LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, DIBAL-H и т.д.

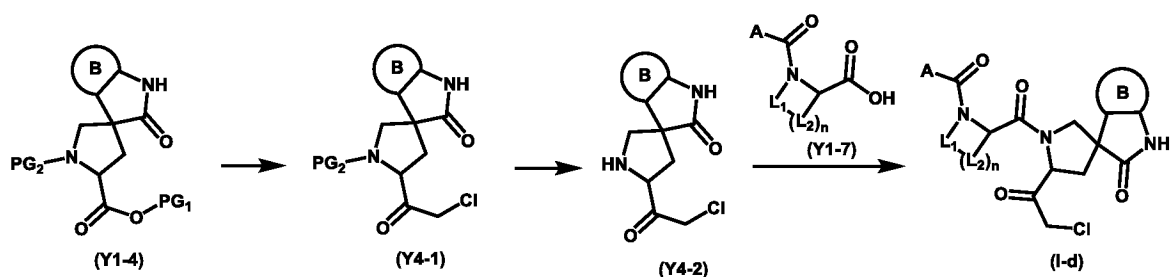
Защитная группа PG<sub>2</sub> (например, Вос) в соединении (Y2-1) может быть удалена в кислой среде, такой как TFA, HCl, муравьиная кислота, TMSOTf/лутидин (англ. TMSOTf, Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate – триметилсилилтрифторметансульфонат или триметилсилилтрифлат) и т.д., с получением соединения (Y2-2). Амидное связывание амина (Y2-2) кислотой (Y1-7), где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и n определены ранее, при использовании связывающих реагентов, таких как HATU, EDC, DCC и т.д., дает соединение (Y2-3). Окислением спирта (Y2-3) мягкими окислителями, такими как периодинан Десса-Мартина, IBX (англ. 2-Iodoxybenzoic acid – 2-йодоксибензойная кислота), SO<sub>3</sub>-пиридин и т.д., получают альдегид (I-b).

### Схема 3



На Схеме 3 показан общий способ синтеза гидроксикетона Формулы (I-c). Гидролизом сложноэфирного соединения (Y1-4), где B, PG<sub>1</sub> и PG<sub>2</sub> определены ранее, получают кислоту (Y3-1). Амид (Y3-2) может быть получен из кислоты (Y3-1) взаимодействием с N,O-диметилгидроксиламином в присутствии таких реагентов, как HATU, EDC, DCC и т.д. Обработка амида (Y3-2) при низкой температуре (например, -60°C) металлорганическим реагентом, полученным из BOM-Cl, Mg и HgCl<sub>2</sub>, приводит к образованию кетона (Y3-3). В результате удаления группы PG<sub>2</sub> (например, с помощью PTSA, если PG<sub>2</sub> представляет собой BOC) получают амин (Y3-4). Взаимодействие амина (Y3-4) с кислотой (Y1-7), где A, R<sub>1</sub> и R<sup>2</sup> определены ранее, в присутствии реагентов, связывающих амиды, таких как HATU, EDC, DCC и т.д., дает соединение (Y3-5). После удаления бензильной группы в соединении (Y3-5) в условиях гидрирования (Pd/C, H<sub>2</sub>) получают соединение Формулы (I-c).

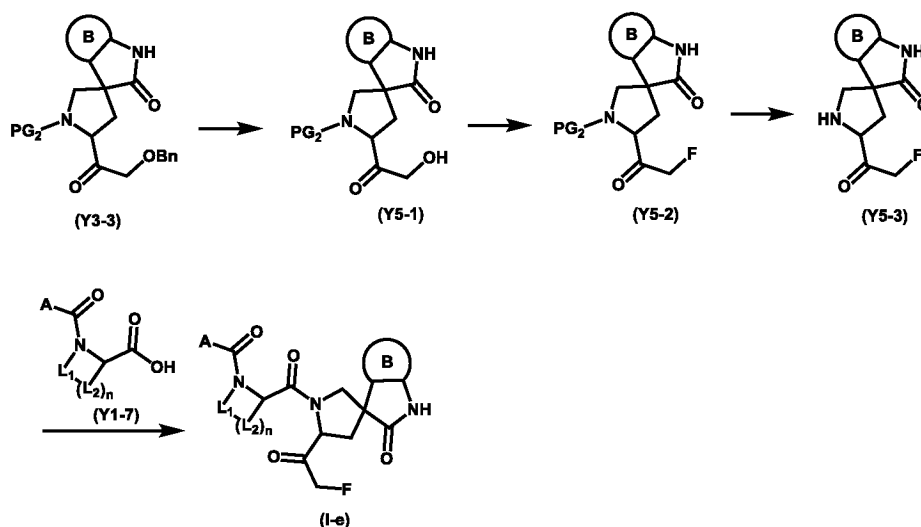
#### Схема 4



На Схеме 4 показан общий способ синтеза хлорметилкетона Формулы (I-d). Сложный эфир (Y1-4) обрабатывают металлорганическим реагентом, полученным из CH<sub>2</sub>Cl и соответствующего основания, таким как LDA, MeLi/LiBr или BuLi, и получают хлоркетон (Y4-1). В результате удаления группы PG<sub>2</sub> (например, с помощью PTSA, если PG<sub>2</sub> представляет собой BOC) получают амин (Y4-2).

Взаимодействием амина (Y4-2) с кислотой (Y1-7), где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и n определены ранее, в присутствии реагентов, связывающих амиды, таких как HATU, EDC, DCC и т.д., получают соединение (I-d).

