

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492048 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.08

(22) Дата подачи заявки
2023.03.01

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/316,231

(32) 2022.03.03

(33) US

(86) PCT/US2023/063459

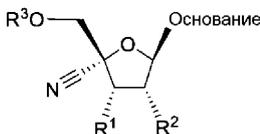
(87) WO 2023/168254 2023.09.07

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

(72) Изобретатель:
Чхун Пён-Квон, Кларк Майкл О.
(US), Эсан Диба (CA), Калла Рао В.,
Макман Ричард Л., Надутхамби
Деван, Сигель Дастин С. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны противовирусные соединения и способы их применения по отдельности или в комбинации с дополнительными агентами, а также фармацевтические композиции упомянутых соединений для лечения вирусных инфекций.



Формула I

A1

202492048

202492048

A1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/316,231, поданной 3 марта 2022 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

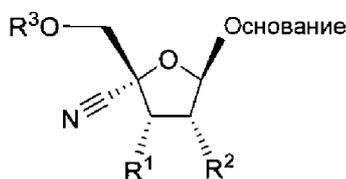
[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной форме в формате XML-файла и включен в данный документ путем ссылки во всей своей полноте. Копия упомянутого перечня в формате XML, созданная 9 февраля 2023 г., называется 1429-WO-PCТ.xml и имеет размер 3491 байт.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Существует потребность в соединениях, фармацевтических композициях и способах лечения вирусных инфекций, например *парамиксовирусных*, *пневмовирусных*, *тикорнавирусных*, *флавивирусных*, *филовирусных* и *ортомиксовирусных* инфекций. Варианты осуществления по настоящему описанию могут удовлетворять эти и другие потребности.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем документе описаны, среди прочего, соединения формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой OH, OC(O)R⁴ или OC(O)OR⁴;

R² представляет собой OH, OC(O)R⁵ или OC(O)OR⁵; или

R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ или $-\text{OCHR}^6\text{O}-$, где

R^6 представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_6-C_{10} арил;

R^3 представляет собой H или $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, или

R^1 и R^3 вместе образуют $-\text{OC}(\text{O})-$;

каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикл, C_6-C_{10} арил, 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 O , или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N , O и S ;

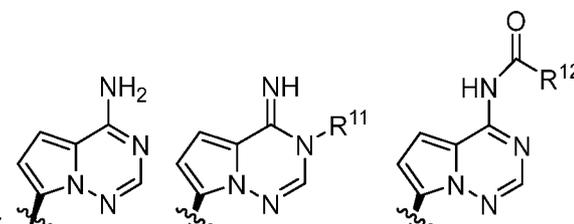
причем каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, C_1-C_8 алкила, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, C_3-C_8 карбоцикла и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила;

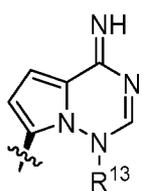
и

каждый R^8 независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил; и

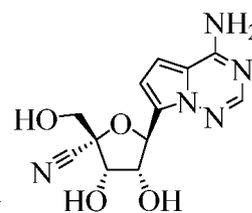
основание представляет собой  или

 ; где

R¹¹ представляет собой C₁–C₆ алкил, замещенный –OP(O)(OH)₂ или –OC(O)R¹²;

R¹² представляет собой C₁–C₈ алкил или O–C₁–C₈ алкил; и

R¹³ представляет собой C₁–C₆ алкил, замещенный –OP(O)(OH)₂ или –OC(O)R¹²;



при этом соединение не представляет собой

[0005] В настоящем документе также описаны соединения и их фармацевтически приемлемые соли подформулы формулы I, таких как формула II.

[0006] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

[0007] В настоящем документе также описаны способы лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] В настоящем документе также описаны способы лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, причем способ включает введение человеку соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0009] В настоящем описании предложен способ получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, характеризующийся тем, что используется соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0010] В настоящем описании предложен способ получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека,

характеризующийся тем, что используется соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0011] В настоящем описании предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.

[0012] В настоящем описании предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Общая информация

[0013] Описание относится по существу к способам и соединениям для лечения или предотвращения вирусных инфекций, например *парамиксовирусных*, *тневмовирусных*, *тикорнавирусных*, *флавивирусных*, *филовирусных* и *ортомиксовирусных* инфекций. В нижеследующем описании представлены примеры способов, параметров и т. п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема по настоящему описанию, напротив, представлено в качестве описания примеров осуществления.

II. Определения

[0014] В контексте настоящего описания изобретения следующие слова, фразы и символы должны по существу иметь указанные ниже значения, если только контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

[0015] Тире («—»), которое не стоит между двумя буквами или символами, применяют для указания точки прикрепления заместителя. Например, —CONH₂ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы ставят для удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Если этого не требуют химические свойства или структура,

направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа.

[0016] Волнистая линия на химической группе, как показано ниже, например , обозначает точку присоединения, т. е. показывает разорванную связь, с помощью которой группа соединена с другой описанной группой.

[0017] В настоящем документе термин «соединение по настоящему описанию» может означать соединение любой из формул I–II или его фармацевтически приемлемую соль. Аналогично выражение «соединение формулы (номер)» означает соединение этой формулы и его фармацевтически приемлемые соли.

[0018] Префикс «C_u–C_v» указывает на то, что следующая за ним группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, термин «C₁–C₈ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода.

[0019] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, алкильная группа может иметь 1–20 атомов углерода (т. е. C₁–C₂₀ алкил), 1–8 атомов углерода (т. е. C₁–C₈ алкил), 1–6 атомов углерода (т. е. C₁–C₆ алкил) или 1–3 атома углерода (т. е. C₁–C₃ алкил). Примеры приемлемых алкильных групп включают, без ограничений, метил (Me, –CH₃), этил (Et, –CH₂CH₃), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, –CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (*i*-Pr, *изо*-пропил, –CH(CH₃)₂), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (*i*-Bu, *изо*-бутил, –CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (*s*-Bu, *втор*-бутил, –CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (*t*-Bu, *трет*-бутил, –C(CH₃)₃), 1-пентил (*n*-пентил, –CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (–CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (–CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (–C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (–CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (–CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (–CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (–CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (–CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (–CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (–C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (–CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (–CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (–C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (–CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (–C(CH₃)₂CH(CH₃)₂) и 3,3-диметил-2-бутил (–CH(CH₃)C(CH₃)₃). Другие алкильные группы включают, без ограничений, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил и октадецил.

[0020] «Алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углеродную двойную связь. В настоящем документе алкенил может иметь от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкенил). Алкенил может включать любое количество атомов углерода, такое как C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀ или любой диапазон между ними. Алкенильные группы могут иметь любой приемлемое число двойных связей, включая, без ограничений, 1, 2, 3, 4, 5 или более. Примеры алкенильных групп включают, без ограничений, винил (этилен), пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутенил, бутадиенил, 1-пентенил, 2-пентенил, изопентенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил.

[0021] Термин «алкокси» означает группу, имеющую формулу –O-алкил, в которой алкильная группа, как определено выше, присоединена к исходной молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁–C₂₀ алкокси), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C₁–C₁₂ алкокси), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁–C₈ алкокси), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁–C₆ алкокси) или от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C₁–C₃ алкокси). Примеры приемлемых алкоксигрупп включают, без ограничений, метокси (–O–CH₃ или –OMe), этокси (–OCH₂CH₃ или –OEt), изопропокси (–O–CH(CH₃)₂), трет-бутокси (–O–C(CH₃)₃ или –OtBu) и т. п. Другие примеры приемлемых алкоксигрупп включают, без ограничений, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т. п.

[0022] «Алкинил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углеродную тройную связь. Например, алкинильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь. Примеры C₂₋₆ алкинила включают, без ограничений, этинил, проп-1-инил, бут-1-инил, пент-1-инил, пент-4-инил и пента-1,4-диинил.

[0023] «Арил» означает ароматический углеводородный радикал, полученный посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной

ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может иметь от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Иллюстративные арильные группы включают, без ограничений, радикалы, полученные из бензола (например, фенил), нафталина, антрацена, бифенила и т. п.

[0024] Термин «карбоциклический» или «карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному кольцу, состоящему из атомов углерода и водорода, имеющему от трех до двадцати атомов углерода, в определенных вариантах осуществления имеющему от трех до пятнадцати атомов углерода, в определенных вариантах осуществления имеющему от трех до десяти атомов углерода, от трех до восьми атомов углерода, от трех до семи атомов углерода, или от 3 до 6 атомов углерода, являющемуся насыщенным или частично ненасыщенным и присоединенному к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Карбоциклические кольца включают, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан.

[0025] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₂₀ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкильные группы также включают частично ненасыщенные кольцевые системы, содержащие одну или более двойных связей, включая конденсированные кольцевые системы с одним ароматическим кольцом и одним неароматическим кольцом, но не полностью ароматические кольцевые системы.

[0026] Термин «циано» или «карбонитрил» относится к группе –CN.

[0027] В контексте данного документа «гало» или «галоген» относится к фтору (–F), хлору (–Cl), бромю (–Br) и йоду (–I).

[0028] «Галогеналкил» представляет собой алкильную группу, как определено выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменен атомом галогена. Алкильная часть галогеналкильной группы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (т. е.

C₁–C₂₀ галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C₁–C₁₂ галогеналкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁–C₈ галогеналкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁–C₆ алкил) или от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C₁–C₃ алкил). Примеры приемлемых галогеналкильных групп включают, без ограничений, –CF₃, –CHF₂, –CFH₂, –CH₂CF₃, фторхлорметил, дифторхлорметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

[0029] «Гетероарил» относится к ароматической группе, включая группы, имеющие ароматический таутомер или резонансную структуру, имеющие одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец, с по меньшей мере одним гетероатомом в кольце, то есть с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, причем атомы азота или серы могут быть окислены. Таким образом, термин включает кольца, имеющие одну или более кольцевых O, N, S, S(O), S(O)₂ и N-оксидных групп. Термин включает кольца, имеющие одну или более кольцевых C(O) групп. В контексте настоящего документа гетероарил включает от 5 до 20 кольцевых атомов (т. е. 5–20-членный гетероарил), от 5 до 12 кольцевых атомов (т. е. 5–12-членный гетероарил) или от 5 до 10 кольцевых атомов (т. е. 5–10-членный гетероарил) и от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и окисленных форм гетероатомов. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пиридин-2(1H)-он, пиридазин-3(2H)-он, пиримидин-4(3H)-он, хинолин-2(1H)-он, пиримидинил, пуридил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0030] Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, которые независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. В контексте настоящего документа гетероциклил имеет от 3 до 20 атомов в кольце (т. е. 3–20-членный гетероциклил), от 3 до 12 атомов в кольце (т. е. 3–12-членный гетероциклил), от 3 до 10 атомов углерода (т. е. 3–10-членный гетероциклил), от 3 до 8 атомов в кольце (т. е. 3–8-членный гетероциклил), от 4 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. 4–12-членный гетероциклил), от 4 до 8 атомов в кольце (т. е. 4–8-членный гетероциклил) или от 4 до 6 атомов в кольце (т. е. 4–6-членный гетероциклил). Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил.

[0031] Термин «необязательно замещенный» применительно к конкретному фрагменту соединения, описанного в настоящем документе (например, необязательно замещенной арильной группы), относится к фрагменту, в котором все заместители представляют собой водород или в котором один или более атомов водорода фрагмента могут быть замещены перечисленными заместителями.

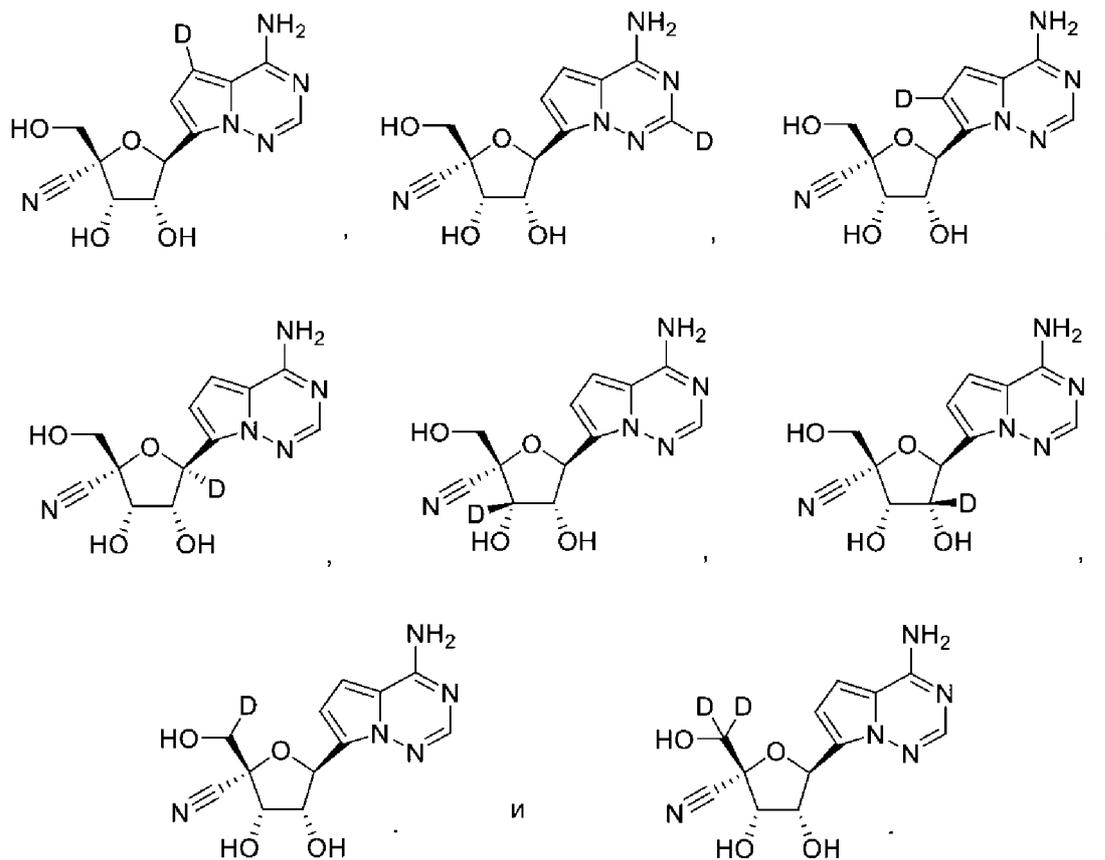
[0032] Термин «оксо» относится к группе (=O) или (O).

[0033] Кроме того, обеспечены фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, составам, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарии или фармацевтического применения для человека.

[0034] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей или, когда это уместно, в виде свободного основания. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которые обладают необходимой фармакологической активностью свободного основания. Эти соли можно получать из неорганических или органических кислот или оснований. Например, соединение, которое содержит основной азот, можно получать в виде фармацевтически приемлемой соли посредством приведения в контакт соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других приемлемых фармацевтически приемлемых солей можно найти в публикации REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0035] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в данном документе, также включают соли, полученные из соответствующего основания, например щелочного металла (например, натрия, калия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 – C_4 алкил). Кроме того, включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

[0036] Кроме того, обеспечены соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смесь, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму, и, таким образом, их можно использовать для продления периода полувыведения соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомера или смеси при введении млекопитающему. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, используя исходные материалы, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть дейтерированы в различных положениях, включая (без ограничений) следующие положения:



[0037] Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , можно использовать в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы I–II можно по существу получать традиционными методиками, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в примерах, которые изложены ниже, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

[0038] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли содержать один или более асимметричных центров и могут, таким образом, приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)-, или (*S*)-, или как (*D*)-, или (*L*)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее описание включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры

могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или отделены с использованием традиционных методик, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из приемлемого оптически чистого предшественника или разделения рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм. Если соединения представлены в хиральной форме, следует понимать, что вариант осуществления включает, без ограничений, специфическую диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, следует понимать, что вариант осуществления относится к специфическому диастереомерно или энантиомерно обогащенному формату; или рацемической или скалемической смеси такого (-их) соединения (-ий). В контексте данного документа «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1 : 1.

[0039] Термины «профилактика» или «предотвращение» означают любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. Термин «профилактика» и «предотвращение» также охватывает введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, после контакта субъекта с вирусом, но до появления симптомов заболевания, и/или до обнаружения вируса в крови, для предотвращения появления симптомов заболевания и/или для предотвращения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови, и введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, для предотвращения перинатальной передачи вирусной инфекции от матери ребенку посредством введения матери до рождения и ребенку в течение первых дней жизни.

[0040] «Рацематы» относятся к смеси энантиомеров. Смесь может содержать одинаковые или неодинаковые количества каждого энантиомера.

[0041] «Стереоизомер» и «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются по хиральности одного или более стереоцентров. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Соединения могут существовать в стереоизомерной форме, если они

имеют один или более асимметрических центров или двойную связь с асимметрической заменой и, следовательно, могут быть получены в виде отдельных стереоизомеров или в виде смесей. Если не указано иное, подразумевается, что это описание включает отдельные стереоизомеры, а также смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см., например, главу 4 публикации *Advanced Organic Chemistry*, 4е изд., J. March, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992).

[0042] Термин «субъект» или «пациент» относится к человеку или позвоночному животному, включая собак, кошек, мелких питомцев, мартышек, лошадей, коров, свиней, овец, коз, слонов, жирафов, кур, львов, обезьян, сов, крыс, белок, тонких лори и мышей. «Мелкий питомец» относится к группе позвоночных животных, способных уместиться в просторный карман, таких как, например, хомяки, шиншиллы, хорьки, крысы, морские свинки, песчанки, кролики и сумчатые летяги.

[0043] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области. Тире в начале или в конце химической группы ставят для удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Волнистой линией указывают необязательную связь. Если это не является необходимым с химической или структурной точки зрения, порядок, в котором записана химическая группа, или точка, в которой она присоединена к оставшейся части молекулы, не указывают на направленность и не подразумевают ее. Например, группа « $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ » эквивалентна « $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ », и обе могут быть соединены в любом направлении. Аналогично «арилалкильная группа», например, может быть присоединена к оставшейся части молекулы в любой из арильной или алкильной частей группы. Префикс, такой как « C_{u-v} » или (C_u-C_v) , указывает, что следующая группа имеет от u до v атомов углерода. Например, как « C_{1-6} алкил», так и « C_1-C_6 алкил» указывают, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

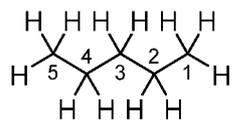
[0044] Если специально не указано иное, считается, что атомы углерода в соединениях формул I–II имеют валентность четыре. Если в некоторых представлениях химической структуры атомы углерода не имеют достаточного количества заместителей, присоединенных для обеспечения валентности, равной четырем, следует считать, что

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

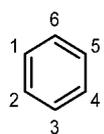
[0045] Используемые в настоящем документе термины «лечить» и «лечение» предназначены для обозначения введения соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, для облегчения или устранения симптомов вирусной инфекции и/или для снижения вирусной нагрузки у субъекта.

[0046] В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения, присутствующего в составе, описанном в настоящем документе, которое требуется для обеспечения требуемого уровня лекарственного средства в секретах и тканях дыхательных путей и легких или альтернативно — в кровотоке субъекта, получающего лечение, с получением ожидаемого физиологического ответа или требуемого биологического эффекта, когда указанный состав вводят выбранным способом введения. Точное количество будет зависеть от многих факторов, например конкретного соединения, описанного в настоящем документе, специфической активности состава, используемого устройства доставки, физических характеристик состава, его целевого назначения, а также сведений о субъекте, которые необходимо учитывать, таких как тяжесть патологического состояния, контакт с субъектом и т. д., и это количество может легко определить специалист в данной области на основе информации, представленной в настоящем документе. Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также означает количества, которые устраняют или уменьшают вирусную нагрузку у субъекта и/или носителя вируса.

[0047] В контексте настоящего документа термин «смежные углероды» относится к последовательным атомам углерода, которые непосредственно присоединены друг к другу.



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



C_1 и C_2 представляют собой смежные атомы углерода, C_2 и C_3 представляют собой смежные атомы углерода, C_3 и C_4 представляют собой смежные атомы углерода и C_4 и C_5

представляют собой смежные атомы углерода, C₅ и C₆ представляют собой смежные атомы углерода и C₆ и C₁ представляют собой смежные атомы углерода.

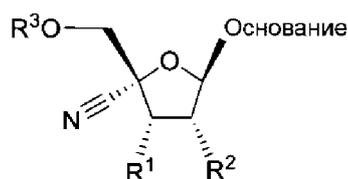
[0048] В контексте данного документа термин «сольват» относится к результату взаимодействия растворителя и соединения. Кроме того, обеспечены сольваты солей соединений, описанных в данном документе. Кроме того, обеспечены гидраты соединений, описанных в данном документе.

[0049] В контексте данного документа термин «пролекарство» относится к производному лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в исходное лекарственное средство в соответствии с некоторыми химическими или ферментативными путями.

[0050] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает, без ограничений, любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и их комбинации. Применение фармацевтически приемлемых носителей и фармацевтически приемлемых эксципиентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом, предусматривается их применение в терапевтических составах. Составы могут также включать дополнительные активные ингредиенты. Носитель (-и) должен (должны) быть приемлемым (-и) в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредным (-и) для его (их) реципиента.

III. Соединения

[0051] В настоящем документе описаны, среди прочего, соединения формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой OH , OC(O)R^4 или OC(O)OR^4 , и

R^2 представляет собой OH , OC(O)R^5 или OC(O)OR^5 ; или

R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{OC(O)O}-$ или $-\text{OCHR}^6\text{O}-$, где

R^6 представляет собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси или $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил;

R^3 представляет собой H или C(O)OR^7 , или

R^1 и R^3 вместе образуют $-\text{OC(O)-}$;

каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоцикллил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил, 4–6-членный гетероцикллил, содержащий 1, 2 или 3 O , или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N , O и S ;

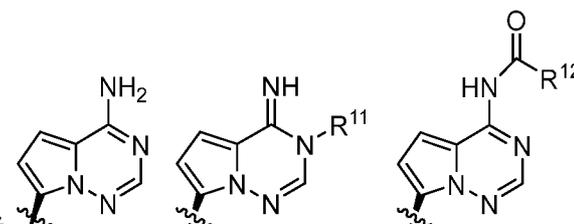
причем каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкила, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклила и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила;

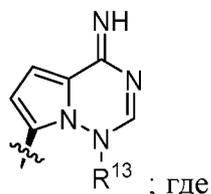
и

каждый R^8 независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкил и $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкил и $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкил и $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкил; и

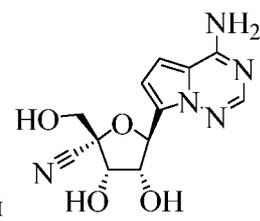
основание представляет собой  или



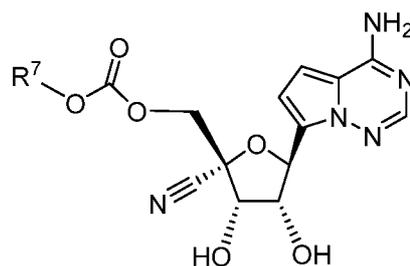
R^{11} представляет собой C_1 – C_6 алкил, замещенный $-OP(O)(OH)_2$ или $-OC(O)R^{12}$;

R^{12} представляет собой C_1 – C_8 алкил или C_1 – C_8 алкокси; и

R^{13} представляет собой C_1 – C_6 алкил, замещенный $-OP(O)(OH)_2$ или $-OC(O)R^{12}$;

при этом соединение не представляет собой 

[0052] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет формулу II:



Формула II.

[0053] R^1 может представлять собой OH , $OC(O)R^4$ или $OC(O)OR^4$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OC(O)R^4$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OC(O)OR^4$.

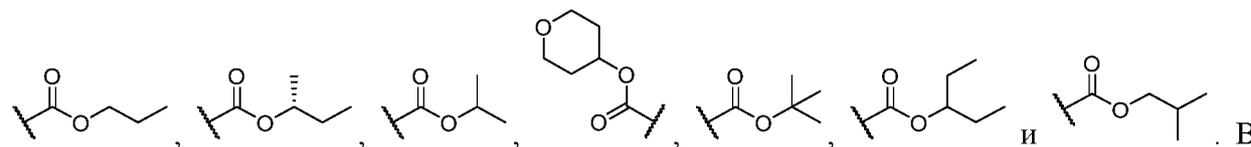
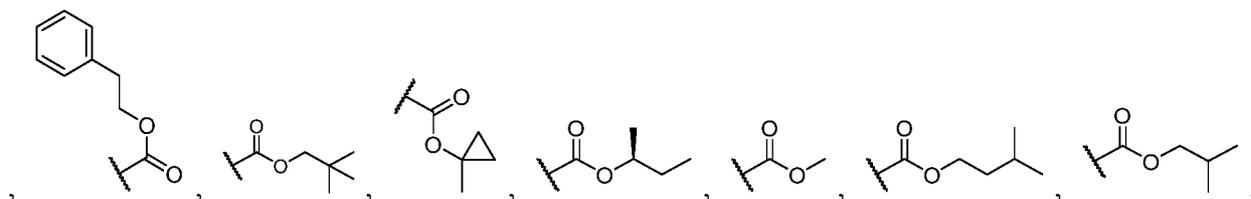
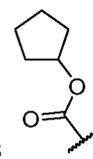
[0054] R^2 может представлять собой OH , OC(O)R^5 или OC(O)OR^5 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OC(O)R^5 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OC(O)OR^5 .

[0055] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH , а R^2 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{OC(O)O}-$.

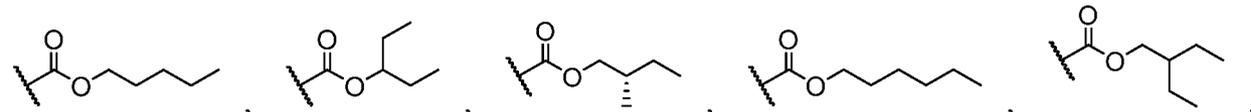
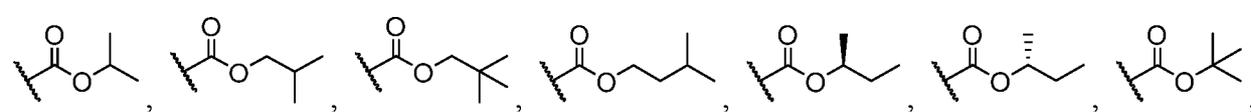
[0056] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{OCH}_2\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{OCHR}^6\text{O}-$.

[0057] R^3 может представлять собой H или C(O)OR^7 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^3

представляет собой C(O)OR^7 . В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из

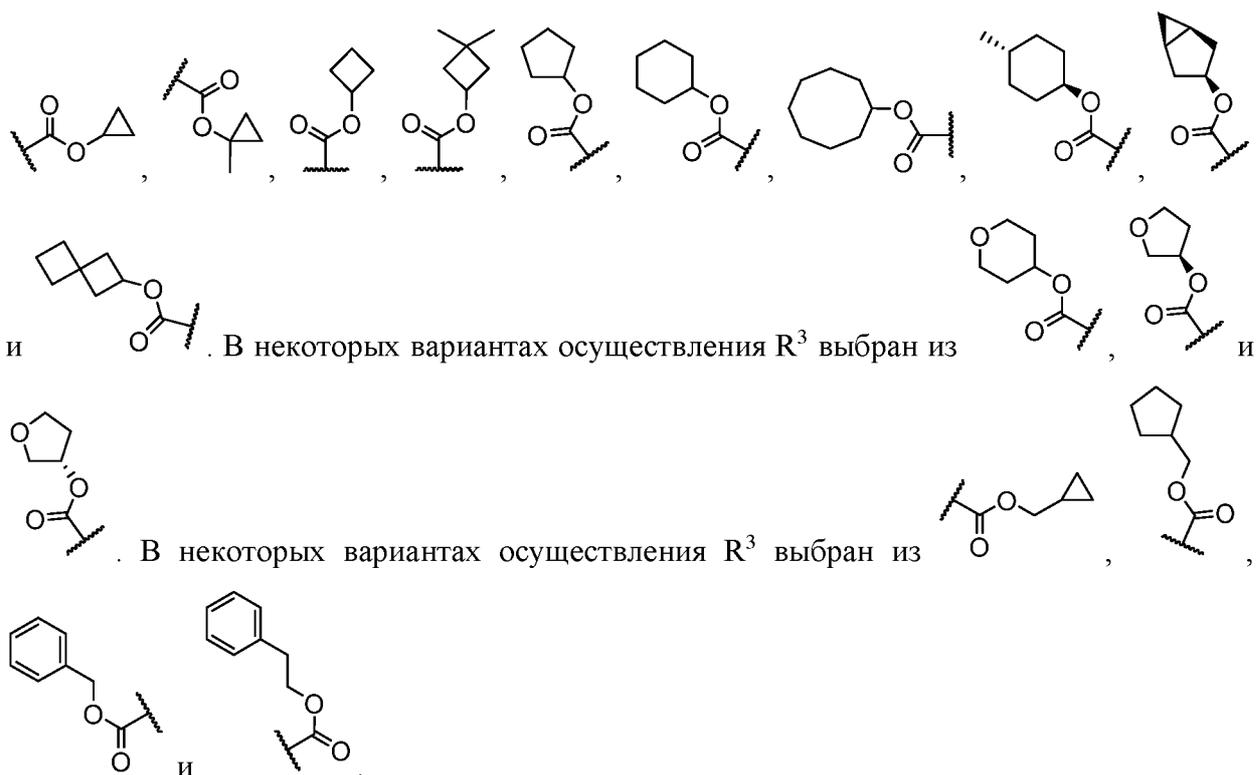


некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из



и . В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из

и . В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из



[0058] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 вместе образуют $-\text{OC}(\text{O})-$.

[0059] R^4 может представлять собой C_1 – C_8 алкил, C_2 – C_8 алкенил, C_2 – C_8 алкинил, C_3 – C_8 карбоциклил, C_6 – C_{10} арил, 4–6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 О, или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, О и S; причем алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^4 могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, C_1 – C_8 алкила, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, C_3 – C_8 карбоциклила и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1 – C_6 алкила; а R^8 может представлять собой H, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил и C_3 – C_6 циклоалкил; R^9 может представлять собой H, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил и C_3 – C_6 циклоалкил; а R^{10} может представлять собой H, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил и C_3 – C_6 циклоалкил.

[0060] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 – C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_6 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-

2-бутил или -3,3-диметил-2-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_3-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой *трет*-бутил или изобутил.

[0061] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_2-C_8 (например, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкенил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил имеет по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5) двойную связь. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкенил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил представляет собой замещенный C_2-C_8 алкенил. Примеры C_2-C_8 алкенила включают, без ограничений, винил (этенил), пропенил, изопрופןил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутенил, бутаденил, 1-пентенил, 2-пентенил, изопентенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой замещенный C_2-C_8 алкенил.

[0062] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_2-C_8 (например, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил имеет по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил имеет по меньшей мере одну тройную связь и по меньшей мере одну двойную связь. Примеры C_2-C_8 алкинила включают, без ограничений, этинил, проп-1-инил, бут-1-инил, пент-1-инил, пент-4-инил и пента-1,4-диинил. В некоторых вариантах

осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой замещенный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой разветвленный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой неразветвленный C_2-C_8 алкинил.

[0063] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_3-C_8 (например, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является частично ненасыщенным. Примеры C_3-C_8 карбоциклических колец включают, без ограничений, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой незамещенный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой замещенный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой неразветвленный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой разветвленный C_3-C_8 карбоциклил.

[0064] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой C_6 арил (например, фенил) или C_{10} арил (например, нафтил). В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой незамещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой нафтил.

[0065] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 4-6-членный (например, 4-, 5-, 6-членный) гетероциклил, содержащий один, два или три О. В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклил представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из О. В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклил представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий два О. В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклил представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий три О. В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий один О. В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклил

одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой N_3 . В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой OR^8 .

[0068] В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой C_1-C_8 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_4-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой незамещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_8 алкил.

[0069] В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой NH_2 .

[0070] В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой C_3-C_8

(например, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ или C₈) карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоцикллил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоцикллил является частично ненасыщенным. Примеры C₃–C₈ карбоциклических колец включают, без ограничений, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоцикллил представляет собой незамещенный C₃–C₈ карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоцикллил представляет собой замещенный C₃–C₈ карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоцикллил представляет собой неразветвленный C₃–C₈ карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоцикллил представляет собой разветвленный C₃–C₈ карбоцикллил.

[0071] В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C₁–C₆ алкила. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой галоген (например, фтор, хлор, йод, бром). В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одной оксогруппой. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним циано. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним N₃. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним OR⁸. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним NR⁹R¹⁰. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним C₃–C₈ карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R⁴ замещен по меньшей

замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклом. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклом. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклом и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^4 замещен по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклом и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила.

[0072] R^5 может представлять собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил, 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 O, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем R^5 может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 алкила, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 карбоциклила и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила; а R^8 может представлять собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил; R^9 может представлять собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил; а R^{10} может представлять собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил.

[0073] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил.

[0074] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_2-C_8 (например, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкенил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил имеет по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5) двойную связь. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкенил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил представляет собой замещенный C_2-C_8 алкенил. Примеры C_2-C_8 алкенила включают, без ограничений, винил (этенил), пропенил, изопроепенил, *1*-бутенил, *2*-бутенил, изобутенил, бутаденил, *1*-пентенил, *2*-пентенил, изопентенил, *1,3*-пентадиенил, *1,4*-пентадиенил, *1*-гексенил, *2*-гексенил, *3*-гексенил, *1,3*-гексадиенил, *1,4*-гексадиенил, *1,5*-гексадиенил, *2,4*-гексадиенил или *1,3,5*-гексатриенил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой замещенный C_2-C_8 алкенил.

[0075] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_2-C_8 (например, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил имеет по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил имеет по меньшей мере одну тройную связь и по меньшей мере одну двойную связь. Примеры C_2-C_8 алкинила включают, без ограничений, этинил, проп-1-инил, бут-1-инил, пент-1-инил, пент-4-инил и пента-1,4-диинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой замещенный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой разветвленный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой неразветвленный C_2-C_8 алкинил.

[0076] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_3-C_8 (например, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоцикллил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоцикллил является частично ненасыщенным. Примеры C_3-C_8 карбоциклических колец включают, без ограничений, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоцикллил представляет собой незамещенный C_3-C_8 карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоцикллил представляет собой замещенный C_3-C_8 карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоцикллил представляет собой неразветвленный C_3-C_8 карбоцикллил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоцикллил представляет собой разветвленный C_3-C_8 карбоцикллил.

[0077] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой C_6 арил (например, фенил) или C_{10} арил (например, нафтил). В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой незамещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой нафтил.

[0078] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой 4-6-членный (например, 4-, 5-, 6-членный) гетероцикллил, содержащий один, два или три O. В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероцикллил представляет собой 4-членный

незамещенный 5–6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой замещенный 5–6-членный гетероарил.

[0080] В некоторых вариантах осуществления R^5 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним заместителем. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен двумя заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен тремя заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой N_3 . В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой OR^8 .

[0081] В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой C_1 – C_8 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой C_1 – C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой C_1 – C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой C_2 – C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой C_4 – C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой разветвленный C_1 – C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой неразветвленный C_1 – C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой незамещенный C_1 – C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1 – C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 – C_8 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1 – C_8 алкил.

[0082] В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой NH_2 .

[0083] В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой C_3-C_8 (например, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является частично ненасыщенным. Примеры C_3-C_8 карбоциклических колец включают, без ограничений, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой незамещенный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой замещенный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой неразветвленный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой разветвленный C_3-C_8 карбоциклил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой галоген (например, фтор, хлор, йод, бром). В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одной оксогруппой. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним циано. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним галогеном и по

мере одним OR^8 . В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним N_3 и по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним N_3 и по меньшей мере одним NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним N_3 и по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним N_3 и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним N_3 и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила.

[0085] R^6 может представлять собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, –

2-метил-1-бутил, -1-гексил, -2-гексил, -3-гексил, -2-метил-2-пентил, -3-метил-2-пентил, -4-метил-2-пентил, -3-метил-3-пентил, -2-метил-3-пентил, -2,3-диметил-2-бутил или -3,3-диметил-2-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_2-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкокси. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т. е. C_1-C_6 алкокси) или 1, 2 или 3 атома углерода (т. е. C_1-C_3 алкокси). Примеры приемлемых алкоксигрупп включают, без ограничений, метокси ($-O-CH_3$ или $-OMe$), этокси ($-OCH_2CH_3$ или $-OEt$), изопропокси ($-O-CH(CH_3)_2$), трет-бутокси ($-O-C(CH_3)_3$ или $-OtBu$) и т. п. Другие примеры приемлемых алкоксигрупп включают, без ограничений, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси.

[0087] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил (например, C_6-C_7 арил, C_6-C_8 арил, C_6-C_9 арил, C_7-C_8 арил, C_7-C_9 арил, C_7-C_{10} арил, C_8-C_9 арил, C_8-C_{10} арил или C_9-C_{10} арил). В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой C_6 арил (например, фенил), C_7 арил, C_8 арил, C_9 арил или C_{10} арил (например, нафтил). В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой незамещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой нафтил.

[0088] R^7 может представлять собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил, 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 O, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 алкила, -

NR^9R^{10} , $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклила и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила; а R^8 может представлять собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкил и $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкил; R^9 может представлять собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкил и $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкил; а R^{10} может представлять собой H , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкил и $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкил.

[0089] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой $\text{C}_2\text{--C}_5$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой $\text{C}_4\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой разветвленный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой неразветвленный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой замещенный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой разветвленный незамещенный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой разветвленный замещенный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил представляет собой неразветвленный незамещенный $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, циано, N_3 , OR^8 , $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкила, NR^9R^{10} , $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклила и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^8 , $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклила и фенила, где R^8 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя F . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, замещенный $\text{C}_3\text{--C}_8$

карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный фенилом.

[0090] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_2-C_8 (например, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкенил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил имеет по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5) двойную связь. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкенил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкенил представляет собой замещенный C_2-C_8 алкенил. Примеры C_2-C_8 алкенила включают, без ограничений, винил (этенил), пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутенил, бутадиенил, 1-пентенил, 2-пентенил, изопентенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой замещенный C_2-C_8 алкенил.

[0091] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_2-C_8 (например, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил имеет по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил имеет по меньшей мере одну тройную связь и по меньшей мере одну двойную связь. Примеры C_2-C_8 алкинила включают, без ограничений, этинил, проп-1-инил, бут-1-инил, пент-1-инил, пент-4-инил и пента-1,4-диинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой незамещенный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой замещенный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой разветвленный C_2-C_8 алкинил. В некоторых вариантах осуществления C_2-C_8 алкинил представляет собой неразветвленный C_2-C_8 алкинил.

[0092] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_3-C_8 (например, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является частично ненасыщенным. Примеры C_3-C_8 карбоциклических колец включают, без ограничений, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил

представляет собой незамещенный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой замещенный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой неразветвленный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил представляет собой разветвленный C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_3-C_8 карбоциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкила.

[0093] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой C_6 арил (например, фенил) или C_{10} арил (например, нафтил). В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой незамещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления C_6-C_{10} арил представляет собой нафтил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой 4–6-членный (например, 4-, 5-, 6-членный) гетероциклил, содержащий один, два или три О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий один О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий два О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий три О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий один О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий два О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий три О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, выбранный из О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий два О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий три О. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероциклил представляет собой

незамещенный 4–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членный гетероцикл представляет собой замещенный 4–6-членный гетероцикл.

[0095] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил представляет собой замещенный 5–6-членный гетероарил.

[0096] В некоторых вариантах осуществления R^7 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним заместителем. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен двумя заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен тремя заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой N_3 . В

некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой OR^8 .

[0097] В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой C_1-C_8 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_4-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой незамещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный замещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_8 алкил.

[0098] В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой NH_2 .

[0099] В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой C_3-C_8 (например, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил является частично ненасыщенным. Примеры C_3-C_8 карбоциклических колец включают, без ограничений, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, *1,3*-циклогексадиен, *1,4*-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_8 карбоциклил

представляет собой незамещенный C₃–C₈ карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоциклил представляет собой замещенный C₃–C₈ карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоциклил представляет собой неразветвленный C₃–C₈ карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₈ карбоциклил представляет собой разветвленный C₃–C₈ карбоциклил.

[0100] В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C₁–C₆ алкила. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой галоген (например, фтор, хлор, йод, бром). В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем по меньшей мере один заместитель представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одной оксогруппой. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним циано. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним N₃. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним OR⁸. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним NR⁹R¹⁰. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним C₃–C₈ карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одним галогеном и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C₁–C₆ алкила. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одной оксогруппой и по меньшей мере одним циано. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одной оксогруппой и по меньшей мере одним N₃. В некоторых вариантах осуществления R⁷ замещен по меньшей мере одной оксогруппой и по меньшей мере одним

замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним OR^8 и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним NR^9R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним C_1-C_8 алкилом и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом и по меньшей мере одним незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^7 замещен по меньшей мере одним C_3-C_8 карбоциклилом и по меньшей мере одним фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила.

[0101] Каждый R^8 может независимо представлять собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *-2*-пентил, *-3*-пентил, *-2*-метил-2-бутил, *-3*-метил-2-бутил, *-3*-метил-1-бутил, *-2*-метил-1-бутил, *-1*-гексил, *-2*-гексил, *-3*-гексил, *-2*-метил-2-пентил, *-3*-метил-2-пентил, *-4*-метил-2-пентил, *-3*-метил-3-пентил, *-2*-метил-3-пентил, *-2,3*-диметил-2-бутил или *-3,3*-диметил-2-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой разветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой неразветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых

вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_6 алкил.

[0102] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) галогеналкил, причем C_1-C_6 алкил замещен по меньшей мере одним галогеном (например, фтором, йодом, хлором или бромом). Примеры C_1-C_6 галогеналкила включают галогенметил, галогенэтил, галоген-*n*-пропил, галогенизопропил, галоген-*n*-бутил, галогенизобутил, галоген-*втор*-бутил, галоген-*трет*-бутил, галоген-*n*-пентил, галоген-2-пентил, галоген-3-пентил, галоген-2-метил-2-бутил, галоген-3-метил-2-бутил, галоген-3-метил-1-бутил, галоген-2-метил-1-бутил, галоген-1-гексил, галоген-2-гексил, галоген-3-гексил, галоген-2-метил-2-пентил, галоген-3-метил-2-пентил, галоген-4-метил-2-пентил, галоген-3-метил-3-пентил, галоген-2-метил-3-пентил, галоген-2,3-диметил-2-бутил или галоген-3,3-диметил-2-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре или пять) галоген. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один хлор. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор и по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор и по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один йод и по меньшей мере один бром. Примеры приемлемых C_1-C_6 галогеналкильных групп включают, без ограничений, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, фторхлорметил, дифторхлорметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

[0103] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой C_3-C_6 (например, C_3 , C_4 , C_5 или C_6) циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_3 циклоалкил, C_4 циклоалкил, C_5 циклоалкил или

C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₁₀ циклоалкил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₆ циклоалкил является частично насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₆ циклоалкил включает частично ненасыщенные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере (например, одну, две) двойные связи. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0104] Каждый R⁹ может независимо представлять собой H, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆ галогеналкил и C₃–C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой C₁–C₆ (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆) алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой C₁–C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой C₂–C₅ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой C₄–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой разветвленный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой неразветвленный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой незамещенный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой разветвленный незамещенный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой неразветвленный незамещенный C₁–C₆ алкил.

[0105] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R⁹ представляет собой C₁–C₆ (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆) галогеналкил, причем C₁–C₆ алкил замещен по меньшей мере одним галогеном (например, фтором, йодом, хлором или бромом). Примеры C₁–C₆ галогеналкила включают галогенметил, галогенэтил, галоген-*n*-пропил, галогенизопропил, галоген-*n*-бутил, галогенизобутил, галоген-*втор*-бутил, галоген-*трет*-бутил, галоген-*n*-пентил, галоген-*2*-пентил, галоген-*3*-пентил, галоген-*2*-метил-*2*-бутил, галоген-*3*-метил-*2*-бутил, галоген-*3*-метил-*1*-бутил, галоген-*2*-метил-*1*-бутил, галоген-*1*-гексил, галоген-*2*-гексил, галоген-*3*-гексил, галоген-*2*-метил-*2*-пентил,

галоген-3-метил-2-пентил, галоген-4-метил-2-пентил, галоген-3-метил-3-пентил, галоген-2-метил-3-пентил, галоген-2,3-диметил-2-бутил или галоген-3,3-диметил-2-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре или пять) галоген. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один хлор. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор и по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор и по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 галогеналкил содержит по меньшей мере один йод и по меньшей мере один бром. Примеры приемлемых C_1-C_6 галогеналкильных групп включают, без ограничений, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, фторхлорметил, дифторхлорметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

[0106] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^9 представляет собой C_3-C_6 (например, C_3 , C_4 , C_5 или C_6) циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_3 циклоалкил, C_4 циклоалкил, C_5 циклоалкил или C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_{10} циклоалкил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_6 циклоалкил является частично насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C_3-C_6 циклоалкил включает частично ненасыщенные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере (например, одну, две) двойные связи. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

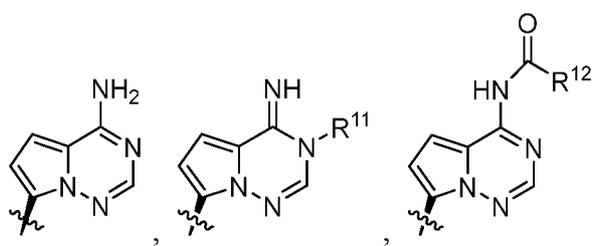
[0107] Каждый R^{10} может независимо представлять собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{10} представляет собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил, например

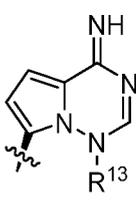
метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой C₁–C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой C₂–C₅ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой C₄–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой разветвленный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой неразветвленный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой незамещенный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой разветвленный незамещенный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой неразветвленный незамещенный C₁–C₆ алкил.