Схема 5

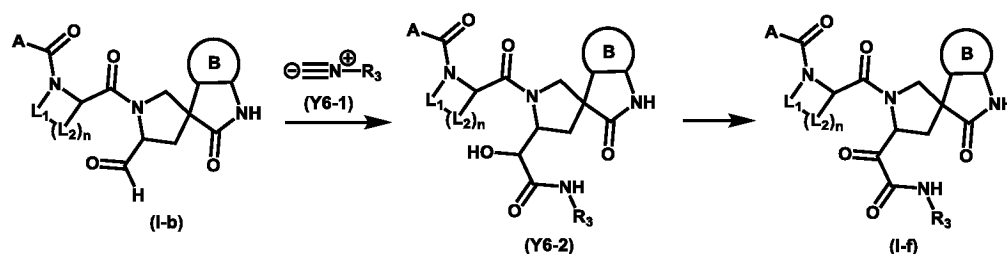


5

На Схеме 5 показан общий способ синтеза фторметилкетона Формулы (I-e). Гидрированием при катализе Pd удаляют группу Bn и получают спирт (Y5-1), который превращают в фторметилкетон (Y5-2) в условиях, таких как SF<sub>4</sub>, Tf<sub>2</sub>O/лутидин/TBAF (англ. tetrabutyl ammonium fluoride – фторид тетрабутиламмония), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>F/HF-Et<sub>3</sub>N и т.д. В результате удаления группы PG<sub>2</sub> (например, с помощью PTSA, если PG<sub>2</sub> представляет собой BOC) получают амин (Y5-3). Взаимодействием амина (Y5-3) с кислотой (Y1-7), где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и n определены ранее, в присутствии реагентов, связывающих амиды, таких как HATU, EDC, DCC и т.д., получают соединение (I-e).

15

Схема 6



На Схеме 6 показан общий способ синтеза α-кетоамида Формулы (I-f). Обработкой альдегида Формулы (I-b), где A, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, n и B определены ранее, изонитрильным соединением (Y6-1), где R<sub>3</sub> определен ранее, получают α-гидроксиламид (Y6-2). В результате окисления соединения (Y6-2)

20

соответствующими окислителями, такими как периодинан Десса-Мартина,  $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ , PCC,  $\text{SO}_3$ -пиридин/ $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$  и т.д., получают  $\alpha$ -кетоамид формулы (I-f).

#### ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны вместе со следующими примерами, предназначенными исключительно для иллюстрации и не ограничивающими объема настоящего изобретения. Исходные материалы были либо предоставлены коммерческим поставщиком, либо синтезированы способами, хорошо известными специалистам в данной области  
10 техники.

#### Общие условия

Масс-спектры регистрировали в системах ЖХ-МС (англ. LC-MS, Liquid Chromatography–Mass Spectrometry – жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) с электрораспылительной ионизацией. Применяемые системы  
15 представляли собой системы Agilent 1290 Infinity II с квадрупольным детектором Agilent 6120. Для получения спектров использовали колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 30 мм, 1,8 микрон). Спектры снимали при температуре 298K, используя в качестве подвижной фазы 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (В). Спектры снимали при следующем  
20 градиенте растворителя: 5% (В) в течение 0–1,5 мин, 5–95% (В) в течение 1,5–4,5 мин и 95% (В) в течение 4,5–6 мин. Скорость потока растворителя составляла 1,2 мл/мин. Соединения регистрировали при длинах волн 210 нм и 254 нм.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  относится к моноизотопным молекулярным массам.

Спектры ЯМР (англ. NMR, Nuclear Magnetic Resonance – ядерно-магнитный резонанс) снимали на спектрометре Bruker 400 МГц. Спектры снимали при  
25 температуре 298K и соотносили с пиком растворителя. Химические сдвиги для  $^1\text{H}$  ЯМР приведены в миллионных долях (м.д., англ. ppm).