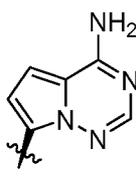
[0108] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой C₁–C₆ (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆) галогеналкил, причем C₁–C₆ алкил замещен по меньшей мере одним галогеном (например, фтором, йодом, хлором или бромом). Примеры C₁–C₆ галогеналкила включают галогенметил, галогенэтил, галоген-*n*-пропил, галогенизопропил, галоген-*n*-бутил, галогенизобутил, галоген-*втор*-бутил, галоген-*трет*-бутил, галоген-*n*-пентил, галоген-*2*-пентил, галоген-*3*-пентил, галоген-*2*-метил-*2*-бутил, галоген-*3*-метил-*2*-бутил, галоген-*3*-метил-*1*-бутил, галоген-*2*-метил-*1*-бутил, галоген-*1*-гексил, галоген-*2*-гексил, галоген-*3*-гексил, галоген-*2*-метил-*2*-пентил, галоген-*3*-метил-*2*-пентил, галоген-*4*-метил-*2*-пентил, галоген-*3*-метил-*3*-пентил, галоген-*2*-метил-*3*-пентил, галоген-*2,3*-диметил-*2*-бутил или галоген-*3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре или пять) галоген. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один хлор. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере

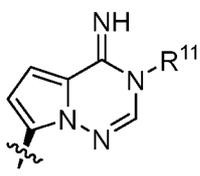
мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один фтор и по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор и по меньшей мере один йод. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один хлор и по меньшей мере один бром. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ галогеналкил содержит по меньшей мере один йод и по меньшей мере один бром. Примеры приемлемых C₁–C₆ галогеналкильных групп включают, без ограничений, –CF₃, –CHF₂, –CFH₂, –CH₂CF₃, фторхлорметил, дифторхлорметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

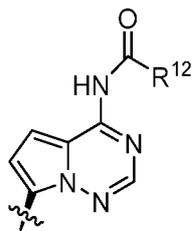
[0109] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹⁰ представляет собой C₃–C₆ (например, C₃, C₄, C₅ или C₆) циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₃ циклоалкил, C₄ циклоалкил, C₅ циклоалкил или C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₁₀ циклоалкил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₆ циклоалкил является частично насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C₃–C₆ циклоалкил включает частично ненасыщенные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере (например, одну, две) двойные связи. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0110] Основание может представлять собой .

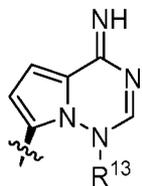
или . В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой



[0111] R^{11} может представлять собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил, замещенный $-OP(O)(OH)_2$ или $-OC(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил замещен $-OP(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления tC_1-C_6 алкил замещен $-OC(O)R^{12}$.

[0112] R^{12} может представлять собой C_1-C_8 алкил или C_1-C_8 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой C_1-C_8 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-

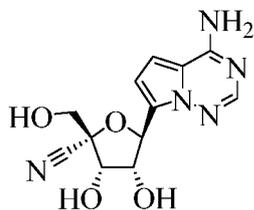
диметил-2-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой C_4-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой незамещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой разветвленный незамещенный C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_8 алкил представляет собой неразветвленный незамещенный C_1-C_8 алкил.

[0113] В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой C_1-C_8 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 или C_8) алкокси. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т. е. C_1-C_6 алкокси) или 1, 2 или 3 атома углерода (т. е. C_1-C_3 алкокси). Примеры приемлемых алкоксигрупп включают, без ограничений, метокси ($-O-CH_3$ или $-OMe$), этокси ($-OCH_2CH_3$ или $-OEt$), изопропокси ($-O-CH(CH_3)_2$), трет-бутокси ($-O-C(CH_3)_3$ или $-OtBu$) и т. п. Другие примеры приемлемых алкоксигрупп включают, без ограничений, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси.

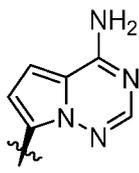
[0114] R^{13} может представлять собой C_1-C_6 (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6) алкил, замещенный $-OR(O)(OH)_2$ или $-OC(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *2*-пентил, *3*-пентил, *2*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*2*-бутил, *3*-метил-*1*-бутил, *2*-метил-*1*-бутил, *1*-гексил, *2*-гексил, *3*-гексил, *2*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*2*-пентил, *4*-метил-*2*-пентил, *3*-метил-*3*-пентил, *2*-метил-*3*-пентил, *2,3*-диметил-*2*-бутил или *3,3*-диметил-*2*-бутил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_2-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой неразветвленный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой разветвленный замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1-C_6 алкил представляет собой

неразветвленный замещенный C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления tC₁–C₆ алкил замещен –OP(O)(OH)₂. В некоторых вариантах осуществления C₁–C₆ алкил замещен группой –OC(O)R¹².

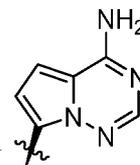
[0115] Соединение, описанное в настоящем документе, не представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления, если R³ представляет собой H,



основание не представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, если R³ представляет собой H, R¹ не представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления, если R³ представляет собой H, R² не представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления, если R³ представляет собой H, R¹ не представляет собой OH, R²



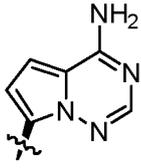
не представляет собой OH, а основание не представляет собой OH

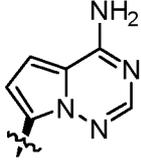
[0116] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, а R² представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, а R³ представляет собой C(O)OR⁷, где R⁷ представляет собой C₃–C₈ карбоцикл (например, циклопентил). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, а R³ представляет собой C(O)OR⁷, где R⁷ представляет собой C₁–C₈ алкил (например, метил, пропил, бутил, пентил). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, а R³ представляет собой C(O)OR⁷, где R⁷ представляет собой C₃–C₈ карбоцикл (например, циклопропил), замещенный одним C₁–C₈ алкилом (например, метилом). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, а R³ представляет собой C(O)OR⁷, где R⁷ представляет собой C₁–C₈ алкил (например, этил), замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, а R³ представляет собой C(O)OR⁷, где R⁷ представляет собой 4–6-членный (например, 6-членный) гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 (например, один) O. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой OH, а R³ представляет собой C(O)OR⁷, где R⁷ представляет собой C₃–C₈ карбоцикл (например, циклопентил). В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

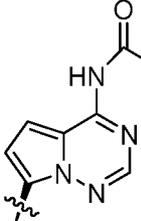
ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил (например, метил, пропил, бутил, пентил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_3-C_8 карбоцикл (например, циклопропил), замещенный одним C_1-C_8 алкилом (например, метилом). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил (например, этил), замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой 4–6-членный (например, 6-членный) гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 (например, один) О.

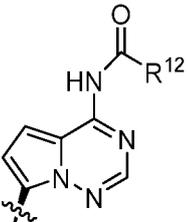
[0117] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_3-C_8 карбоцикл (например, циклопентил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил (например, метил, пропил, бутил, пентил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_3-C_8 карбоцикл (например, циклопропил), замещенный одним C_1-C_8 алкилом (например, метилом). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил (например, этил), замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой 4–6-членный (например, 6-членный) гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 (например, один) О. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_3-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, R^2 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой *трет*-бутил.

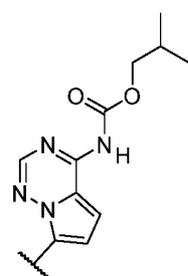
[0118] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе образуют $-OC(O)O-$, а R^3 представляет собой $C(O)OR^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил (например, бутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, а R^3 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН, а основание

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет

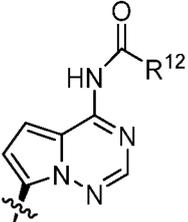
собой OH, а основание представляет собой  . В некоторых вариантах

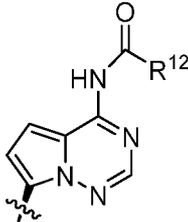
осуществления R^1 представляет собой OH, а основание представляет собой  .
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH, основание представляет

собой  , а R^{12} представляет собой C_1-C_8 алкил (например, бутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH, а основание представляет собой

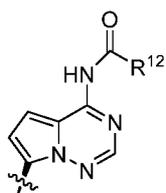


. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OH, а

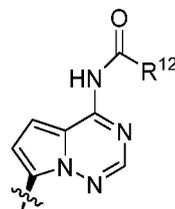
основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^2

представляет собой OH, основание представляет собой  , а R^{12} представляет собой C_1-C_8 алкил (например, бутил). В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой OH, R² представляет собой OH, а основание представляет собой

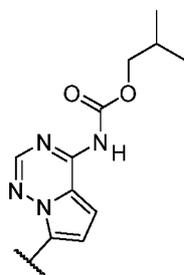


. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, R²

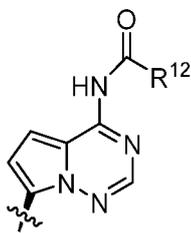


представляет собой OH, а основание представляет собой

, и R¹² представляет собой C₁-C₈ алкил (например, бутил). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, R² представляет собой OH, а основание представляет собой

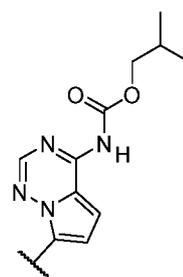


. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, а



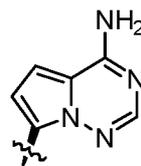
основание представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R³



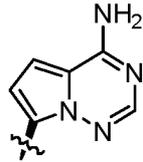
представляет собой H, а основание представляет собой

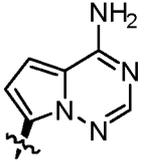
. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C(O)OR⁷, R⁷ представляет собой C₃-C₈

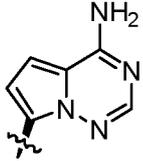


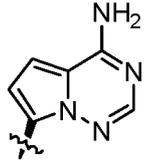
карбоциклил, а основание представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C(O)OR⁷, R⁷ представляет собой C₃-C₈ карбоциклил,

замещенный C₁–C₈ алкилом, а основание представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C(O)OR⁷, R⁷ представляет собой C₁–C₈

алкил, а основание представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C(O)OR⁷, R⁷ представляет собой C₁–C₈ алкил, замещенный фенилом,

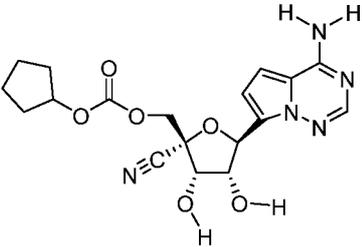
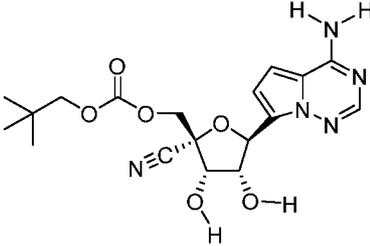
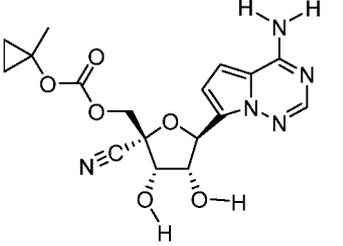
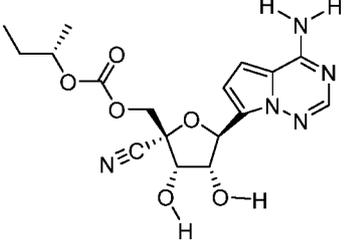
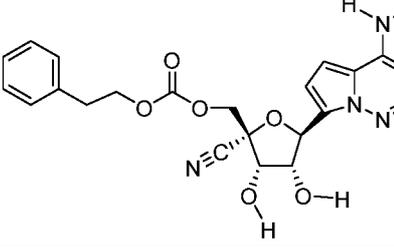
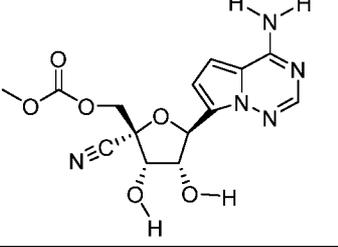
а основание представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C(O)OR⁷, R⁷ представляет собой 4–6-членный гетероцикл,

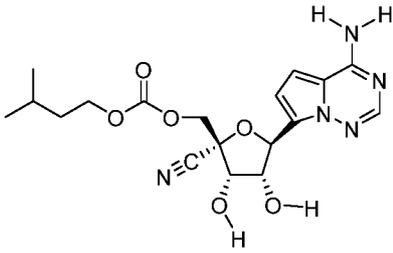
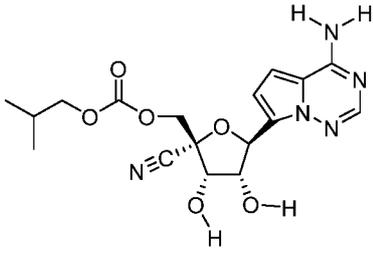
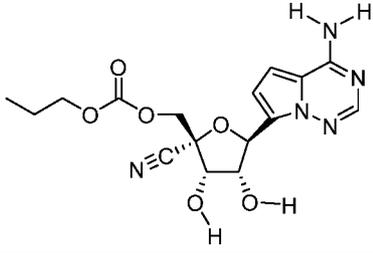
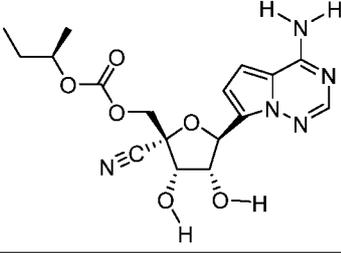
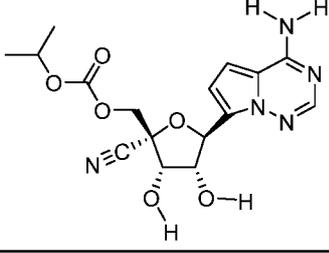
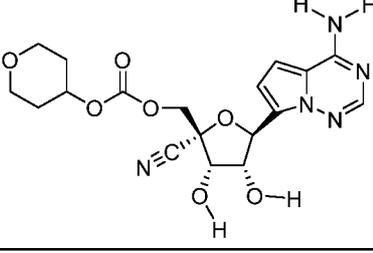
содержащий 1, 2 или 3 O, а основание представляет собой .

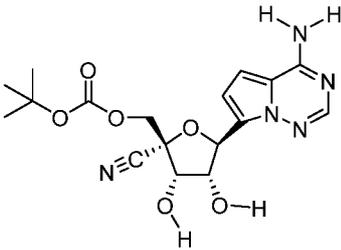
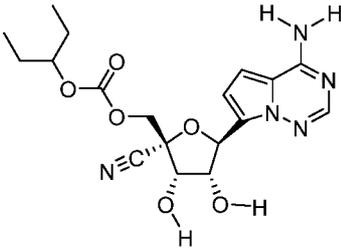
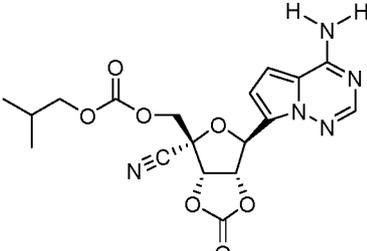
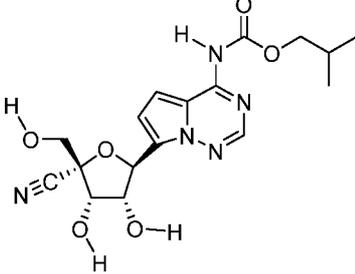
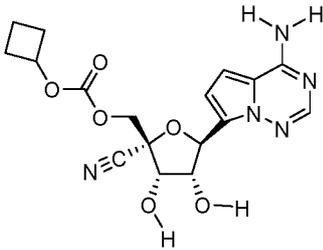
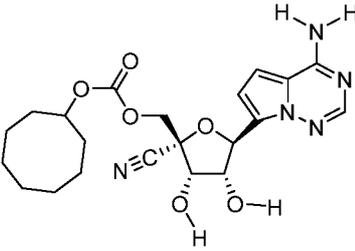
[0119] Специалисту в данной области техники известно, что каждый вариант осуществления группы (например, R¹), описанной в настоящем документе, может быть объединен с любым другим вариантом осуществления каждой из остальных групп (например, R², R³ и т. д.) для получения полного соединения формулы (I) или (II), или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, каждый из которых рассматривается в рамках объема настоящего описания.

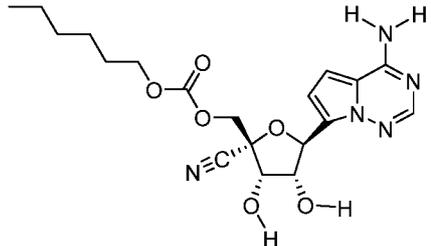
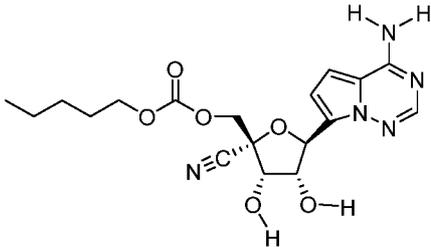
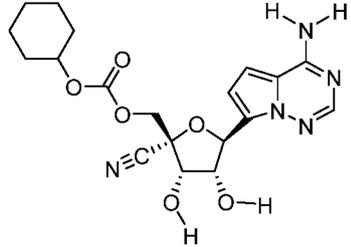
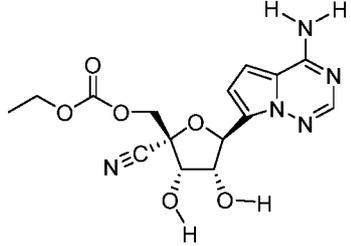
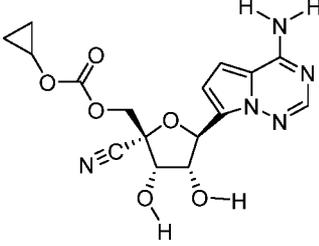
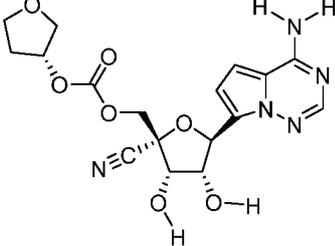
[0120] В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I включают соединения из таблицы 1 и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают соединения, указанные в таблице 1.

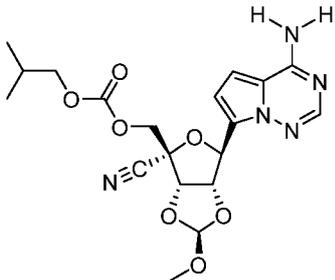
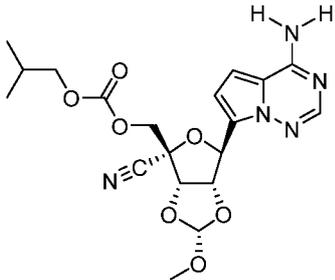
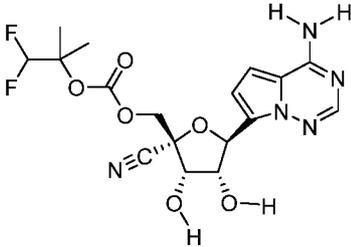
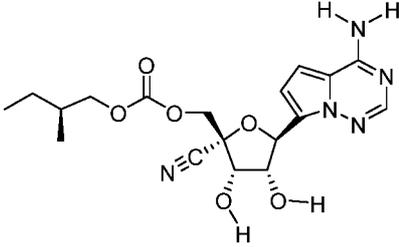
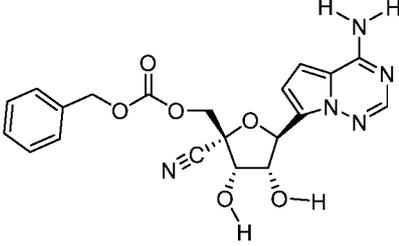
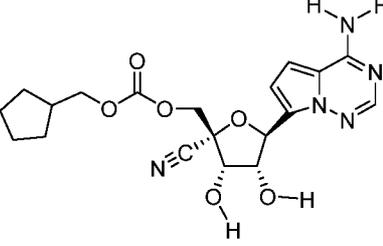
Таблица 1. Некоторые соединения, описанные в настоящем документе

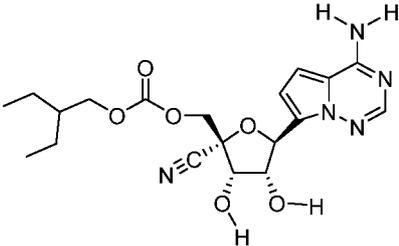
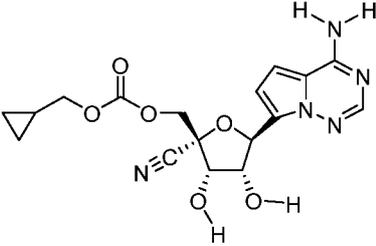
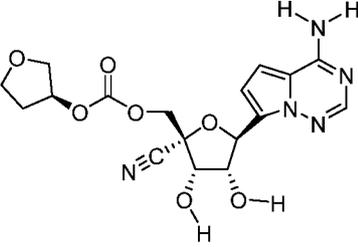
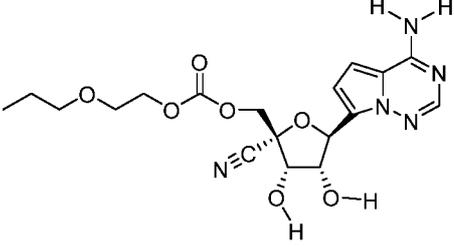
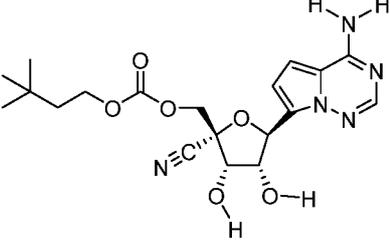
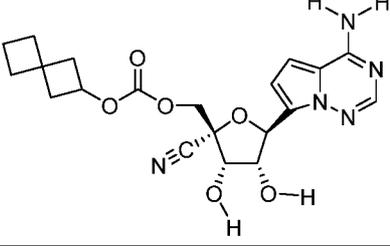
№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
1	
2	
3	
4	
5	
6	

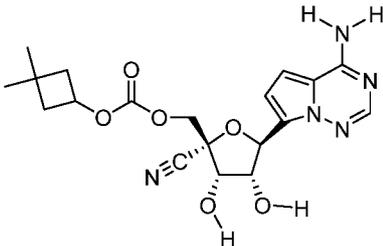
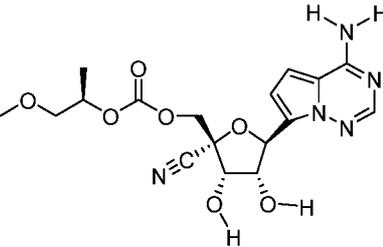
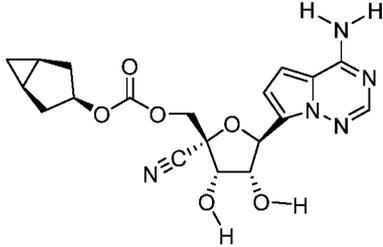
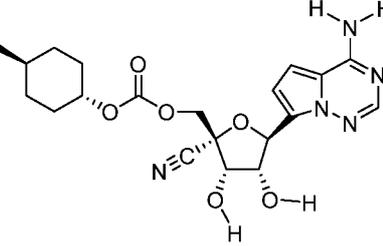
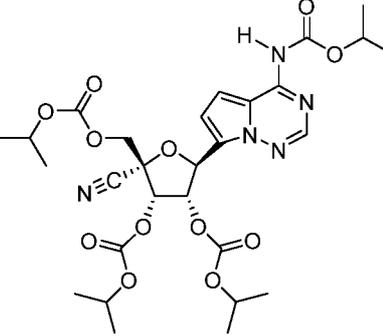
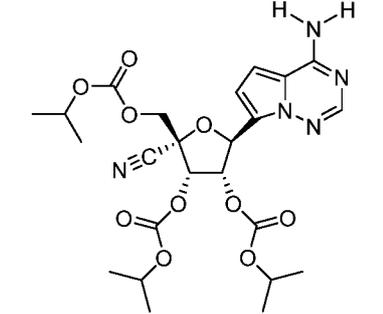
№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
7	
8	
9	
10	
11	
12	

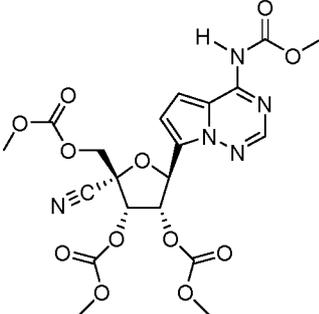
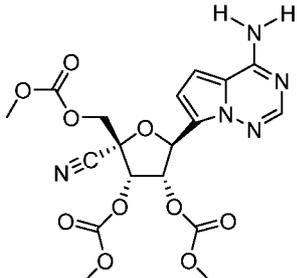
№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
13	
14	
15	
16	
17	
18	

№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
19	
20	
21	
22	
23	
24	

№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
25	
26	
27	
28	
29	
30	

№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
31	
32	
33	
34	
35	
36	

№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
37	
38	
39	
40	
42	
43	

№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА
44	
45	

[0121] В объем настоящего документа также входят продукты метаболизма *in vivo* соединений, описанных в настоящем документе. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, включены новые и неочевидные соединения, полученные способом, включающим контакт соединения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты, как правило, идентифицируют посредством приготовления радиоактивно меченного (например, ^{14}C или ^3H) соединения, введения его парентерально в выявляемой дозе (например, более чем около 0,5 мг/кг) животному, такому как крысы, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, ожидания в течение времени, достаточного для метаболизма (как правило, от около 30 секунд до 30 часов), и выделения продуктов его преобразования из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко выделять, поскольку они являются мечеными (другие выделяют с помощью антител, способных связывать эпитопы, сохранившиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют традиционным образом, например, с помощью анализа МС или ЯМР. В общем случае анализ метаболитов осуществляют тем же образом, что и традиционные исследования метаболизма лекарственных средств. Продукты конверсии, если только они не обнаруживаются иным образом *in vivo*, могут использоваться для диагностических

анализов терапевтического дозирования соединений, даже если они не обладают собственной противовирусной активностью против HSV.

[0122] Известны рецепты и способы определения стабильности соединений в жидкости, имитирующей желудочно-кишечные секреты. Здесь соединения определяются как стабильные в желудочно-кишечном тракте, если при инкубации в искусственном кишечном или желудочном соке в течение 1 часа при 37 °С удаляется менее чем примерно 50 мольных процентов защищенных групп. Тот факт, что соединения стабильны в желудочно-кишечном тракте, не означает, что они не могут гидролизываться *in vivo*. Пролекарства, как правило, стабильны в пищеварительной системе, но могут в значительной степени гидролизываться до исходного лекарственного средства в просвете пищеварительного тракта, печени, легких или другом метаболическом органе или внутри клеток в целом. В контексте настоящего документа под пролекарством понимается соединение, химически разработанное для эффективного высвобождения исходного лекарственного средства (т. е. соединения 0, указанного ниже) после преодоления биологических барьеров при пероральной доставке.

IV. Фармацевтические композиции

[0123] В настоящем документе также описаны фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически эффективное количество соединения по настоящему описанию (например, соединения формул I–II) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Кроме того, в настоящем документе обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

[0124] Соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в смеси с обычными носителями и эксципиентами. Таблетки могут содержать, например, эксципиенты, скользящие вещества, наполнители, связующие вещества или их комбинацию. Водные составы получают в стерильной форме и, если они предназначены для доставки посредством введения, отличного от перорального, они по существу могут быть изотоническими. Иллюстративные эксципиенты включают, без ограничений, вещества, описанные в публикации HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (1986). Эксципиенты могут включать, например, аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как EDTA, углеводы, такие как декстран,

гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления состав является основным. В некоторых вариантах осуществления состав является кислотным. В некоторых вариантах осуществления состав имеет нейтральное значение рН. В некоторых вариантах осуществления значение рН составов составляет от 2 до 11 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 2–3, 2–4, 2–5, 2–6, 2–7, 2–8, 2–9, 2–10, 3–4, 3–5, 3–6, 3–7, 3–8, 3–9, 3–10, 4–5, 4–6, 4–7, 4–8, 4–9, 4–10, 4–11, 5–6, 5–7, 5–8, 5–9, 5–10, 5–11, 6–7, 6–8, 6–9, 6–10, 6–11, 7–8, 7–9, 7–10, 7–11, 8–9, 8–10, 8–11, 9–10 или 9–11).

[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, имеют фармакокинетические свойства (например, биодоступность при пероральном применении), приемлемые для перорального введения соединений. Составы, приемлемые для перорального введения, могут быть, например, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Активный ингредиент можно также вводить, например, в виде болюса, электуария или пасты.

[0126] Таблетка может быть изготовлена посредством прессования или формования, необязательно с по меньшей мере вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать посредством прессования в приемлемой машине активного ингредиента, находящегося в сыпучей форме, такой как, например, порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазочным средством, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным веществом, диспергирующим средством или их комбинацией. Формованные таблетки можно получать, например, посредством формования в приемлемой машине смеси порошкообразного активного ингредиента, смоченной инертным жидким разбавителем. На таблетки может быть необязательно нанесено покрытие или их можно анализировать, и их рецептура может быть необязательно разработана так, чтобы обеспечивать медленное или регулируемое высвобождение из них активного ингредиента.

[0127] При инфекциях глаз или других внешних тканей (например, рта и кожи), составы можно наносить в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный (-ые) ингредиент (-ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масс./масс. (включая активный (-ые) ингредиент (-ы) в диапазоне от 0,1% до 20% с шагом 0,1% масс./масс.,

например 0,6% масс./масс., 0,7% масс./масс. и т. д.), от 0,2% до 15% масс./масс. или от 0,5% до 10% масс./масс. При получении состава мази активные ингредиенты можно использовать в некоторых вариантах осуществления либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой основой мази. Альтернативно активные ингредиенты могут быть включены в состав крема с кремовой основой типа «масло в воде».

[0128] В некоторых вариантах осуществления водная фаза кремовой основы может включать, например, от 30% до 90% (например, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%) масс./масс. многоатомного спирта, т. е. спирта, имеющего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления кремовая основа может включать, например, соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей кожной проницаемости включают, без ограничений, диметилсульфоксид и родственные аналоги. В некоторых вариантах осуществления крем или эмульсия не включает воду.

[0129] Масляная фаза эмульсий может быть составлена из известных ингредиентов известным образом. В некоторых вариантах осуществления фаза содержит просто эмульгатор (иначе известный как эмульгирующий агент). В некоторых вариантах осуществления фаза содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром, маслом или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Эмульгатор (-ы) вместе со стабилизатором (-ами) или без него (них) составляет (-ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую основу для мази, которая может образовывать масляную дисперсную фазу кремовых составов.

[0130] Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, приемлемые для применения в составе, могут включать, без ограничений, TWEEN® 60, TWEEN® 80, SPAN® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия и их комбинации.

[0131] Выбор приемлемых масел или жиров для состава может быть основан на достижении желаемых свойств. В некоторых вариантах осуществления крем может быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с приемлемой консистенцией,

чтобы избежать вытекания из тубиков или других контейнеров. В некоторых вариантах осуществления могут быть включены сложные эфиры, такие как, например, моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры с линейной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, сложный диэфир пропиленгликоля и кокосовых жирных кислот, изопропилмирикат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат, смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известная как CRODAMOL® CAP, или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления могут быть включены липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин, и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

[0132] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения вводят одни. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят в фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции предназначены для ветеринарного применения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции предназначены для применения для людей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

[0133] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь любую форму, приемлемую для предполагаемого способа введения. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть представлены в единичной дозированной форме и могут быть получены любыми из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Примеры методик и составов можно найти, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, США). Такие способы могут включать этап приведения во взаимодействие соединения, описанного в настоящем документе, с носителем, содержащим по меньшей мере вспомогательные ингредиенты. В целом составы можно получать посредством непрерывного и равномерного приведения активного ингредиента во взаимодействие с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими типами носителей и при необходимости последующего формования продукта.

[0134] При использовании для перорального применения, например, можно получать таблетки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Составы, предназначенные для перорального применения, можно получать в соответствии с любым

способом, известным в данной области для получения фармацевтических композиций, и указанные составы могут содержать по меньшей мере агенты, включающие подсластители, ароматизирующие агенты, красители и консерванты, для обеспечения приятного на вкус препарата. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в дополнении к нетоксичному фармацевтически приемлемому эксципиенту, которые приемлемы для получения таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия, или на них известными методиками, включая микрокапсулирование, может быть нанесено покрытие, замедляющее распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может быть использован замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат с воском или без.

[0135] Составы для перорального применения могут также быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

[0136] Водные суспензии могут содержать активные материалы в дополнение к эксципиентам, приемлемым для получения водных суспензий. Указанные эксципиенты могут включать, например, суспендирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как фосфатид природного происхождения (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с уксусной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксиэтанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия может также содержать, например, по меньшей мере консерванты, такие как этил- или н-пропил-п-

гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизирующих агентов, один или более подсластителей (таких как сахароза или сахарин) или их комбинации. Дополнительные не имеющие ограничительного характера примеры суспендирующих агентов включают циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления суспендирующий агент представляет собой сульфобутиловый простой эфир бета-циклодекстрина (SEB-beta-CD), например CAPTISOL®.

[0137] Рецептуру масляных суспензий можно разрабатывать посредством суспендирования активного ингредиента в растительном масле (например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле, кокосовом масле или их комбинации), в минеральном масле, таком как жидкий парафин, или их комбинации. Пероральные суспензии могут содержать, например, загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин, цетиловый спирт, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления добавляют подсластители, такие как приведенные выше, и/или ароматизирующие агенты, чтобы получить приятный на вкус пероральный препарат. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в настоящем документе, консервируют посредством добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0138] Диспергируемые порошки и гранулы, приемлемые для получения водной суспензии посредством добавления воды, могут обеспечивать активный ингредиент в дополнение к диспергирующему или смачивающему агенту, суспендирующему агенту, консерванту и их комбинациями. Приемлемые диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты проиллюстрированы описанными выше. Кроме того, могут присутствовать дополнительные эксципиенты, например подсластители, ароматизаторы и красители.

[0139] Фармацевтические композиции могут также находиться в форме эмульсии типа «масло в воде». Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Приемлемые эмульгирующие агенты включают камеди природного происхождения, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, фосфатиды природного происхождения, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситоловых ангидридов, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут находиться в смеси с

подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы могут также содержать, например, смягчительное средство, консервант, ароматизатор, краситель или их комбинацию.

[0140] Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильных инъекционных или внутривенных препаратов, таких как инъекционная водная или маслянистая суспензия. Такая суспензия может быть получена в соответствии с известным уровнем техники с применением приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильные инъекционные или внутривенные препараты могут также включать стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или быть получены в виде лиофилизованного порошка. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Дополнительно в препарате для инъекций аналогично применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят, без ограничений, вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и гипертонический раствор хлорида натрия.

[0141] Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, может варьироваться в зависимости от организма-хозяина, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 1 мг до 2000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и подходящим количеством материала-носителя, которое может варьироваться от около 5% до 95% от общего состава (масса : масса). Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 1 мг до 1000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и подходящим количеством материала-носителя, которое может варьироваться от 5% до 95% от общего состава (масса : масса). Фармацевтическую композицию можно получать так, чтобы обеспечивать легко отмеряемые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный

для внутривенной инфузии, может содержать от около 3 мкг до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора, чтобы могла происходить инфузия приемлемого объема со скоростью 30 мл/ч.

[0142] Составы, приемлемые для местного глазного введения, также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в приемлемом носителе, в частности в водном растворителе для данного активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включены в фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, в концентрации от 0,5% до 20% (например, от 0,5% до 10%, 1,5% масс./масс.).

[0143] Составы, приемлемые для местного введения в полости рта, включают леденцы, которые могут содержать активный ингредиент (т. е. соединение, описанное в настоящем документе, и/или дополнительные терапевтические агенты) во вкусоароматической основе, обычно сахарозе и аравийской или трагакантовой камеди; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин, или глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в приемлемом жидком носителе.

[0144] Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с приемлемой основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

[0145] Составы, приемлемые для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как приемлемые.

[0146] Составы, приемлемые для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность раствора с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители.

[0147] Составы могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или множеством доз, например в запаянных ампулах и флаконах, и они могут храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед

применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительные единичные дозированные составы представляют собой составы, содержащие суточную дозу или единичную суточную субдозу, описанную выше в настоящем документе, или ее соответствующую часть активного ингредиента.

[0148] Следует понимать, что помимо ингредиентов, явным образом упомянутых выше, составы могут содержать другие агенты, традиционные в данной области техники, имеющие отношение к типу рассматриваемого состава, например те, которые приемлемы для перорального введения, могут включать ароматизирующие агенты.

[0149] Дополнительно обеспечены ветеринарные составы, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, вместе с носителем для них, пригодным для ветеринарии.

[0150] Носители, пригодные для ветеринарии, представляют собой материалы, используемые для введения состава, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные составы можно вводить перорально, парентерально или любым другим желаемым посредством.

[0151] Соединения в настоящем документе применяют для обеспечения контролируемого высвобождения фармацевтических композиций, содержащих в качестве активного ингредиента одно или более соединений («составы с контролируемым высвобождением»), в которых высвобождение активного ингредиента можно контролировать и регулировать для обеспечения возможности реже вводить дозы или улучшать фармакокинетический или токсический профиль данного активного ингредиента.

[0152] Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от характера излечиваемого состояния, токсичности, от того, используется ли соединение профилактически (более низкие дозы) или против активной вирусной инфекции, способа доставки и фармацевтической композиции, и будет определяться клиническим специалистом с использованием обычных исследований повышения дозы. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза составляет от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела в сутки; например, от 10 до 30 мг/кг массы тела в сутки; от 15 до 25 мг/кг массы тела в сутки; от 10 до 15 мг/кг массы тела в сутки; или от 20 до 30 мг/кг массы тела в сутки. Например, суточная потенциальная доза для взрослого человека с массой тела

приблизительно 70 кг может составлять от 1 мг до 2000 мг (например, от 5 мг до 500 мг, от 500 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 2000 мг) и может быть представлена в виде одной или множества доз. Например, суточная потенциальная доза для взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг может находиться в диапазоне от 1 мг до 1000 мг (например, от 5 мг до 500 мг), и может быть представлена в виде одной или множества доз.

V. Наборы

[0153] В настоящем документе также обеспечены наборы, включающие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать этикетку и/или инструкции по применению соединения при лечении заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

[0154] В некоторых вариантах осуществления набор может также содержать один или более дополнительных терапевтических агентов и/или инструкции по применению дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта (например, человека).

[0155] В некоторых вариантах осуществления наборы, обеспеченные в настоящем документе, содержат отдельные дозированные единицы соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. Примеры отдельных дозированных единиц могут включать пилюли, таблетки, капсулы, предварительно заполненные шприцы или шприцевые картриджи, пакеты для внутривенного вливания, ингаляторы, небулайзеры и т. д., причем каждый из них содержит терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. В некоторых вариантах осуществления набор может содержать единичную дозированную форму, а в других присутствует множество дозированных единиц, такое как количество дозированных единиц, необходимое для конкретной схемы или периода лечения.

[0156] Кроме того, обеспечены промышленные изделия, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер; и контейнер. В некоторых вариантах осуществления контейнер промышленного изделия представляет собой виалу, баночку, ампулу, предварительно заполненный шприц, блистерную упаковку, консервную банку, банку, бутылку, коробку, пакет для внутривенного вливания, ингалятор или небулайзер.

VI. Введение

[0157] Одно или более соединений по описанию вводят любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Приемлемые способы включают пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят ингаляцией или внутривенно. Следует понимать, что способ введения может варьироваться, например в зависимости от состояния реципиента.

[0158] В способах по настоящему описанию для лечения вирусной инфекции соединения по настоящему описанию можно вводить в любое время субъекту, который может вступить в контакт с вирусом или уже страдать от вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию могут быть введены профилактически субъектам, вступающим в контакт с субъектами, страдающими от вирусной инфекции, или подверженным риску вступления в контакт с людьми, страдающими от вирусной инфекции, например медицинским работникам. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно вводить субъектам с положительным результатом теста на вирусную инфекцию, но у которых еще не проявились симптомы вирусной инфекции. В способах по настоящему описанию для лечения вирусной инфекции соединения по настоящему описанию можно вводить в любое время человеку, который может вступить в контакт с вирусом или уже страдать от вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию могут быть введены профилактически людям, вступающим в контакт с людьми, страдающими от вирусной инфекции, или подверженным риску вступления в контакт с людьми, страдающими от вирусной инфекции, например поставщикам медицинских услуг. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно вводить людям с положительным результатом теста на вирусную инфекцию, но у которых

еще не проявились симптомы вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно вводить людям после появления симптомов вирусной инфекции.

[0159] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли на основе наступления событий.

[0160] В контексте настоящего документа термины «на основе наступления событий» или «введение на основе наступления событий» относятся к введению соединения формулы I–II или его фармацевтически приемлемой соли (1) перед событием (например, за 2 часа, 1 день, 2 дня, 5 дней или 7 или более дней до события), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения субъекта вирусной инфекцией); и/или (2) во время события (или более одного повторяющегося события), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения субъекта вирусной инфекцией); и/или (3) после события (или после последнего события в серии повторяющихся событий), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения субъекта вирусной инфекцией). В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют перед контактом субъекта с вирусом. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют после контакта субъекта с вирусом. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют до контакта субъекта с вирусом и после контакта субъекта с вирусом.

[0161] В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение до и/или после события, которое может привести к контакту субъекта с вирусом или иным образом повысить риск заражения субъекта вирусной инфекцией, например в качестве доконтактной профилактики (PrEP) и/или в качестве постконтактной профилактики (PEP). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают доконтактную профилактику (PrEP). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают постконтактную профилактику (PEP).

[0162] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят до контакта субъекта с вирусом.

[0163] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят до и после контакта субъекта с вирусом.

[0164] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят после контакта субъекта с вирусом.

[0165] Пример схемы введения доз на основе наступления событий включает введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в течение от 24 до 2 часов до контакта с вирусом с последующим введением соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли каждые 24 часа в течение периода контакта, с последующим дополнительным введением соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли после последнего контакта и одним последним введением соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли еще через 24 часа.

[0166] Дополнительный пример схемы введения доз на основе наступления событий включает введение любого соединения формул I–II или его фармацевтически приемлемой соли в течение 24 часов до контакта с вирусом, впоследствии ежедневное введение в течение периода контакта с последующим введением последней дозы приблизительно через 24 часа после последнего контакта (которая может представлять собой повышенную дозу, такую как двойная доза).

[0167] Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от характера состояния, подлежащего лечению, токсичности, того, используется ли соединение профилактически или против активной вирусной инфекции, способа доставки и фармацевтической композиции и должна определяться клиническим специалистом с помощью традиционных исследований с повышением дозы. Можно ожидать, что она составляет от 0,0001 мг/кг до 100 мг/кг массы тела в сутки (например, от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг массы тела в сутки; от 0,01 мг/кг до 5 мг/кг массы тела в сутки; от 0,05 мг/кг до 0,5 мг/кг массы тела в сутки). В некоторых вариантах осуществления суточная

потенциальная доза для взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг составляет от 1 мг до 4000 мг (например, от 5 мг до 500 мг, от 500 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 2000 мг, от 2000 мг до 3000 мг, от 3000 мг до 4000 мг) и может быть представлена в виде одной или множества доз (например, 2 дозы в сутки, 3 дозы в сутки). Например, суточная потенциальная доза для взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг может находиться в диапазоне от 1 мг до 1000 мг (например, от 5 мг до 500 мг), и может быть представлена в виде одной или множества доз.

[0168] Предусмотрен любой приемлемый период времени для продолжительности введения соединений по настоящему описанию. Например, продолжительность введения может составлять от 1 дня до 100 дней, включая 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 дней. Продолжительность введения может также составлять от 1 недели до 15 недель, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель. Предусмотрены также более продолжительные периоды введения.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз через день. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят два раза в неделю.