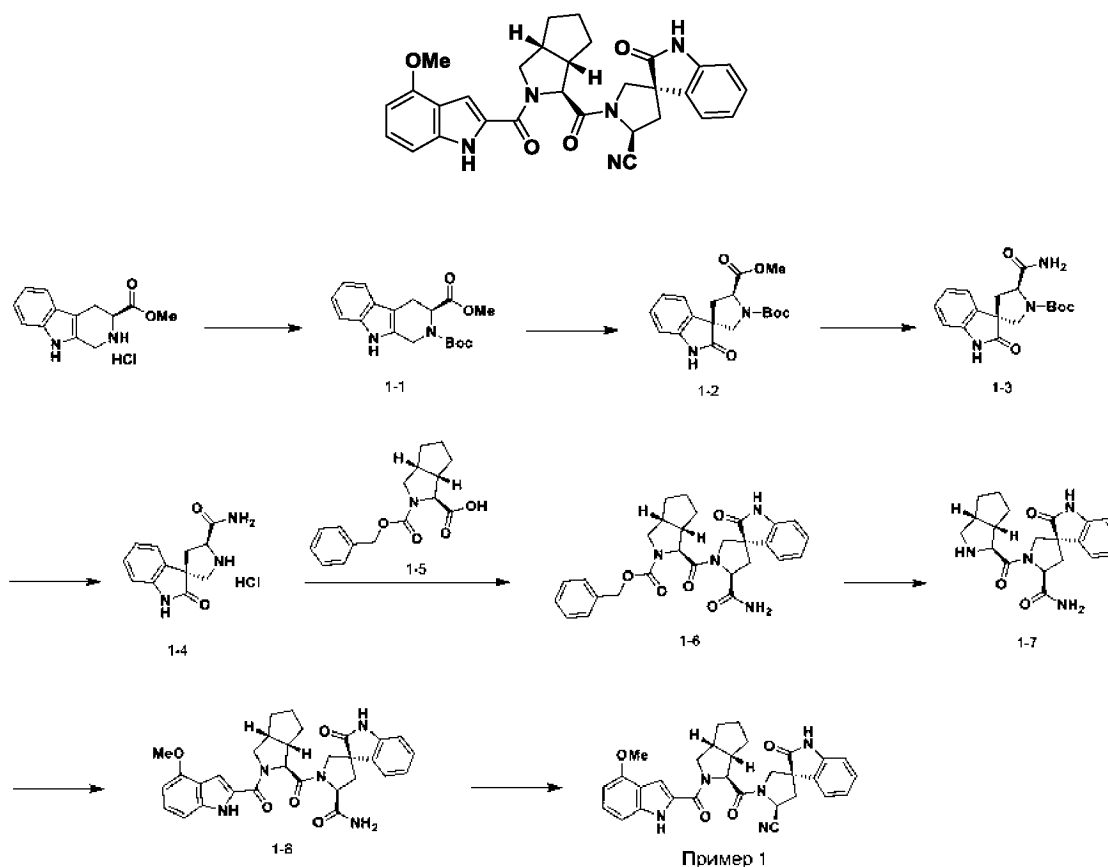
Соединения очищали при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ, англ. RP-HPLC, Reverse-Phase High-  
30 Performance Liquid Chromatography) с использованием автоматизированной системы дозирования жидкостей Gilson GX-281. Соединения очищали на колонке Phenomenex Kinetex EVO C18 (250 x 21,2 мм, 5 микрон), если не указано иное. Соединения очищали при температуре 298K, используя в качестве подвижной фазы

воду (A) и ацетонитрил (B) с градиентом элюирования 0–100% (B), если не указано иное. Скорость потока растворителя составляла 20 мл/мин, соединения детектировали при длине волны 254 нм.

В качестве альтернативы, соединения очищали при помощи нормально-фазовой жидкостной хроматографии (НФЖХ, англ. NPLC, Normal-Phase Liquid Chromatography), используя систему очистки Teledyne ISCO Combiflash. Соединения очищали на силикагелевом картридже REDISEP. Очистку соединений проводили при температуре 298K, детектировали при длине волны 254 нм.

Следующие примеры получали с использованием методик, аналогичных описанным выше.

### Пример 1



15

### Стадия 1-1

Гидрохлорид метил-(S)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (500 мг, 1,875 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Добавляли триэтиламин (523 мкл, 3,75 ммоль) и 2,0 М раствор ди-трет-бутилдикарбоната в

ДХМ (1031 мкл, 2,062 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–30% смеси  $\text{EtOAc}$ /циклогексан получали соединение (1-1) (578 мг, 1,749 ммоль, выход 93%).

#### Стадия 1-2

Соединение (1-1) растворяли в ТГФ (15 мл),  $\text{AcOH}$  (10 мл) и воде (10 мл). Раствор охлаждали до температуры  $-15^\circ\text{C}$ . Прибавляли по каплям раствор  $\text{NBS}$  (328 мг, 1,843 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь медленно нагревали до температуры  $5^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакцию гасили  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ (2 х). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси  $\text{EtOAc}$ /циклогексан получали соединение (1-2) (328 мг, 0,947 ммоль, выход 53,9%).

#### Стадия 1-3

Соединение (1-2) (328 мг, 0,947 ммоль) растворяли в  $\text{MeOH}$  (3 мл). Добавляли 7N раствор аммиака в  $\text{MeOH}$  (5 мл, 35,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Растворитель удаляли в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–10% смеси  $\text{MeOH}$ /ДХМ и на колонке  $\text{C}_{18}$  с использованием 0–50% смеси  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  получали соединение (1-3) (101 мг, 0,305 ммоль, выход 32,2%).

#### Стадия 1-4

Соединение (1-3) (100 мг, 0,302 ммоль) растворяли в ДХМ и добавляли трифторуксусную кислоту (232 мкл, 3,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли ДХМ (10 мл) и толуол (10 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  и добавляли 1M  $\text{HCl}$  (0,6 мл, 2 экв.). Удаляли растворитель. Полученное соединение (1-4) (91 мг, 0,340 ммоль, количественный выход) использовали на следующей стадии.

#### Стадия 1-5

Соединение (1-4) (100 мг, 0,37 ммоль) и соединение (1-5) (130 мг, 0,45 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл) и ДМФА (0,5 мл). Добавляли  $\text{DIPEA}$  (261 мкл, 1,49 ммоль)



и HATU (170 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1 М HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали соединение (1-6) (150 мг, выход 80%). [M-1] 501,17.

#### Стадия 1-6

Суспензию соединения (1-6) (36 мг, 0,072 ммоль) и Pd/C (7,62 мг, 7,16 мкмоль) в MeOH (1 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (1-7) использовали непосредственно на следующей стадии.