[0170] В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в день. Однократную суточную дозу можно вводить столько времени, сколько потребуется, например до 5 дней, до 7 дней, до 10 дней, до 15 дней, до 20 дней, до 25 дней, до месяца или дольше. В некоторых вариантах осуществления однократную суточную дозу вводят в течение до 20 дней, до 15 дней, до 14 дней, до 13 дней, до 12 дней, до 10 дней, до 8 дней, до 6 дней, до 4 дней, до 3 дней, до 2 дней или в течение одного дня.

[0171] В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение от 6 до 12 дней, например в течение 8–10 дней. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений вводят один раз в сутки в течение 9 дней. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений вводят один раз в сутки в течение 10 дней. В некоторых вариантах

осуществления 50–150 мг одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение от 5 до 12 дней, например в течение 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней или 12 дней. В некоторых вариантах осуществления 100 мг одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение от 5 до 12 дней, например в течение 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней или 12 дней. В некоторых вариантах осуществления 500–2000 мг (например, 500–1000 мг, 1000–1500 мг) одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение от 5 до 12 дней, например в течение 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней или 12 дней.

[0172] В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят два раза в сутки. Суточную дозу, вводимую два раза в сутки, можно вводить столько времени, сколько потребуется, например до 5 дней, до 7 дней, до 10 дней, до 15 дней, до 20 дней, до 25 дней, до месяца или дольше. В некоторых вариантах осуществления двукратную суточную дозу вводят в течение до 20 дней, до 15 дней, до 14 дней, до 13 дней, до 12 дней, до 10 дней, до 8 дней, до 6 дней, до 4 дней, до 3 дней, до 2 дней или в течение одного дня.

[0173] В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят два раза в сутки в течение от 6 до 12 дней, например в течение 8–10 дней. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений вводят два раза в сутки течение 9 дней. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений вводят два раза в сутки течение 10 дней. В некоторых вариантах осуществления 1–2000 мг одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят два раза в сутки в течение от 5 до 12 дней, например в течение 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней или 12 дней. В некоторых вариантах осуществления 500–2000 мг (например, 500–1000 мг, 1000–1500 мг, 1500–2000 мг) одного или более соединений, описанных в настоящем документе, вводят два раза в сутки в течение от 5 до 12 дней, например в течение 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней или 12 дней.

VII. Способы применения

[0174] В настоящем описании предложен также способ лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе.

[0175] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение нуждающегося в этом субъекту соединения, описанного в настоящем документе.

[0176] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающие введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического или профилактического агента.

[0177] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающие введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента.

[0178] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы ингибирования полимеразы вируса в клетке, включающие приведение инфицированной вирусом клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, с ингибированием полимеразы вируса.

[0179] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы ингибирования полимеразы вируса в клетке, включающие приведение инфицированной вирусом клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, и по меньшей мере одним дополнительным активным терапевтическим агентом с ингибированием полимеразы вируса.

[0180] В настоящем документе предложены также варианты применения соединений, описанных в настоящем документе, при лечении или профилактике вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта. Например, в настоящем документе предложены варианты применения соединений, описанных в настоящем документе, при лечении вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта.

А. Парамиксовирусы

[0181] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой *парамиксовирусную* инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения *парамиксовирусной* инфекции у

нуждающегося в этом субъекта (например, человека), причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления *парамиксовирус* включает патоген BSL4. *Парамиксовирусы* включают, без ограничений, вирус Нипах, вирус Хендра, вирус кори, вирус паротита и вирус парагриппа.

[0182] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ получения лекарственного препарата для лечения *парамиксовирусной* инфекции, у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), характеризующийся тем, что в нем используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения *парамиксовирусной* инфекции у субъекта (например, человека).

[0183] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании обеспечено соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения *парамиксовирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека).

В. Пневмовирусы

[0184] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой *пневмовирусную* инфекцию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения *пневмовирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. *Пневмовирусы* включают, без ограничений, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и *метапневмовирус* человека. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой инфекцию респираторно-синцитиального вируса (RSV). В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой *метапневмовирусную* инфекцию человека.

[0185] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ получения лекарственного препарата для лечения *пневмовирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), характеризующийся тем, что в нем используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено

применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения *пневмовирусной* инфекции у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой *метапневмовирусную* инфекцию человека.

[0186] В некоторых вариантах осуществления способ получения лекарственного препарата для лечения *пневмовирусной* инфекции у нуждающегося в этом человека характеризуется тем, что в нем используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения *пневмовирусной* инфекции у человека. В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой *метапневмовирусную* инфекцию человека.

[0187] В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к соединению по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении *пневмовирусной* инфекции у нуждающегося в этом человека. В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой инфекцию респираторно-синцитиального вируса (RSV). В некоторых вариантах осуществления *пневмовирусная* инфекция представляет собой *метапневмовирусную* инфекцию человека.

[0188] В определенных вариантах осуществления по настоящему описанию предложены способы лечения инфекции RSV, включающие введение субъекту (например, человеку), инфицированному респираторно-синцитиальным вирусом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от хронической респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления у человека наблюдается острое инфицирование RSV.

[0189] В определенных вариантах осуществления предложен способ ингибирования репликации RSV, включающий введение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли субъекту (например, человеку).

[0190] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ снижения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией RSV, причем способ включает введение субъекту (например, человеку), инфицированному RSV, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, при этом терапевтически эффективного количества достаточно для снижения вирусной нагрузки RSV у субъекта.

[0191] Как более подробно описано в настоящем документе, соединения по настоящему описанию можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими средствами субъекту (например, человеку), инфицированному RSV. Дополнительное (-ые) терапевтическое (-ие) средство (-а) можно вводить инфицированному субъекту (например, человеку) одновременно с соединением по настоящему описанию или до или после введения соединения по настоящему описанию.

[0192] В определенных вариантах осуществления обеспечено соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или профилактике инфекции RSV. В определенных вариантах осуществления соединение по настоящему описанию (например, соединение формул I–II) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики инфекции RSV.

[0193] В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования репликации RSV, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту (например, человеку) соединения, описанного в настоящем документе, причем введение представляет собой ингаляцию.

[0194] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ снижения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией RSV, включающий введение человеку, инфицированному RSV, соединения, описанного в настоящем документе.

С. Пикорнавирусы

[0195] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой *пикорнавирусную* инфекцию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем

описании предложен способ лечения *тикорнавирусной* инфекции у нуждающегося в этом человека, включающий введение субъекту (например, человеку) терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. *Пикорнавирусы* представляют собой энтеровирусы, вызывающие гетерогенную группу инфекций, включая герпетическую ангину, асептический менингит, простудный синдром (риновирусная инфекция человека), непаралитический полиомиелитоподобный синдром, эпидемическую плеврдинию (острое лихорадочное инфекционное заболевание, по существу встречающееся при эпидемиях), вирусная пузырчатка полости рта и конечностей, детский и взрослый панкреатит и тяжелый миокардит. В некоторых вариантах осуществления *тикорнавирусная* инфекция представляет собой риновирусную инфекцию человека. В некоторых вариантах осуществления *тикорнавирусная* инфекция представляет собой энтеровирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления *тикорнавирусная* инфекция выбрана из группы, состоящей из инфекции вирусом Коксаки А, инфекции вирусом Коксаки А, инфекции энтеровирусом D68, инфекции энтеровирусом B69, инфекции энтеровирусом D70, инфекции энтеровирусом A71 и инфекции полиовирусом. В некоторых вариантах осуществления *тикорнавирус* представляет собой вирус ящура (FMDV).

[0196] В некоторых вариантах осуществления по настоящему описанию предложен способ получения лекарственного препарата для лечения *тикорнавирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), характеризующийся тем, что в нем используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения *тикорнавирусной* инфекции у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления *тикорнавирусная* инфекция представляет собой риновирусную инфекцию человека.

[0197] В некоторых вариантах осуществления по настоящему описанию обеспечено соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении *тикорнавирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления *тикорнавирусная* инфекция представляет собой риновирусную инфекцию человека.

D. Флавивирuсы

[0198] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой *флавивирuсную* инфекцию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения *флавивирuсной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение субъекту (например, человеку) терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные *флавивирuсы* включают, без ограничения, лихорадку денге, желтую лихорадку, лихорадку Западного Нила, вирус Зика, вирус японского энцефалита, вирус клещевого энцефалита (TBEV) и гепатит С (ВГС). В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом японского энцефалита. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом клещевого энцефалита (TBEV). В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита С. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом диареи крупного рогатого скота (BVDV). В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом чумы свиней (SFV).

[0199] В некоторых вариантах осуществления по настоящему описанию предложен способ получения лекарственного препарата для лечения *флавивирuсной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), характеризующийся тем, что в нем используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения *флавивирuсной* инфекции у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления *флавивирuсная* инфекция представляет собой инфекцию,

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

[0200] В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к соединению по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении *флавивирусной* инфекции у нуждающегося в этом человека. В некоторых вариантах осуществления *флавивирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления *флавивирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки. В некоторых вариантах осуществления *флавивирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления *флавивирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления *флавивирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита С.

Е. Филовирусы

[0201] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой *филовирусную* инфекцию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения *филовирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение субъекту (например, человеку) терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Типичные *филовирусы* включают, без ограничений, вирус Эбола (варианты Заир, Бундибугио, Судан, леса Таи или Рестон) и марбургский вирус. В некоторых вариантах осуществления *филовирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления *филовирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную марбургским вирусом.

[0202] В некоторых вариантах осуществления способ получения лекарственного препарата для лечения *филовирусной* инфекции у нуждающегося в этом человека характеризуется тем, что в нем используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании

представлено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения *филовирусной* инфекции у человека. В некоторых вариантах осуществления *филовирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола.

[0203] В некоторых вариантах осуществления по настоящему описанию обеспечено соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении *филовирусной* инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления *филовирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления *филовирусная* инфекция представляет собой инфекцию, вызванную марбургским вирусом.

VIII. Комбинированная терапия

[0204] Соединения, описанные в настоящем документе, можно также применять в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или профилактическими агентами. Таким образом, в настоящем документе предложены также способы для лечения вирусных инфекций у нуждающегося в этом субъекта, причем способы включают введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических или профилактических агентов. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту соединения, описанного в данном документе, и терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, объединены с по меньшей мере одним другим активным терапевтическим агентом, причем комбинацию применяют для лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления комбинация может быть использована для лечения множества отдельных вирусных инфекций (например, RSV и ВИЧ) у одного субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, комбинируют с по меньшей мере одним другим активным терапевтическим агентом для охвата более широкого спектра респираторных вирусов в одном лечении без необходимости диагностики.

[0205] В некоторых вариантах осуществления комбинация может быть использована для лечения одного и того же вируса (например, RSV) у одного субъекта. Активные терапевтические агенты включают, без ограничений, одобренные лекарственные средства, терапевтические агенты, которые в настоящее время находятся в клинических испытаниях, терапевтические агенты, которые продемонстрировали эффективность на животной модели, терапевтические агенты, которые продемонстрировали эффективность в анализах *in vitro*, или любые из вышеперечисленных агентов.

[0206] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусный агент. Любой приемлемый противовирусный агент можно использовать в способах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из 5-замещенных аналогов 2'-дезоксинуридина, аналогов нуклеозида, аналогов пирофосфата, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы, ингибиторов интегразы, ингибиторов входа, аналогов ациклического гуанозина, ациклических аналогов нуклеозидфосфоната, ингибиторов NS5A/NS5B ВГС, ингибиторов вируса гриппа, интерферонов, иммуностимуляторов, олигонуклеотидов, антимитотических ингибиторов и их комбинаций.

[0207] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой 5-замещенный аналог 2'-дезоксинуридина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из идоксуридина, трифлуридина, бривудина [BVDU] и их комбинаций.

[0208] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог нуклеозида. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из видарабина, энтекавира (ETV), телбивудина, ламивудина, адефовира дипивоксила, тенофовира дизопроксила фумарата (TDF) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фавипиравир, рибавирин, галидесивир, β -D-N4-гидроксицитидин или их комбинацию.

[0209] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог пирофосфата. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фоскарнет или

фосфоноуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фоскарнет.

[0210] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин и их комбинации.

[0211] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из невирапина, делавирдина, эфавиренза, этравирина, рилпивирина и их комбинаций.

[0212] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеазы представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавири, фосампренавира, дарунавира, типранавири, кобицистата и их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавири, фосампренавира, дарунавира, типранавири и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеазы представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A ВГС. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из воксилапревира, асунапревира, боцепревира, паритапревира, симепревира, теллапревира, ванипревира, гразопревира, рибавирин, данопревира, фалдапревира, ведропревира, совапревира, делдепревира, нарлапревира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из воксилапревира, асунапревира, боцепревира, паритапревира, симепревира, теллапревира, ванипревира, гразопревира и их комбинаций.

[0213] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор интегразы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ралтегравира, долутегравира, элвитегравира, абакавира, ламивудина и их комбинаций. В

некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегавира, ралтегавира, долутегавира, каботегавира, элвитегавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегавира, долутегавира, каботегавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой биктегавир.

[0214] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор входа. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из докозанола, энфувиртида, маравирока, ибализумаба, фостемсавира, леронлимаба, ибализумаба, фостемсавира, леронлимаба, паливизумаба, иммуноглобулина к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулина для внутривенного введения [RSV-IGIV], иммуноглобулина к вирусу варицелла-зостер [VariZIG], иммуноглобулина к вирусу варицелла-зостер [VZIG]) и их комбинаций.

[0215] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог гуанозина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ацикловира, ганцикловира, валацикловира (также известного как валацикловир), валганцикловира, пенцикловира, фамцикловира и их комбинаций.

[0216] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог нуклеозидфосфоната. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира, адефовира дипивоксила, тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), эмтрицитабина, эфавиренза, рилпивирин, элвитегавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира, адефовира дипивоксила, тенофовира, TDF и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира дипивоксила, TDF и их комбинаций.

[0217] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор NS5A/NS5B ВГС. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор белка NS5A. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы NS5B нуклеозидного/нуклеотидного типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы NS5B ненуклеозидного типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из даклтасвира, ледипасвира, велпатасвира, омбитасвира, элбасвира, софосбувира, дасабувира, рибавирин, асунапревира, симепревира, паритапревира, ритонавира, элбасвира, grazопревира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из даклтасвира, ледипасвира, велпатасвира, омбитасвира, элбасвира, софосбувира, дасабувира и их комбинаций.

[0218] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор матрикса 2. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амантадина, римантадина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор нейраминидазы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из занамивира, осельтамивира, перамивира, ланинамивира октаноата и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирин, фавипиравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амантадина, римантадина, арбидола (умифеновир), балоксавира марбоксила, осельтамивира, перамивира, ингавирина, октаноата ланинамивира, занамивира, фавипиравира, рибавирин и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амантадина, римантадина, занамивира, осельтамивира, перамивира, октаноата ланинамивира, рибавирин, фавипиравира и их комбинаций.

[0219] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой интерферон. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, интерферона альфа-1b, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфакон-1, пегилированного интерферона альфа-1b, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN α -2a) и PegIFN α -2b. В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, интерферона-альфа 1b, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN α -2a) и PegIFN α -2b. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN α -2a), pegIFN α -2b и рибавирина. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой пегилированный интерферон альфа-2a, пегилированный интерферон альфа-2b или их комбинацию.

[0220] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антимитотический ингибитор. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из фомивирсена, подофилокса, имиквимода, синекатехинов и их комбинаций.

[0221] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бесифовира, нитазоксанида, REGN2222, доравирина, софосбувира, велпатасвира, даклатасвира, асунапревира, беклабувира, FV100, летермовира и их комбинаций.

[0222] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения RSV. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой рибавирин, ALS-8112 или пресатовир. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой ALS-8112 или пресатовир.

[0223] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения пикорнавируса. В некоторых вариантах

осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из гидантоина, гидрохлорида гуанидина, L-бутионинсульфоксимины, Ру-11 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы пикорнавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой рупинтривир.

[0224] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения малярии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой хлорохин.

[0225] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из гидроксихлорохина, хлорохина, артеметера, люмефантрина, атоваквона, прогуанила, тафенохина, пионаридина, артесуната, артемизона, пипераквина, артесуната, амодиахина, пионаридина, артесуната, галофантрина, сульфата хинина, мефлохина, солитромицина, пириметамина, MMV-390048, феррохина, артефеномела мезилата, ганаплацида, DSM-265, ципаргамина, артемизона и их комбинаций.

[0226] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения коронавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой агент для лечения COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 года, заболевание, вызванное вирусом под названием SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ранпирназы, нафамостата, LB-2, AM-1, антивиропоринов, ремдесивира, VV116, GS-441524, GS-5245 и их комбинаций.

[0227] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, паливизумаба, мотавизумаба, RSV-IGIV (RespiGam[®]), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарона, дронедакона, верапамила, плазмы крови пациентов, выздоровевших от вируса Эбола (ECP), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диола), фавипиравира (также известного как Т-705 или Avigan), монофосфата Т-705, дифосфата Т-705, трифосфата Т-705, FGI-106 (1-N,7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-

диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамина), JK-05, ТКМ-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN-Filo, бринцидофовира, вакцины против вируса Эбола на основе аденовирусного вектора типа 5 компании Vaxart, Ad26-ZEBOV, вакцины FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, ингибиторов входа вируса Эбола (ингибиторы NPC1), rVSV-EBOV и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ZMapp, mAB114, REGEN-EB3 и их комбинации.

[0228] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения ВГС. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ВГС. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из софосбувира, GS-6620, PSI-938, рибавирина, тегобувира, радалбувира, МК-0608 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы ВГС. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из, например, GS-9256, ведропревира, воксилапревира и их комбинаций.

[0229] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор NS5A. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ледипасвира, велпатасвира и их комбинаций.

[0230] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения вируса гепатита В (ВГВ). Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин или их комбинацию. Примеры дополнительных лекарственных средств для лечения ВГВ включают, без ограничений, альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, антрохинонол, бета-гидроксицитозинового нуклеозиды, ARB-199, CCC-0975, ссс-R08, эльвучитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), НН-003, гепалатид, JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, ВAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Шу Нинг, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловая кислота, HepB-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-

204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, QL-007 софосбувир, ледипасвир, UB-551, и ZH-2N, и соединения, описанные в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) и US2015031687A (Roche). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ВГВ. Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ включают, без ограничений, адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, тенофовира эксалидекс, бесифовир, энтекавир (BARACLUDE®), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA®), филоциловир, прадефовир, клебудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида ВГВ.

[0231] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов входа, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ациклических аналогов нуклеозидфосфонатов и их комбинаций.

[0232] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ (или аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело — лекарственное средство, генов-

модификаторов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с «цинковыми пальцами», хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN) и агентов клеточной терапии (таких как Т-клетка с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, агенты аутологичной Т-клеточной терапии).

[0233] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0234] В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой комбинированное лекарственное средство для лечения ВИЧ. Примеры комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ включают, без ограничений, ATRIPLA[®] (эфаविленз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); BIKTARVY[®] (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина); STRIBILD[®] (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA[®] (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY[®] (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY[®] (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA[®] (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); SYMTUZA[®] (дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат); SYMFI[™] (эфавиленз, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); CIMDU[™] (ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); тенофовира и ламивудина; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR[®] (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; абакавира сульфата и ламивудина; ABC + 3TC); KALETRA[®] (ALUVIA[®]; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ[®] (долутегравир, абакавир и ламивудин);

TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); атазанавира и кобицистата; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира и кобицистата; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирин гидрохлорид; долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ламивудина, невирапина и зидовудина; ралтегравир и ламивудина; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; дапивирин + левоноргестрел, долутегравир + ламивудин, долутегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид, элсульфавирин + эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирин гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин.

[0235] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида ВИЧ (например, ленакапавир).

[0236] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира, кобицистата, ASC-09, AEBL-2, МК-8718, GS-9500, GS-1156 и их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира, кобицистата. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, брекенавира, дарунавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата, лопинавира, нелфинавира, нелфинавира мезилата, ритонавира, саквинавира, саквинавира мезилата, типранавира, DG-17, ТМВ-657 (PPL-100), Т-169, ВL-008, МК-8122, ТМВ-607, ТМС-310911 и их комбинаций.

[0237] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор интегразы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из

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

[0238] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор входа ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из энфувиртида, маравирока и их комбинаций. Дополнительные примеры ингибиторов входа ВИЧ включают, без ограничений, ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, DS-003 (BMS-599793), ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4. Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевинок (TD-0232), биспецифические антитела к GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimiru). Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Haimiru).

[0239] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический

аналог нуклеозидфосфоната. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида ВИЧ.

[0240] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Например, дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из адефовира, адефовира дипивоксила, азвудина, эмтрицитабина, тенофовира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddI), абакавира, абакавира сульфата, аловудина, априцитабина, ценсавудина, диданозина, эльвудитабина, фестинавира, фосальвудина тидоксила, CMX-157, дапивирина, доравирина, этравирина, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротата, фозивудина тидоксила, ислатравира, ламивудина, фосфазида, ставудина, залцитабина, зидовудина, ровафовира эталафенамида (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-858, VM-2500, KP-1461 и их комбинаций.

[0241] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Например, дополнительный агент выбран из группы, состоящей из дапивирина, делавирдина, делавирдина мезилата, доравирина, эфавиренза, этравирина, лентинана, МК-8583, невирапина, рилпивирина, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, элсульфавирина рилп (VM-1500) их комбинаций.

[0242] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты выбраны из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравир, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравир; ралтегравир и ламивудина; маравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир);

COMBIVIR[®] (зидовудин и ламивудин; AZT + ЗТС); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; абакавира сульфата и ламивудина; ABC + ЗТС); TRIZIVIR[®] (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + ЗТС); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата; дарунавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальциевого эфавиренза; этравирина; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; альдеслейкина; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира дизопроксила fumarата; эфавиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксила fumarата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

[0243] В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из колистина, валрубидина, икатибанта, бепотастина, эпирубидина, эпопростенола, апрепитанта, каспофунгина, перфеназина, атазанавира, эфавиренза, ритонавира, ацикловира, ганцикловира, пенцикловира, прулифлоксацина, биктегравира, нелфинавира, тегобуви, празиквантела, питавастатина, перампанела, эзопиклона и зопиклона.

[0244] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; № гена в NCBI: 695). Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-она, акалбрутиниба (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниба (Imbruvica), M-2951 (эвобрутиниб), M7583, тирабрутиниба (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниба (CC-292), TAK-020, векабрутиниба, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, AZD6738, калквенса, данватирсена и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тирабрутиниба, ибрутиниба, акалбрутиниба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тирабрутиниба, ибрутиниба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой тирфостин A9 (A9).

[0245] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор KRAS. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединения 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), room temperature11, MRTX-849 (G12C) и KRAS (G12D)-селективных ингибирующих пептидов, включая KRper-2, KRper-2d, и их комбинаций.

[0246] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеасом. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из иксазомиба, карфилзомиба, маризомиба, бортезомиба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой карфилзомиб.

[0247] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ДНК-вакцину, РНК-вакцину, живую ослабленную вакцину, терапевтическую вакцину, профилактическую вакцину, белковую вакцину или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой mRNA-1273. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой INO-4800 или INO-4700. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой живую ослабленную вакцину против RSV — MEDI-559, моноклональное антитело человека REGN2222 против RSV, паливизумаб, иммуноглобулин к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулин к RSV для внутривенного введения [RSV-IGIV] и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ВГВ, например педиарикс, энджерикс-В и рекомбивакс HB. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса варицелла-зостер (VZV), например зоставакс и варивакс. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ВПЧ, например церварикс, гардасил 9 и гардасил. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гриппа. Например, (i) одновалентная вакцина против гриппа А (например,

одновалентная вакцина против вируса гриппа А [H5N1] и одновалентные вакцины против вируса гриппа А [H1N1] 2009), (ii) трехвалентная вакцина против вирусов гриппа А и В (например, Afluria, Agriflu, Fluad, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin и Fluzone) и (iii) четырехвалентная вакцина против вирусов гриппа А и В (FluMist, Fluarix, Fluzone и FluLaval). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против аденовируса человека (например, живую вакцину для перорального приема против аденовируса типа 4 и типа 7). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ротавируса (например, Rotarix против ротавируса серотипов G1, G3, G4 или G9 и RotaTeq против ротавируса серотипов G1, G2, G3 или G4). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита А (например, Havrix и Vaqta). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцины против полиовируса (например, Kinrix, Quadracel и Ipol). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса желтой лихорадки (например, YF-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса японского энцефалита (например, Ixiaro и JE-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против кори (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против паротита (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против краснухи (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ветряной оспы (например, ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против бешенства (например, Imovax и RabAvert). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса натуральной оспы (ACAM2000). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита Е (HEV) (например, HEV239). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину SARS-COV-2.

[0248] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, например моноклональное антитело. Например,

дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к SARS-COV-2, выбранное из группы, состоящей из антител Regeneron, антител Wuxi, антител Vir Biotechnology, антител, нацеленных на шиповидный белок SARS-CoV-2, антител, которые могут нейтрализовать SARS-CoV-2 (антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2), и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело CR-3022 к SARS CoV. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к aPD-1.

[0249] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой инъекцию рекомбинантного белка-производного от цитокина.

[0250] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ДНК. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой цидофовир. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор РНК-полимеразы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, фавипиравира, ламивудина, пимодивира и их комбинации.

[0251] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из лопинавира, ритонавира, интерферона-альфа-2b, ритонавира, арбидола, гидроксихлорохина, дарунавира и кобицистата, арбидола гидрохлорида, осельтамивира, литонавира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида fumarата, балоксавира марбоксила, руксолитиниба и их комбинаций.

[0252] В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из б'-фторированных аналогов аристеромицина, аналогов флексимера ацикловира, дисульфирама, аналогов тиопурина, ASC09F, GC376, GC813, производных фенилизосерина, аналогов ингибитора нейраминидазы, производных пиритиобака, производных бананинса и 5-гидроксихромона, SSYA10-001, гриффитсина, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, дигидротаншинона E-64-C и E-64-D, OC43-HR2P, MERS-5NB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, ресвератрола, производных 1-тиа-4-азаспиро[4.5]декан-3-она, гемцитабина гидрохлорида, лоперамида, рекомбинантных

интерферонов, циклоспорина А, алиспоривира, иматиниба мезилата, дазатиниба, селуметиниба, траметиниба, рапамицина, саракатиниба, хлорпромазина, трифлупромазина, флуфеназина, тиэтилперазина, прометазина, ингибиторов циклофилина, К11777, камостата, k22, производных тейкопланина, производных бензогетероциклического амина N30, микофеноловой кислоты, силвестрола и их комбинаций.

[0253] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, которое связывается с коронавирусом, например антитело, которое связывается с SARS или MERS. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к вирусу SARS-COV-2.

[0254] Составы по описанию используются также в комбинации с другими активными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления для лечения вирусных инфекций SARS-COV-2 другой активный терапевтический агент является активным против коронавирусных инфекций, например вирусных инфекций SARS-COV-2. Соединения и составы по настоящему описанию предназначены также для применения при общем уходе за субъектами с вирусными инфекциями SARS-COV-2, включая парентеральные жидкости (включая солевой раствор декстрозы и лактат Рингера) и питание, антибиотики (включая метронидазоловые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающие и обезболивающие, противорвотные средства (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные средства, витаминные и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные агенты (такие как ибупрофен или стероиды), кортикостероиды, такие как метилпреднизолон, иммуномодуляторы (например, интерферон), другие низкомолекулярные соединения или биологические противовирусные агенты, нацеленные на SARS-COV-2 (такие как, без ограничений, лопинавир/ритонавир, EIDD-1931, фавипиравир, рибавирин, нейтрализующие антитела и т. д.), вакцины, обезболивающие средства и средства от других распространенных заболеваний у популяции субъектов, такие как противомаларийные средства (включая артемизинин и артемизинин-люмефантрин для комбинированной терапии), средства против брюшного тифа (включая хинолоновые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромициновые и цефалоспориновые антибиотики, такие как

цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или средства против бактериальной дизентерии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой дигидроартемизинин/пипераквин.

[0255] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулятор. Примеры терапевтических средств на основе иммунной терапии включают toll-подобные рецепторы, как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-1); модуляторы лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-L1); модуляторы IL-15; DermaVir; интерлейкин-7; плаквенил (гидроксихлорохин); пролейкин (альдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон α -2b; интерферон α -n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевину; микофенолата мофетил (MPA) и производное сложного эфира микофенолата мофетила (MMF); рибавирин; полимерный полиэтиленимин (PEI); гепон; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, интерлейкин-15 / Fc-слитый белок, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, нормферон, пэгинтерферон альфа-2a, пэгинтерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, Xmab-24306, RPI-MN, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2, SB-9200 и IR-103. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой финголимод, лефлуномид или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой талидомид.

[0256] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор IL-6, например тоцилизумаб, сарилумаб или их комбинацию.

[0257] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор анти-ФНО. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб или их комбинацию.

[0258] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор JAK, например дополнительный терапевтический агент представляет собой барицитиниб, филготиниб, олумиант или их комбинацию.

[0259] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор воспаления, например пирфенидон.

[0260] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик для лечения вторичной бактериальной пневмонии. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой макролидные антибиотики (например, азитромицин, кларитромицин и микоплазму пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*)), фторхинолоны (например, ципрофлоксацин и левофлоксацин), тетрациклины (например, доксициклин и тетрациклин) или их комбинацию.

[0261] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации со стандартным лечением пневмонии (см., например, Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (1 October)). Лечение пневмонии по существу включает лечение инфекции и предотвращение осложнений. Конкретное лечение будет зависеть от нескольких факторов, включая тип и тяжесть пневмонии, возраст и общее состояние здоровья субъектов. Варианты включают: (i) антибиотики, (ii) лекарство от кашля и (iii) жаропонижающие/обезболивающие средства (например, аспирин, ибупрофен (Advil, Motrin IB, другие) и ацетаминофен (Tylenol, другие)). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой лекарство от кашля бромгексин.

[0262] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации с иммуноглобулином от субъектов, излеченных от COVID-19. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации с переливанием плазмы. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации со стволовыми клетками.

[0263] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист TLR. Примеры агонистов TLR включают, без ограничений, везатолиמוד (GS-9620), GS-986, IR-103, лефитолиמוד, тилсотолиמוד, ринтатолиמוד, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолиמוד, AST-008, мотолиמוד, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолиמוד, RO-7020531.

[0264] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бортезомида, флуразепама, понатиниба, сорафениба, параметазона, клокортолона, флуклоксациллина, сертиндола, клевидипина, аторвастатина, цинолазепамы, клофазимины, фосапрепитанта и их комбинаций.

[0265] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой карримидин, сурамин, триазавирин, дипиридамо́л, бевацизумаб, меплазумаб, gD31 (ризобиум), ингибитор инфламмосомы NLRP или α -аминокетон. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой рекомбинантный человеческий ангиотензин-превращающий фермент 2 (rhACE2). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вирусный воспалительный белок макрофагов (vMIP).

[0266] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтический анти-виropорин. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой ВIT-314 или ВIT-225. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор белка E коронавируса. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой ВIT-009. Другие примеры дополнительных терапевтических агентов включают описанные в WO-2004112687, WO-2006135978, WO-2018145148 и WO-2009018609.

[0267] Кроме того, любое соединение по описанию можно комбинировать с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами в единичной дозированной форме для одновременного или последовательного введения субъекту. Комбинированную терапию можно вводить по одновременной или последовательной схеме введения. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[0268] Совместное введение соединения по описанию с одним или более другими активными терапевтическими агентами по существу относится к одновременному или последовательному введению соединения описания и одного или более других активных терапевтических агентов таким образом, чтобы в организме субъекта присутствовали терапевтически эффективные количества как соединения по описанию, так и одного или более других активных терапевтических агентов.

[0269] Совместное введение включает введение единичных доз соединений по описанию до или после введения единичных доз одного или более других активных терапевтических агентов, например введение соединений по описанию в течение секунд, минут или часов после введения одного или более других активных терапевтических агентов. Например, сначала можно ввести единичную дозу соединения по описанию, а затем в течение секунд

или минут вводить единичную дозу одного или более других активных терапевтических агентов. Альтернативно сначала можно ввести единичную дозу одного или более других терапевтических агентов с последующим введением в течение секунд или минут единичной дозы соединения по описанию. В некоторых случаях может быть желательно сначала вводить единичную дозу соединения по описанию, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводить единичную дозу одного или более других активных терапевтических агентов. В других случаях может быть желательно сначала вводить единичную дозу одного или более других активных терапевтических агентов, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводить единичную дозу соединения по описанию.

[0270] Комбинированная терапия может обеспечивать «синергию» и оказываться «синергетической», т. е. эффект, достигаемый при совместном использовании активных ингредиентов, оказывается больше суммы эффектов от использования соединений по отдельности. Синергетический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) объединены и вводятся или доставляются одновременно в комбинированном лекарственном составе; (2) добавляются с чередованием или параллельно в виде отдельных составов; или (3) по какой-либо другой схеме. При доставке по схеме чередующейся терапии синергетический эффект можно обеспечить, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или в разных инъекциях в отдельных шприцах. В целом во время чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т. е. одну за другой, а во время комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Синергетический противовирусный эффект обозначает противовирусный эффект, который больше предсказанных чисто аддитивных эффектов отдельных соединений в комбинации.

A. Комбинированная терапия для лечения *пневмовируса*

[0271] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами для лечения *пневмовирусных* инфекций, описанных, в частности, в разделе VIII.A. В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент активен против *пневмовирусных* инфекций, в частности респираторно-синцитиальных вирусных инфекций и/или метапневмовирусных инфекций. Как более подробно описано в настоящем документе, соединения по настоящему описанию

можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими средствами субъекту (например, человеку), инфицированному RSV. Дополнительно в определенных вариантах осуществления при применении для лечения или профилактики RSV соединение по настоящему описанию можно вводить с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя или более) дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, включающей комбинированные препараты против RSV, вакцины против RSV, ингибиторы РНК-полимеразы RSV, иммуномодуляторы, модуляторы толл-подобных рецепторов (TLR), лиганды рецепторов интерферона альфа, ингибиторы гиалуронидазы, ингибиторы респираторно-синцитиального поверхностного антигена, ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторы циклофилина, ингибиторы проникновения вируса RSV, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на вирусную мРНК, малые интерферирующие РНК (миРНК) и модуляторы эндонуклеазы ddRNAi, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, агонисты фарнезоидного X-рецептора, антитела к RSV, антагонисты хемокинов CCR2, агонисты тимозина, цитокины, модуляторы нуклеопротеинов, стимуляторы гена 1, индуцируемые ретиноевой кислотой, стимуляторы NOD2, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторы пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, рекомбинантный тимозин альфа-1, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторы KDM, ингибиторы репликации RSV, ингибиторы аргиназы и другие препараты против RSV.

[0272] Неограничивающие примеры этих других активных терапевтических агентов, активных против RSV, включают активные моноклональные антитела и терапевтические агенты на основе нанотел, агенты, активные против инфекций RSV, ингибиторы белка F респираторно-синцитиального вируса, ингибиторы вирусной репликации, ингибиторы РНК-полимеразы, терапию на основе миРНК и их комбинации. Неограничивающие примеры активных моноклональных антител и терапевтических агентов на основе нанотел включают паливизумаб, RSV-IGIV (RESPIGAM[®]), MEDI-557 (мотавизумаб), MEDI8897 (нирсевимаб), МК-1654, ALX-0171, А-60444 (также известный как RSV604), антитела к белку G RSV и их смеси. Другие не имеющие ограничительного характера примеры других активных терапевтических агентов, активных против респираторно-синцитиальных вирусных инфекций, включают ингибиторы белка F респираторно-синцитиального вируса, такие как MDT-637, BMS-433771, АК-0529, RV-521 (сисунатовир), JNJ-53718678 (рилематовир), ВТА-585 и пресатовир; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как рибавирин, А-60444 (также известный как RSV604), JNJ-64417184, ALS-8112 (JNJ-64041575;

лумицитабин) и ALS-8112 (исходный пус лумицитабина); и ингибиторы вирусной репликации, такие как EDP-938 и нитазоксанид; терапии на основе мРНК, такие как ALN-RSV01; и их комбинации.

[0273] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики RSV, включая, без ограничений, MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, вакцину RSV-MEDI deltaM2-2, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2 и субъединичную вакцину против вируса RSV, содержащую слитые гликопротеины.

[0274] Не имеющие ограничительного характера примеры других активных терапевтических агентов, активных против метапневмовирусных инфекций, включают модуляторы сиалидазы, такие как DAS-181; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как ALS-8112; и антитела для лечения метапневмовирусных инфекций, такие как EV-046113.

[0275] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики метапневмовирусных инфекций, включая, без ограничений, вакцину мРНК-1653 и гНМРВ-Ра.

В. Комбинированная терапия для лечения *тикорнавируса*

[0276] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами для лечения *тикорнавирусных* инфекций, описанных, в частности, в разделе VIII.В. В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент активен против *тикорнавирусных* инфекций, в частности энтеровирусных инфекций. Не имеющими ограничительного характера примерами указанных других активных терапевтических агентов являются ингибиторы связывания капсида, такие как плеконарил, ВТА-798 (вапендавир) и другие соединения, описанные Wu, et al. (US 7078403) и Watson (US 7166604); слитый белок сиалидазы, такой как DAS-181; ингибитор капсидного белка VP1, такой как VVX-003 и AZN-001; ингибитор вирусной протеазы, такой как CW-33; ингибитор фосфатидилинозитол-4-киназы бета, такой как GSK-480 и GSK-533; антитело к EV71.

[0277] В некоторых вариантах осуществления другим активным терапевтическим агентом может быть вакцина для лечения или профилактики *тикорнавирусных* инфекций, включая, без ограничений, вакцины EV71, TAK-021 и вакцину на основе аденовектора EV-D68.

С. Комбинированная терапия для лечения респираторных инфекций

[0278] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами, описанными, в частности, в разделе VIII.C. Многие *пневмовирусные* и *тикорнавирусные* инфекции являются респираторными инфекциями. Следовательно, дополнительные активные терапевтические агенты, используемые для лечения респираторных симптомов и последствий инфекции, могут быть использованы в комбинации с соединениями, обеспеченными в настоящем документе. Дополнительные агенты можно вводить перорально или посредством прямой ингаляции. Например, другие дополнительные терапевтические агенты в комбинации с соединениями, обеспеченными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций включают, без ограничений, бронходилататоры и кортикостероиды.

Глюкокортикоиды

[0279] Глюкокортикоиды, которые впервые были введены для лечения астмы в 1950 г. (Carryer, *Journal of Allergy*, 21, 282–287, 1950), остаются наиболее сильнодействующим и стабильно эффективным средством для лечения данного заболевания, хотя механизм их действия еще полностью не изучен (Morris, *J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL.*, 75 (1 Pt) 1–13, 1985). К сожалению, пероральная терапия глюкокортикоидами связана с серьезными нежелательными побочными эффектами, такими как ожирение туловища, гипертония, глаукома, непереносимость глюкозы, ускорение образования катаракты, потеря минеральных веществ костной ткани и психологические эффекты, что ограничивает их применение в качестве долгосрочных терапевтических средств (Goodman and Gilman, 10 edition, 2001). Решение системных побочных эффектов заключается в доставке стероидных лекарственных средств непосредственно к очагу воспаления. Ингаляционные кортикостероиды (ICS) были разработаны для смягчения тяжелых побочных эффектов пероральных стероидов. Не имеющими ограничительного характера примерами кортикостероидов, которые можно использовать в комбинациях с соединениями, обеспеченными в настоящем документе, являются дексаметазон, дексаметазона фосфат

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

Противовоспалительные агенты

[0280] Другие противовоспалительные агенты, действующие посредством противовоспалительных каскадных механизмов, также используют в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями, обеспеченными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций. Применение «модуляторов передачи противовоспалительного сигнала» (упоминаемых в данном документе как AISTM), таких как ингибиторы фосфодиэстеразы (например, специфичных к PDE-4, PDE-5 или PDE-7), ингибиторы факторов транскрипции (например, блокирующие NFκB посредством ингибирования ИКК) или ингибиторы киназ (например, блокирующие P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR или Syk) является логичным подходом к выключению воспаления, поскольку данные небольшие молекулы нацелены на ограниченное число общих внутриклеточных путей — те пути передачи сигнала, которые являются критическими точками для противовоспалительного терапевтического вмешательства (см. обзор P.J. Barnes, 2006). Данные не имеющие ограничительного характера дополнительные терапевтические агенты включают: 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (2-диметиламиноэтил)-амид (ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы P38 ARRY-797); 3-циклопропилметокси-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-дифторметоксибензамид (ингибитор PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтил]-пиридин (ингибитор PDE-4 CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфонил)амино]-1-дibenзофуранкарбоксамид (ингибитор PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (ингибитор PDE-4 AWD-12-281); 8-метокси-2-трифторметилхинолин-5-карбоновой кислоты (3,5-дихлор-1-оксипиридин-4-ил)-амид (ингибитор PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-фторфенил)-2-(4-метансульфинилфенил)-1H-имидазол-4-ил]-пиридин (ингибитор P38 SB-203850); 4-[4-(4-фторфенил)-1-(3-фенилпропил)-5-пиридин-4-ил]-1H-имидазол-2-ил]-бут-3-ин-1-ол (ингибитор P38 RWJ-67657); 4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-циклогексанкарбоновой кислоты

2-диэтиламиноэтиловый эфир (пролекарство Cilomilast на основе 2-диэтилэтилового эфира, ингибитор PDE-4); (3-хлор-4-фторфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (Gefitinib, ингибитор EGFR); и 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-иламино)-фенил]-бензамид (Imatinib, ингибитор EGFR).

Бронходилататоры на основе агонистов β 2-адренорецепторов

[0281] Комбинации, содержащие ингаляционные бронходилататоры на основе агонистов β 2-адренорецепторов, такие как формотерол, альбутерол или салметерол, с соединениями, обеспеченными в настоящем документе, также являются приемлемыми, но не имеющими ограничительного характера комбинациями, используемыми для лечения респираторных вирусных инфекций.

[0282] Комбинации ингаляционных бронходилататоров на основе агонистов β 2-адренорецепторов, таких как формотерол или салметерол, с ICS также можно применять для лечения как бронхоконстрикции, так и воспаления (SYMBICORT® и ADVAIR® соответственно). Комбинации, содержащие данные комбинации ICS и агонистов β 2-адренорецепторов, вместе с соединениями, обеспеченными в настоящем документе, также являются приемлемыми, но не имеющими ограничительного характера комбинациями, используемыми для лечения респираторных вирусных инфекций.

[0283] Другие примеры агонистов бета-2-адренорецепторов включают, без ограничений, бедорадрин, вилантерол, индакатерол, олодатерол, тулобутерол, формотерол, абедитерол, сальбутамол, арформотерол, левалбутерол, фенотерол и TD-5471.

Антихолинергические агенты

[0284] В рамках лечения или профилактики легочной бронхоконстрикции антихолинергические агенты потенциально применимы и, следовательно, их используют в качестве дополнительного терапевтического агента в комбинации с соединениями, обеспеченными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций. Данные антихолинергические агенты включают, без ограничений, антагонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M3), которые показали терапевтическую эффективность у человека для контроля холинергического тонуса при ХОБЛ (Witek, 1999); 1-{4-гидрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фторфенил)-пропионил]-пирролидин-2-карбонил}-пирролидин-2-карбоновой кислоты (1-метилпиперидин-4-илметил)-амид; 3-[3-(2-

диэтиламиноацетокси)-2-фенилпропионилокси]-8-изопропил-8-метил-8-азониа-бицикло[3.2.1]октан (ипратропий-N,N-диэтилглицинат); 1-циклогексил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир (солифенацин); 2-гидроксиметил-4-метансульфонил-2-фенил-масляной кислоты 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (реватропат); 2-{1-[2-(2,3-дигидро-бензофуран-5-ил)-этил]-пирролидин-3-ил}-2,2-дифенилацетамид (дарифенацин); 4-азепан-1-ил-2,2-дифенилбутирамид (бузепид); 7-[3-(2-диэтиламиноацетокси)-2-фенилпропионилокси]-9-этил-9-метил-3-окса-9-азониа-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (окситропий-N,N-диэтилглицинат); 7-[2-(2-диэтиламиноацетокси)-2,2-дитиофен-2-ил-ацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониа-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (тиотропий-N,N-диэтилглицинат); диметиламиноуксусной кислоты 2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-метилфениловый эфир (толтеродин-N,N-диметилглицинат); 3-[4,4-бис-(4-фторфенил)-2-оксоимдазолидин-1-ил]-1-метил-1-(2-оксо-2-пиридин-2-илэтил)-пирролидиний; 1-[1-(3-фторбензил)-пиперидин-4-ил]-4,4-бис-(4-фторфенил)-имидазолидин-2-он; 1-циклооктил-3-(3-метокси-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-ол; 3-[2-(2-диэтиламиноацетокси)-2,2-дитиофен-2-ил-ацетокси]-1-(3-феноксипропил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан (аклидиний-N,N-диэтилглицинат); или (2-диэтиламиноацетокси)-дитиофен-2-илуксусной кислоты 1-метил-1-(2-феноксиэтил)-пиперидин-4-иловый сложный эфир; ревефенацин, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид, тиотропия бромид, аклидиния бромид и бенциклоквидия бромид.

Муколитические агенты

[0285] Соединения, обеспеченные в настоящем документе, могут также быть скомбинированы с муколитическими агентами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторных инфекций. Не имеющим ограничительного характера примером муколитического агента является амброксол. Аналогичным образом соединения можно комбинировать с отхаркивающими средствами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторных инфекций. Не имеющим ограничительного характера примером отхаркивающего средства является гвайфенезин.

[0286] Распыляемый гипертонический солевой раствор применяют для улучшения немедленной и долгосрочной очистки мелких дыхательных путей у субъектов с заболеваниями легких (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). Таким образом, соединения, обеспеченные в настоящем документе, можно также комбинировать с распыляемым гипертоническим солевым раствором, в частности, если вирусная инфекция осложнена

бронхиолитом. Комбинация соединения, обеспеченного в настоящем документе, с гипертоническим солевым раствором может также содержать любые дополнительные агенты, рассмотренные выше. В некоторых вариантах осуществления применяют гипертонический солевой раствор с концентрацией 3%.

D. Комбинированная терапия для лечения ХОБЛ

[0287] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами для лечения респираторных обострений ХОБЛ, описанных, в частности, в разделе VIII.D. В некоторых вариантах осуществления другие активные терапевтические агенты включают другие активные агенты против ХОБЛ. Неограничивающие примеры указанных других активных терапевтических средств включают антитела к IL5, такие как бенрализумаб, меполизумаб; ингибиторы дипептидилпептидазы I (DPP1), такие как AZD-7986 (INS-1007); ингибиторы ДНК-гиразы / топоизомеразы IV, такие как ципрофлоксацина гидрохлорид; ингибиторы MDR-ассоциированного белка 4 / фосфодиэстеразы (PDE) 3 и 4, такие как RPL-554; стимуляторы CFTR, такие как ивакафтор, QBW-251; ингибиторы MMP-9/MMP-12, такие как RBx-10017609; антагонисты рецептора аденозина A1, такие как PBF-680; ингибиторы фактора транскрипции GATA 3, такие как SB-010; агонисты модулятора мускаринового рецептора / никотинового ацетилхолинового рецептора, такие как ASM-024; ингибиторы белка MARCKS, например BIO-11006; ингибиторы тирозинкиназы гена KIT/PDGF, такие как маситиниб; ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) 4, такие как рофлумиласт, CHF-6001; ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы дельта, такие как немиралисиб; ингибиторы 5-липоксигеназы, такие как TA-270; антагонист мускариновых рецепторов / агонист бета-2-адренорецепторов, такой как батефентерола сукцинат, AZD-887, ипратропия бромид; TRN-157; ингибиторы эластазы, такие как эрдостеин; ингибиторы металлопротеазы-12, такие как FP-025; ингибиторами лиганда интерлейкина 18, такими как тадекиниг альфа; активаторы тропонина скелетных мышц, такие как СК-2127107; ингибиторы MAP-киназы p38, например, акумапимод; модуляторы рецептора IL-17, такие как CNTO-6785; антагонисты хемокинов CXCR2, такие как данириксин; ингибиторы лейкоцитарной эластазы, такие как POL-6014; ингибиторы эпоксидгидролазы, такие как GSK-2256294; ингибиторы HNE, такие как CHF-6333; агонисты VIP, такие как авиптадил; ингибиторы фосфоинозитид-3 киназы дельта/гамма, такие как RV-1729; ингибиторы компонента C3, такие как APL-1; и антагонисты рецептора-44, связанного с G-белком, такие как AM-211.

[0288] Другие неограничивающие примеры активных терапевтических агентов также включают, без ограничений, будесонид, адипоцелл, оксид азота, PUR-1800, YLP-001, LT-4001, азитромицин, гамунекс, QBKPN, пируват натрия, MUL-1867, маннит, MV-130, MEDI-3506, BI-443651, VR-096, OPK-0018, TEV-48107, доксофиллин, TEV-46017, OligoG-COPD-5/20, STEMPEUCEL®, ZP-051 и лизина ацетилсалицилат.

[0289] В некоторых вариантах осуществления другим активным терапевтическим агентом может быть вакцина, активная против ХОБЛ, включая без ограничения MV-130 и GSK-2838497A.

Е. Комбинированная терапия для лечения *флавивирусных* инфекций

[0290] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами для лечения *флавивирусных* инфекций, описанных, в частности, в разделе VIII.E. В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент активен против *флавивирусных* инфекций.

[0291] Не имеющими ограничительного характера примерами других активных терапевтических агентов для лечения *флавивирусных* инфекций, являются модуляторы фактора клетки-хозяина, такие как GBV-006; фенретинид ABX-220, BRM-211; ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, такие как целгозивир; антагонисты рецептора фактора активации тромбоцитов (PAFR), такие как модипафант; модуляторы кадгерина-5 / фактора Ia, такие как FX-06; ингибиторы NS4B, такие как JNJ-8359; модуляторы сплайсинга вирусной РНК, такие как ABX-202; ингибитор полимеразы NS5; ингибитор протеазы NS3; и модулятор TLR.

[0292] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики лихорадки денге, включая, без ограничений, TETRAVAX-DV, DENG VAXIA®, DPIV-001, TAK-003, живую аттенуированную вакцину против лихорадки денге, четырехвалентную вакцину против лихорадки денге, четырехвалентную ДНК-вакцину, rDEN2delta30-7169; и DENV-1 PIV.

Ф. Комбинированная терапия для лечения *филовирусных* инфекций

[0293] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических

агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами для лечения *филовирусных* инфекций, описанных, в частности, в разделе VIII.F. В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент активен против *филовирусных* инфекций (например, инфекций, вызванных марбургским вирусом, вирусом Эбола, вирусом Судана и вирусом Куэва). Не имеющие ограничительного характера примеры таких других активных терапевтических агентов включают: MR186-YTE, ремдесивир, рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RESPIGAM®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарон, дронедазон, верапамил, реконвалесцентная плазма Эболы (ECP), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диол), ТКМ-Ebola, монофосфат Т-705, дифосфат Т-705, трифосфат Т-705, FGI-106 (1-N,7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамин), rNAPc2, OS-2966, бринцидофовир, ремдесивир; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как галидесивир, фавипиравир (известный также как Т-705 или Avigan), JK-05; модуляторы фактора клетки-хозяина, такие как GMV-006; модуляторы кадгерина-5 / фактора Ia, такие как FX-06; и антитела для лечения Эболы, такие как INMAZEB (атолтивимаб, мафтивимаб и одезивимаб), ZMapp и mAb114 (EBANGA).

[0294] Другие не имеющие ограничительного характера активные терапевтические агенты, активные против лихорадки Эбола, включают, без ограничений, ингибитор альфа-глюкозидазы 1, ингибитор катепсина В, антагонист CD29, дендритный ингибитор неинтегрин 1, захватывающий ICAM-3, антагонист эстрогеновых рецепторов, антагонист фактора VII, модулятор антигена HLA класса II, модулятор фактора клетки-хозяина, лиганд интерферона-альфа, ингибитор нейтральной альфа-глюкозидазы АВ, ингибитор белка Ниманна — Пика С1, ингибитор нуклеопротеина, ингибитор кофактора полимеразы VP35, ингибитор сериновой протеазы, ингибитор тканевого фактора, агонист TLR-3, ингибитор гликопротеина оболочки вируса и ингибиторы проникновения вируса Эбола (ингибиторы NPC1).

[0295] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики лихорадки Эбола, включая, без ограничений, VRC-EBOADC076-00-VP, вакцину против лихорадки Эбола на основе аденовируса, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, схему MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, вакцину

GamEvac-combi, вектор SRC VB, вакцину HPIV3/EboGP, MVA-EBOZ, рекомбинантную гликопротеиновую вакцину против вируса Эбола, вакцину против вируса Эбола на основе аденовирусного вектора Vaxart 5, вакцину FiloVax, GOVX-E301 и GOVX-E302.

[0296] Соединения, обеспеченные в настоящем документе, можно также использовать в комбинации с фосфорамидатными морфолиноолигомерами (РМО), которые представляют собой синтетические аналоги антисмысловых олигонуклеотидов, выполненные с возможностью вмешательства в процессы трансляции посредством образования дуплексов пар оснований со специфическими последовательностями РНК. Примеры РМО включают, без ограничений, AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002 и AVI-6003.

[0297] Соединения, обеспеченные в настоящем документе, также предназначены для применения при общем уходе за субъектами с *филовирусными* инфекциями, включая парентеральные жидкости (включая солевой раствор декстрозы и лактат Рингера) и питание, антибиотики (включая метронидазоловые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающие и обезболивающие, противорвотные средства (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные средства, витаминные и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные агенты (такие как ибупрофен), обезболивающие и лекарства от других распространенных заболеваний у субъектов, такие как противомаларийные средства (включая артемизинин и комбинированную терапию артезуната-люмефантрина), средства против брюшного тифа (включая хинолоновые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромицин, цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или против бактериальной дизентерии.

Г. Комбинированная терапия для лечения гриппа

[0298] Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с любым из активных терапевтических агентов, описанных в разделе VIII настоящего документа, и/или с другими активными терапевтическими агентами для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа, описанных, в частности, в разделе VIII.G. В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, также применяют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами для лечения инфекций, вызванных

вирусом гриппа. Обеспеченные в настоящем документе соединения и композиции также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, могут также быть объединены с препаратами для лечения гриппа. В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, применяют с препаратами для лечения гриппа при лечении вирусов гриппа. В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, применяют с препаратами для лечения гриппа с целью лечения более широкого спектра респираторных вирусов, таких как описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления препарат для лечения гриппа представляет собой ингибитор нейраминидазы (NA). В некоторых вариантах осуществления препарат для лечения гриппа представляет собой ингибитор M2. Примеры препаратов для лечения гриппа включают, без ограничений, АВ-5080, ALS-1, амантадин (GOCOVRI®), AV-001, AV-5124, AVM-0703, балоксавира марбоксил (XOFLUZA®), СВ-012, СС-42344, CD-388, СТ-P27, кодивир, DAS-181, DNK-651, ENOB-FL-01, ENOB-FL-11, фавипиравир, GP-584, GP-681, H-015, HC-imAb, HEC-116094HCl·3H₂O, HNC-042, глутаримид гистамина, IFV-PA, ингавирин, INI-2004, INNA-051, KYAH01-2019-121, ланинамивир, молнупиравир, никлозамид, нитазоксанид, норкетотифен, NX-2016, осельтамивира фосфат (TAMIFLU®), перамивир (RAPIVAB®), REVTx-99, римантадин, S-416, SAB-176, STP-702, T-705IV, TG-1000, TJ-27, TSR-066, 7HP-349, VIR-2482, VIS-410, VIS-FLX, XC-221, занамивир (RELENZA®), конъюгат занамивира и динитрофенила, ZSP-1273, и ZX-7101A.

IX. Получение соединений

[0299] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы и промежуточные соединения, используемые для получения соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0300] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области, включая хроматографические способы, такие как, без ограничений, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую приемлемую неподвижную фазу, включая, без ограничений, нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. В некоторых вариантах осуществления описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия.

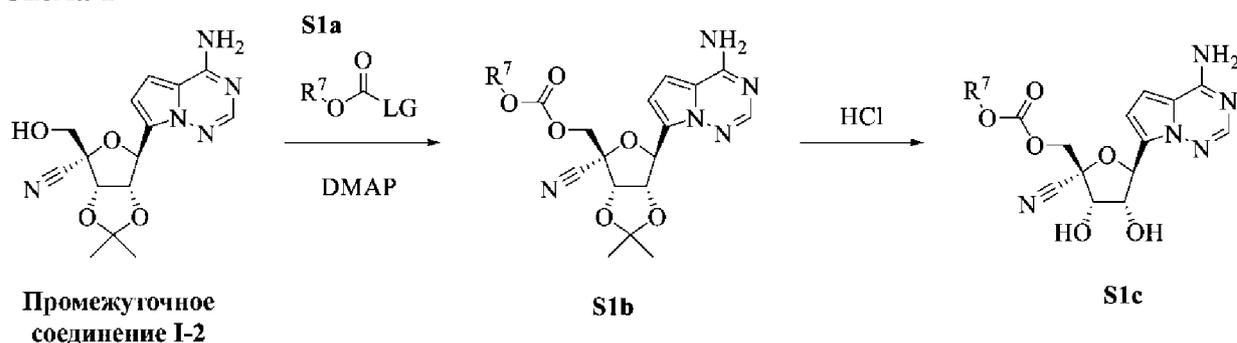
[0301] Во время любого из процессов получения соединений, обеспеченных в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из участвующих молекул. Это можно обеспечить с помощью традиционных защитных групп, описанных в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M., *Wuts Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^e изд., Wiley, Нью-Йорк 2006. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

[0302] В настоящем документе ниже будут описаны примеры химических соединений, используемых в способах вариантов осуществления, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

[0303] В способах по настоящему описанию по существу получают конкретный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера не была определена во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение изображено без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или дисатериомерно чистым.

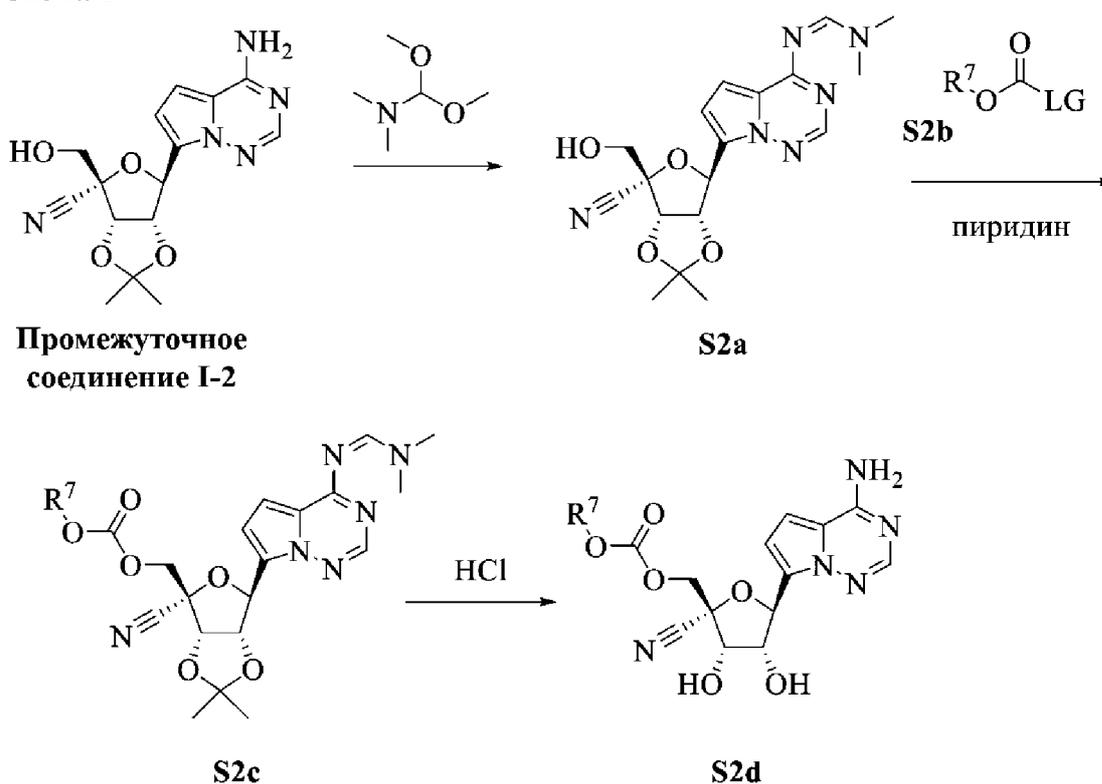
[0304] Типовые варианты синтеза соединений по настоящему описанию описаны на схемах ниже и в следующих за ними конкретных примерах.

Схема 1



[0305] На схеме 1 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **промежуточного соединения I-2** с **S1a**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид –OC(=O)OR⁷) в щелочных условиях (например, DMAP), с получением промежуточного соединения **S1b**. После этого выполняют отщепление ацетонида в кислых условиях (например, HCl) с получением конечных соединений типа **S1c**.

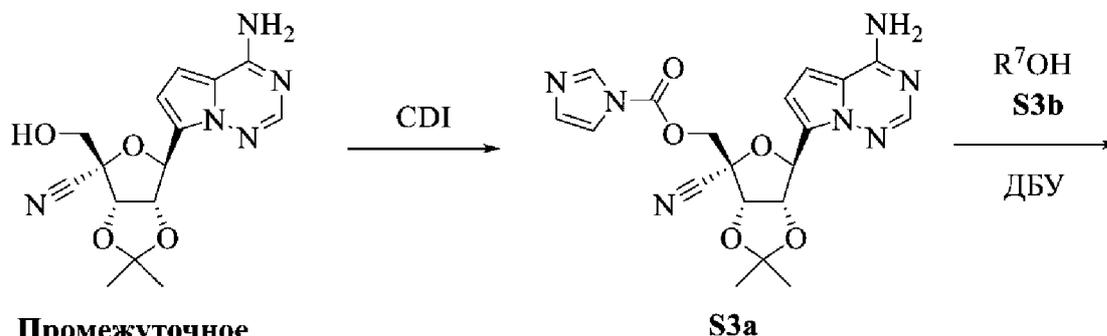
Схема 2



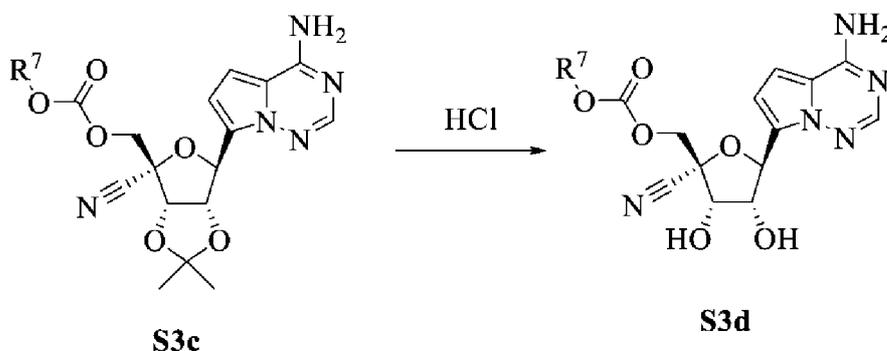
[0306] На схеме 2 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **промежуточного соединения I-2** с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином с получением amidин-защищенного основания **S2a**. Связывание **S2a** с **S2b**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид –OC(=O)OR⁷), в щелочных условиях (например, пиридин) приводит к получению промежуточного соединения **S2c**. Отщепление

ацетонидных и амидиновых защитных групп в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S2d**.

Схема 3

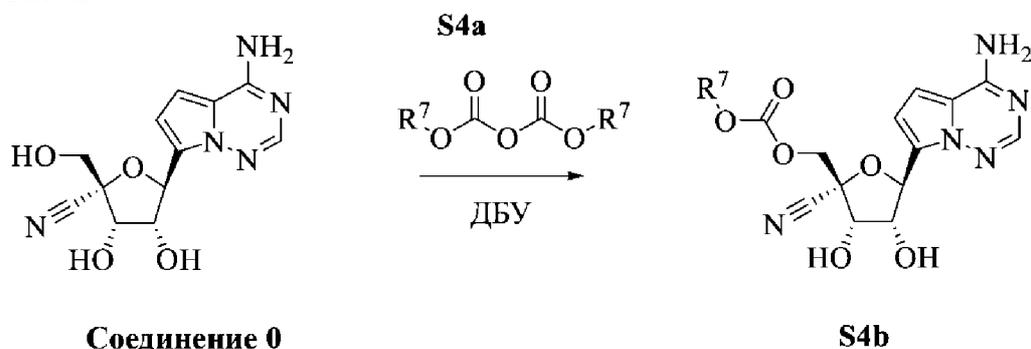


Промежуточное
соединение I-2



[0307] На схеме 3 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **промежуточного соединения I-2** с карбонилдиимдазолом (CDI), с получением промежуточного соединения **S3a**. Взаимодействие соединения **S3a** со спиртом **S3b** в основных условиях (например, ДБУ) приводит к получению промежуточного соединения **S3c**. Отщепление ацетонидной группы в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S3d**.

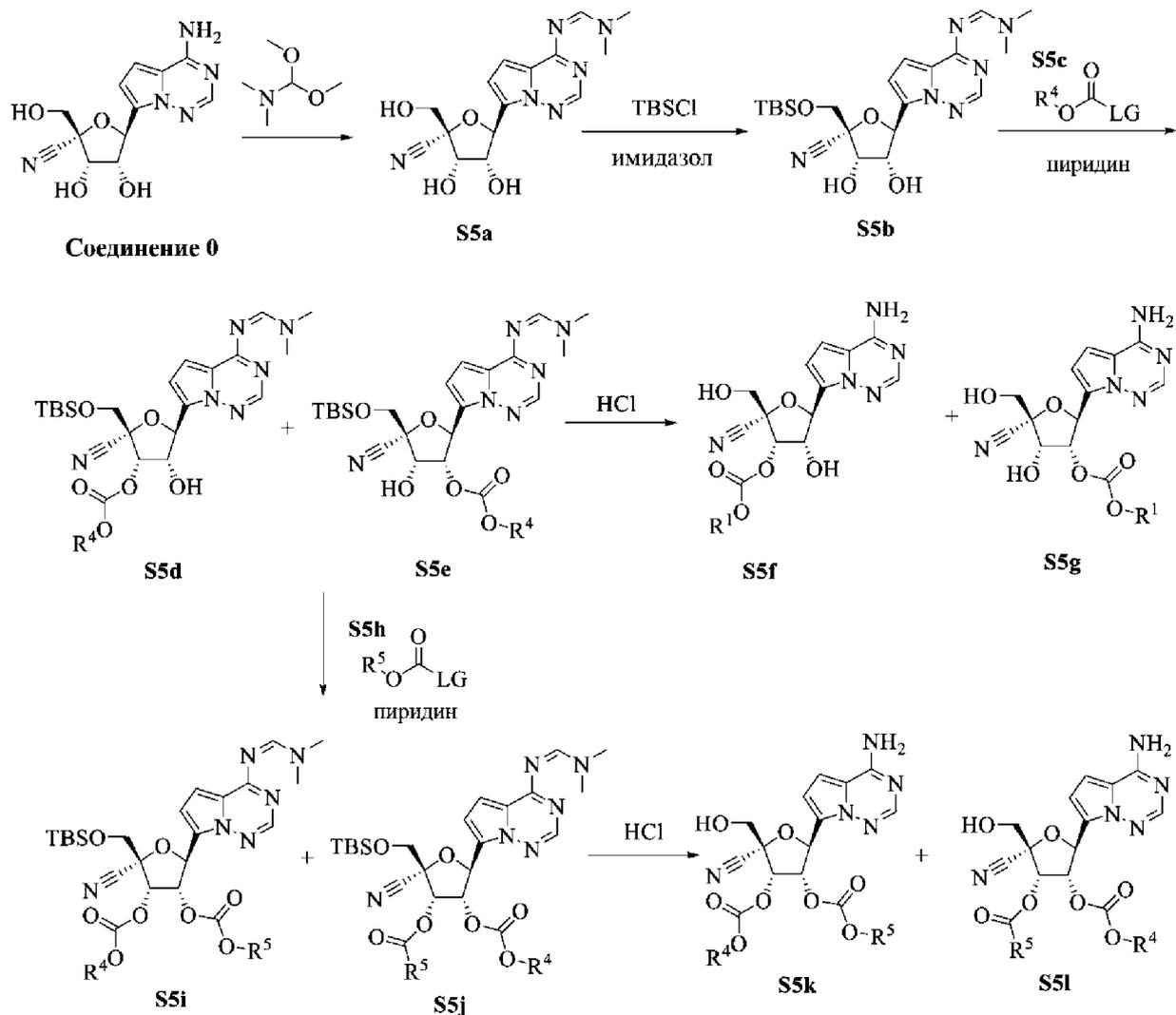
Схема 4



Соединение 0

[0308] На схеме 4 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **соединения 0** с ангидридом **S4a** в щелочных условиях (например, ДБУ), с получением конечных соединений типа **S4b**.

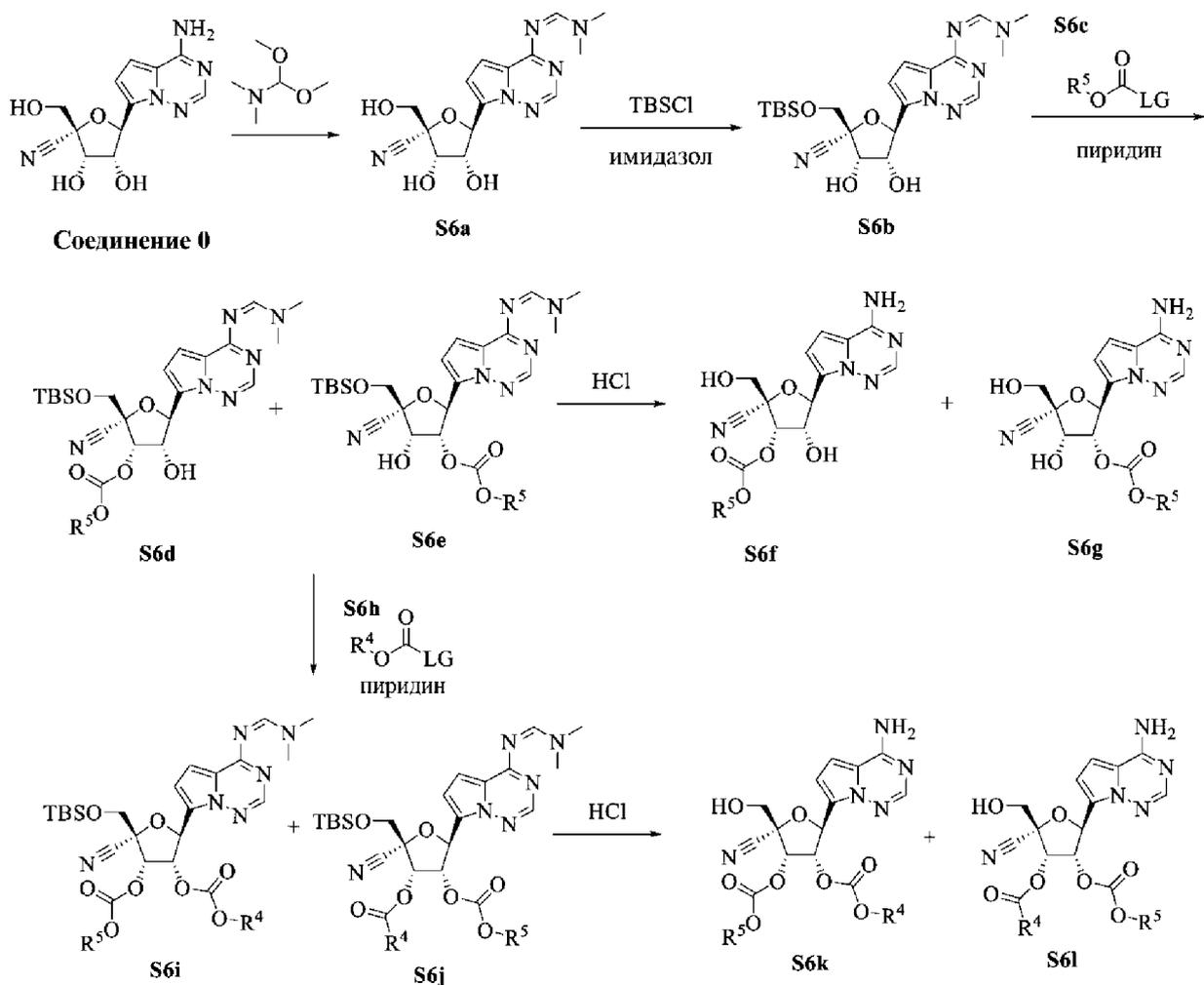
Схема 5



[0309] На схеме 5 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **соединения 0** с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином, с получением амидин-защищенного основания **S5a**. Защита 5'-спирта реагентом с силильной защитной группой (например, TBSCl) в присутствии основания (например, имидазола) приводит к получению промежуточного соединения **S5b**. Связывание **S5b** с **S5c**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$), в щелочных условиях (например, пиридин) приводит к получению промежуточных соединений **S5d** и **S5e**. Отщепление силильных и амидиновых защитных групп в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S5f** и **S5g**. Альтернативно промежуточные соединения **S5d** и **S5e** могут быть связаны с **S5h**, содержащим уходящую группу (например,

LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^5$, в щелочных условиях (например, пиридин) с получением промежуточных соединений **S5i** и **S5j**. Отщепление силильных и амидиновых защитных групп в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S5k** и **S5l**.

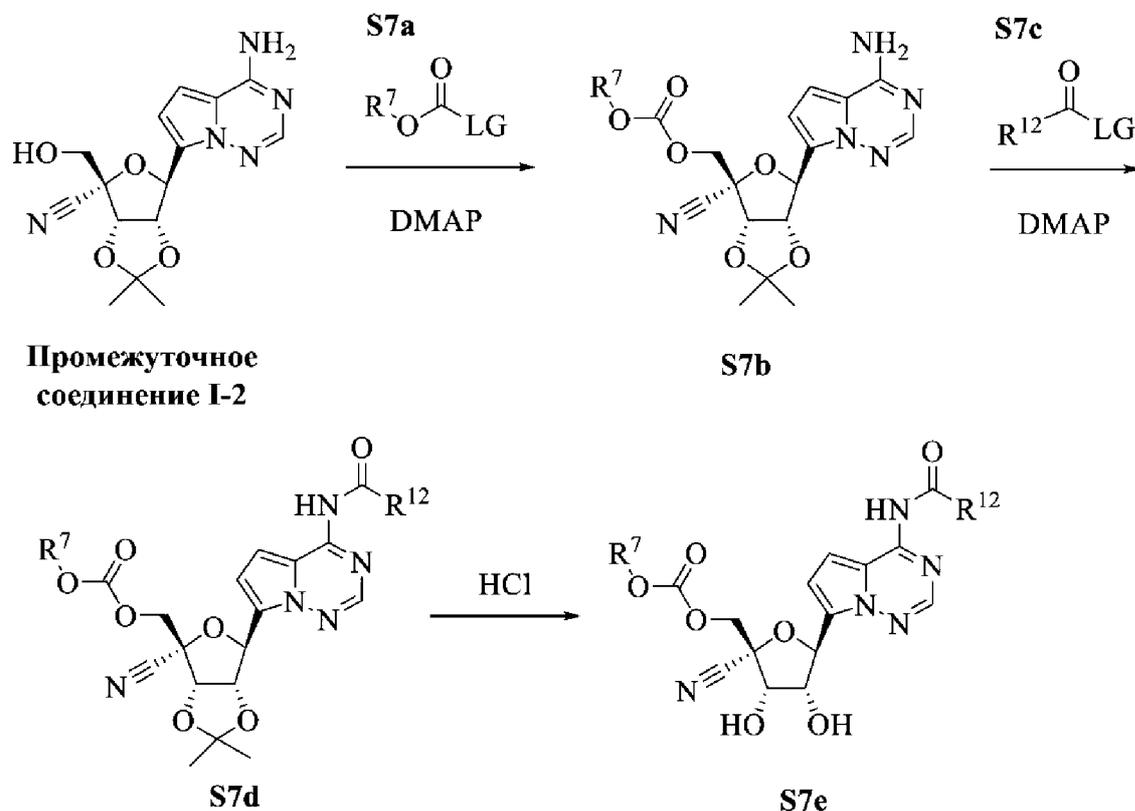
Схема 6



[0310] На схеме 6 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **соединения 0** с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином, с получением амидин-защищенного основания **S6a**. Защита 5'-спирта реагентом с силильной защитной группой (например, TBSCl) в присутствии основания (например, имидазола) приводит к получению промежуточного соединения **S6b**. Связывание **S6b** с **S6c**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^5$), в щелочных условиях (например, пиридин) приводит к получению промежуточных соединений **S6d** и **S6e**. Отщепление силильных и амидиновых защитных групп в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S6f** и **S6g**. Альтернативно промежуточные соединения **S6d** и **S6e** могут быть связаны с **S6h**, содержащим уходящую группу (например,

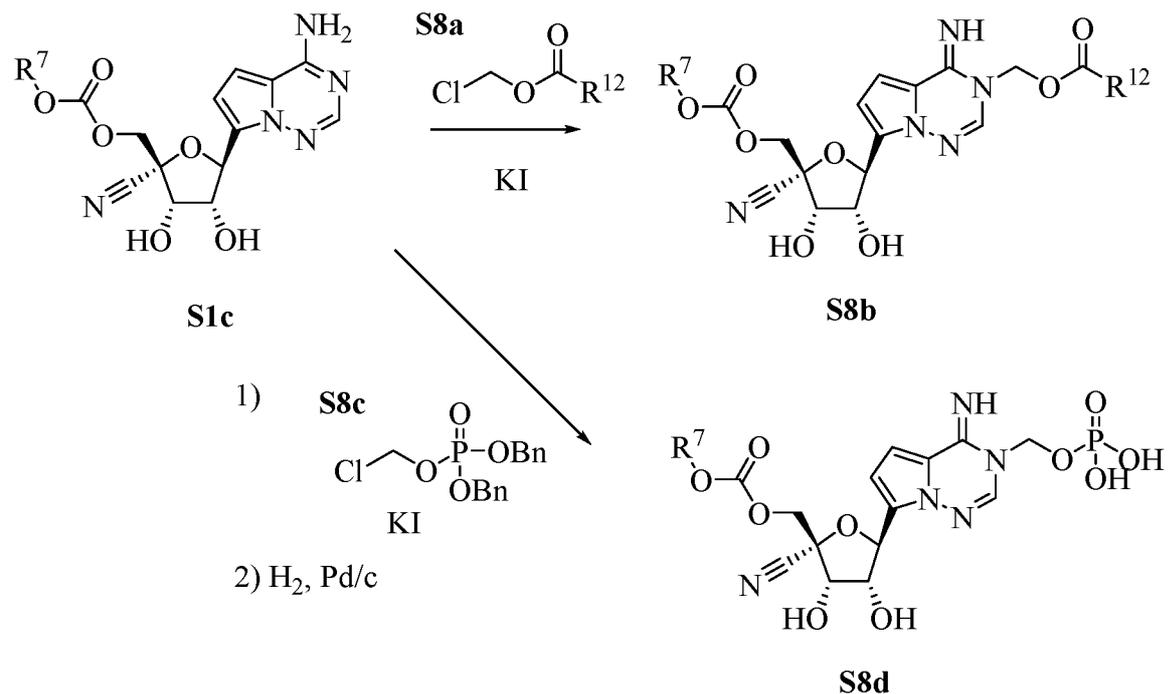
LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$), в щелочных условиях (например, пиридин) с получением промежуточных соединений **S6i** и **S6j**. Отщепление силильных и амидиновых защитных групп в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S6k** и **S6l**.

Схема 7



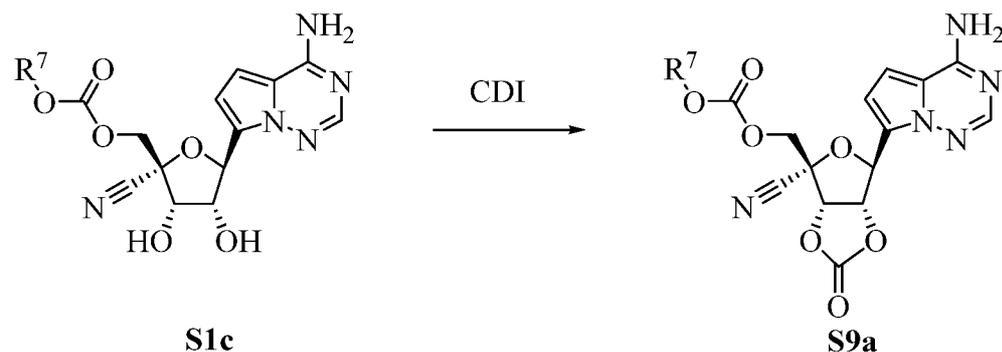
[0311] На схеме 7 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **промежуточного соединения I-2** с **S7a**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^7$), в щелочных условиях (например, DMAP) с получением промежуточного соединения **S7b**. Связывание **S7b** с **S7c**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{12}$), в щелочных условиях (например, DMAP) приводит к получению промежуточного соединения **S7d**. Отщепление силильных и амидиновых защитных групп в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению конечных соединений типа **S7e**.

Схема 8



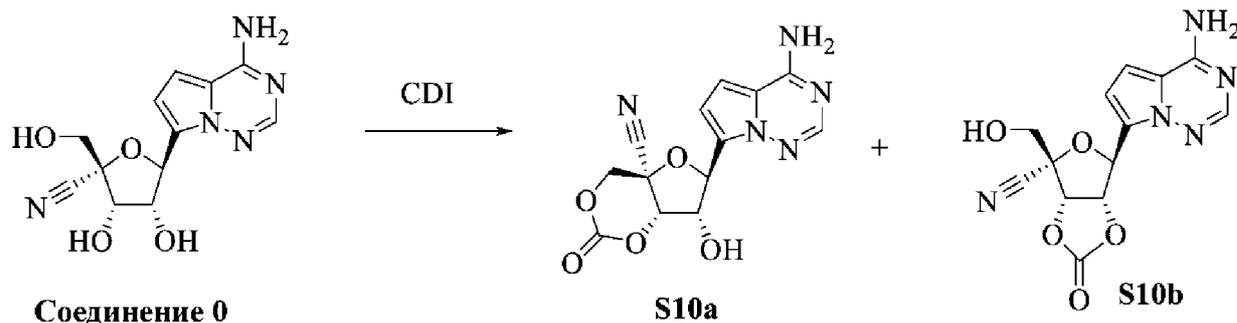
[0312] На схеме 8 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **S1c** с **S8a** в присутствии йодида (например, KI) с получением соединений типа **S8b**. Альтернативно **S1c** может быть связан с **S8c** в присутствии йодида (например, KI) с последующим отщеплением бензильных групп в условиях гидрирования (например, H_2 , Pd/C) с получением соединений типа **S8d**.

Схема 9



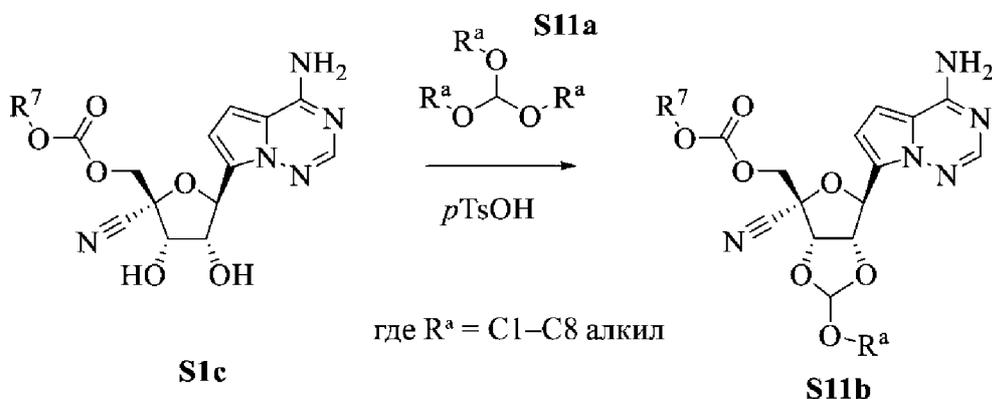
[0313] На схеме 9 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **S1c** с CDI, с получением соединений типа **S9a**.

Схема 10



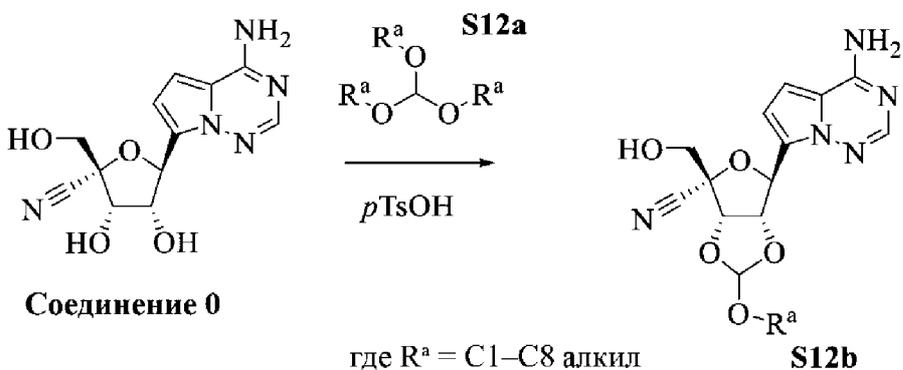
[0314] На схеме 10 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **соединения 0** с CDI, с получением соединений типа **S10a** и **S10b**.

Схема 11



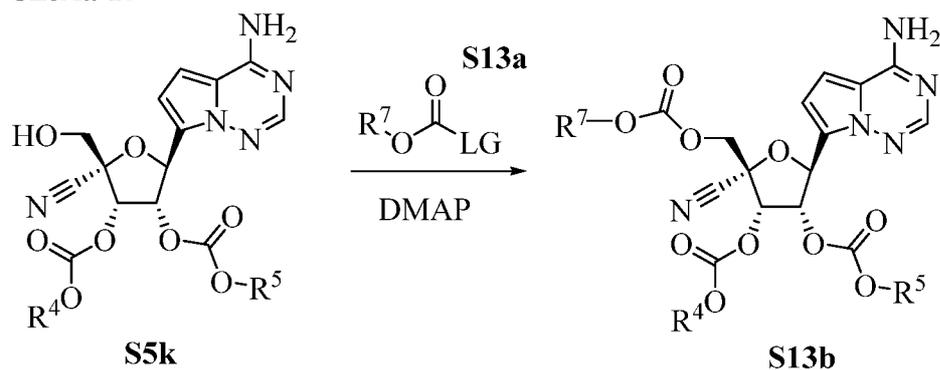
[0315] На схеме 11 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **S1c** с ортоформиатом **S11a** в кислых условиях (например, пара-толуолсульфоновой кислотой), с получением соединений типа **S11b**.

Схема 12



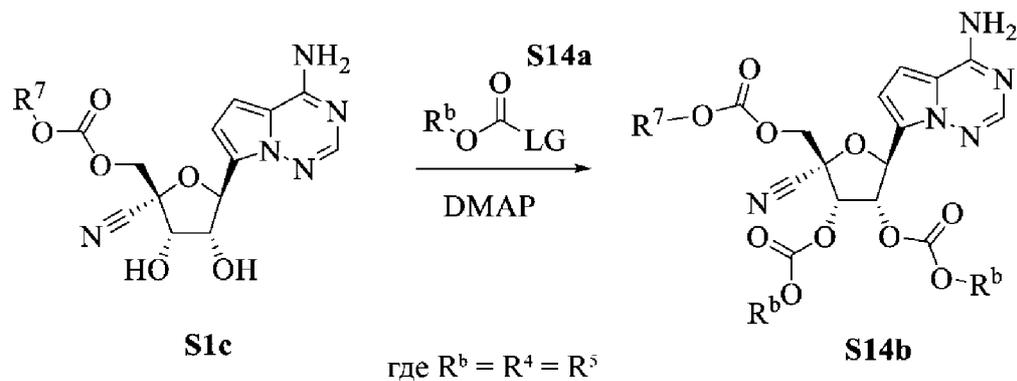
[0316] На схеме 12 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **соединения 0** с ортоформиатом **S12a** в кислых условиях (например, пара-толуолсульфоновой кислотой), с получением соединений типа **S12b**.

Схема 13



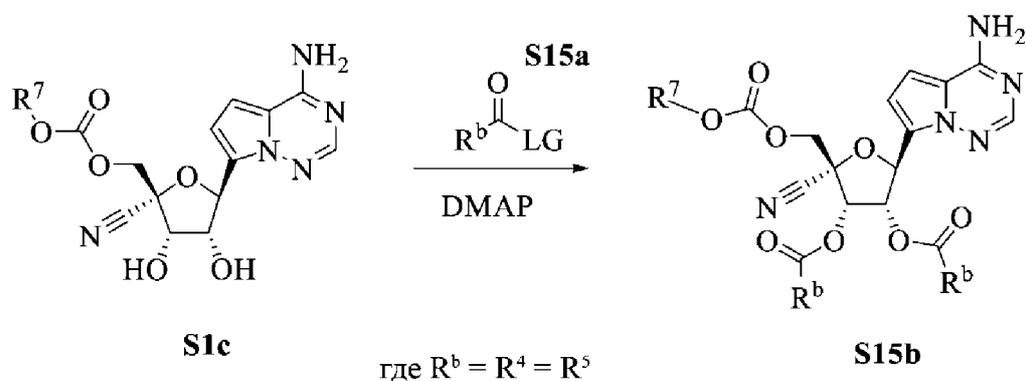
[0317] На схеме 13 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **S5k** с **S13a**, содержащим уходящую группу (например, $\text{LG} = \text{Cl}$ или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^7$), в щелочных условиях (например, DMAP) с получением соединений типа **S13b**.