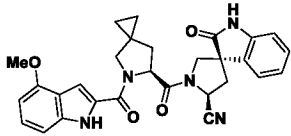
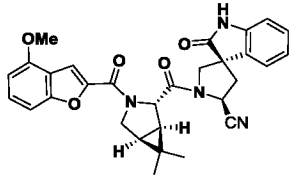
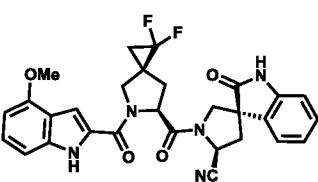
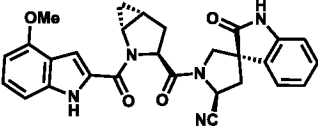
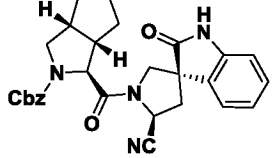
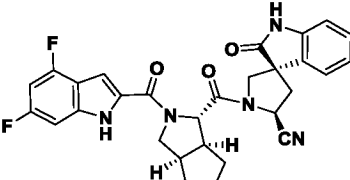
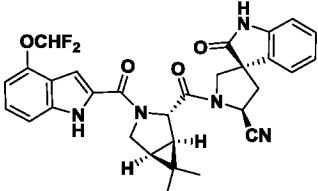
#### Стадия 1-7

В суспензию 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (17 мг, 0,090 ммоль), соединения (1-7) (27 мг, 0,072 ммоль) и HATU (0,033 г, 0,086 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и ДМФА (0,35 мл) добавляли DIPEA (0,063 мл, 0,360 ммоль). Полученную реакцию массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали соединение (1-8) (19 мг, 0,035 ммоль, выход 48,7 %). [M-1] 540,18.

#### Стадия 1-8

В суспензию соединения (1-8) (19 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) при температуре 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (48,9 мкл, 0,351 ммоль) и TFAA (24,77 мкл, 0,175 ммоль). Реакционную массу перемешивали при температуре 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 1 (12 мг, 0,023 ммоль, выход 65,3 %). [M-1] 522,16.

Следующие примеры были получены с использованием протокола, такого как описан выше.

Пример	Структура	МС/ЯМР
2		[M-H] <sup>-</sup> 508,15
3		[M-H] <sup>-</sup> 523,14
4		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,27 – 7,15 (м, 2H), 7,08 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,06 – 6,92 (м, 3H), 6,86 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,43 (д, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,11 – 4,97 (м, 2H), 4,49 (с, 1H), 4,14 (т, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2H), 4,09 – 3,97 (м, 1H), 3,93 (д, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 1H), 2,67 – 2,53 (м, 2H), 2,11 (д, <i>J</i> = 13,8 Гц, 1H), 1,47 (ддд, <i>J</i> = 25,9, 13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,21 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H).
5		[M-H] <sup>-</sup> 494,13
6		[M-H] <sup>-</sup> 483,15
7		[M+Na] <sup>+</sup> 552,15
8		[M+Na] <sup>+</sup> 582,16

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Флуоресцентный анализ 3С-подобной (3CL) протеазы SARS-CoV-2 (FRET, англ. Fluorescence Resonance Energy Transfer – резонансный перенос энергии флуоресценции): рекомбинантную 3CL-протеазу SARS-CoV-2 экспрессировали и очищали. Синтезировали пептидный субстрат TAMRA-

SITSAVLQSGFRKMK-Dabcyl-OH 3CLpro. Использовали 384-луночные микропланшеты малого объема с черным круглым дном. При стандартном анализе растворяли 0,85 мкл тестируемого соединения в ДМСО и затем инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре с 3CL-протеазой SARS-CoV-2 (10 нМ) в 10 мкл аналитического буфера (50 мМ HEPES (англ. N-2-hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulfonic acid – N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) [pH 7,5], 1 мМ DTT (англ. dithiothreitol – дитиотреитол), 0,01% BSA (англ. bovine serum albumine – бычий сывороточный альбумин), 0,01% Triton-X 100). После этого добавляли 10 мкл субстрата 3CL-протеазы (40 мМ) в аналитическом буфере и ход анализа непрерывно контролировали в течение 1 ч на многорежимном планшетном ридере Envision, работающем в режиме кинетики флуоресценции с возбуждением при длине волны 540 нм и излучением при длине волны 580 нм при комнатной температуре. По стандартной методике в планшеты не добавляли ни соединений (только ДМСО), ни ферментного контроля. Все эксперименты проводили в двух параллелях.

Анализ данных: активность фермента 3CL-протеазы SARS-CoV-2 измеряли как начальную скорость линейной фазы (RFU/с) и нормализовали к контролируемым образцам, содержащим ДМСО (активность 100%) и не содержащим фермента (активность 0%), для определения процента остаточной активности при различных концентрациях тестируемых соединений (0 – 10 мкМ). Данные сопоставляли с зависимостью нормализованной активности (переменный угол наклона) от концентрации в GraphPad Prism 7 для определения  $IC_{50}$ . Все эксперименты проводили в двух параллелях, диапазоны  $IC_{50}$  представлены следующим образом: А < 0,1 мМ; В 0,1–1 мМ; С > 1 мМ.

**Клеточный анализ SARS-CoV-2 (Vero 76):** исследуемые соединения последовательно разбавляли с использованием 8 полулогарифмических разведений в контрольной среде (MEM (англ. minimal essential medium – минимальная поддерживающая среда) с добавлением 2% FBS и 50 пг/мл гентамицина). Каждое разведение добавляли в 5 лунок 96-луночного планшета с получением 80–100% сливающихся клеток Vero 76. Три лунки каждого разведения инфицировали вирусом (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020), а две лунки оставляли незараженными в качестве контроля токсичности. Шесть лунок инфицировали и оставляли необработанными в качестве контроля с вирусом, а шесть лунок оставляли неинфицированными и необработанными в качестве контроля с клетками. Вирусы подготавливали таким образом, чтобы достичь минимальной