Схема 14



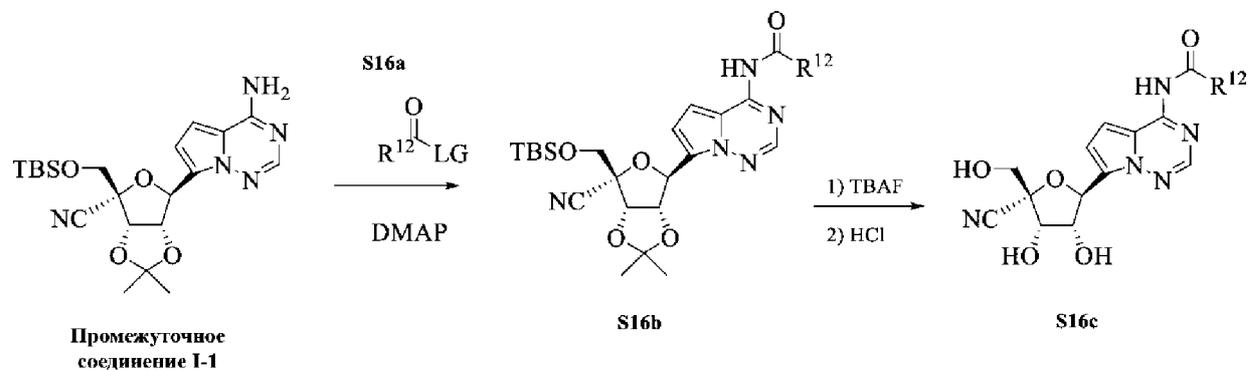
[0318] На схеме 14 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **S1c** с **S14a**, содержащим уходящую группу (например, $\text{LG} = \text{Cl}$ или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$), в щелочных условиях (например, DMAP) с получением соединений типа **S14b**.

Схема 15



[0319] На схеме 15 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **S1c** с **S15a**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$), в щелочных условиях (например, DMAP) с получением соединений типа **S15b**.

Схема 16



[0320] На схеме 16 показан общий синтез соединений, начиная с реакции **промежуточного соединения I-1** с **S16a**, содержащим уходящую группу (например, LG = Cl или ангидрид $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$), в щелочных условиях (например, DMAP) с получением промежуточного соединения **S15b**. Удаление силильной защитной группы с помощью фторида (например, TBAF) и отщепление ацетонида в кислых условиях (например, HCl) приводит к получению соединений типа **S16c**.

ПРИМЕРЫ

А. Сокращения

[0321] В описании экспериментальных подробностей использованы определенные сокращения и акронимы. Несмотря на то что большинство из них понятны специалисту в данной области, в таблице 2 приведен список многих из данных сокращений и акронимов.

Таблица 2. Перечень аббревиатур и сокращений

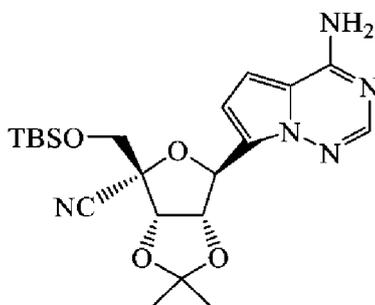
Сокращение	Значение
Ac	ацетат
ACN	ацетонитрил
AIBN	азобисизобутиронитрил
Bn	бензил
Bu	бутил
Bz	бензоил
BzCl	бензоилхлорид
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DAST	диэтиламинсеры трифторид
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметилапинопидин
DMDO	диметидиоксиран
DMSO	диметилсульфоксид

DMF	диметилформаид
DMTrCl	4,4'-диметокситритилхлорид
DMTr	4,4'-диметокситритил
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид
Et	этил
имид	имидазол
KOtBu	трет-бутоксид калия
ЖХ	жидкостная хроматография
MCPBA	мета-хлорпербензойная кислота
Me	метил
m/z	отношение массы к заряду
МС или мс	масс-спектр
NIS	<i>N</i> -йодсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
Ph	фенил
Ph ₃ P	трифенилфосфин
PMB	<i>para</i> -метоксибензил
PMBCl	<i>para</i> -метоксибензилхлорид
PhOC(S)Cl	фенилхлортионоформаат
(PhO) ₃ PMeI	метилтрифеноксифосфония йодид

Pyr	пиридин
комн. темп.	комнатная температура
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилила хлорид
TMSN ₃	триметилсилилазид
TEA	триэтиламин
TES	триэтилсилан
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
TMSCl	триметилсилилхлорид
Ts	4-толуолсульфонил
TsOH	тозилловая кислота
δ	частей на миллион относительно остаточного недейтерированного пика растворителя

В. Промежуточные соединения

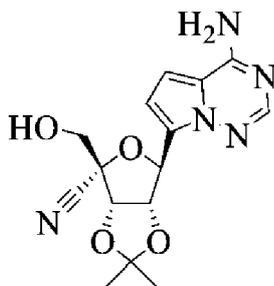
Промежуточное соединение I-1. (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил



**Промежуточное
соединение I-1**

[0322] Промежуточное соединение I-1 получали в соответствии с WO2015/069939. Например, на страницах 127–138 WO 2015/069939 представлен способ получения данного соединения (идентифицированного как соединение 14k в WO 2015/069939).

Промежуточное соединение I-2. (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил

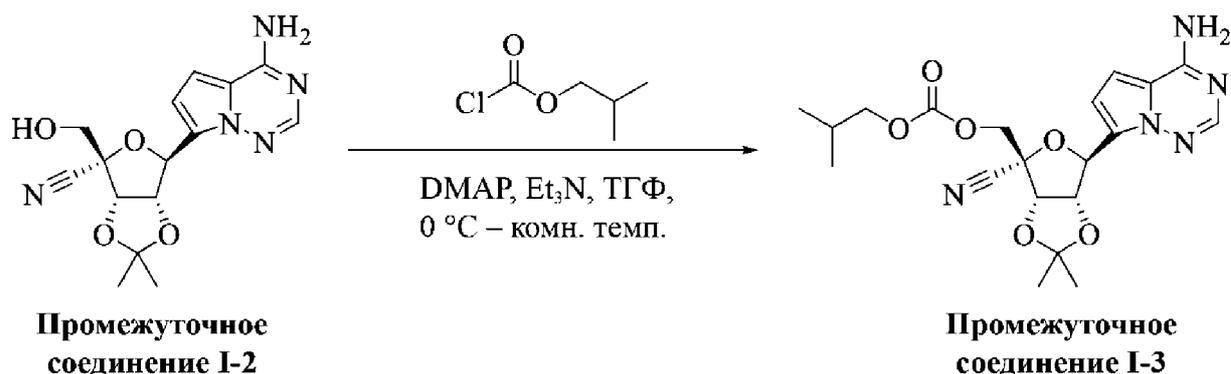


**Промежуточное
соединение I-2**

[0323] Растворяли промежуточное соединение I-1 (18,87 ммоль) в ТГФ (100 мл). Добавляли 1,0 М ТВАФ в ТГФ (28,31 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды. Оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Завершение реакции устанавливали посредством ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой и органические вещества удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой промывали с использованием EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над

сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, колонка 120 г, 0–10% CH₃OH в CH₂Cl₂, с получением **промежуточного соединения I-2**. ЖХ/МС: $t_R = 0,76$ мин, МС $m/z = 332,14$ [M+1]; Система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC. Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 мм Ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой. градиент: 0–2,4 мин 2–100% ACN, 2,4–2,80 мин 100% ACN, 2,8–2,85 мин 100–2% ACN, 2,85–3,0 мин 2% ACN при 1,8 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,87–7,80 (м, 3H), 6,85 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,74 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,52 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 5,24 (дд, *J* = 6,8, 4,2 Гц, 1H), 4,92 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,65 (дд, *J* = 6,1, 1,7 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Промежуточное соединение I-3. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутилкарбонат

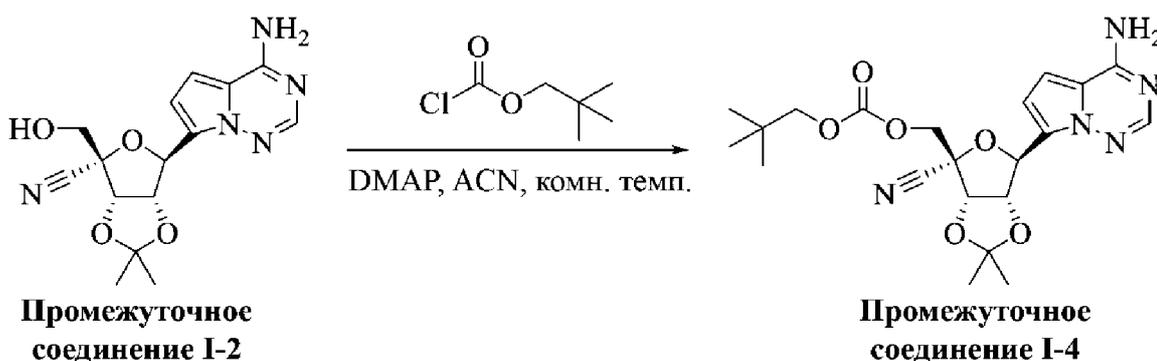


[0324] К раствору **промежуточного соединения I-2** (3,0 ммоль) и DMAP (0,76 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли триэтиламин (1,0 мл, 7,2 ммоль). Раствор охлаждали на ледяной бане перед добавлением изобутилхлорформата (0,47 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, доводя до комнатной температуры на ледяной бане. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью насыщенный солевой раствор : вода, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-3**.

[0325] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,94–7,74 (м, 3H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, *J* = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,51

(д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,92–3,87 (м, 2H), 1,95–1,84 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,87 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). МС m/z $[M+1] = 432,1$.

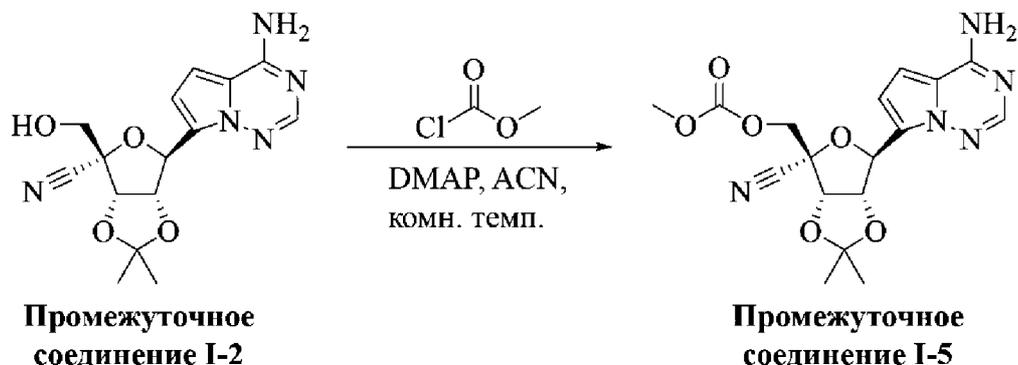
Промежуточное соединение I-4. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилнеопентилкарбонат



[0326] К раствору **промежуточного соединения I-2** (0,45 ммоль) и ДМАР (0,48 ммоль) в АСН (5,0 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли неопентилхлорформиат (68 мкл, 0,45 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч на ледяной бане, постепенно доводя до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед концентрированием в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-4**.

[0327] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91–7,75 (м, 3H), 6,87 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,30 (дд, $J = 6,6, 3,6$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3,86–3,78 (м, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,89 (с, 9H). МС m/z $[M+1] = 446,1$.

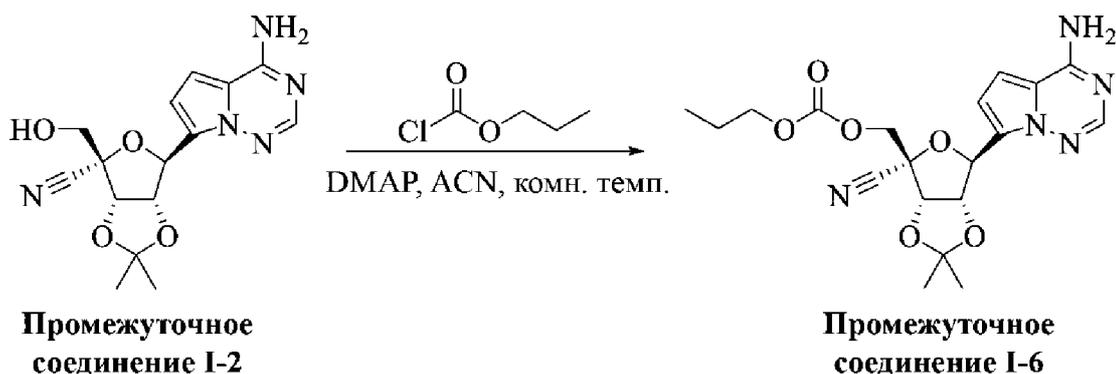
Промежуточное соединение I-5. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилметилкарбонат



[0328] К раствору **промежуточного соединения I-2** (0,45 ммоль) и DMAP (0,77 ммоль) в CAN (5,0 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли метилхлорформат (51 мкл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане, доводя до комнатной температуры, в течение 2 ч и 20 мин перед обработкой MeOH (0,5 мл) и концентрированием в вакууме. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали неочищенный остаток хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-5**.

[0329] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99–7,67 (м, 3H), 6,89–6,81 (м, 2H), 5,62 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,30 (дд, $J = 6,7, 3,6$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H). МС m/z $[M+1] = 390,1$.

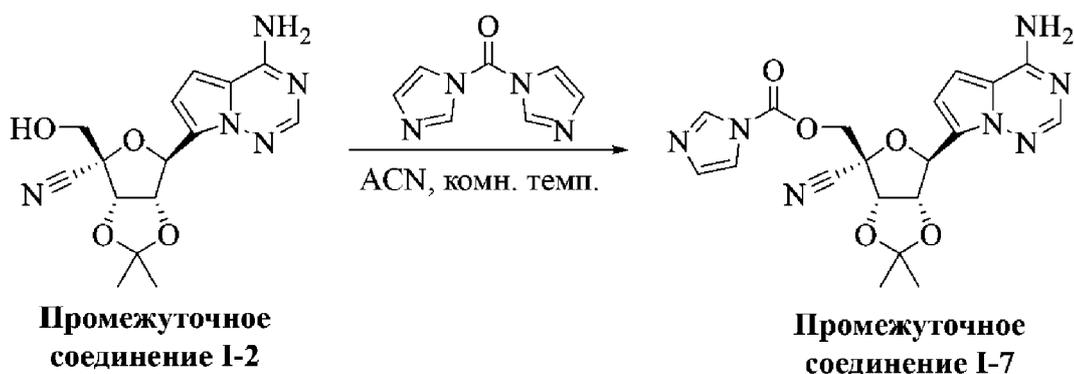
Промежуточное соединение I-6. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилпропилкарбонат



[0330] К раствору **промежуточного соединения I-2** (0,45 ммоль) и DMAP (0,77 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли пропилхлорформиат (51 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед обработкой MeOH (0,5 мл) и концентрированием в вакууме. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и фильтровали. После концентрирования остаток разводили EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-6**.

[0331] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94–7,75 (м, 3H), 6,89–6,80 (м, 2H), 5,62 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 6,7, 3,7 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 4,05 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,67–1,55 (м, 5H), 1,35 (с, 3H), 0,87 (т, J = 7,4 Гц, 3H). МС *m/z* [M+1] = 418,1.

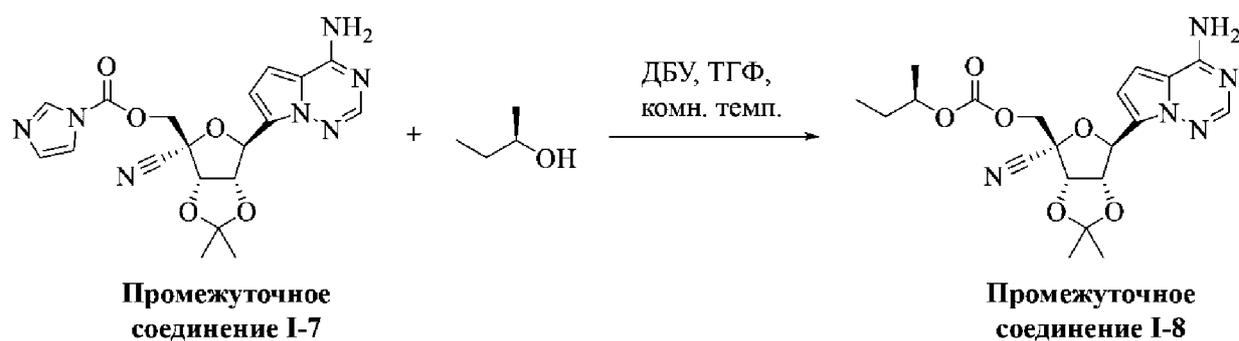
Промежуточное соединение I-7. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-1H-имидазол-1-карбоксилат



[0332] К раствору **промежуточного соединения I-2** (1,8 ммоль) в ACN (20,0 мл) добавляли CDI (2,6 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (80 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения I-7**, которое использовали без дополнительной очистки.

[0333] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28–8,26 (м, 1H), 7,91–7,74 (м, 3H), 7,60–7,57 (м, 1H), 7,13–7,11 (м, 1H), 6,84 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,37–5,28 (м, 2H), 4,86 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,66 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).
 MS m/z [M+1] = 426,1.

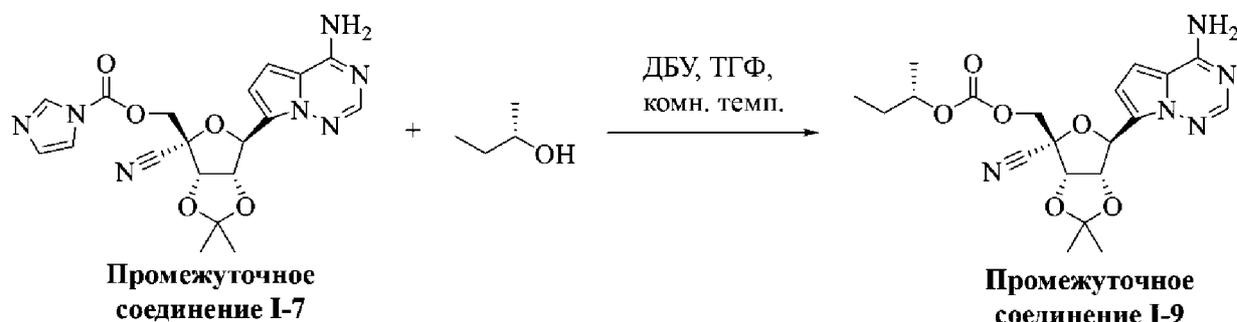
Промежуточное соединение I-8. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((R)-втор-бутил)карбонат



[0334] К раствору **промежуточного соединения I-7** (0,47 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли (R)-бутан-2-ол (0,17 мл, 1,9 ммоль), затем каталитическое количество ДБУ (одна капля). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением еще 2 капель ДБУ. Добавляли дополнительное количество (R)-бутан-2-ола (0,34 мл, 3,7 ммоль, 7,9 экв.) и перемешивали раствор в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-8**.

[0335] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92–7,75 (м, 3H), 6,87 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 6,7, 3,6 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,65–4,55 (м, 1H), 4,49 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,60–1,49 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,86–0,80 (м, 3H). MS m/z [M+1] = 432,1.

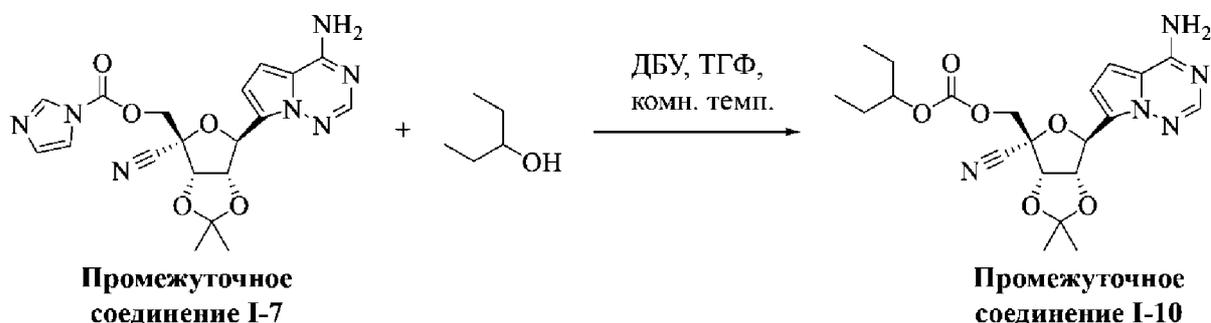
Промежуточное соединение I-9. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((S)-втор-бутил)карбонат



[0336] К раствору **промежуточного соединения I-7** (0,34 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли (S)-бутан-2-ол (0,16 мл, 1,7 ммоль), а затем ДБУ (0,02 мл, 0,14 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-9**.

[0337] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,93–7,75 (м, 3H), 6,87 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 6,6, 3,6 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,66–4,56 (м, 1H), 4,50 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,61–1,50 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,88–0,82 (м, 3H). МС m/z [M+1] = 432,1.

Промежуточное соединение I-10. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилпентан-3-илкарбонат

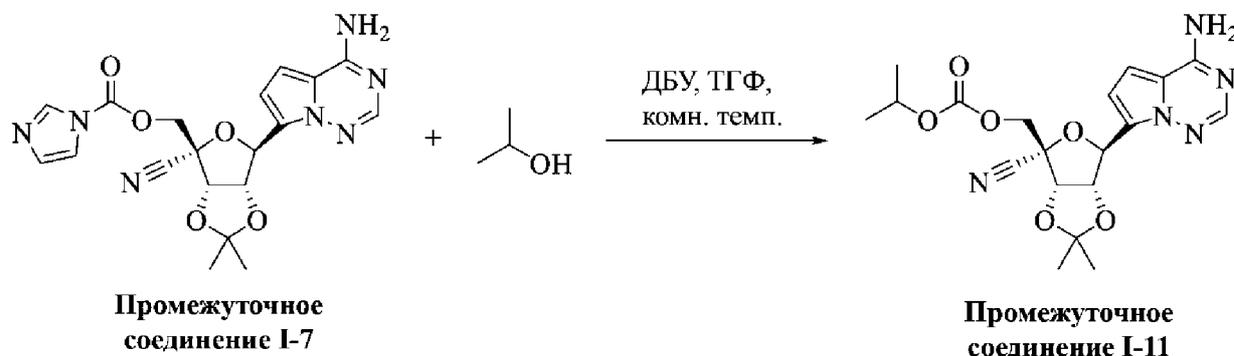


[0338] К раствору **промежуточного соединения I-7** (0,35 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли пентан-3-ол (0,15 мл, 1,4 ммоль), а затем ДБУ (0,08 мл, 0,53 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин перед концентрированием в вакууме и

подвергли хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-10**.

[0339] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94–7,74 (м, 3H), 6,86 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,31 (дд, J = 6,6, 3,6 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,56–4,46 (м, 2H), 4,39 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,65–1,44 (м, 7H), 1,35 (с, 3H), 0,86–0,77 (м, 6H). МС m/z [M+1] = 446,1.

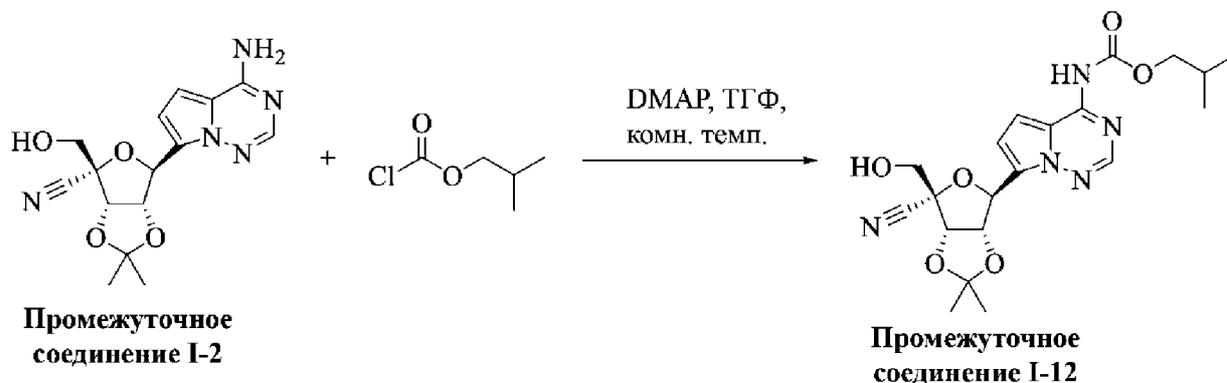
Промежуточное соединение I-11. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизопропилкарбонат



[0340] К раствору **промежуточного соединения I-7** (0,47 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли изoproпанол (0,14 мл, 1,9 ммоль), а затем ДБУ (0,11 мл, 0,71 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергли хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах, впоследствии 0–15% MeOH в EtOAc) с получением **промежуточного соединения I-11**.

[0341] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93–7,76 (м, 3H), 6,87 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,82–4,71 (м, 1H), 4,47 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,24–1,20 (м, 6H). МС m/z [M+1] = 418,1.

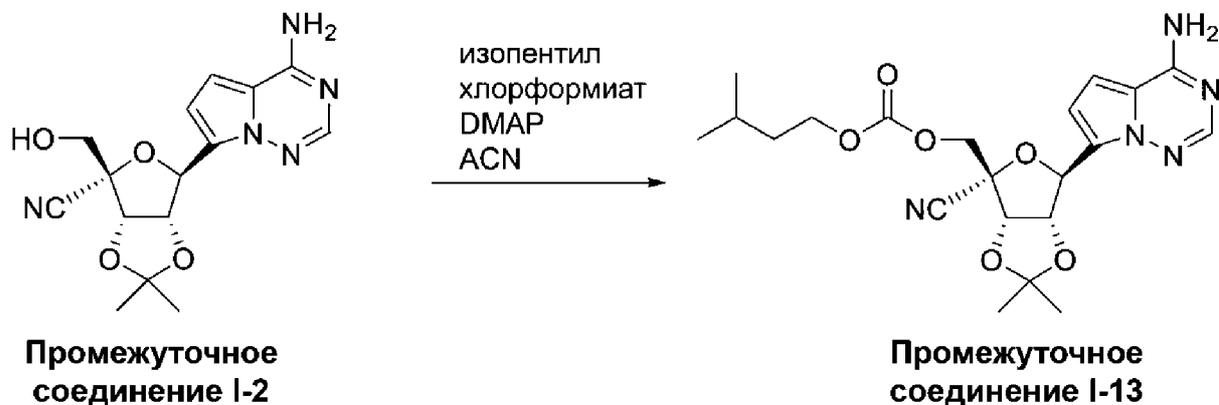
Промежуточное соединение I-12. Изобутил-(7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-циано-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат



[0342] К раствору **промежуточного соединения I-2** (0,45 ммоль) и DMAP (0,26 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли изобутилхлорформиат (0,06 мл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и 30 мин перед гашением 1 : 1 раствором воды и насыщенного NaHCO_3 (20 мл) и экстрагированием EtOAc (2×20 мл). Органические фракции объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-12**.

[0343] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,84 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,29–7,20 (м, 1H), 7,10–7,02 (м, 1H), 5,82–5,75 (м, 1H), 5,62 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,29 (дд, $J = 6,7, 4,0$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,99–3,93 (м, 2H), 3,73–3,63 (м, 2H), 2,05–1,90 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,96 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). МС m/z $[\text{M}+1] = 432,1$.

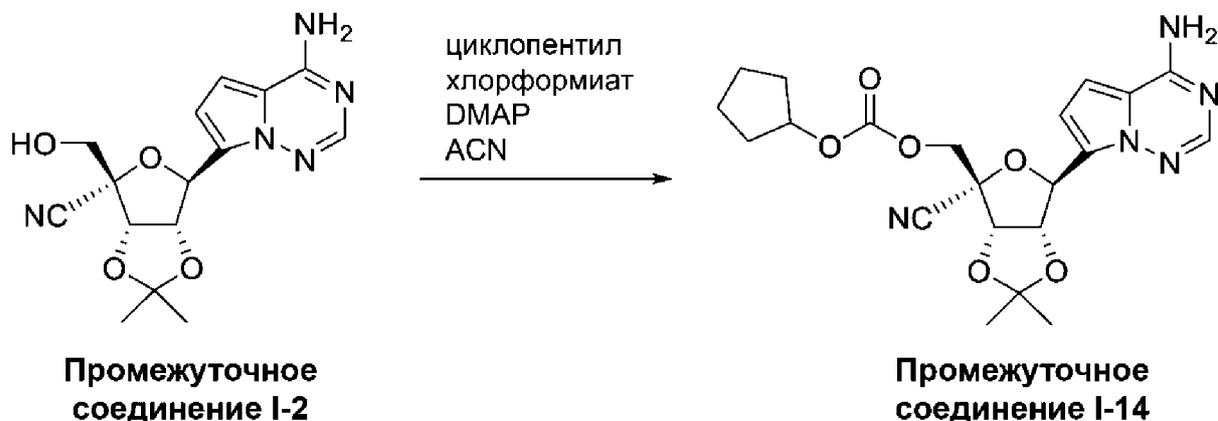
Промежуточное соединение I-13. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизопентилкарбонат



[0344] К смеси **промежуточного соединения I-2** (0,302 ммоль) и изопентилкарбонхлоридата (0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-13**.

[0345] ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,36 (с, 2H), 5,67 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,18 (м, 2H), 1,76–1,63 (м, 4H), 1,55 (к, $J = 6,82$ Гц, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,94 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H). МС m/z $[M+1] = 446,0$.

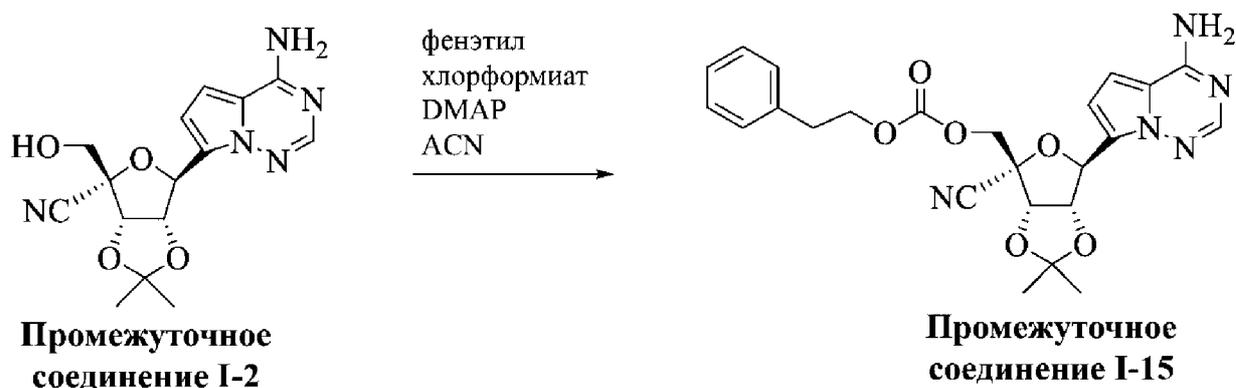
Промежуточное соединение I-14. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилциклопентилкарбонат



[0346] К смеси промежуточного соединения I-2 (0,302 ммоль) и циклопентилкарбонхлорида (0,045 мл, 0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения I-14.

[0347] ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 5,67 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,32 (дд, *J* = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 5,14–5,00 (м, 2H), 4,48 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,41 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,81–1,67 (м, 7H), 1,67–1,53 (м, 2H), 1,39 (с, 3H). МС *m/z* [M+1] = 443,9.

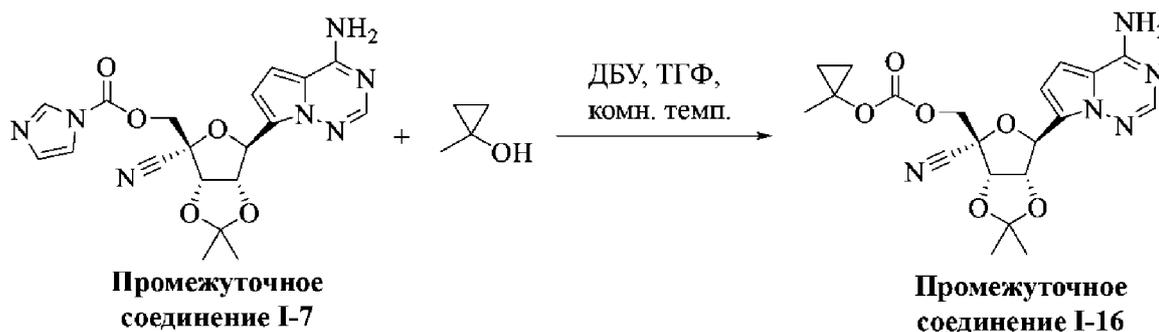
Промежуточное соединение I-15. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилфенэтилкарбонат



[0348] К смеси промежуточного соединения I-2 (0,341 ммоль) и 2-фенилэтилкарбонхлоридата (0,409 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (0,682 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения I-15.

[0349] ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 7,37–7,22 (м, 5H), 6,79 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 2H), 5,67 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 5,31 (дд, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 11,32 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 11,38 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,39 (с, 3H). МС m/z [M+1] = 479,9.

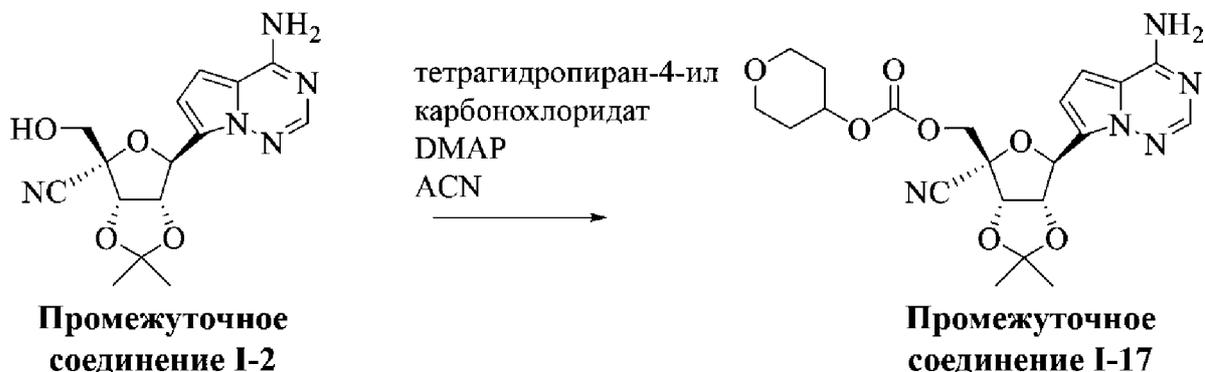
Промежуточное соединение I-16. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил(1-метилциклопропил)карбонат



[0350] К раствору 1-метилциклопропан-1-ола (0,17 мл, 1,9 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли весь ДБУ (0,11 мл, 0,71 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К тщательно перемешиваемой смеси добавляли все промежуточное соединение I-7 (0,47 ммоль) и перемешивали еще 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенный остаток растворяли в DCM, загружали в 40 г колонку Gold, элюировали гексанами 3 минуты, DCM 1 минуту и 0–100% EtOAc/DCM с получением промежуточного соединения I-16.

[0351] ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,67 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,32 (дд, J = 6,6, 3,4 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,95–0,92 (м, 2H), 0,72–0,63 (м, 2H). МС m/z [M+1] = 429,9.

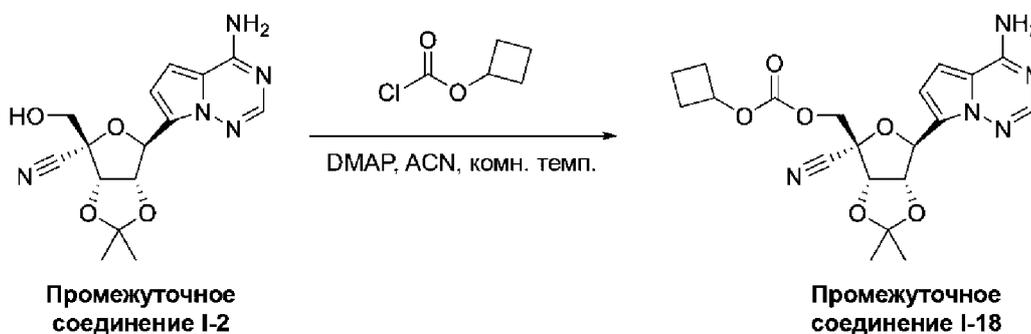
Промежуточное соединение I-17. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбонат



[0352] К смеси промежуточного соединения I-2 (0,302 ммоль) и тетрагидропиран-4-илкарбонхлоридата (0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения I-17.

[0353] ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 5,68 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,33 (дд, *J* = 6,6, 3,4 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,50 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 4,44 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,74–1,61 (м, 5H), 1,39 (с, 3H). МС *m/z* [M+1] = 459,9.

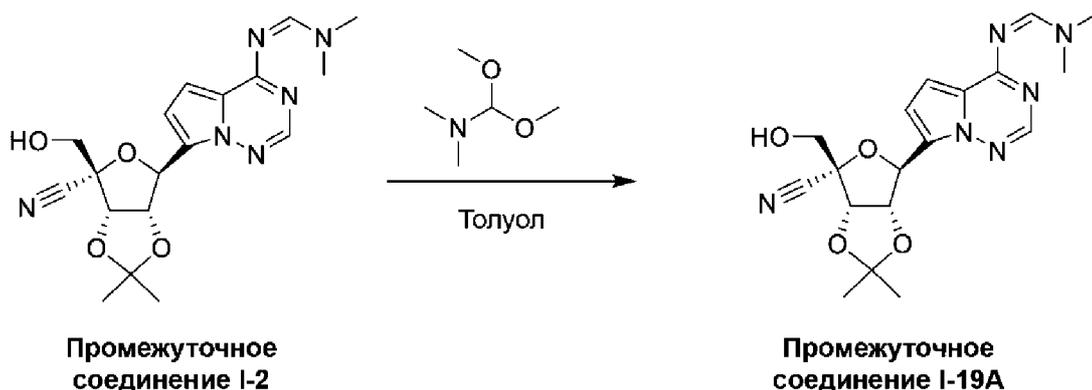
Промежуточное соединение I-18. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилциклобутилкарбонат



[0354] К раствору промежуточного соединения I-2 (0,2 г, 0,604 ммоль) в ACN (3,0 мл) добавляли DMAP (147 мг, 1,21 ммоль) и охлаждали до 0 °С. К тщательно перемешиваемой

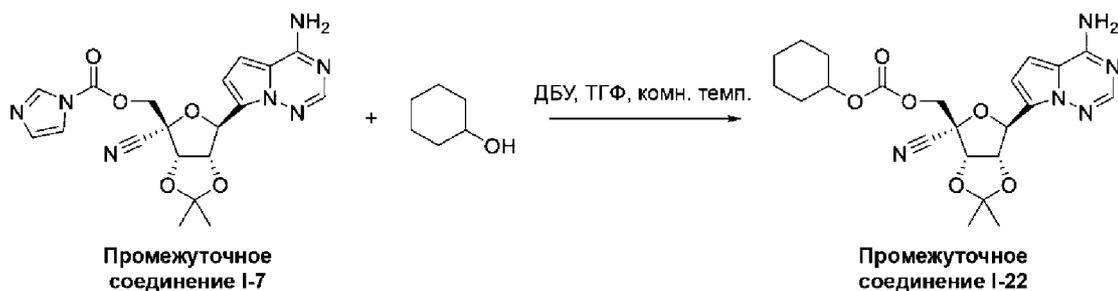
смеси добавляли циклобутилкарбонхлоридат (99 мг, 0,73 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,1 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре перед концентрированием в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / DCM) с получением **промежуточного соединения I-18**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 6,88 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J = 6,6, 3,6$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,88–4,81 (м, 1H), 4,48 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,31–2,23 (м, 2H), 2,09–2,00 (м, 2H), 1,82–1,67 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,61–1,51 (м, 1H), 1,36 (с, 3H). МС m/z $[\text{M}+1] = 429,96$

Промежуточное соединение I-19A. (Z)-N'-(7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-Циано-6-(гидроксииметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-N,N-диметилформимидамид



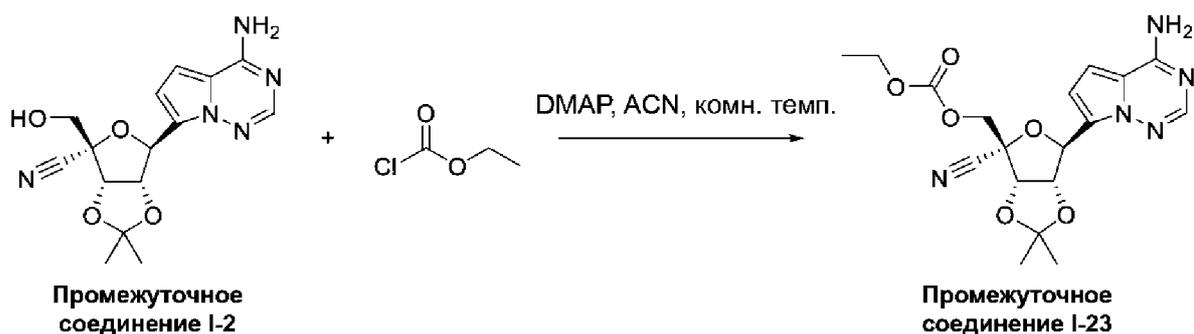
[0355] К суспензии **промежуточного соединения I-2** (3000 мг, 9,1 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли димилацеталь N,N-диметилформамида (2,4 мл, 18 ммоль) и нагревали при 50 °С в течение 1 ч, в течение которого реакционная смесь становилась прозрачной. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Толуол отгоняли; остаток растворяли в 10 мл метанола, и добавляли 100 мл воды, и перемешивали смесь в течение ночи. Отфильтровывали осадок, высушивали на воздухе с получением **промежуточного соединения I-19A**. МС m/z $[\text{M}+1] = 387,1$

Промежуточное соединение I-19. ((3aS,4R,6S,6aS)-4-Циано-6-(4-(((Z)-диметиламино)метиленамино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилциклооктилкарбонат



[0359] В круглодонную колбу загружали ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-1H-имидазол-1-карбоксилат (173 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.). В колбу переносили циклогексанол (253 мг, 2,5 ммоль, 6,2 экв.), растворенный в ТГФ (5,0 мл), затем ДБУ (0,09 мл, 0,61 ммоль, 1,5 экв.) Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и 30 мин перед концентрированием в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения I-22**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,96–7,72 (м, 3H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, *J* = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 5,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,57–4,44 (м, 2H), 4,38 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 1,88–1,76 (м, 2H), 1,70–1,59 (м, 5H), 1,52–1,20 (м, 9H). МС *m/z* [M+1] = 458,1

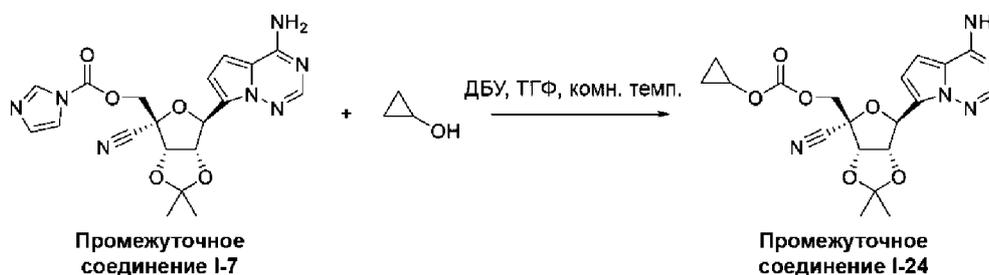
Промежуточное соединение 23. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилэтилкарбонат



[0360] К раствору (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (203 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.) и DMAP (95 мг, 0,78 ммоль, 1,3 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли этилхлорформат (0,06 мл, 0,67 ммоль, 1,1 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (0,5 мл) и

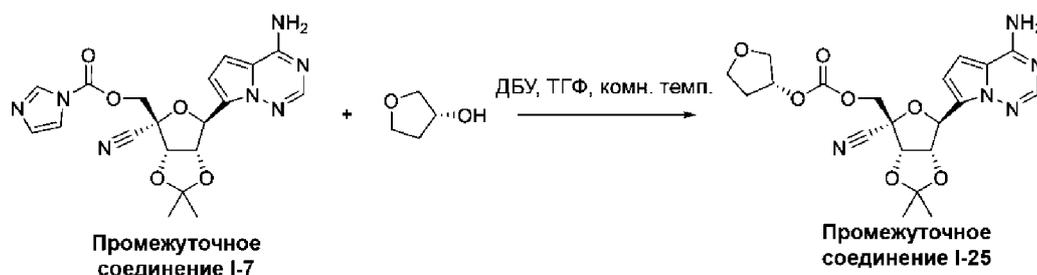
концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения I-23**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,97–7,73 (м, 3H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, *J* = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,49 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,14 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,21 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H). МС *m/z* [M+1] = 404,1

Промежуточное соединение 24. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилциклопропилкарбонат



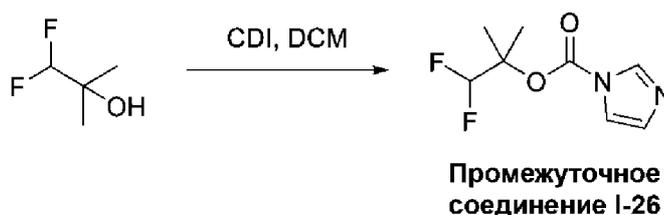
[0361] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-1H-имидазол-1-карбоксилата (150 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли циклопропанол (0,05 мл, 0,78 ммоль, 2,2 экв.), затем ДБУ (0,08 мл, 0,53 ммоль, 1,5 экв.) Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин перед концентрированием в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-24**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,94–7,74 (м, 3H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,61 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, *J* = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 5,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,51 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,41 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,14–4,07 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,73–0,66 (м, 4H). МС *m/z* [M+1] = 416,1

Промежуточное соединение I-25. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбонат



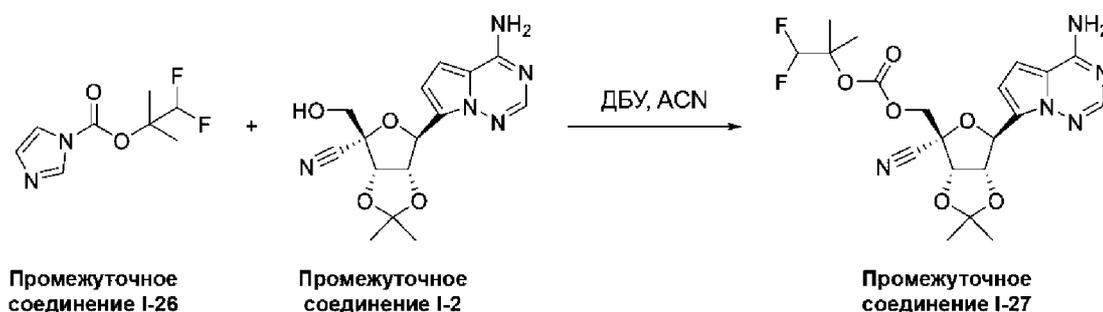
[0362] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-1H-имидазол-1-карбоксилата (109 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли (R)-тетрагидрофуран-3-ол (94 мг, 1,1 ммоль, 4,2 экв.), затем ДБУ (0,06 мл, 0,38 ммоль, 1,5 экв.) Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин перед концентрированием в вакууме и дважды подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-25**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,98–7,69 (м, 3H), 6,87 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J = 6,6, 3,6$ Гц, 1H), 5,19–5,14 (м, 1H), 5,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,83–3,61 (м, 4H), 2,21–2,09 (м, 1H), 2,02–1,85 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,35 (с, 3H). МС m/z [M+1] = 446,1

Промежуточное соединение I-26. 1,1-Дифтор-2-метилпропан-2-ил-1H-имидазол-1-карбоксилат



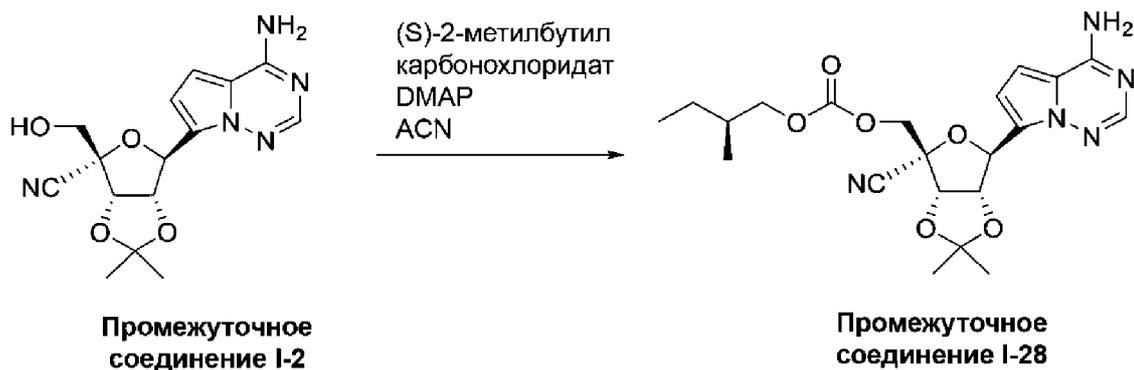
[0363] К раствору CDI (1,18 г, 7,28 ммоль, 1,27 экв.) в DCM (15,0 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (632 мг, 5,74 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в DCM (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней перед разведением DCM (75 мл) и водой (75 мл). Слои разделяли и высушивали органическую фазу над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,09–8,06 (м, 1H), 7,38–7,35 (м, 1H), 7,08–7,05 (м, 1H), 6,07 (т, $J = 56,2$ Гц, 1H), 1,70–1,66 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*) δ -132,72 – -132,96 (м).

Промежуточное соединение I-27. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбонат



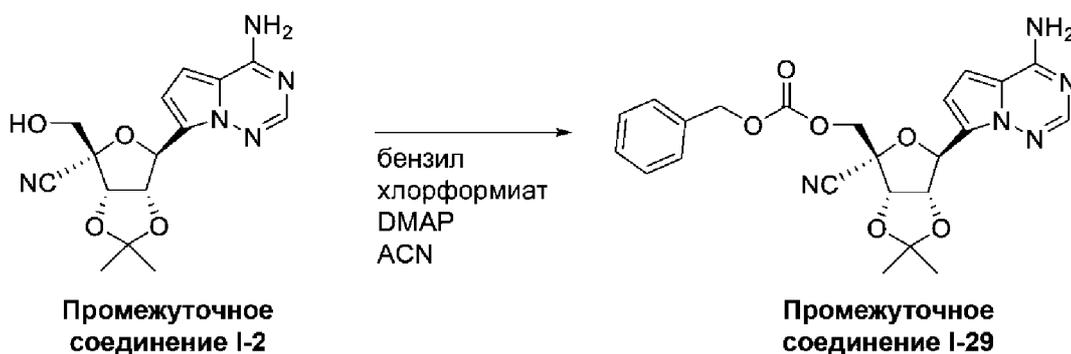
[0364] К раствору (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (150 мг, 0,453 ммоль, 1,0 экв.) и 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил-1H-имидазол-1-карбоксилата (111 мг, 0,543 ммоль, 1,2 экв.) в ACN (3,0 мл) добавляли ДБУ (0,03 мл, 0,226 ммоль, 0,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разводили EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **промежуточного соединения I-27**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,93–7,76 (м, 3H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,17 (т, *J* = 55,4 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,31 (дд, *J* = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,50 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,48–1,43 (м, 6H), 1,35 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -132,96 – -133,25 (м). МС *m/z* [M+1] = 467,9

Промежуточное соединение I-28. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((S)-2-метилбутил)карбонат



[0365] К смеси **промежуточного соединения I-2** (100 мг, 0,302 ммоль) и (S)-2-метилбутилкарбохлорида (0,0545 г, 0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (74 мг, 0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-28**. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 2H), 5,68 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,32 (дд, *J* = 6,6, 3,4 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,51 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 4,05 (ддд, *J* = 10,5, 6,0, 1,9 Гц, 1H), 3,96 (ддд, *J* = 10,5, 6,6, 2,1 Гц, 1H), 1,84–1,65 (м, 4H), 1,52–1,34 (м, 4H), 1,29–1,13 (м, 1H), 0,93 (д, *J* = 0,7 Гц, 3H), 0,92 (д, *J* = 1,1 Гц, 3H). МС *m/z* [M+1] = 446,0

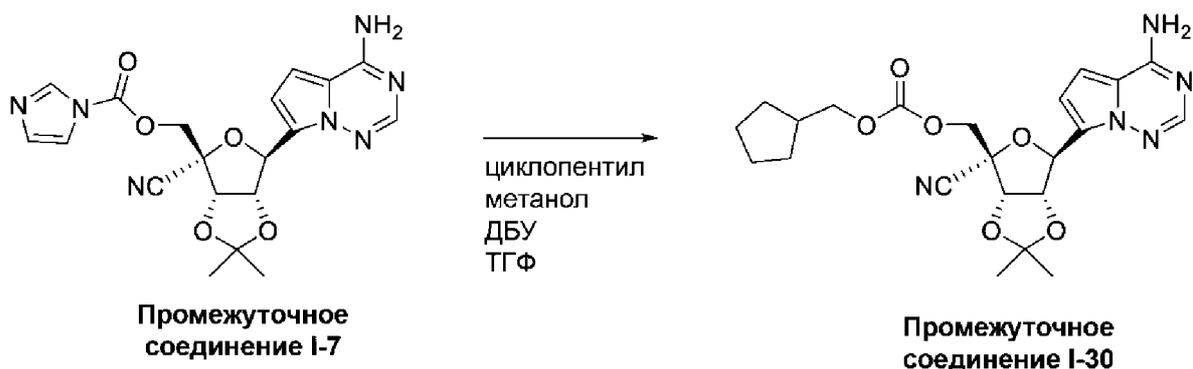
Промежуточное соединение I-29. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензилкарбонат



[0366] К смеси **промежуточного соединения I-2** (100 мг, 0,302 ммоль) и бензилхлороформиата (61,8 мг, 0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (74 мг, 0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-29**. ¹H ЯМР (400 МГц,

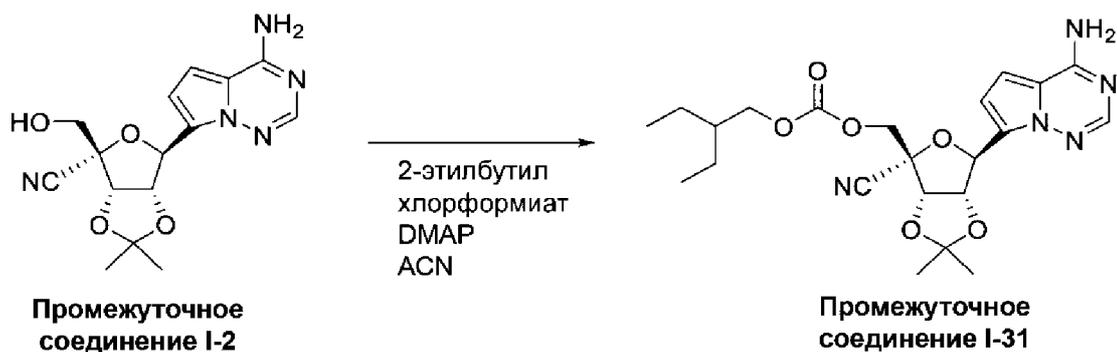
Ацетонитрил-d₃) δ 7,90 (с, 1H), 7,40 (д, *J* = 3,4 Гц, 5H), 6,79 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,39 (с, 2H), 5,68 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 5,31 (дд, *J* = 6,6, 3,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,47 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,38 (с, 3H). МС *m/z* [M+1] = 465,7

Промежуточное соединение I-30. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил(циклопентилметил)карбонат



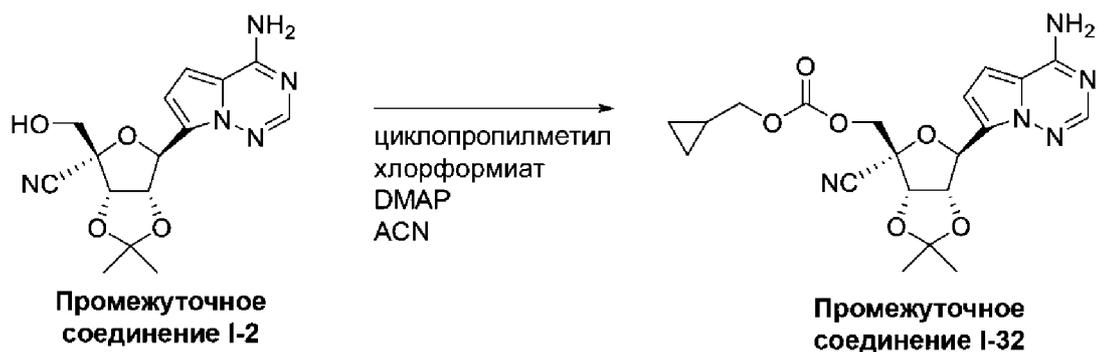
[0367] К раствору **промежуточного соединения I-7** (150 мг, 1,40 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли циклопентилметанол (0,15 мл, 1,4 ммоль), а впоследствии ДБУ (0,08 мл, 0,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-30**. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,68 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,32 (дд, *J* = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,50 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 4,05 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,33–2,17 (м, 1H), 1,84–1,67 (м, 5H), 1,67–1,53 (м, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,36–1,20 (м, 2H); МС *m/z* [M+1] = 458,0

Промежуточное соединение I-31. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(2-этилбутил)карбонат



[0368] К смеси промежуточного соединения I-2 (100 мг, 0,302 ммоль) и 2-этилбутилхлорформиата (0,058 мл, 0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (74 мг, 0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения I-31. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 5,68 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,32 (дд, *J* = 6,7, 3,3 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,51 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,10 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,56 (п, *J* = 6,2 Гц, 1H), 1,43–1,30 (м, 7H), 0,91 (т, *J* = 7,5 Гц, 6H); МС *m/z* [M+1] = 460,0

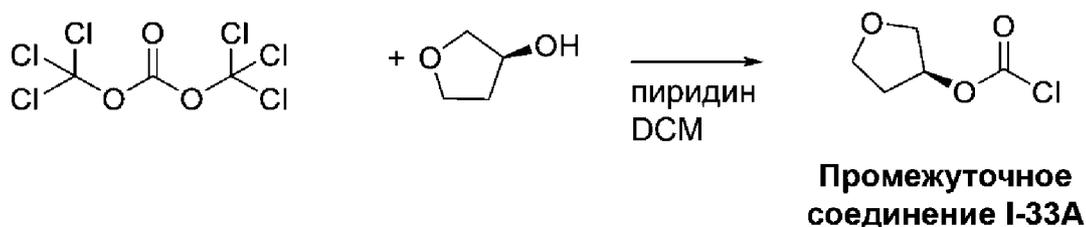
Промежуточное соединение I-32. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил(циклопропилметил)карбонат



[0369] К смеси промежуточного соединения I-2 (100 мг, 0,302 ммоль) и циклопропилметилхлорформиата (48,7 мг, 0,362 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DMAP (74 мг, 0,604 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения I-32. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,92 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H),

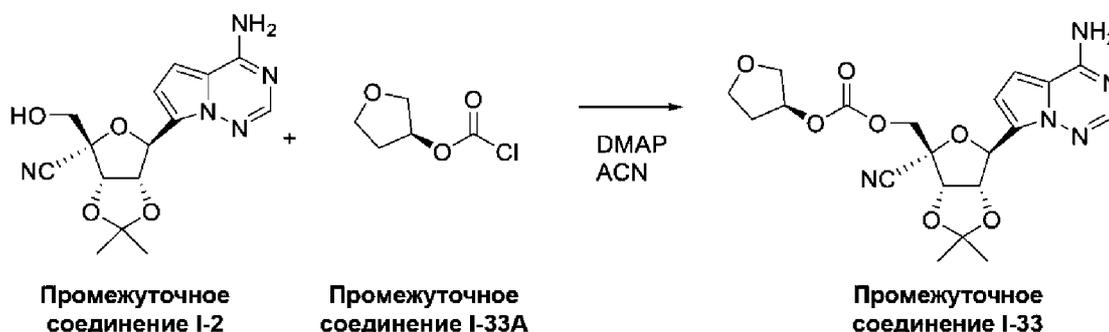
6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 5,68 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,22–1,04 (м, 1H), 0,63–0,54 (м, 2H), 0,38–0,26 (м, 2H); МС m/z $[M+1] = 430,0$

Промежуточное соединение I-33A. (S)-Тетрагидрофуран-3-илкарбонхлоридат



[0370] К раствору (3S)-тетрагидрофуран-3-ола (0,67 мл, 8,4 ммоль) и пиридина (0,68 мл, 8,4 ммоль) в DCM (5,0 мл) по частям добавляли трифосген (1000 мг, 3,4 ммоль) при 0 °С (выделялся газ). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, добавляли гексаны (50 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (20 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С с получением **промежуточного соединения I-33A**, которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (около 500 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 5,45–5,39 (м, 1H), 4,04–3,88 (м, 4H), 2,35–2,16 (м, 2H).

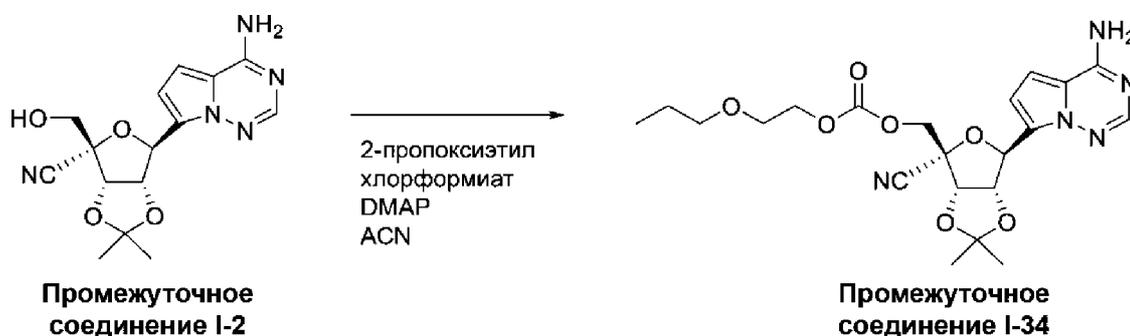
Промежуточное соединение I-33. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбонат



[0371] К смеси **промежуточного соединения I-2** (200 мг, 0,604 ммоль) и DMAP (147 мг, 1,21 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли **промежуточное соединение I-33A** (109 мг, 0,724 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли

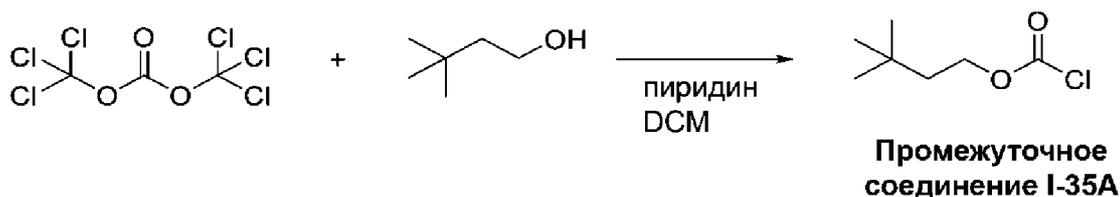
MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-33**. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 7,91 (с, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,68 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,33 (дд, $J = 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 5,22–5,14 (м, 1H), 5,11 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,99–3,63 (м, 4H), 2,124–1,93 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,42–1,35 (м, 3H); МС m/z $[M+1] = 445,9$

Промежуточное соединение I-34. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(2-пропоксиэтил)карбонат



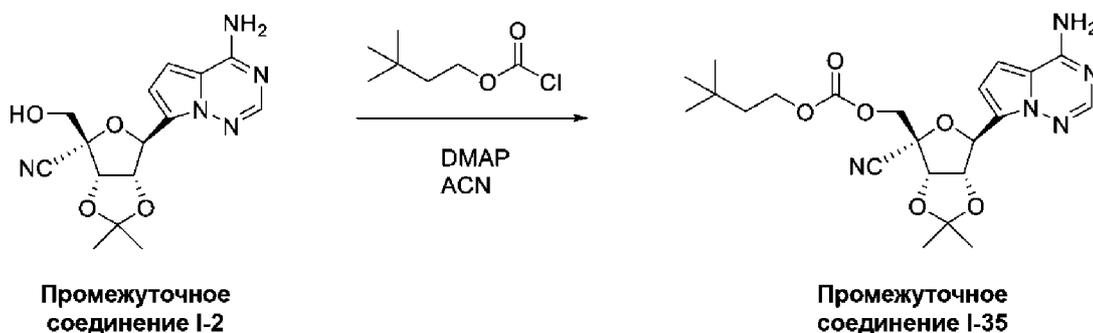
[0372] К смеси **промежуточного соединения I-2** (100 мг, 0,604 ммоль) и DMAP (74 мг, 0,604 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли 2-пропоксиэтилхлорформат (60,3 мг, 0,362 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-34**. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 7,92 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J = 4,5, 0,8$ Гц, 1H), 6,37 (с, 2H), 5,68 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,35–5,25 (м, 1H), 5,11 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,29–4,23 (м, 2H), 3,68–3,60 (м, 2H), 3,44–3,37 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,62–1,51 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,90 (т, $J = 7,8$ Гц, 3H). МС m/z $[M+1] = 462,0$

Промежуточное соединение I-35A. 3,3-Диметилбутилкарбонохлоридат



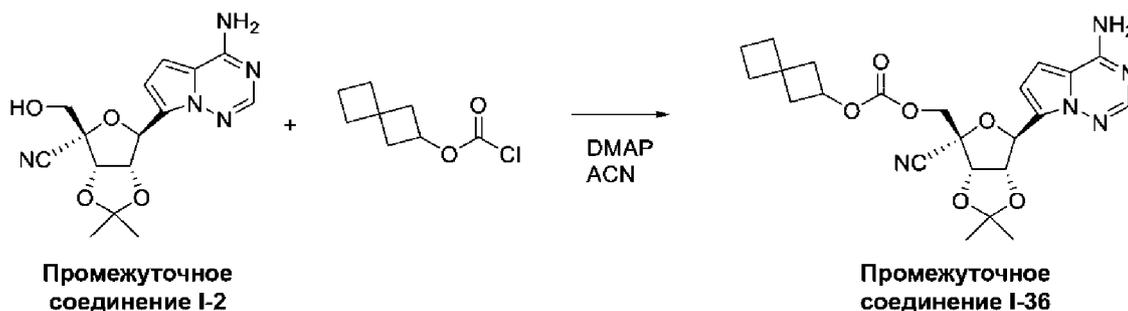
[0373] К раствору 3,3-диметилбутан-1-ола (1,2 мл, 4,0 ммоль) и пиридина (0,81 мл, 10 ммоль) в DCM (10 мл) по частям добавляли трифосген (1200 мг, 4,0 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч, добавляли гексаны (50 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (20 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С с получением **промежуточного соединения I-35A** (995 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,40 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,69 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 0,98 (с, 9H).

Промежуточное соединение I-35. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(3,3-диметилбутил)карбонат



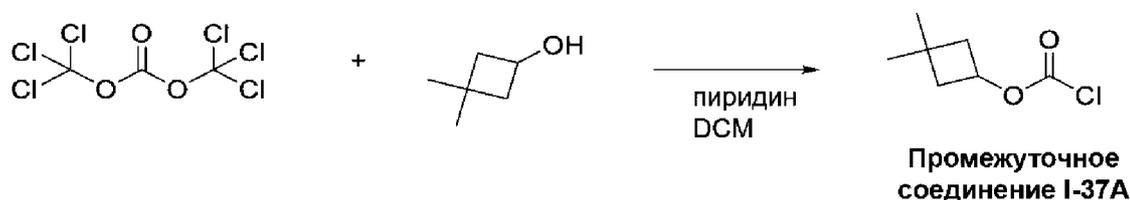
[0374] К смеси **промежуточного соединения I-2** (100 мг, 0,604 ммоль) и DMAP (147 мг, 1,21 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли **BQ6784-1** (119 мг, 0,724 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-35**. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 2H), 5,67 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,32 (дд, *J* = 6,6, 3,4 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,50 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,21 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,60 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,95 (с, 9H). МС *m/z* [M+1] = 460,0

Промежуточное соединение I-36. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилспиро[3.3]гептан-2-илкарбонат



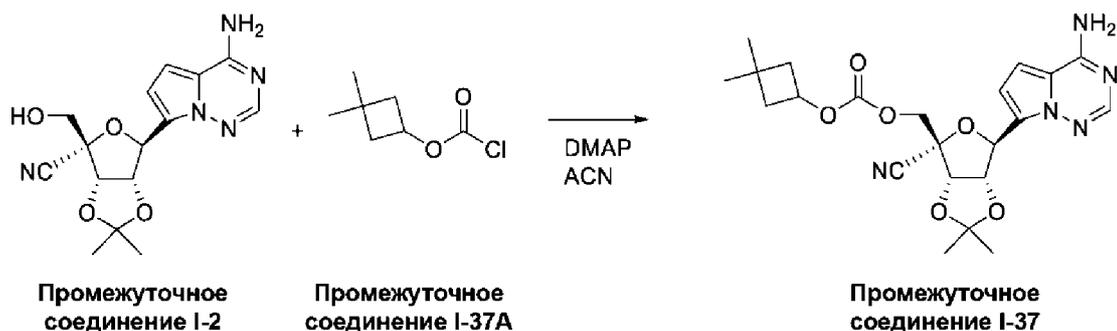
[0375] К смеси промежуточного соединения I-2 (100 мг, 0,604 ммоль) и DMAP (147 мг, 1,21 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли спиро[3.3]гептан-2-илкарбонохлоридат (126 мг, 0,724 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-36**. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,31 (с, 2H), 5,67 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 6,6, 3,3$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,78 (п, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,57–2,30 (м, 2H), 2,10–1,94 (м, 6H), 1,89–1,79 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,39 (с, 3H). МС m/z $[M+1] = 469,9$

Промежуточное соединение I-37A. 3,3-Диметилциклобутилкарбонохлоридат



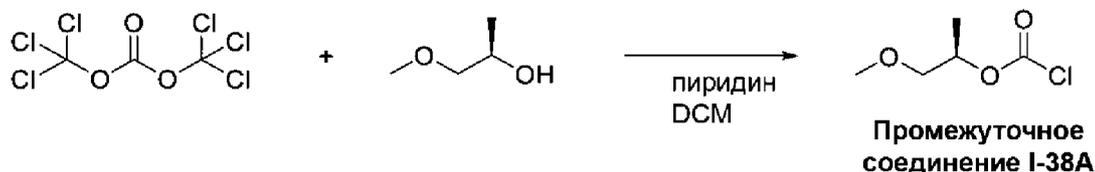
[0376] К раствору 3,3-диметилциклобутан-1-ола (0,67 мл, 8,40 ммоль) и пиридина (0,68 мл, 8,40 ммоль) в DCM (10 мл) по частям добавляли трифосген (1000 мг, 3,40 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, добавляли гексаны (50 мл), фильтровали, концентрировали в вакууме при 17 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (20 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С с получением **промежуточного соединения I-37A** (645 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 5,14 (п, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,35–2,28 (м, 2H), 2,09–1,99 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).

Промежуточное соединение 37. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(3,3-диметилциклобутил)карбонат



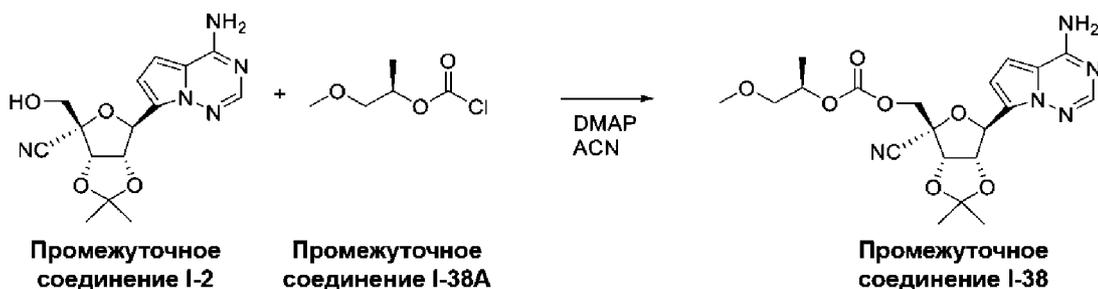
[0377] К смеси **промежуточного соединения I-2** (150 мг, 0,453 ммоль) и DMAP (111 мг, 0,905 ммоль) в ACN (3 мл) добавляли **промежуточное соединение I-37A** (88,3 мг, 0,543 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-37**. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 5,67 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 5,32 (дд, *J* = 6,6, 3,4 Гц, 1H), 5,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,93 (п, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,48 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 4,41 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2,30–2,17 (м, 2H), 1,96–1,84 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,14 (с, 3H). МС *m/z* [M+1] = 458,0

Промежуточное соединение 38А. (R)-1-Метоксипропан-2-илкарбонохлоридат



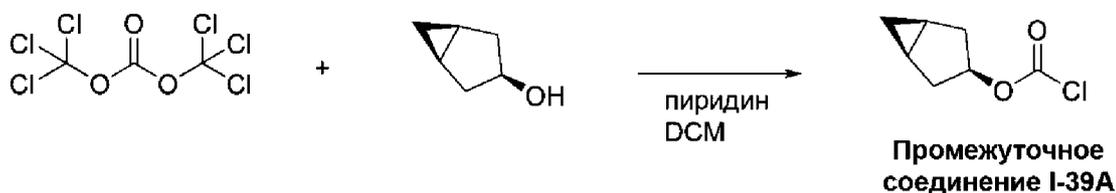
[0378] К раствору (2R)-1-метоксипропан-2-ола (0,84 мл, 8,4 ммоль) и пиридина (0,68 мл, 8,4 ммоль) в DCM (10 мл) по частям добавляли трифосген (1000 мг, 3,4 ммоль) при 0 °С (выделялся газ). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, добавляли гексаны (50 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (20 мл), повторно фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С с получением **промежуточного соединения I-38A**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 5,15 (тд, *J* = 6,5, 3,9 Гц, 1H), 3,59–3,46 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,38 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 38. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((R)-1-метоксипропан-2-ил)карбонат



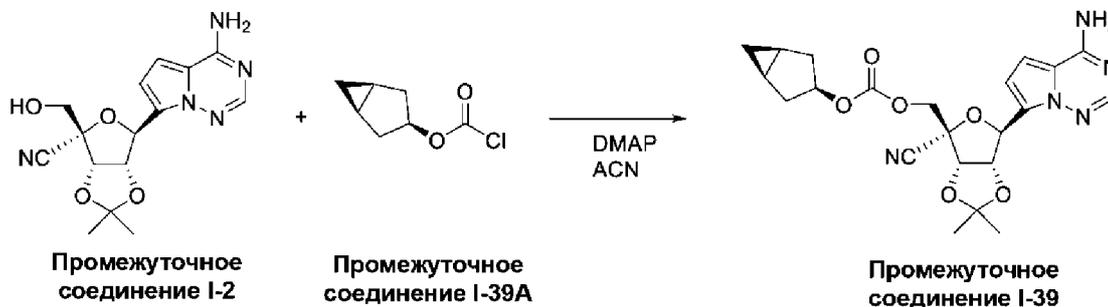
[0379] К смеси промежуточного соединения **I-2** (200 мг, 0,604 ммоль) и DMAP (147 мг, 1,21 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли промежуточное соединение **I-38A** (111,0 мг, 0,724 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения **I-38**. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 7,92 (с, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,67 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,94–4,81 (м, 1H), 4,49 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,50–3,37 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,25 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H). МС m/z $[M+1] = 448,0$

Промежуточное соединение I-39A. (1R,3r,5S)-Бицикло[3.1.0]гексан-3-илкарбонохлоридат



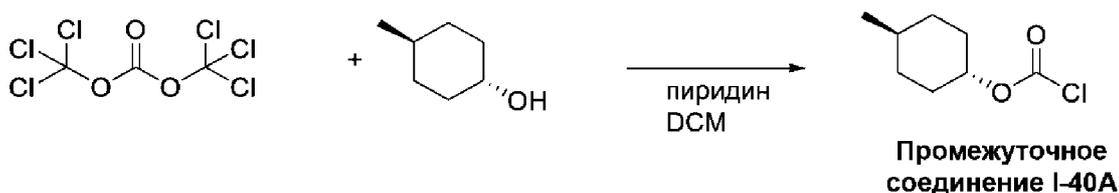
[0380] К раствору (1S,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ола (0,67 мл, 8,4 ммоль) и пиридина (0,81 мл, 10,00 ммоль) в DCM (10 мл) по частям добавляли трифосген (1200 мг, 4,0 ммоль) при 0 °С (выделялся газ). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, добавляли гексаны (50 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (20 мл), повторно фильтровали и концентрировали в вакууме при 17 °С с получением промежуточного соединения **I-39A**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 5,32 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,31–2,21 (м, 2H), 2,07 (с, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,43–1,34 (м, 2H), 0,68–0,53 (м, 1H), 0,44–0,37 (м, 1H).

Промежуточное соединение 39. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)карбонат



[0381] К смеси **промежуточного соединения I-2** (200 мг, 0,604 ммоль) и DMAP (147 мг, 1,21 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли **промежуточное соединение I-39A** (116,0 мг, 0,724 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-39**. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,67 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J = 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 5,09 (т, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,47 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,29–2,16 (м, 2H), 1,93–1,81 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,42–1,28 (м, 5H), 0,57–0,44 (м, 1H), 0,29 (к, $J = 4,1$ Гц, 1H). МС m/z $[M+1] = 456,0$

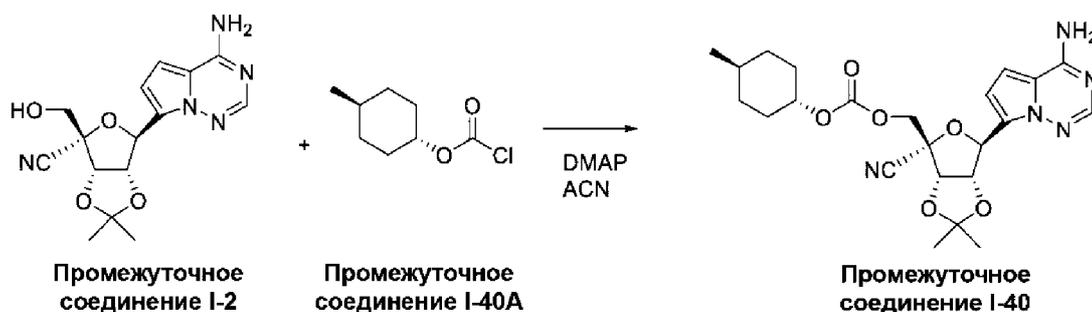
Промежуточное соединение I-40A. (1r,4r)-4-Метилциклогексилкарбонхлоридат



[0382] К раствору транс-4-метилциклогексанола (1,3 мл, 10 ммоль) и пиридина (0,91 мл, 11 ммоль) в ACN (10 мл) по частям добавляли трифосген (1200 мг, 4,0 ммоль) при 0 °С (выделялся газ). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали в вакууме при 21 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (50 мл)-DCM (5 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме при 21 °С. Полученный остаток обрабатывали гексанами (5 мл), повторно фильтровали и концентрировали в вакууме при 21 °С с получением **промежуточного соединения I-40A**. ^1H ЯМР (400 МГц,

Хлороформ-d δ 4,82–4,70 (м, 1H), 2,17–1,97 (м, 2H), 1,88–1,70 (м, 2H), 1,65–1,27 (м, 3H), 1,17–0,97 (м, 2H), 0,92 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение I-40. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((1r,4R)-4-метилциклогексил)карбонат



[0383] К смеси **промежуточного соединения I-2** (100 мг, 0,302 ммоль) и DMAP (74 мг, 0,604 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли **промежуточное соединение I-40A** (64,0 мг, 0,362 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-40**. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,67 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,54–4,35 (м, 3H), 2,06–1,85 (м, 2H), 1,80–1,67 (м, 5H), 1,47–1,27 (м, 6H), 1,15–0,96 (м, 2H), 0,91 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H). МС m/z $[M+1] = 472,0$

Промежуточное соединение I-42B. ((2R,3S,4R,5S)-2-Циано-5-(4-(((Z)-диметиламино)метил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбонат

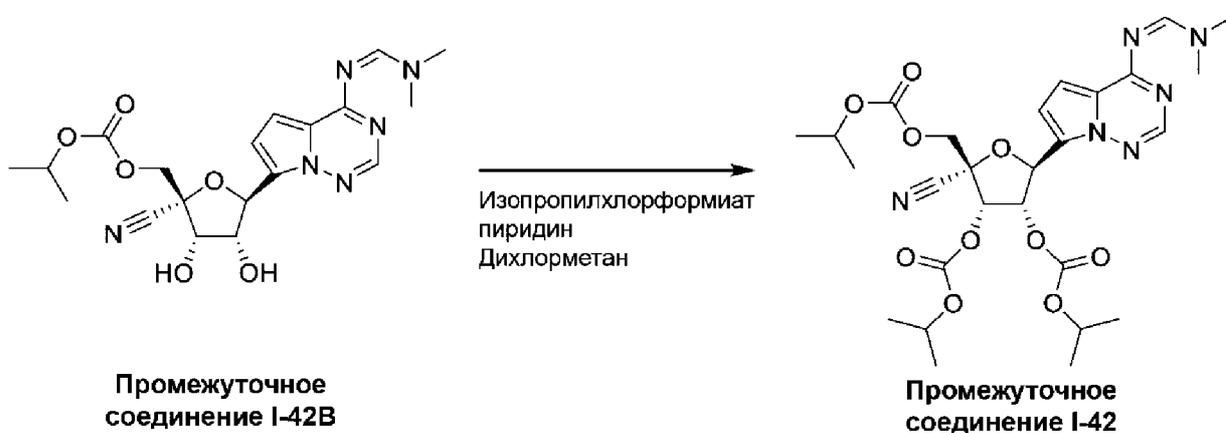


[0384] К раствору **промежуточного соединения I-18A** (500 мг, 1,3 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли изопропилхлорформат (1,3 мл, 2,6 ммоль), затем пиридин (0,2 мл,

2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-42A**. МС m/z [M+1] = 473,2

[0385] К раствору **промежуточного соединения I-42A** (600 мг, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,6 мл, 7,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции разводили этилацетатом (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, отделяли органический слой, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием 0–20% MeOH в DCM в качестве элюента с получением **промежуточного соединения I-42B**. МС m/z [M+1] = 433,2

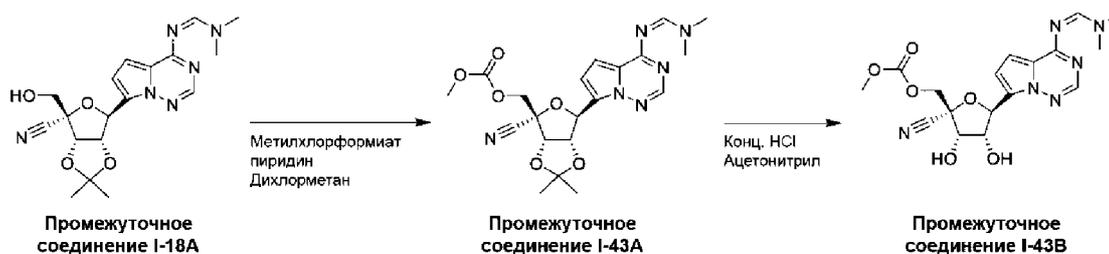
Промежуточное соединение I-42. (2R,3S,4S,5S)-2-Циано-5-(4-(((Z)-((диметиламино)метил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(((изопропоксикарбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиизопропилбис(карбонат)



[0386] К раствору **промежуточного соединения I-42B** (200 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли изопропилхлорформиат (0,8 мл, 1,6 ммоль), затем пиридин (0,1 мл, 1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием колоночной хроматографии на

силикагеле (0–10% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-42**. MS m/z $[M+1] = 605,2$

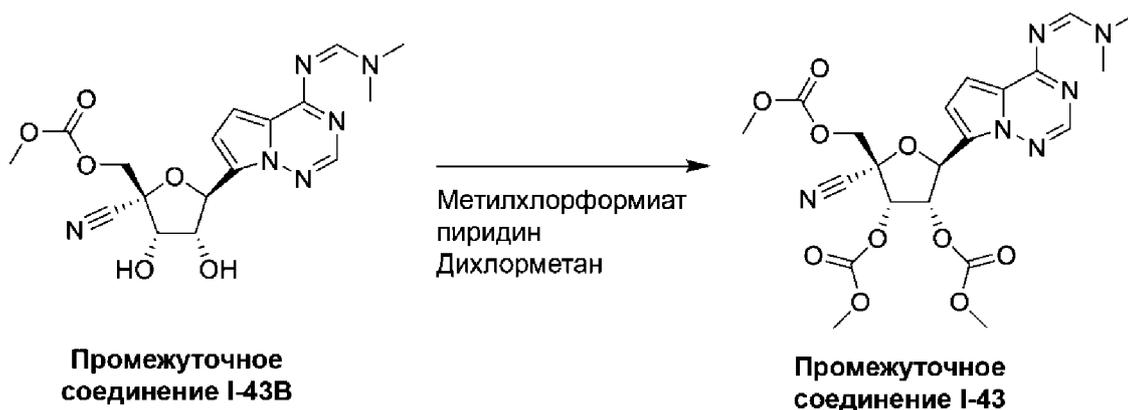
Промежуточное соединение I-43B. ((2R,3S,4R,5S)-2-Циано-5-(4-(((Z)- (диметиламино)метил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилкарбонат



[0387] К раствору **промежуточного соединения I-18A** (400 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли метилхлорформиат (1 мл, 2 ммоль), затем пиридин (0,2 мл, 2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-43A**. MS m/z $[M+1] = 445,1$

[0388] К раствору **промежуточного соединения I-43A** (300 мг, 0,7 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,6 мл, 7,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции разводили этилацетатом (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, отделяли органический слой, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием 0–20% MeOH в DCM в качестве элюента с получением **промежуточного соединения I-43B**. MS m/z $[M+1] = 405,1$

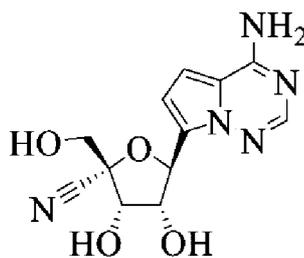
Промежуточное соединение I-43. (2R,3S,4S,5S)-2-Циано-5-(4-(((Z)- (диметиламино)метил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-(((метоксикарбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиметилбис(карбонат)



[0389] К раствору **промежуточного соединения I-43B** (130 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли метилхлорформиат (1 мл, 2 ммоль), затем пиридин (0,2 мл, 2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH в DCM) с получением **промежуточного соединения I-43**. МС m/z [M+1] = 521,2

С. Соединения

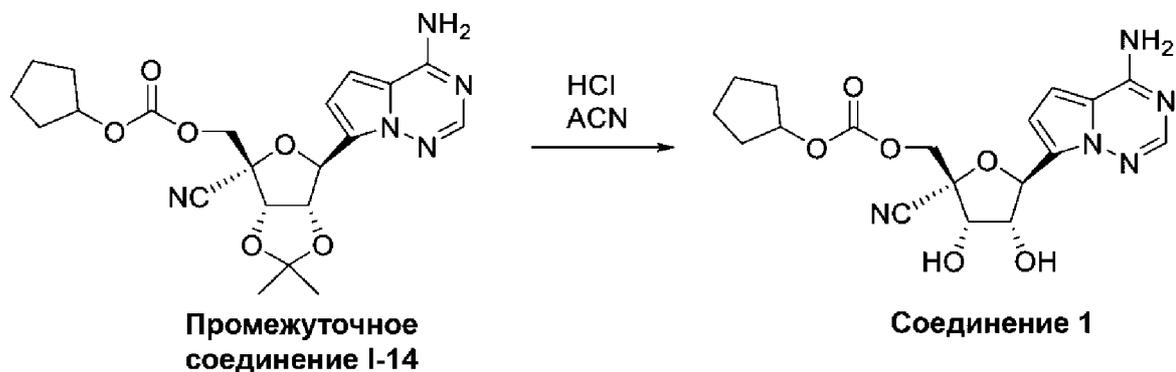
Пример 0. Соединение 0 (2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил



Соединение 0

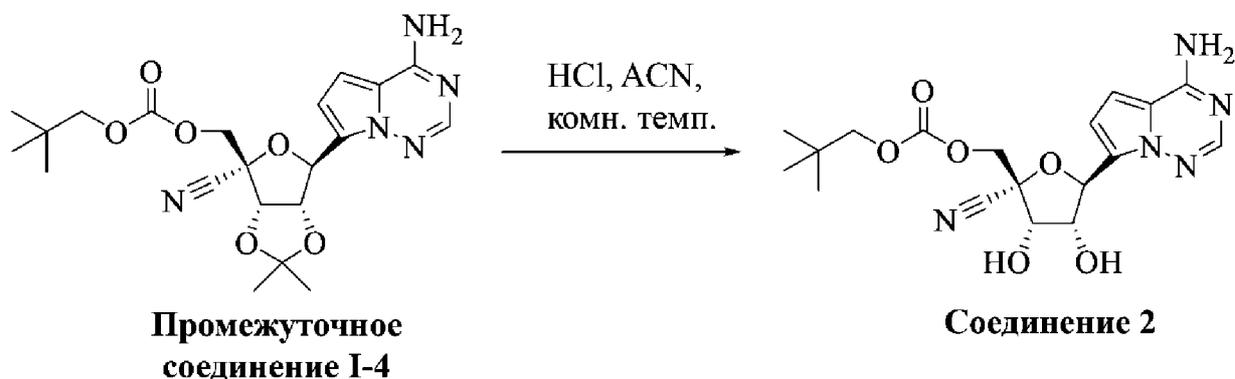
[0390] **Соединение 0** получали в соответствии с WO2015/069939. Например, на страницах 43–55 WO 2015/069939 представлен способ получения этого соединения (идентифицированного как соединение 1 в WO 2015/069939).