возможной множественности заражения (MOI  $\sim 0,002$ ), дающей цитопатический эффект (англ. CPE)  $>80\%$  через 6 дней. Планшеты инкубировали при температуре  $37\pm 2^\circ\text{C}$ ,  $5\% \text{CO}_2$ . Для анализа с нейтральным красным на 6-й день после инфицирования по достижении необработанными контрольными лунками с вирусом максимального CPE планшеты окрашивали нейтральным красным красителем в течение приблизительно 2 ч ( $\pm 15$  минут). Надосадочный краситель удаляли, лунки промывали PBS и экстрагировали захваченный краситель смесью цитратный буфер Соренсена/этанол, 50:50 в течение более 30 минут, после чего измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Оптические плотности преобразовывали в процент от контроля с клетками и нормализовали к контролю с вирусом, затем рассчитывали с помощью регрессионного анализа концентрацию исследуемого соединения, необходимую для ингибирования CPE на 50% ( $\text{EC}_{50}$ ). Аналогичным образом рассчитывали концентрацию соединения, вызывающую 50% гибель клеток в отсутствие вируса ( $\text{CC}_{50}$ ). Диапазоны  $\text{EC}_{50}$  представлены следующим образом: A  $< 0,1$  мМ; B 0,1–1 мМ; C  $> 1$  мМ. Диапазоны  $\text{CC}_{50}$  представлены следующим образом: A  $< 1$  мМ; B 1–50 мМ; C  $> 50$  мМ.

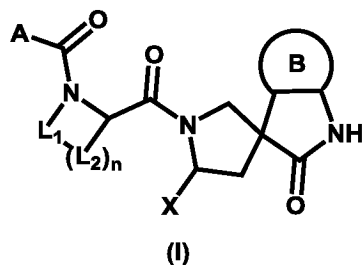
Таблица 1 Сводные данные по активности

Пример No.	FRET $\text{IC}_{50}$
1	A
2	B
3	A
4	B
5	A
6	B
7	B
8	B

Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно показано и описано применительно к его предпочтительным вариантам осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях без отклонения от объема изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное Формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из:

- 1)  $-R_1$ ;
- 2)  $-OR_2$ ; и
- 3)  $-NR_3R_4$ ;

B представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил;

X выбран из:

- 1)  $-CN$ ;
- 2)  $-C(O)R_5$ ;
- 3)  $-CH(OH)SO_3R_6$
- 4)  $-C(O)NR_3R_4$ ; и
- 5)  $-C(O)C(O)NR_3R_4$ ;

$L_1$  представляет собой  $-C(R_7R_8)-$ ;

каждый из  $L_2$  представляет собой  $-C(R_7R_8)-$ ;

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо выбран из:

- 1) возможно замещенного  $-C_1-C_8$  алкила;
- 2) возможно замещенного  $-C_2-C_8$  алкенила;
- 3) возможно замещенного  $-C_2-C_8$  алкинила;
- 4) возможно замещенного  $-C_3-C_8$  циклоалкила;
- 5) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 6) возможно замещенного арила;
- 7) возможно замещенного арилалкила;
- 8) возможно замещенного гетероарила; и
- 9) возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый из  $R_3$  и  $R_4$  независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) возможно замещенного  $-C_1-C_8$  алкила;

- 3) возможно замещенного  $-C_2-C_8$  алкенила;
- 4) возможно замещенного  $-C_2-C_8$  алкинила;
- 5) возможно замещенного  $-C_3-C_8$  циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

в альтернативном варианте  $R_3$  и  $R_4$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

$R_5$  представляет собой водород или возможно замещенный  $-C_1-C_8$  алкил;

$R_6$  представляет собой водород или  $Na^+$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) галогена;
- 3)  $-OR_3$ ;
- 4)  $-SR_3$ ;
- 5)  $-NR_3R_4$ ;
- 6)  $-OC(O)NR_3R_4$ ;
- 7)  $-C(O)NR_3R_4$ ;
- 8)  $-CO_2R_3$ ;
- 9) возможно замещенного  $-C_1-C_6$  алкила;
- 10) возможно замещенного  $-C_3-C_8$  циклоалкила;
- 11) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 12) возможно замещенного арила; и
- 13) возможно замещенного гетероарила;

каждый  $R_8$  независимо выбран из:

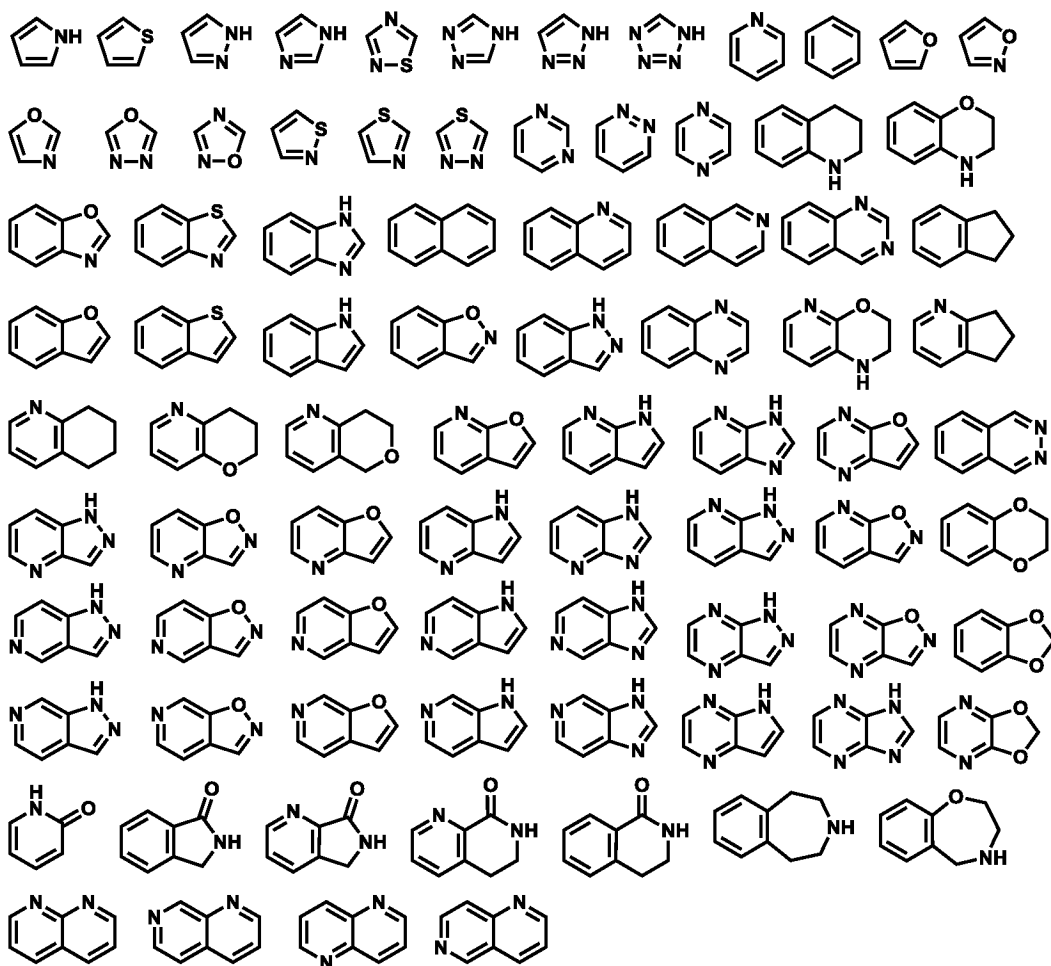
- 1) водорода;
- 2) галогена;
- 3)  $-OR_3$ ;
- 4)  $-SR_3$ ;
- 5) возможно замещенного  $-C_1-C_6$  алкила;
- 6) возможно замещенного  $-C_3-C_8$  циклоалкила;
- 7) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 8) возможно замещенного арила; и
- 9) возможно замещенного гетероарила;

в альтернативном варианте геминальные группы  $R_7$  и  $R_8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

в альтернативном варианте, если  $n$  не равно 0, группы  $R_7$  при двух соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют возможно замещенное 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

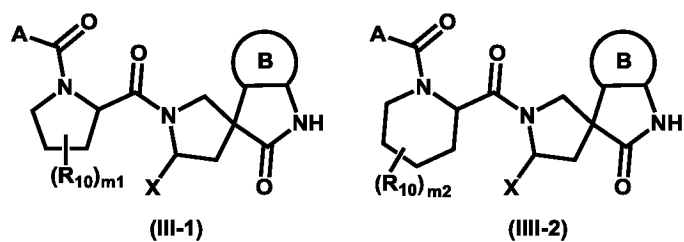
в альтернативном варианте  $n$  равно 2, 3 или 4, а группы  $R_7$ , расположенные при двух отдаленных атомах углерода, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют возможно замещенный мостиковый фрагмент.

2. Соединение по п. 1, где А является производным одного из следующих соединений, полученным путем удаления атома водорода, и возможно является замещенным:



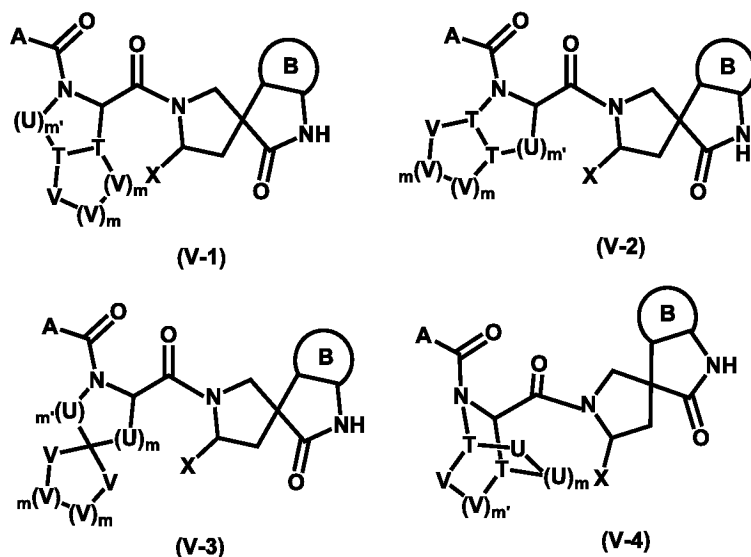
3. Соединение по п. 1, где X представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)R_5$  или  $-C(O)C(O)NR_3R_4$ , где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение по п. 1, представленное Формулой (III-1) или (III-2), или его фармацевтически приемлемая соль:



где каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой галоген,  $-OR_3$ ,  $-SR_3$ ;  $-NR_3R_4$ ;  $-OC(O)NR_3R_4$ ; возможно замещенный  $-C_1-C_6$  алкил; возможно замещенный  $-C_3-C_8$  циклоалкил; возможно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил; возможно замещенный арил; или возможно замещенный гетероарил;  $m_1$  равно 0, 1, 2 или 3;  $m_2$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; а A, X,  $R_3$ ,  $R_4$  и B являются такими, как определено в п. 1.