Пример 1. Соединение 1 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклопентилкарбонат



[0391] К раствору промежуточного соединения I-14 (0,293 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 1**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,09–5,00 (м, 1H), 4,64–4,56 (м, 2H), 4,49 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 1,94–1,84 (м, 2H), 1,80–1,69 (м, 4H), 1,62 (м, 2H). MS m/z [M+1] = 404,0.

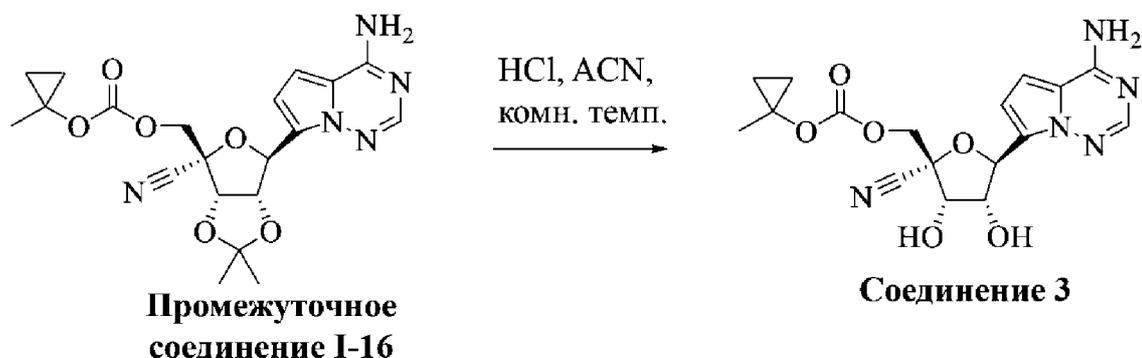
Пример 2. Соединение 2 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилнеопентилкарбонат



[0392] К раствору промежуточного соединения I-4 (0,33 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,14 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и 45 мин перед гашением 1 : 1 смесью вода : насыщенный

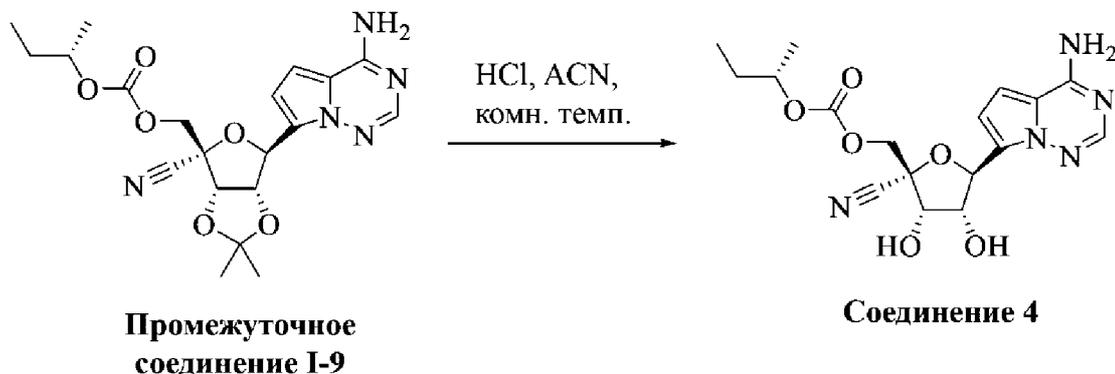
NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 2**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,91–7,64 (м, 3H), 6,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,15 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,52 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 5,40 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,49–4,42 (м, 1H), 4,37–4,25 (м, 2H), 3,86–3,78 (м, 2H), 0,90 (с, 9H). МС *m/z* [M+1] = 406,1.

Пример 3. Соединение 3 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(1-метилциклопропил)карбонат



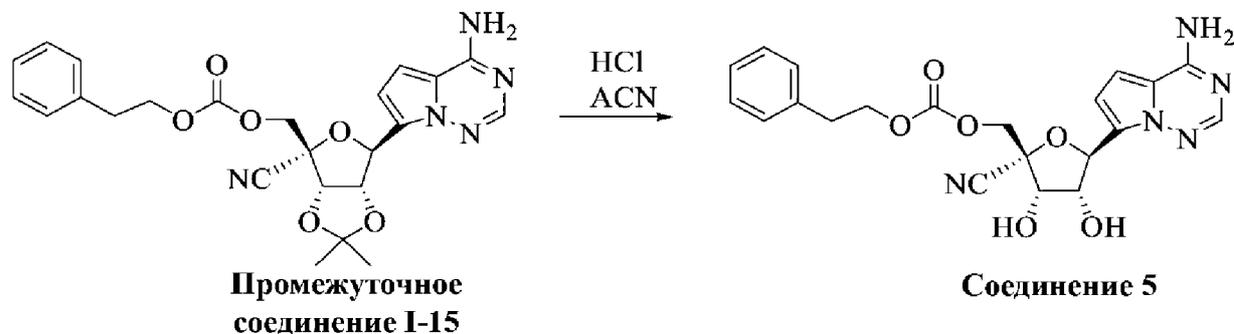
[0393] К раствору **промежуточного соединения I-16** (0,19 ммоль) в CH₃CN (4,0 мл) по каплям добавляли конц. HCl (0,12 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин, перед гашением 1 : 1 раствором вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой колоночной хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением **соединения 3**. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ 7,90 (с, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 2H), 5,47 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,59 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,47 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,36 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,24–4,16 (м, 2H), 3,99 (с, 1H), 1,52 (с, 3H), 0,95–0,84 (м, 2H), 0,71–0,60 (м, 2H). МС *m/z* [M+1] = 390,0.

Пример 4. Соединение 4 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((S)-втор-бутил)карбонат



[0394] К раствору **промежуточного соединения I-9** (0,20 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,08 мл, 12 M) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и 25 мин перед гашением 1 : 1 смесью вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (40 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением **соединения 4**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89–7,67 (м, 3H), 6,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,67–4,56 (м, 1H), 4,55–4,43 (м, 2H), 4,35–4,24 (м, 2H), 1,64–1,46 (м, 2H), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,88–0,82 (м, 3H). MS *m/z* [M+1] = 392,1.

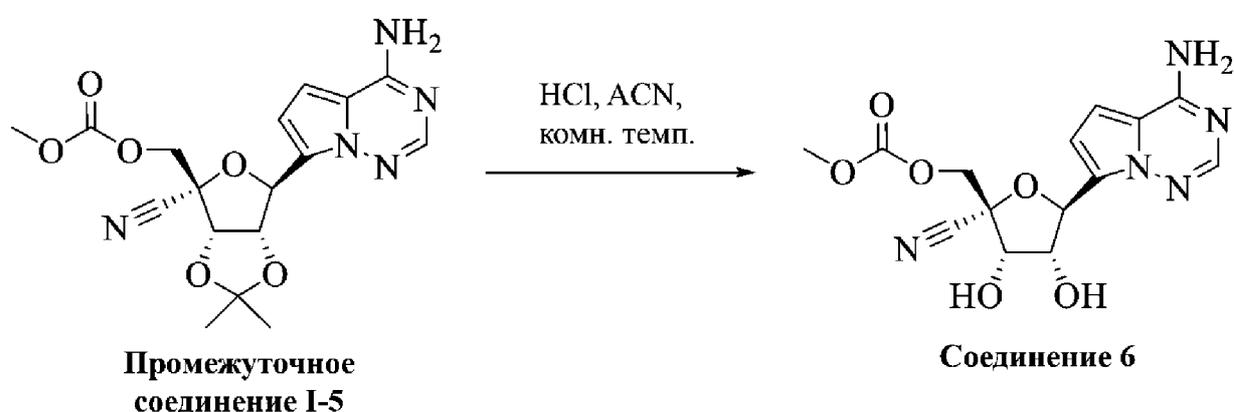
Пример 5. Соединение 5 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилфенэтилкарбонат



[0395] К раствору **промежуточного соединения I-15** (0,257 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в

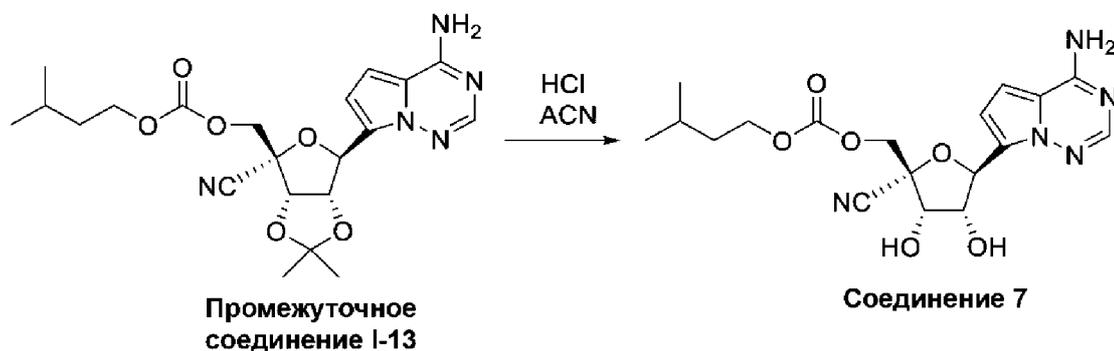
течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 5**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,81 (с, 1H), 7,31–7,17 (м, 5H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,64–4,53 (м, 2H), 4,48 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,42 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,38–4,26 (м, 2H), 2,96 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H). МС *m/z* [M+1] = 439,9.

Пример 6. Соединение 6 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилкарбонат



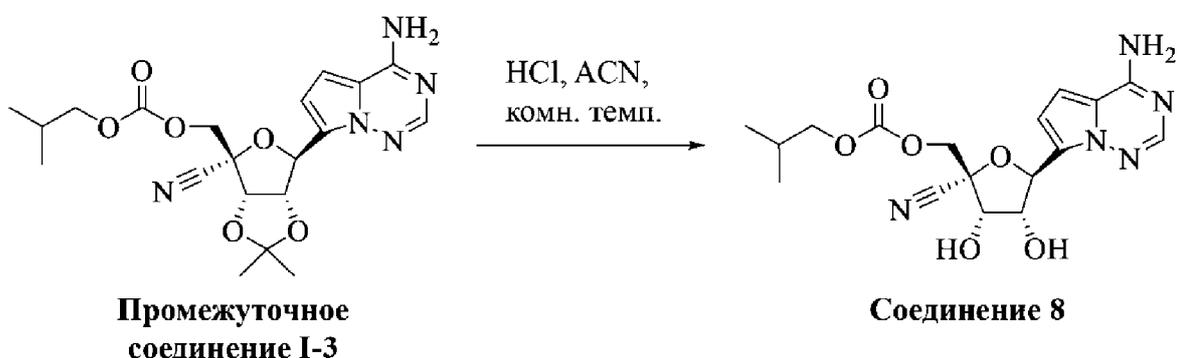
[0396] К раствору **промежуточного соединения I-5** (0,28 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,12 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, перед гашением раствором 1 : 1 вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 6**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91–7,65 (м, 3H), 6,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,51 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,55–4,43 (м, 2H), 4,38–4,25 (м, 2H), 3,72 (с, 3H). МС *m/z* [M+1] = 350,0.

Пример 7. Соединение 7 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопентилкарбонат



[0397] К раствору **промежуточного соединения I-13** (0,247 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 7**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,66–4,57 (м, 2H), 4,49 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,19 (т, *J* = 6,8, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,55 (к, *J* = 6,8 Гц, 2H), 0,95 (д, *J* = 1,8 Гц, 3H), 0,93 (д, *J* = 1,9 Гц, 3H). МС *m/z* [M+1] = 406,0.

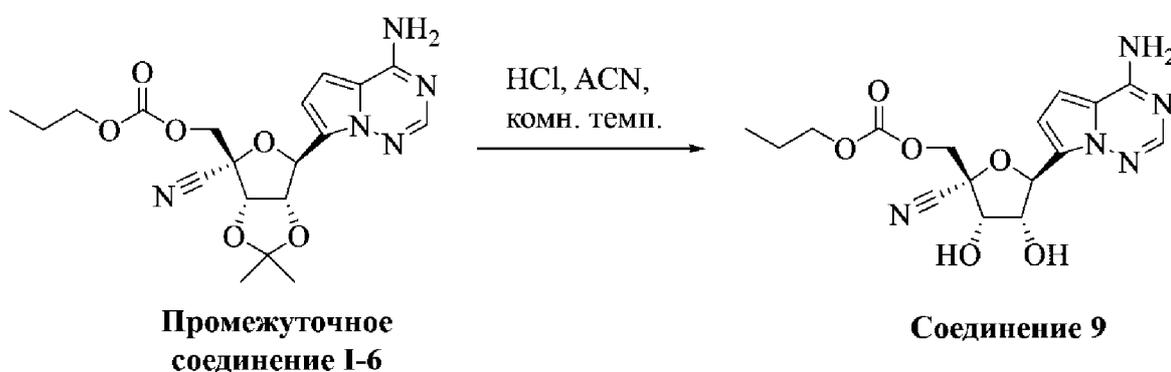
Пример 8. Соединение 8 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизобутилкарбонат



[0398] К раствору **промежуточного соединения I-3** (5,9 ммоль) в ACN (25,0 мл) добавляли конц. HCl (2,4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч перед осаждением на ледяной бане и гашением 1 : 1 раствором воды и насыщенного NaHCO₃ (150 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл).

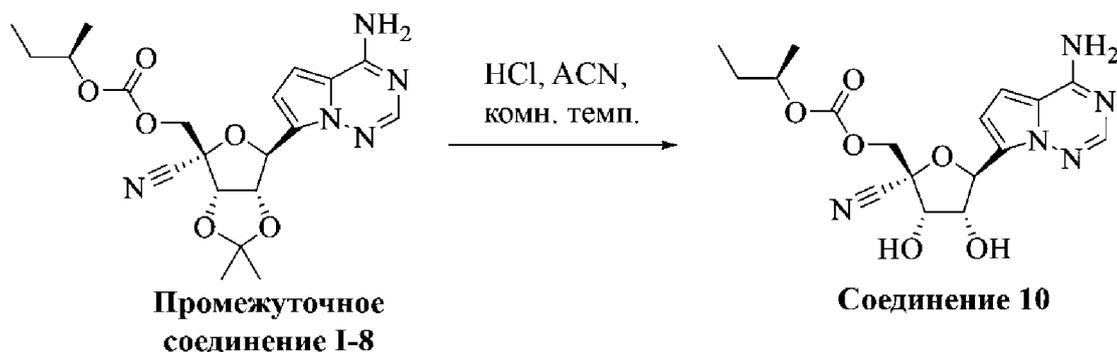
Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 8**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,91–7,65 (м, 3H), 6,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,15 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,52 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,40 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,57–4,42 (м, 2H), 4,39–4,24 (м, 2H), 3,93–3,84 (м, 2H), 1,96–1,82 (м, 1H), 0,88 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H). МС *m/z* [M+1] = 392,1.

Пример 9. Соединение 9 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилпропилкарбонат



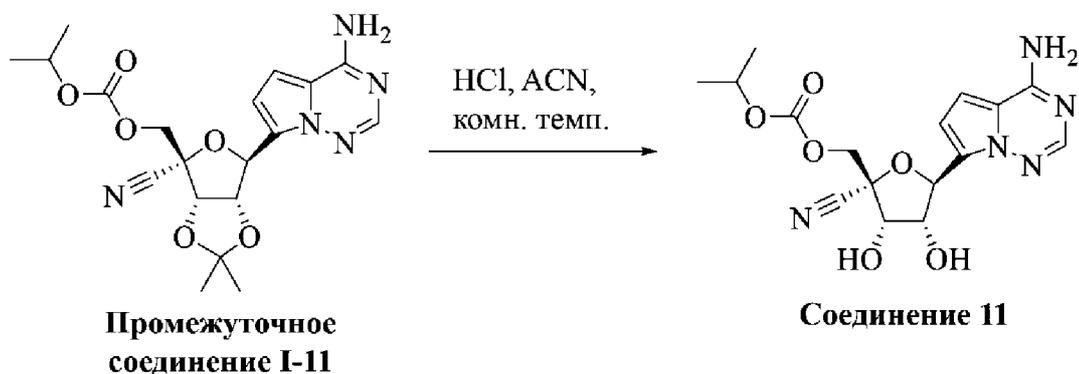
[0399] К раствору **промежуточного соединения I-6** (0,34 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,14 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и 25 мин перед гашением 1 : 1 смесью вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 9**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,88–7,65 (м, 3H), 6,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,51 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,55–4,43 (м, 2H), 4,36–4,25 (м, 2H), 4,05 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,66–1,54 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H). МС *m/z* [M+1] = 378,1.

Пример 10. Соединение 10 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((R)-втор-бутил)карбонат



[0400] К раствору **промежуточного соединения I-8** (0,24 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин перед гашением 1 : 1 раствором вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением **соединения 10**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90–7,67 (м, 3H), 6,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,65–4,56 (м, 1H), 4,54–4,43 (м, 2H), 4,36–4,23 (м, 2H), 1,61–1,47 (м, 2H), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,86–0,78 (м, 3H). MS *m/z* [M+1] = 392,1.

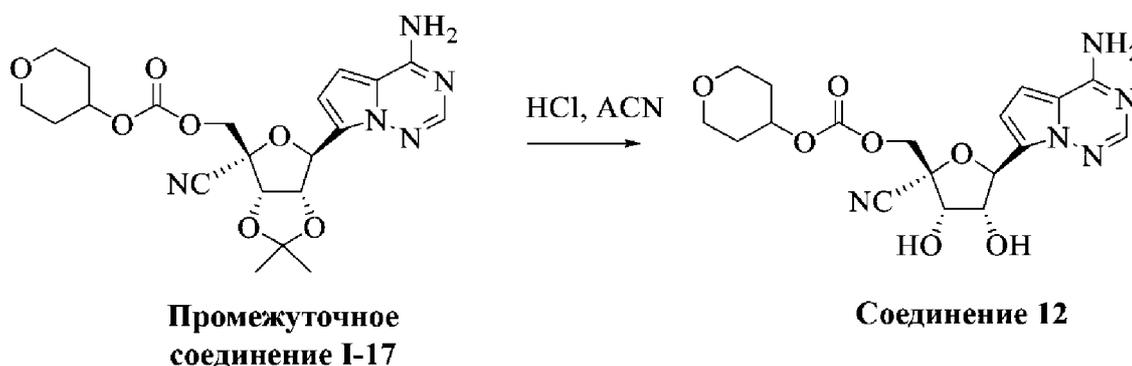
Пример 11. Соединение 11 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбонат



[0401] К раствору **промежуточного соединения I-11** (0,29 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,12 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь

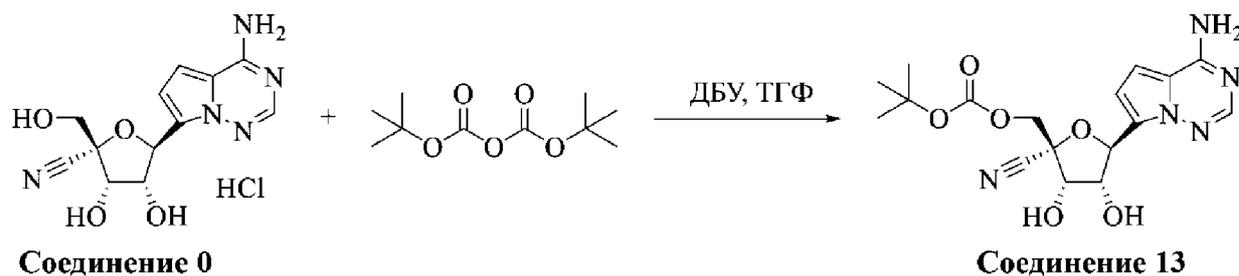
перемешивали в течение 40 мин перед гашением 1 : 1 раствором вода : насыщенный NaHCO_3 (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (40 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением **соединения 11**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90–7,64 (м, 3H), 6,86 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,82–4,71 (м, 1H), 4,55–4,42 (м, 2H), 4,35–4,24 (м, 2H), 1,25–1,19 (м, 6H). МС m/z $[\text{M}+1] = 378,1$.

Пример 12. Соединение 12 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбонат



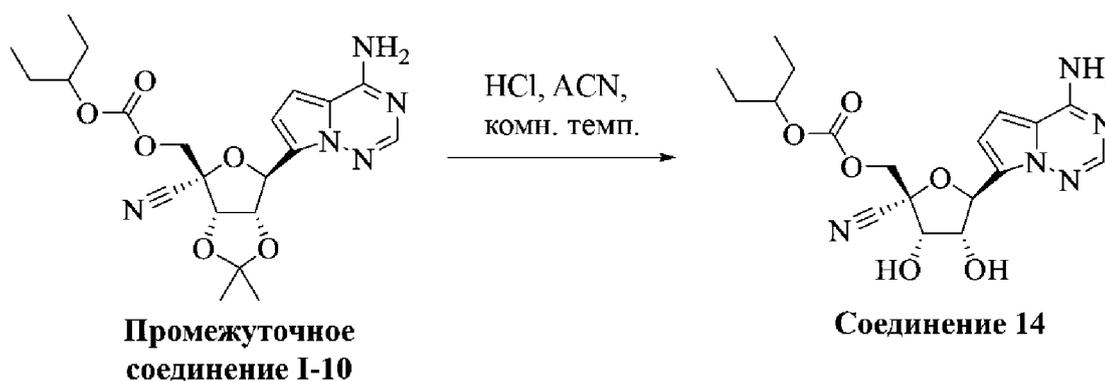
[0402] К раствору **промежуточного соединения I-17** (0,266 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесью перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO_3 (10 мл). Смесью перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 12**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,67–4,56 (м, 2H), 4,50 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,68 (м, 2H). МС m/z $[\text{M}+1] = 419,9$.

Пример 13. Соединение 13 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-трет-бутилкарбонат



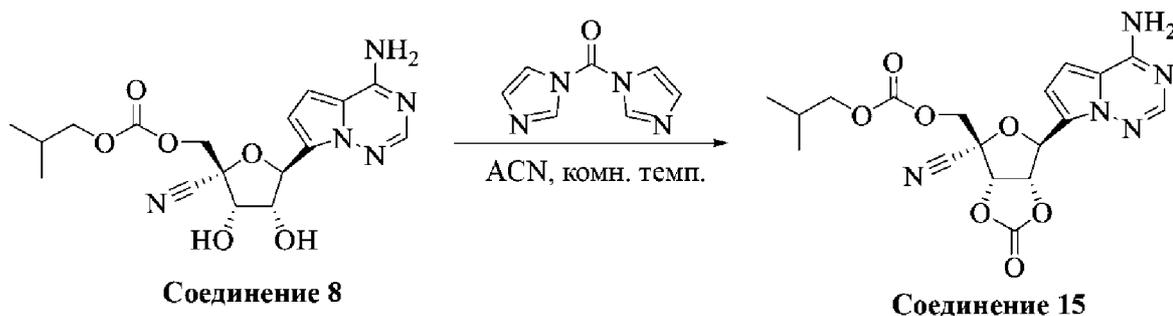
[0403] В сосуд для микроволновой обработки вместимостью 2,0–5,0 мл загружали гидрохлорид (2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила (0,25 ммоль). Во флакон переносили раствор ди-трет-бутилдикарбоната (0,39 ммоль) в ТГФ (4,0 мл), затем ДБУ (0,11 мл, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (0,17 ммоль), растворенного в ТГФ (1,0 мл), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 ч, а впоследствии нагревали до 50 °С и перемешивали в течение ночи. Раствор разводили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью насыщенный солевой раствор : вода (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме, и очищали хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 13**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89–7,68 (м, 3H), 6,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,51–4,41 (м, 2H), 4,29–4,20 (м, 2H), 1,40 (с, 9H). МС m/z [M+1] = 392,1.

Пример 14. Соединение 14 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилпентан-3-илкарбонат



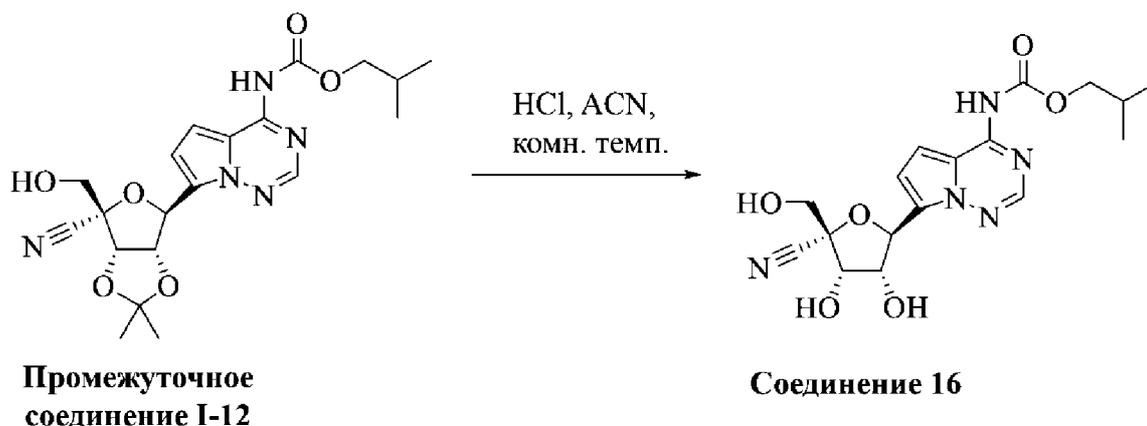
[0404] К раствору **промежуточного соединения I-10** (0,17 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,07 мл, 12 M) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч перед гашением раствором 1 : 1 вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением **соединения 14**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90–7,63 (м, 3H), 6,86 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,57–4,44 (м, 3H), 4,36–4,23 (м, 2H), 1,66–1,43 (м, 4H), 0,88–0,76 (м, 6H). МС *m/z* [M+1] = 406,1.

Пример 15. Соединение 15 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2-оксотетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутилкарбонат



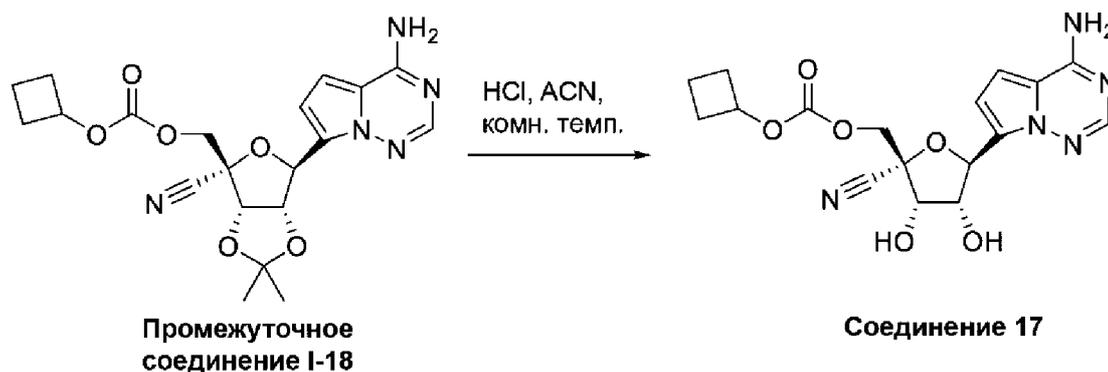
[0405] К раствору **соединения 8** (0,13 ммоль) в ACN (7,5 мл) добавляли CDI (0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 55 мин перед гашением водой (30 мл). Раствор перемешивали в течение 25 мин перед экстракцией EtOAc (2 × 30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью насыщенный солевой раствор : вода (40 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством очистки хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением **соединения 15**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06–7,78 (м, 3H), 6,90–6,86 (м, 2H), 5,85–5,79 (м, 2H), 5,77–5,71 (м, 1H), 4,70 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,94–3,87 (м, 2H), 1,97–1,82 (м, 1H), 0,87 (д, J = 6,7 Гц, 6H). МС *m/z* [M+1] = 418,1.

Пример 16. Соединение 16. Изобутил-(7-((2S,3R,4S,5R)-5-циано-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат



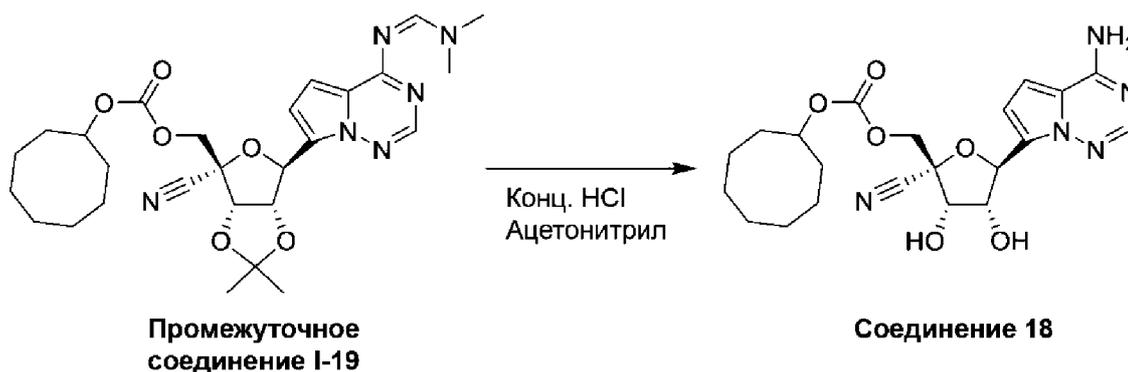
[0406] К раствору **промежуточного соединения I-12** (0,11 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,05 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч перед гашением 1 : 1 раствором вода : насыщенный NaHCO₃ (20 мл) и разведением EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 16**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,26 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,98–5,93 (м, 1H), 5,68–5,62 (м, 1H), 5,46–5,39 (м, 2H), 4,48–4,40 (м, 1H), 4,25–4,18 (м, 1H), 4,01–3,93 (м, 2H), 3,74–3,65 (м, 1H), 3,64–3,55 (м, 1H), 2,05–1,90 (м, 1H), 0,96 (д, J = 6,7 Гц, 6H). MS *m/z* [M+1] = 392,1.

Пример 17. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилциклобутилкарбонат



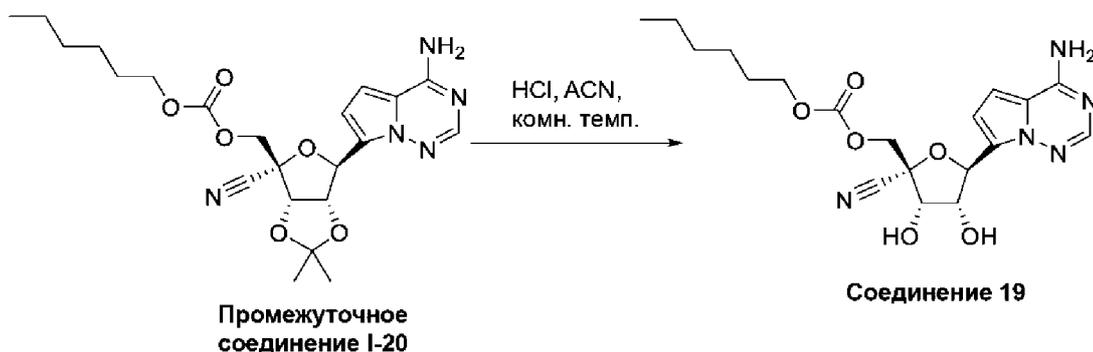
[0407] К раствору **промежуточного соединения I-18** (250 мг, 0,58 ммоль) в ACN (4,0 мл) по каплям добавляли концентрированную HCl (0,24 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч перед гашением 1 : 1 смесью насыщенного NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 17**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,16 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,52 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,95–4,74 (м, 1H), 4,55–4,40 (м, 2H), 4,38–4,16 (м, 2H), 2,36–2,17 (м, 2H), 2,11–1,89 (м, 2H), 1,85–1,44 (м, 2H). МС *m/z* [M+1] = 389,97.

Пример 18. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклооктилкарбонат



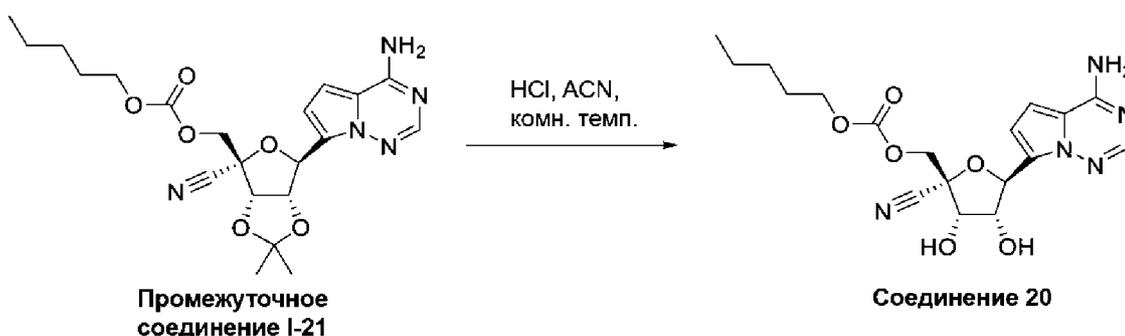
[0408] К раствору **промежуточного соединения I-19** (200 мг, 0,37 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), добавляли конц. HCl (0,6 мл, 7,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции разводили этилацетатом (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, отделяли органический слой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием 0–20% MeOH в DCM в качестве элюента с получением **соединения 18**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,52 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,77 (тт, *J* = 8,2, 4,0 Гц, 1H), 4,66–4,57 (м, 2H), 4,50 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 1,94–1,65 (м, 4H), 1,63–1,44 (м, 8H), 1,31 (дт, *J* = 3,9, 2,4 Гц, 1H), 0,96–0,85 (м, 1H). МС *m/z* [M+1] = 446,1

Пример 19. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгексилкарбонат



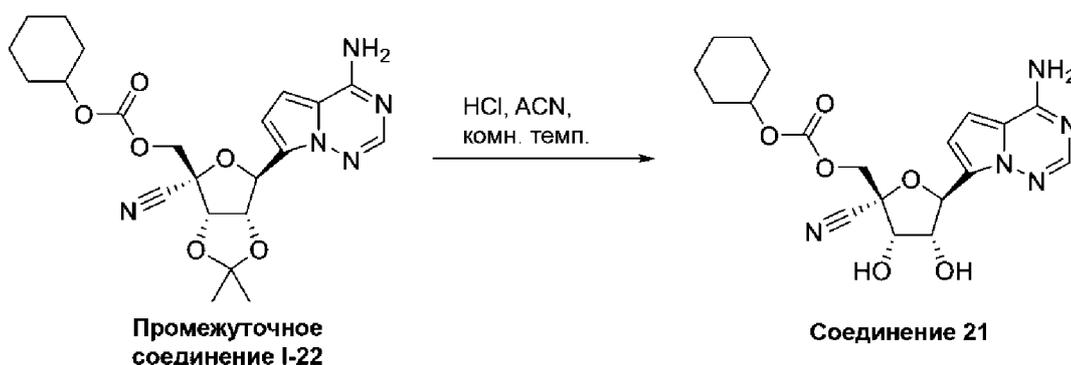
[0409] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло [2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилгексилкарбоната (79 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,07 мл, 12 М, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч перед гашением раствором 1 : 1 вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (40 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке **соединения 19**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,89–7,67 (м, 3H), 6,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,51 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,54–4,42 (м, 2H), 4,37–4,24 (м, 2H), 4,12–4,05 (м, 2H), 1,63–1,52 (м, 2H), 1,35–1,18 (м, 6H), 0,89–0,81 (м, 3H). МС *m/z* [M+1] = 420,1

Пример 20. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилпентилкарбонат



[0410] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилпентилкарбоната (161 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,15 мл, 12 М, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и 35 мин перед гашением 1 : 1 смесью вода : насыщенный NaHCO₃ (30 мл) и разведением EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (30 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке **соединения 20**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,97–7,70 (м, 3H), 6,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,20–6,09 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,56–4,42 (м, 2H), 4,36–4,23 (м, 2H), 4,12–4,05 (м, 2H), 1,65–1,52 (м, 2H), 1,34–1,21 (м, 4H), 0,90–0,81 (м, 3H). МС *m/z* [M+1] = 406,1

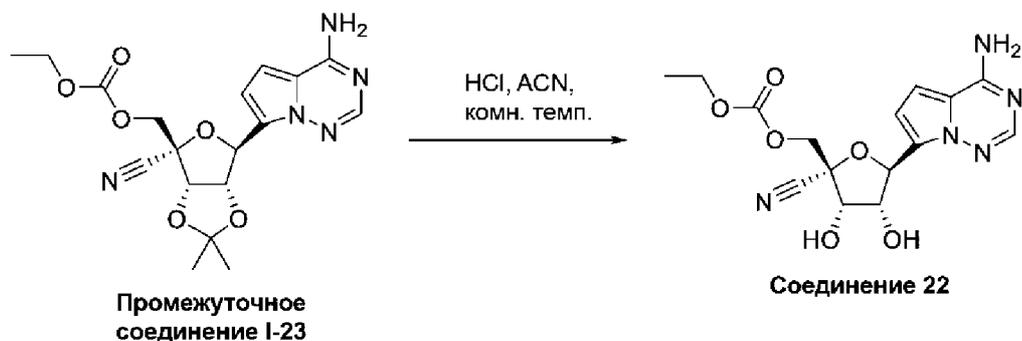
Пример 21. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклогексилкарбонат



[0411] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилциклогексилкарбоната (108 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,10 мл, 12 М, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и 45 мин перед фильтрованием и промывкой минимальным количеством ACN. Фильтрат снова фильтровали и оба осадка на фильтре объединяли. Фильтровальные осадки растворяли в метаноле и концентрировали в вакууме перед лиофилизированием с получением конечного **соединения 21** в виде соли HCl. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,41 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 5,39

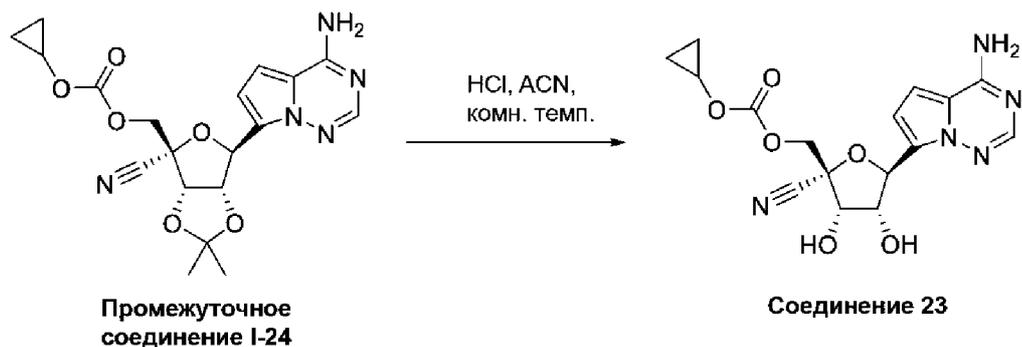
(д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,59–4,48 (м, 2H), 4,47–4,41 (м, 1H), 4,34 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 1,89–1,76 (м, 2H), 1,70–1,59 (м, 2H), 1,53–1,15 (м, 6H). МС m/z $[M+1] = 418,1$

Пример 22. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилэтилкарбонат



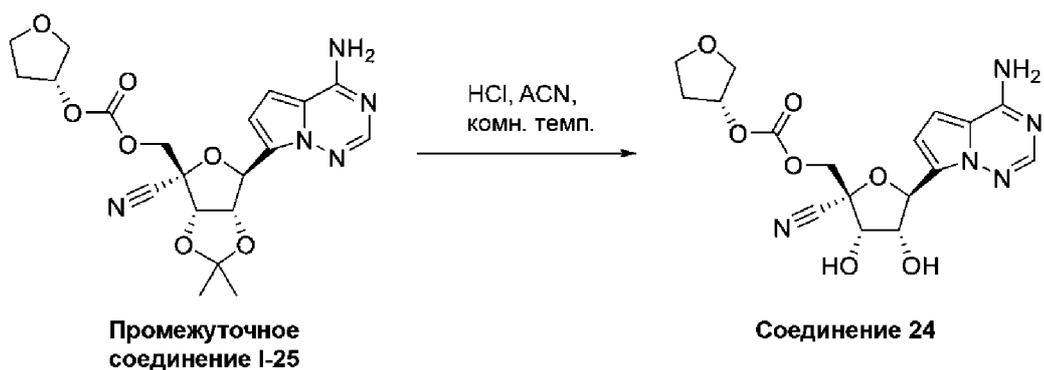
[0412] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилэтилкарбоната (193 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,20 мл, 12 М, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и 50 мин перед разведением EtOAc (50 мл) и гашением 1 : 1 раствором вода : насыщенный NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические фракции объединяли, промывали 1 : 1 смесью вода : насыщенный солевой раствор (40 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме перед очисткой хроматографией на силикагеле (0–15% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке **соединения 22**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,95–7,62 (м, 3H), 6,86 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,51 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,56–4,42 (м, 2H), 4,38–4,23 (м, 2H), 4,14 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,21 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). МС m/z $[M+1] = 364,1$

Пример 23. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклопропилкарбонат



[0413] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилциклопропилкарбоната (44 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,04 мл, 12 М, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и 45 мин перед нейтрализацией триэтиламино (0,15 мл, 1,1 ммоль, 10 экв.), концентрировали в вакууме, фильтровали через мембрану из ПТФЭ и подвергали препаративной ОФ-ВЭЖХ (10–90% ACN в воде) с получением **соединения 23**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,92–7,65 (м, 3H), 6,86 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,55–4,43 (м, 2H), 4,34 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,30–4,25 (м, 1H), 4,13–4,06 (м, 1H), 0,72–0,65 (м, 4H). МС m/z [M+1] = 376,0

Пример 24. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбонат

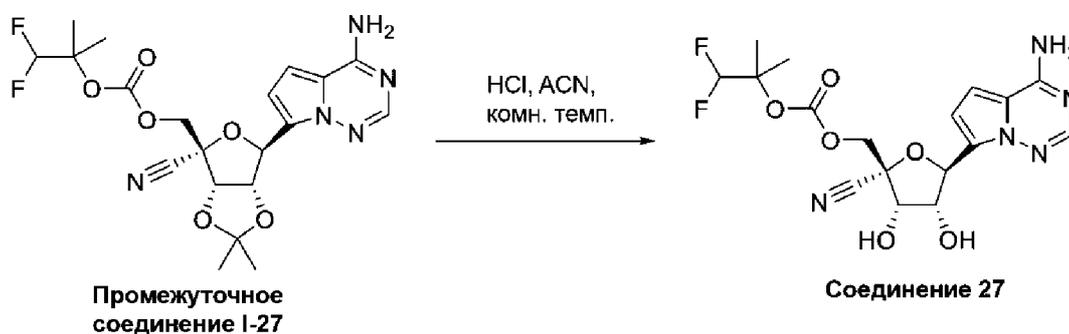


[0414] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбоната (44 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (0,04 мл, 12 М, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и 25 мин перед добавлением дополнительного количества

Пример 26. ((2S,3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2-метокситетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутилкарбонат

[0417] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98–7,75 (м, 3H), 6,89–6,85 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,62 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,39–5,30 (м, 2H), 4,56 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,97–1,81 (м, 1H), 0,87 (д, J = 6,7 Гц, 6H). МС m/z [M+1] = 434,1

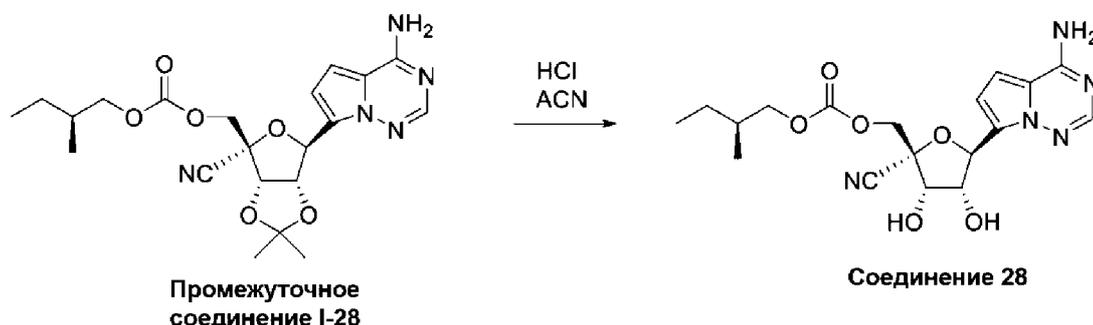
Пример 27. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбонат



[0418] К раствору ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната (59 мг, 0,126 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли конц. HCl (0,1 мл, 1,19 ммоль, 9,46 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч перед добавлением дополнительного количества HCl (0,1 мл, 1,19 ммоль, 9,46 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи перед разведением EtOAc (75 мл) и гашением 3 : 2 смесью насыщенный раствор бикарбоната натрия : вода (50 мл). Водный слой еще один раз экстрагировали EtOAc (1 × 75 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH в DCM) с получением **соединения 27**.