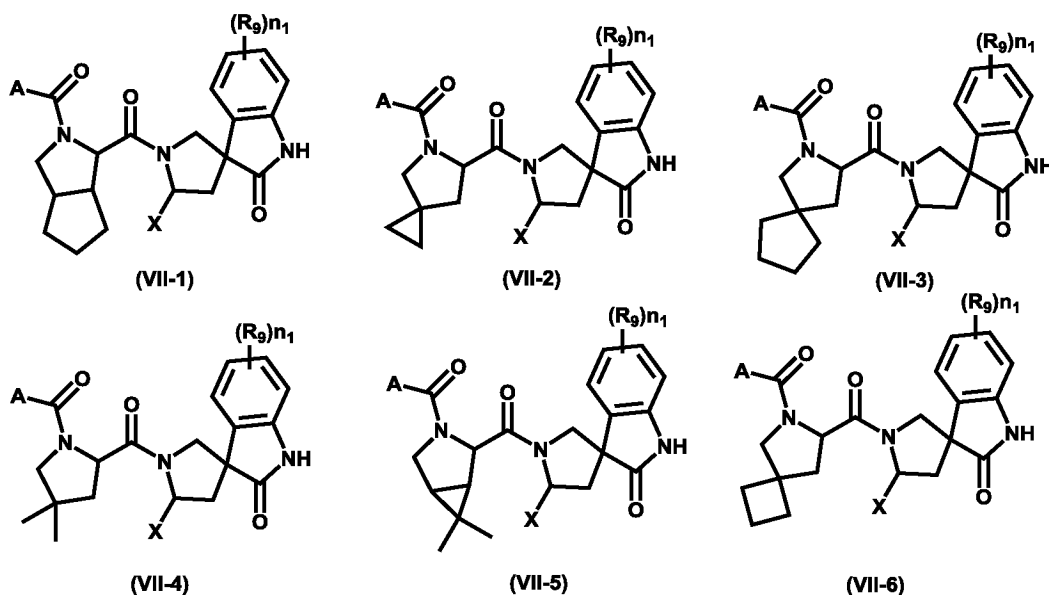
5. Соединение по п. 1, представленное одной из формул: Формулой (V-1), Формулой (V-2), Формулой (V-3) или Формулой (V-4), или его фармацевтически приемлемая соль:



где каждый T представляет собой  $-CR_7-$ ; каждый U представляет собой  $-C(R_7R_8)-$ ; каждый V представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(R_7R_8)-$  или  $-N(R_3R_4)-$ ; m равно 0, 1 или 2;  $m'$  равно 0, 1, 2 или 3; а A, B,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , и X являются такими, как определено в п. 1.

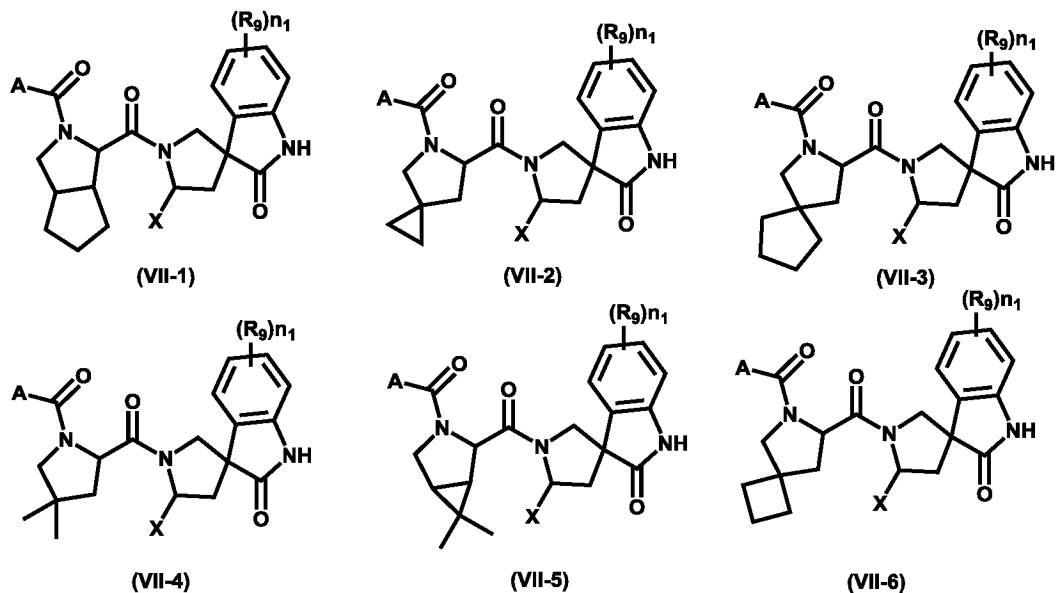
6. Соединение по п. 1, представленное одной из Формул (VII-1) – (VII-6), или его фармацевтически приемлемая соль:





где  $n_1$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; каждый  $R_9$  независимо выбран из: галогена; -CN; -OR<sub>3</sub>; -SR<sub>3</sub>; -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; -OC(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила; возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила; возможно замещенного арила; и возможно замещенного гетероарила; а A, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, и X являются такими, как определенj в п. 1.

7. Соединение, представленное одной из Формул (VII-1) – (VII-6), или его фармацевтически приемлемая соль:

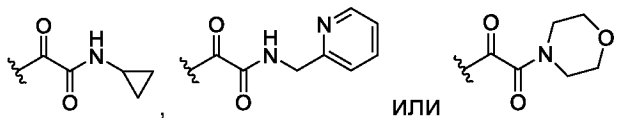
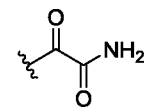


где

$n_1$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $R_9$  независимо выбран из галогена; -CN; -OR<sub>3</sub>; -SR<sub>3</sub>; -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; -OC(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила; возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила; возможно замещенного арила; и возможно замещенного гетероарила;

X представляет собой -CN, -C(O)H, -C(O)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>F,

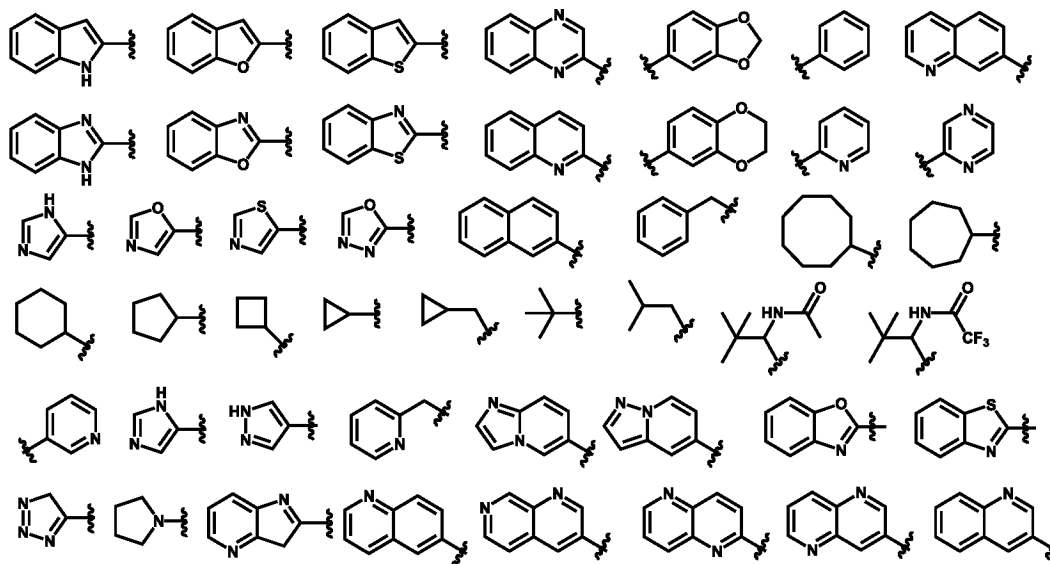


каждый из R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила;
- 3) возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенила;
- 4) возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинила;
- 5) возможно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

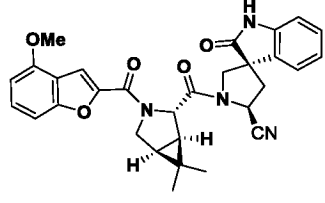
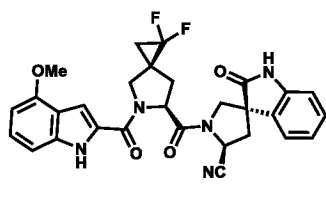
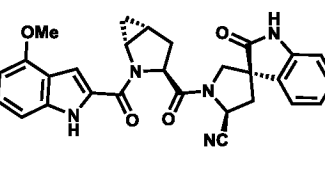
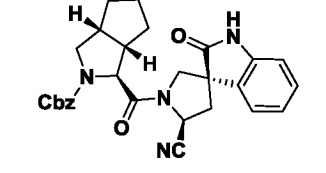
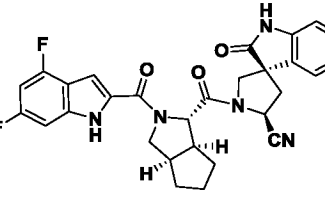
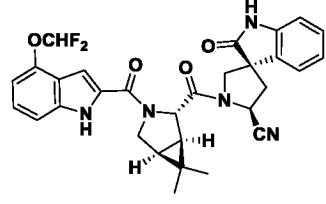
в альтернативном варианте R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

а А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:



8. Соединение по п. 1, выбранное из соединений, представленных ниже, или его фармацевтически приемлемая соль:

Соединение	Структура	Соединение	Структура
1		2	

3		4	
5		6	
7		8	

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов с 1 по 8 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

10. Способ лечения или предупреждения вирусной инфекции, включая вирусную инфекцию, вызванную РНК-вирусом, коронавирусом, риновирусом и норовирусом, у субъекта, предрасположенного к вирусной инфекции или страдающего вирусной инфекцией, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту ингибитора фермента 3С протеазы, где указанный ингибитор представляет собой соединение по любому из пунктов с 1 по 8 или фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ лечения или предупреждения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из пунктов с 1 по 8 или фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п. 10, где вирус представляет собой коронавирус, выбранный из коронавирусов 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV или MERS.

13. Способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, предрасположенного к вирусной инфекции или страдающего вирусной инфекцией, включающий введение указанному субъекту ингибитора фермента 3С протеазы, где указанный ингибитор включает соединение по любому из пунктов с 1 по 8 или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Способ ингибирования вирусной 3С протеазы или вирусной 3CL протеазы у млекопитающего, включающий введение указанному субъекту эффективного

количества соединения по любому из пунктов с 1 по 8 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по п. 14, где субъект является человеком.

16. Способ лечения респираторного расстройства, включая острую астму, заболевание легких, обусловленное воздействием факторов окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов с 1 по 8.

17. Способ по п. 16, где соединение вводят перорально, подкожно, внутривенно или посредством ингаляции.