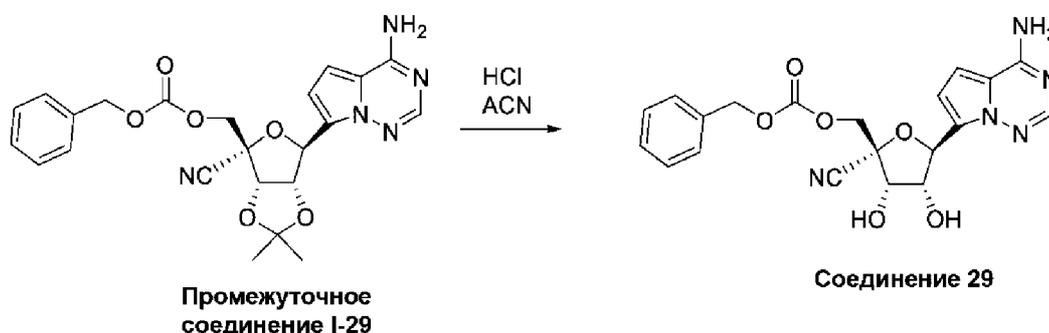
[0419] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89–7,68 (м, 3H), 6,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,32–6,00 (м, 2H), 5,52 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,55–4,43 (м, 2H), 4,36–4,24 (м, 2H), 1,47–1,43 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -132,98 – -133,27 (м). МС m/z [M+1] = 427,9

Пример 28. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((S)-2-метилбутил)карбонат



[0420] К раствору **промежуточного соединения I-28** (122 м, 0,274 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 28**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,65–4,57 (м, 2H), 4,49 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,44 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,10–4,01 (м, 1H), 4,00–3,92 (м, 1H), 1,81–1,66 (м, 1H), 1,53–1,39 (м, 1H), 1,29–1,14 (м, 1H), 1,04–0,77 (м, 6H). МС *m/z* [M+1] = 406,0

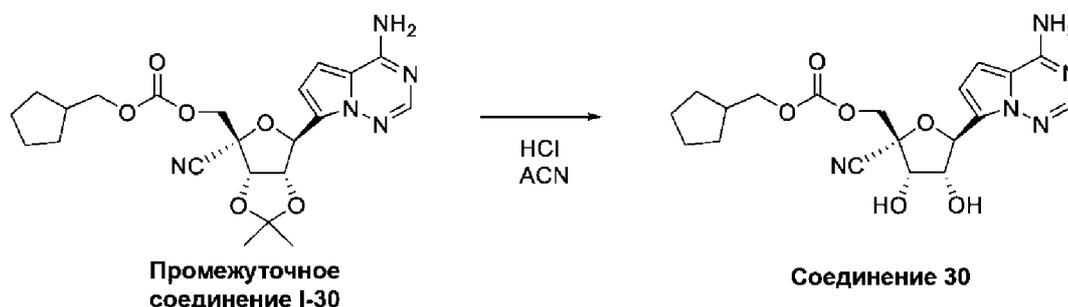
Пример 29. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензилкарбонат



[0421] К раствору **промежуточного соединения I-29** (116 м, 0,249 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в

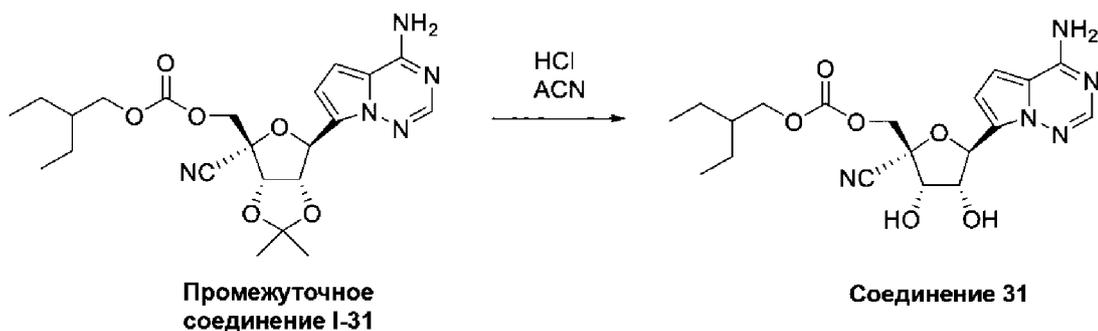
течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 29**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,80 (с, 1H), 7,43–7,25 (м, 5H), 6,85 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 5,18 (д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 4,67–4,58 (м, 2H), 4,50–4,43 (м, 2H). МС *m/z* [M+1] = 426,0

Пример 30. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(циклопентилметил)карбонат



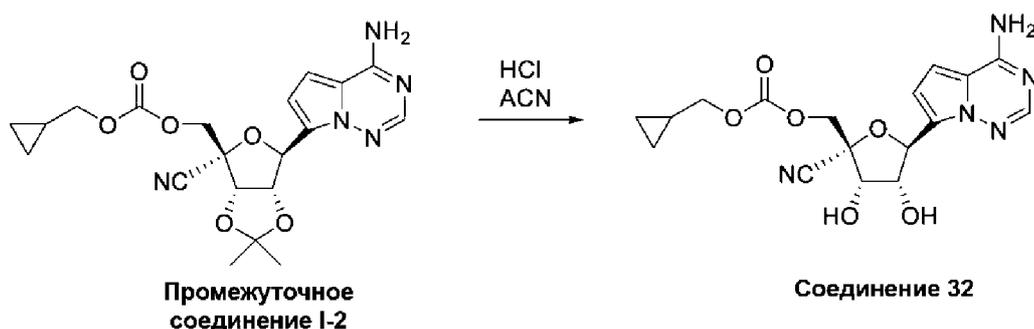
[0422] К раствору **промежуточного соединения I-30** (51 м, 0,111 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 30**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,64–4,57 (м, 2H), 4,49 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,05 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,03 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,86–1,71 (м, 2H), 1,71–1,52 (м, 4H), 1,40–1,20 (м, 2H); МС *m/z* [M+1] = 418,0

Пример 31. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-этилбутил)карбонат



[0423] К раствору **промежуточного соединения I-31** (123 м, 0,268 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 31**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,64–4,57 (м, 2H), 4,49 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,44 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 5,7, 1,1 Гц, 2H), 1,60–1,47 (м, 1H), 1,44–1,30 (м, 4H), 0,92 (тд, *J* = 7,4, 1,2 Гц, 6H); МС *m/z* [M+1] = 420,0

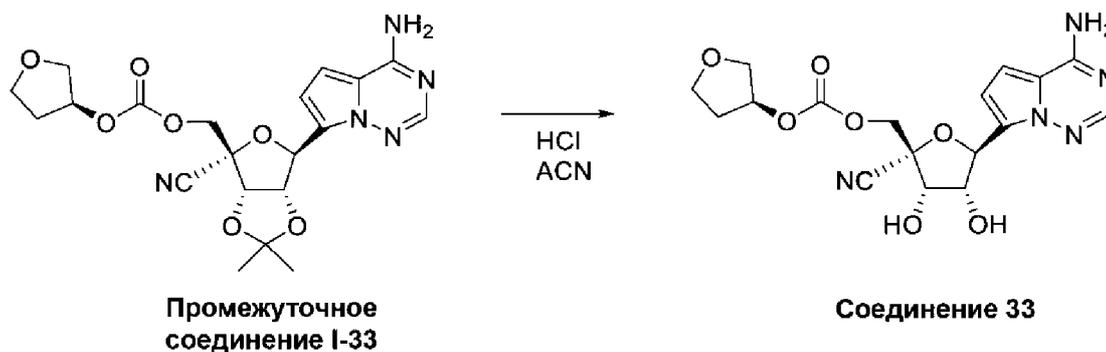
Пример 32. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(циклопропилметил)карбонат



[0424] К раствору **промежуточного соединения I-32** (112 мг, 0,261 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 32**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с,

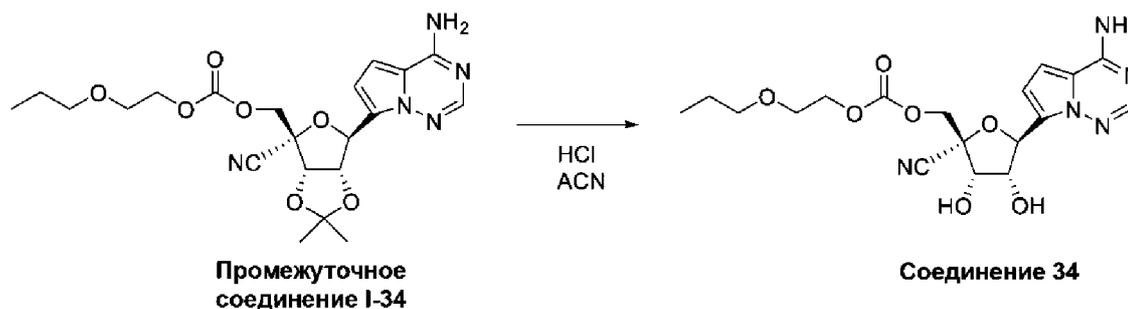
1H), 6,87 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,65–4,56 (м, 2H), 4,49 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,25–1,08 (м, 1H), 0,65–0,48 (м, 2H), 0,37–0,21 (м, 2H); МС m/z $[M+1] = 390,0$

Пример 33. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбонат



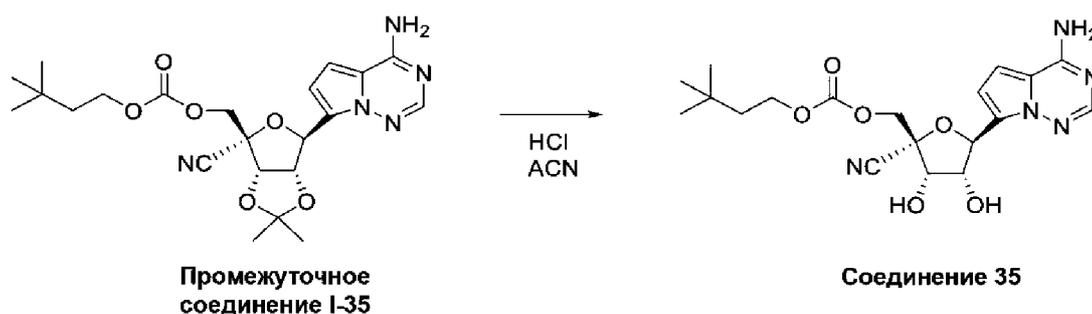
[0425] К раствору **промежуточного соединения I-33** (189 мг, 0,424 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли 25% HCl (0,3 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 33**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,25–5,17 (м, 1H), 4,68–4,56 (м, 2H), 4,50 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,99–3,75 (м, 4H), 2,26–2,14 (м, 1H), 2,14–1,95 (м, 1H); МС m/z $[M+1] = 405,9$

Пример 34. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-пропоксиэтил)карбонат



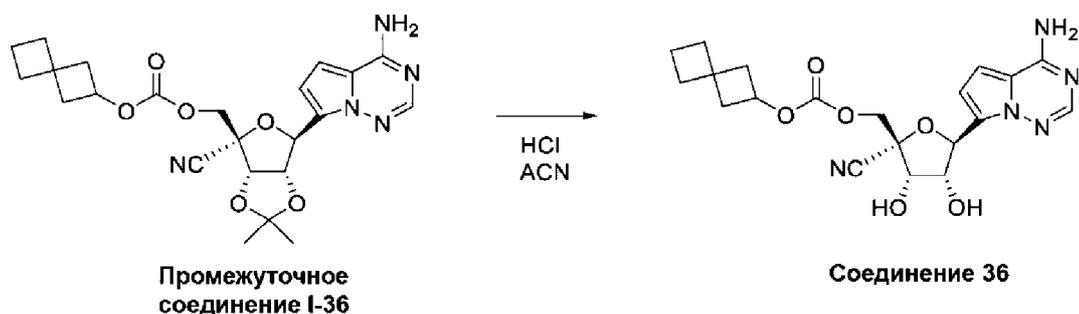
[0426] К раствору **промежуточного соединения I-34** (115 м, 0,249 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 34**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,64–4,55 (м, 2H), 4,50–4,43 (м, 2H), 4,34–4,21 (м, 2H), 3,66 (т, *J* = 4,7 Гц, 2H), 3,45 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,65–1,46 (м, 2H), 0,92 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС *m/z* [M+1] = 421,9

Пример 35. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(3,3-диметилбутил)карбонат



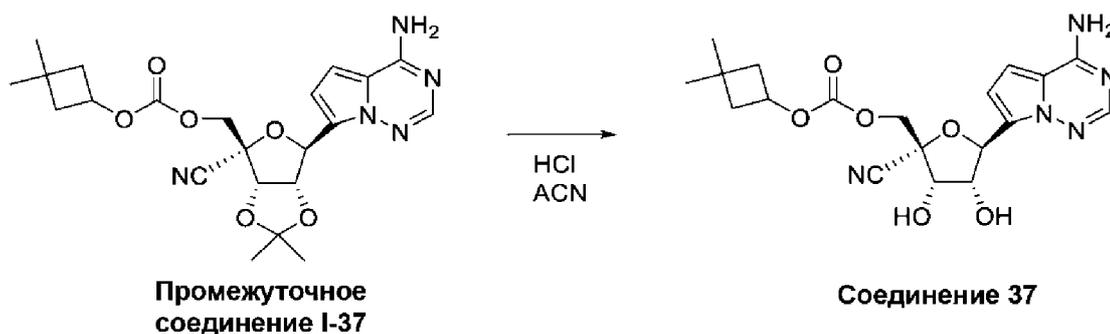
[0427] К раствору **промежуточного соединения I-35** (217 мг, 0,472 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли 25% HCl (0,4 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 35**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,65–4,53 (м, 2H), 4,50 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,26–4,10 (м, 2H), 1,68–1,50 (м, 2H), 0,96 (с, 9H). МС *m/z* [M+1] = 420,0

Пример 36. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилспиро[3.3]гептан-2-илкарбонат



[0428] К раствору **промежуточного соединения I-36** (267 мг, 0,567 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли 25% HCl (0,4 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 36**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,51 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,75 (п, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,67–4,55 (м, 2H), 4,50 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,39 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,49–2,35 (м, 2H), 2,09–1,95 (м, 6H), 1,91–1,80 (м, 2H). МС *m/z* [M+1] = 430,0

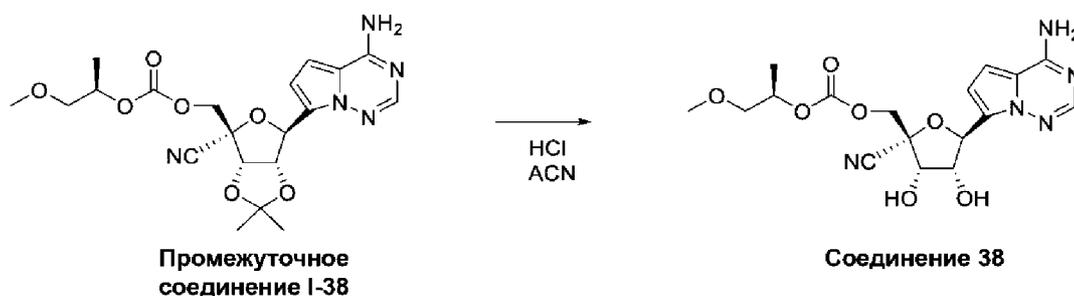
Пример 37. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(3,3-диметилциклобутил)карбонат



[0429] К раствору **промежуточного соединения I-37** (159 м, 0,348 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 37**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с,

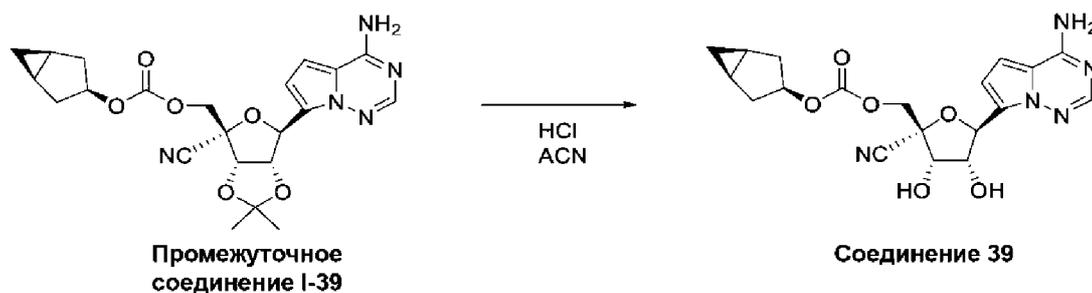
1H), 6,87 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,97–4,87 (м, 1H), 4,66–4,57 (м, 2H), 4,49 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,28–2,17 (м, 2H), 1,93–1,80 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 1,15 (с, 3H). МС m/z $[M+1] = 417,9$

Пример 38. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((R)-1-метоксипропан-2-ил)карбонат



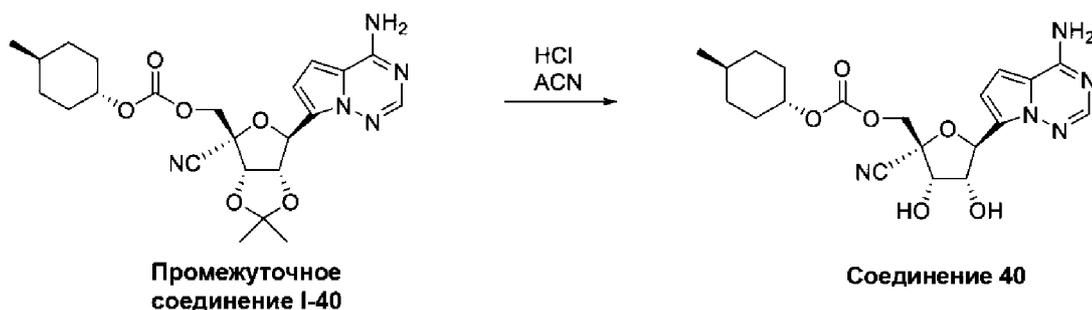
[0430] К раствору **промежуточного соединения I-38** (267 мг, 0,597 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли 25% HCl (0,4 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 38**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,87 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,96–4,86 (м, 1H), 4,68–4,57 (м, 2H), 4,50 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,53–3,38 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,24 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H). МС m/z $[M+1] = 407,9$

Пример 39. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)карбонат



[0431] К раствору **промежуточного соединения I-39** (221 мг, 0,485 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли 25% HCl (0,4 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 39**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,53 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 5,10 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,64–4,56 (м, 2H), 4,47 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,39 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 2,30–2,12 (м, 2H), 1,91 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 1,87 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 1,41–1,26 (м, 2H), 0,56–0,47 (м, 1H), 0,39 (к, *J* = 4,2 Гц, 1H). МС *m/z* [M+1] = 416,0

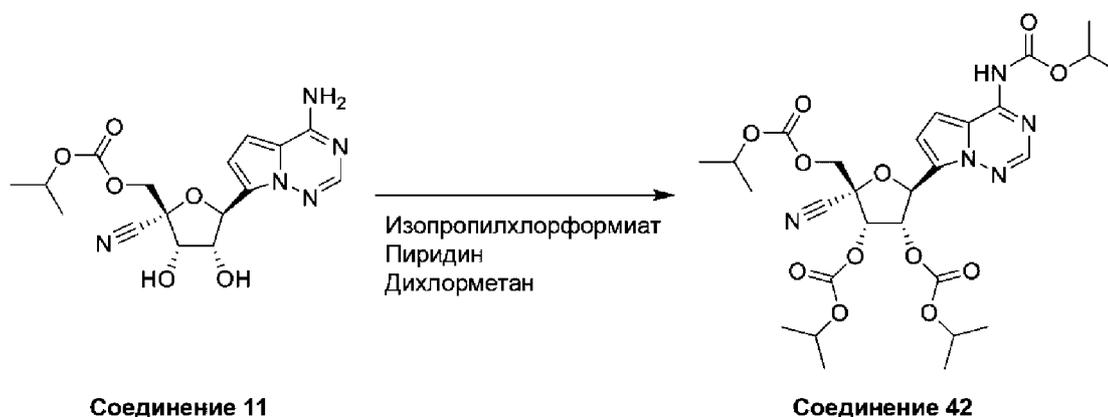
Пример 40. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((1r,4R)-4-метилциклогексил)карбонат



[0432] К раствору **промежуточного соединения I-40** (136 м, 0,288 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 25% HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разводили EtOAc (20 мл) и медленно добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали под сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением **соединения 40**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 2H), 6,87 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,14 (дд, *J* = 5,9, 0,9 Гц, 1H), 5,51 (дд, *J* = 5,7, 0,9 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,55–4,39 (м, 3H), 4,37–4,20 (м, 2H), 1,99–1,83 (м, 2H), 1,73–1,62 (м, 2H), 1,40–1,23 (м, 3H), 1,07–0,92 (м, 2H), 0,86 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H). МС *m/z* [M+1] = 432,0

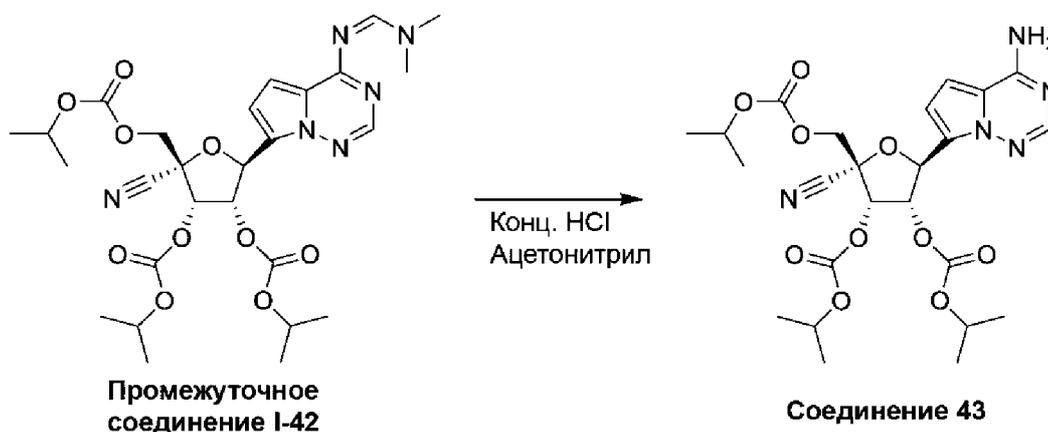
Пример 42. Изопропил-(7-((2S,3S,4S,5R)-5-циано-3,4-бис((изопропоксикарбонил)окси)-5-

(((изопропоксикарбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат



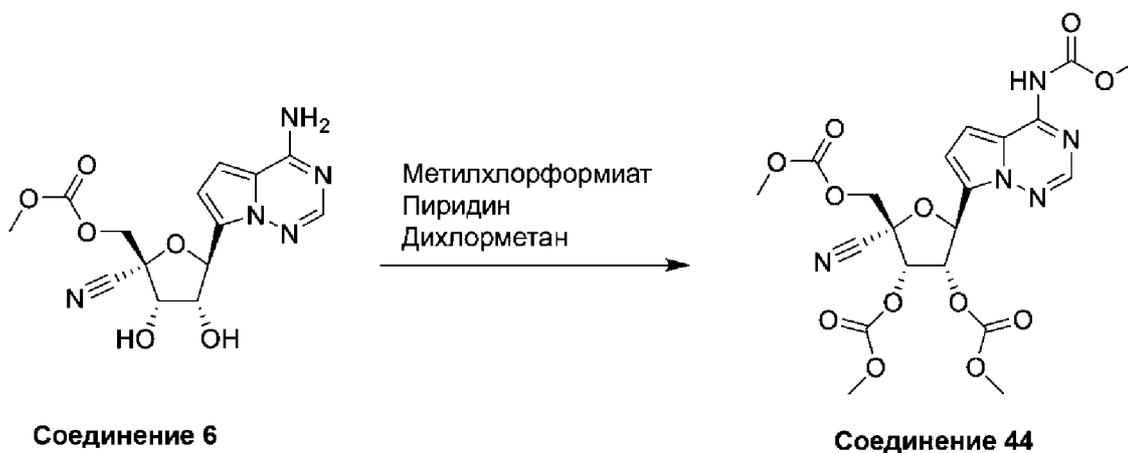
[0433] К раствору **соединения 11** (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли изопропилхлорформиат (130 мг, 1 ммоль), затем пиридин (84 мг, 1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением **соединения 42**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 7,24 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,76 (г, J = 5,0 Гц, 4H), 5,11 (п, J = 6,3 Гц, 1H), 4,99–4,89 (м, 2H), 4,83 (дд, J = 6,3, 1,6 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,37 (дд, J = 7,8, 6,2 Гц, 12H), 1,31–1,25 (м, 12H). МС *m/z* [M+1] = 636,2

Пример 43. **(2R,3S,4S,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-2-(((изопропоксикарбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиизопропилбис(карбонат)**



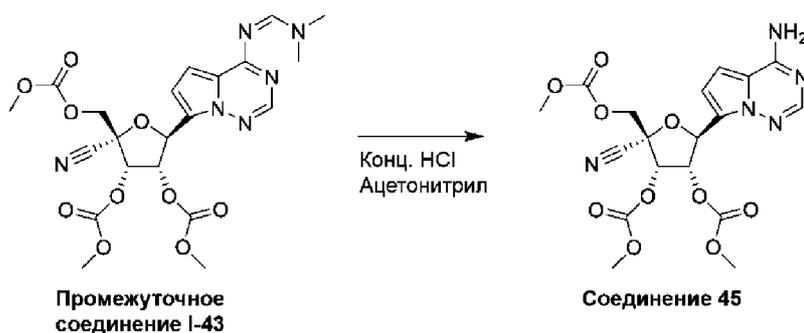
[0434] К раствору **промежуточного соединения I-42** (200 мг, 0,33 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), добавляли конц. HCl (0,6 мл, 7,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции разводили этилацетатом (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, отделяли органический слой, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием 0–20% MeOH в DCM в качестве элюента с получением **соединения 43**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,88 (с, 1H), 6,90 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,75 (дд, J = 5,9, 4,7 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,94 (п, J = 6,2 Гц, 1H), 4,85–4,80 (м, 2H), 4,68 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 1,36 (т, J = 5,9 Гц, 6H), 1,33–1,24 (м, 12H). МС *m/z* [M+1] = 550,1

Пример 44. Метил (7-((2S,3S,4S,5R)-5-циано-3,4-бис((метоксикарбонил)окси)-5-(((метоксикарбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат



[0435] К раствору **соединения 6B** (75 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли метилхлорформиат (104 мг, 0,8 ммоль), затем пиридин (64 мг, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением **соединения 44**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 7,20 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,05–6,93 (м, 1H), 5,83 (дт, J = 4,4, 2,2 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 4,72 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 9,1 Гц, 6H), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 6H). МС *m/z* [M+1] = 447,9

Пример 45. (2R,3S,4S,5S)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-2-(((метоксикарбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиметилбис(карбонат)



[0436] К раствору **промежуточного соединения I-43** (100 мг, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), добавляли конц. HCl (0,6 мл, 7,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции разводили этилацетатом (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, отделяли органический слой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием 0–20% MeOH в DCM в качестве элюента с получением **соединения 45**. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,87 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,78 (дд, $J = 5,9, 4,5$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H). МС m/z $[M+1] = 466,1$

D. Биологические примеры

Пример А. EC₅₀ DENV-2 moDC

[0437] Дендритные клетки, происходящие из моноцитов человека (moDC), получали из моноцитов CD14⁺ (AllCells), культивированных в среде для дифференцировки Мо-DC человека, содержащей GM-CSF и IL-4 (Miltenyi Biotec). В день 7 moDC собирали посредством механического разрушения, промывали и суспендировали в бессывороточной среде RPMI. moDC инфицировали штаммом Dengue 2, полученным из Vero, новогвинейского штамма (NGC) при MOI = 0,1 в течение двух часов в бессывороточной среде RPMI при осторожном встряхивании при 37 °C. Клетки промывали и повторно суспендировали в 10% содержащем сыворотку RPMI (Gibco, с добавлением пирувата натрия, NEAA, пенициллин-стрептомицин). 10⁵ клеток высевали в трех повторностях в 96-луночные планшеты с соединениями, возрастающими дозами (цифровой дозатор

Hewlett-Packard D300). Все лунки нормализовали до 0,25% DMSO. Через 48 часов клетки промывали 1 x PBS и удаляли все супернатанты. Общую РНК экстрагировали с использованием планшетов RNEasy 96 (Qiagen) и использовали для получения кДНК первой цепи с использованием XLT cDNA 5x Supermix (QuantaBio). кДНК использовали в качестве матрицы в дуплексной реакции Taqman qPCR, специфичной к экспрессии вируса DENV2 и гена GAPDH. Значения EC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prism Graphpad с нормализацией к лункам положительного контроля и без соединений отрицательного контроля.

Пример В. CC₅₀ moDC

[0438] Дендритные клетки, происходящие из моноцитов человека (moDC), получали из моноцитов CD14+ (AllCells), культивированных в среде для дифференцировки Мо-DC человека, содержащей GM-CSF и IL-4 (Miltenyi Biotec). В день 7 moDC собирали посредством механического разрушения, промывали и культивировали в трех повторностях в количестве 1×10^5 – 5×10^4 клеток/лунка в 96-луночных планшетах с соединениями, дозированными с возрастающими дозами (цифровой дозатор Hewlett-Packard D300). Все лунки нормализовали до 0,25% DMSO. Через 48 часов добавляли CellTiter Glo (Promega) и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре перед измерением на люминометре. Кривые % жизнеспособности рассчитывали по сравнению с лунками без соединения и без контрольных клеток. Значения CC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prism Graphpad.

Пример С. EC₅₀ DENV-2 Huh-7

[0439] Клетки Huh7 (гепатокарциномы человека 7) поддерживали в полной среде DMEM, содержащей 10% FCS. В день проведения анализа клетки обрабатывали трипсином (0,1% трипсин-EDTA), промывали и инфицировали в течение 2 часов в бессывороточной среде DMEM штаммом Dengue серотипа 2 Новой Гвинеи С (NGC) при MOI = 0,1 при осторожном встряхивании при 37 °C. Через 2 часа клетки промывали бессывороточной средой и суспендировали в DMEM, содержащей 10% FCS (Gibco, с добавлением пирувата натрия, NEAA, пенициллина-стрептомицина). 10^5 клеток высевали в трех повторностях в 96-луночные планшеты с соединениями, возрастающими дозами (цифровой дозатор Hewlett-Packard D300). Все лунки нормализовали до 0,25% DMSO. Через 48 часов клетки промывали 1 x PBS и удаляли все супернатанты. Общую РНК экстрагировали с использованием планшетов RNEasy 96 (Qiagen) и использовали для получения кДНК

первой цепи с использованием XLT cDNA 5x Supermix (QuantaBio). кДНК использовали в качестве матрицы в дуплексной реакции Taqman qPCR, специфичной к экспрессии вируса DENV2 и гена GAPDH. Значения EC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prism Graphpad с нормализацией к лункам положительного контроля и без соединений отрицательного контроля.

Пример D. CC₅₀ Huh-7

[0440] Клетки гепатокарциномы человека 7 (Huh7) поддерживали в полной DMEM, содержащей 10% FCS. В день проведения анализа клетки обрабатывали трипсином с 0,1% раствором трипсин-EDTA, промывали и культивировали в трех повторностях по 1–2 × 10⁴ клеток/лунку в 96-луночных планшетах с соединениями, дозированными с возрастающими дозами (цифровой дозатор Hewlett-Packard D300). Все лунки нормализовали до 0,25% DMSO. Через 48 часов добавляли CellTiter Glo (Promega) и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре перед измерением на люминометре. Кривые % жизнеспособности рассчитывали по сравнению с лунками без соединения и без контрольных клеток. Значения CC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prism Graphpad.

Пример E. EC₅₀ RSV HEp-2

[0441] Противовирусную активность в отношении RSV определяют посредством анализа защиты от инфекционных цитопатических клеток в клетках HEp-2. В данном анализе соединения, ингибирующие вирусную инфекцию и/или репликацию, оказывают цитопротективное действие против индуцированного вирусом уничтожения клеток, которое можно количественно оценить с использованием реагента для определения жизнеспособности клеток. Используемые в данном документе методики являются новой адаптацией способов, описанных в опубликованной литературе (Chapman et al., ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER. 2007, 51(9):3346–53).

[0442] Клетки HEp-2 получают из ATCC (Manassas, VI) и поддерживают в среде MEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и пенициллина/стрептомицина. Клетки пропускают два раза в неделю и сохраняют на стадии субконфлюэнтности. Коммерческий запас штамма A2 RSV (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) титруют перед испытанием соединений для определения подходящего разведения маточного раствора вируса, которое вызывает необходимый цитопатический эффект в клетках HEp-2.

[0443] Для антивирусных испытаний клетки HEp-2 выращивают в больших колбах для клеточных культур практически до слияния, но не полного. Испытываемые соединения предварительно разводят в DMSO в 384-луночных планшетах для разбавления соединений в стандартном формате доза-ответ либо по 8, либо по 40 образцов на планшет. В планшетах готовили 3-кратные последовательные разведения каждого тестируемого соединения, и тестируемые образцы переносили с использованием аппарата для акустического переноса (Echo, Labcyte) по 100 нл на лунку в 384-луночные планшеты для анализа клеточных культур. Каждое разведение соединения переносят в виде одной или четырех повторных проб в сухие планшеты для анализа, которые хранят до тех пор, пока анализ не будет готов к работе. Положительный и отрицательный контроли расположены напротив на концах планшета вертикальными блоками (1 столбец).

[0444] Затем получали инфекционную смесь с использованием соответствующего разведения маточного раствора вируса, предварительно определенного посредством титрования клеток с плотностью 50 000/мл, и 20 мкл/лунку добавляли в планшеты для испытаний с соединениями с помощью автоматизированного диспенсера (uFlow, Biotek). Каждый планшет включает отрицательный и положительный контроли (по 16 повторов каждый) для создания стандартов ингибирования вируса 0% и 100%, соответственно. После инфицирования RSV планшеты для испытания инкубируют в течение 4 дней в инкубаторе для клеточных культур при 37 °C. После инкубации в планшеты для анализа добавляют реагент для определения жизнеспособности клеток Cell TiterGlo (Promega, Мэдисон, Висконсин), которые инкубируют в течение короткого времени, и измеряют люминесцентные показания (Envision, Perkin Elmer) во всех планшетах для анализа. RSV-индуцированный цитопатический эффект, процентное ингибирование, определяют по уровням жизнеспособности оставшихся клеток. Данные числа рассчитывают для каждой испытуемой концентрации по отношению к контролям ингибирования 0% и 100%, и значение EC₅₀ для каждого соединения определяют с использованием нелинейной регрессии как концентрацию, ингибирующую цитопатический эффект, индуцированный RSV, на 50%. В качестве положительных контролей противовирусной активности используют различные сильнодействующие соединения против RSV.

Пример F. CC₅₀ HEp-2

[0445] Цитотоксичность испытываемых соединений определяют на неинфицированных клетках HEp-2 параллельно с противовирусной активностью с использованием реагента для определения жизнеспособности клеток посредством способа, аналогичного

описанному ранее для других типов клеток (Cihlar et al., *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* 2008,52(2):655–65). Для измерения цитотоксичности соединения применяют тот же протокол, что и для определения противовирусной активности, за исключением того, что клетки не инфицированы RSV. Вместо этого смесь неинфицированных клеток той же плотности добавляют в количестве 20 мкл/лунку в планшеты, содержащие предварительно разведенные соединения, также в количестве 100 нл/образец. Впоследствии планшеты для анализа инкубируют в течение 4 дней с последующим испытанием жизнеспособности клеток с использованием того же реагента CellTiter Glo и измерением люминесцентных показателей. Необработанные клетки и клетки, обработанные 2 мкМ пурамицина (Sigma, Сент-Луис, Миссури), служат в качестве 100% и 0% контроля жизнеспособности клеток соответственно. Процент жизнеспособности клеток рассчитывают для каждой испытываемой концентрации соединения относительно 0% и 100% контроля, а значение CC_{50} определяют с использованием нелинейной регрессии в качестве концентрации соединения, снижающей жизнеспособность клеток на 50%.

Пример G. CC_{50} HEp-2 и MT4

[0446] Цитотоксичность соединений определяли на неинфицированных клетках с использованием реагента для определения жизнеспособности клеток способом, аналогичным описанному ранее для других типов клеток (Cihlar et al., *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* 2008,52(2):655–65). Клетки HEp-2 ($1,5 \times 10^3$ клеток/лунку) и MT-4 (2×10^3 клеток/лунку) высевали в 384-луночные планшеты и инкубировали с соответствующей средой, содержащей 3-кратное последовательно разведенное соединение в диапазоне от 15 нМ до 100 000 нМ. Клетки культивировали при 37 °C в течение 4–5 дней. После инкубации клетки оставляли для уравнивания до 25 °C и определяли жизнеспособность клеток посредством добавления реагента для определения жизнеспособности Cell-Titer Glo. Смесь инкубировали в течение 10 мин и количественно определяли люминесцентный сигнал с помощью планшета-ридера Envision. Необработанные клетки и клетки, обработанные 2 мкМ пурамицина (Sigma, Сент-Луис, Миссури), служат в качестве 100% и 0% контроля жизнеспособности клеток соответственно. Процент жизнеспособности клеток рассчитывали для каждой испытываемой концентрации соединения относительно 0% и 100% контроля, а значение CC_{50} определяли с использованием нелинейной регрессии в качестве концентрации соединения, снижающей жизнеспособность клеток на 50%.

Пример Н. EC₅₀ RSV NHBE

[0447] Нормальные клетки бронхиального эпителия человека (NHBE) были приобретены у Lonza (Walkersville, MD, № по каталогу CC-2540) и культивированы в среде для роста бронхиального эпителия (BEGM) (Lonza, Walkersville, MD, № по каталогу CC-3170). Клетки пропускали 1–2 раза в неделю для поддержания слияния менее 80%. Клетки NHBE удаляли после 6 пропусков в культуре.

[0448] Для проведения противовирусного анализа RSV A2 клетки NHBE высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 7500 клеток на лунку в BEGM и оставляли для прикрепления при 37 °С в течение ночи. После прикрепления удаляли 100 мкл среды для культивирования клеток и добавляли 3-кратное последовательно разведенное соединение с использованием цифрового дозатора Hewlett-Packard D300. Конечную концентрацию DMSO нормализовали до 0,05%. После добавления соединения клетки NHBE инфицировали посредством добавления 100 мкл RSV A2 в титре $1 \times 10^{4.5}$ инфекционных доз культуры ткани/мл в BEGM и впоследствии инкубировали при 37 °С в течение 4 дней. Впоследствии клетки NHBE оставляли для уравнивания до 25 °С и определяли жизнеспособность клеток, удаляя 100 мкл культуральной среды и добавляя 100 мкл реагента для определения жизнеспособности Cell-Titer Glo. Смеси инкубировали в течение 10 минут при 25 °С и количественно определяли люминесцентный сигнал на люминесцентном планшете-ридере Envision.

Пример I. EC₅₀ RSV NHBE Fluc

[0449] Нормальные клетки бронхиального эпителия человека (NHBE) приобрели у Lonza (Волкерсвилл, штат Мэриленд, США, кат. № CC-2540) и выдерживали в среде для роста бронхиальных эпителиальных клеток (BEGM) (Lonza, Волкерсвилл, штат Мэриленд, США, кат. № CC-3170) со всеми добавками, предоставленными в наборе BulletKit. Клетки пересеивали 2–3 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конфлюэнтности, и использовали для экспериментов на пассажах 2–4.

[0450] Рекомбинантный респираторно-синцитиальный вирус, штамм A2, содержащий репортер люциферазу светлячка между генами Р и М (RSV-Fluc, $6,3 \times 10^6$ TCID₅₀/мл), приобрели у компании Viratree (Дарем, штат Северная Каролина, США, кат. № R145).

[0451] Клетки NHBE (5×10^3 клеток/лунка) высевали в 96-луночные планшеты с белой стенкой / прозрачным дном (Corning) объемом 100 мкл с культуральной средой и

инкубировали в течение 24 часов при 37 °С с 5% CO₂. На следующий день в лунки добавляли трехкратные последовательные разведения соединений, полученных в DMSO, с помощью цифрового дозатора HP D300e с нормализацией до наивысшей концентрации DMSO во всех лунках. Впоследствии клетки инфицировали RSV-Fluc, разведенным средой BEGM при MOI 0,1 до конечного объема 200 мкл среда/лунка. Неинфицированные и необработанные лунки включали в качестве контролей для определения эффективности соединения против RSV-Fluc. После инкубации с соединением и вирусом в течение трех дней при 37 °С с 5% CO₂ из каждой лунки удаляли по 100 мкл супернатанта культуры и заменяли на 100 мкл реагента люциферазы ONE-Glo (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США, кат. № E6110). Планшеты осторожно перемешивали встряхиванием в течение 10 минут при 21 °С и измеряли люминесцентный сигнал на планшете-ридере Envision (PerkinElmer). Значения нормализовали к неинфицированным и инфицированным DMSO-контролям (0% и 100% инфекции соответственно). Для определения концентрации соединения, при которой происходило снижение люминесцентного сигнала на 50% (EC₅₀), применяли нелинейный регрессионный анализ, используя дополнение XLfit4 для MICROSOFT® EXCEL®. Все эксперименты проводили в двух повторностях с двумя техническими повторениями каждого.

Пример J. CC₅₀ RSV NHBE

[0452] Клетки NHBE высевали в черные 384-луночные планшеты, обработанные TC (Corning), при 2×10^3 клеток на лунку в конечном объеме 20 мкл BEBM + добавки (Lonza). На следующий день в аналитические планшеты добавляли 0,1 мкл соединения с помощью акустического дозатора Echo. Планшеты инкубировали еще 3 дня при 37 °С и 5% CO₂. На 3-й день обработки в каждую лунку добавляли 20 мкл CellTiter Glo (Promega) с помощью дозатора Biotek. После 10-минутной инкубации измеряли люминесцентный сигнал с временем интегрирования 0,1 сек с помощью планшета-ридера EnVision (Perkin-Elmer). Значения нормализовали к контрольным образцам с DMSO и образцам, обработанным пуромицином (0% и 100% гибели клеток соответственно). Данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа и впоследствии определяли значения CC₅₀ как концентрацию, снижающую сигнал от люциферазы на 50%. Компилированные данные генерировали на основе по меньшей мере двух независимых экспериментальных повторов, каждый из которых содержит четыре технических повторения для каждой концентрации.

Пример К. EC₅₀ RSV НАЕ

[0453] Клетки НАЕ культивировали на границе раздела воздух-жидкость и имели апикальную сторону, которая подвергалась воздействию воздуха, и базальную сторону, которая контактировала со средой. Перед проведением эксперимента извлекали НАЕ из агаровой транспортной упаковки и акклиматизировали до 37 °C / 5% CO₂ в течение ночи в 1 мл среды для анализа НАЕ (AIR-100-ММ, Mattek Corp). НАЕ получали для инфицирования посредством двукратного промывания апикальной поверхности с использованием 400 мкл PBS (либо с использованием способов прямого пипетирования, либо посредством пропускания каждого трансвелла через желоб, содержащий PBS) для удаления слоя слизи. С апикальных областей сливали PBS и осторожно постукивали по абсорбирующему материалу, чтобы удалить как можно больше PBS. После промывки клетки переносили в свежую поддерживающую среду для НАЕ, содержащую 4-кратное последовательно разведенное соединение, обеспечивали доставку на базальную сторону клеточного монослоя и апикально инфицировали, используя 100 мкл 1 : 600 разведения исходного 1000× материала штамма A2 RSV A (ABI, Колумбия, штат Мэриленд, США, кат. № 10-124-000) в среде для анализа НАЕ в течение 3 часов при 37 °C в 5% CO₂. Инокулят вируса удаляли и промывали апикальную поверхность клеток PBS 3 раза, используя любой из ранее описанных способов. Впоследствии клетки культивировали в присутствии соединения при 37 °C в течение 3 дней. После инкубации тотальную РНК экстрагировали из клеток НАЕ с использованием набора для выделения вирусной РНК MagMAX-96 (Applied Biosystems, Фостер-Сити, штат Калифорния, США, кат. № AM1836), а внутриклеточную РНК RSV количественно определяли с помощью ПЦР в реальном времени. Приблизительно 25 нг очищенной РНК добавляли к реакционной смеси для ПЦР, которая содержала 0,9 мкМ прямого праймера RSV N и обратного праймера RSV N, 0,2 мкМ зонда RSV N и 1× набор для 1-стадийного анализа Taqman RNA-to-Ct (Applied Biosystems, Фостер-Сити, штат Калифорния, США, кат. № 4392938). Уровни РНК нормализовали с использованием набора контрольных праймеров Taqman GAPDH (Applied Biosystems, Фостер-Сити, штат Калифорния, США, кат. № 402869). Праймеры и зонд для ПЦР в реальном времени, используемые в противовирусном анализе RSV A2 НАЕ: прямой RSV N: CATCCAGCAAATACACCATCCA (SEQ ID NO: 1), обратный RSV N: TTCTGCACATCATAATTAGGAGTATCAA (SEQ ID NO: 2), зонд RSV N FAM-CGGAGCACAGGAGAT-BHQ (SEQ ID NO: 3).

Пример L. EC₅₀ HRV16 HELA

[0454] Клетки H1-HeLa, культивируемые в полной среде DMEM, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, высевали в 96-луночные планшеты по 3000 клеток/луночку за один день до дозирования соединения и инфицирования. Противовирусную активность каждого соединения измеряли в трех повторностях. Соединения добавляли непосредственно к клеточным культурам в серийных 3-кратных разведениях с использованием цифрового дозатора HP300 (Hewlett Packard, Пало-Альто, Калифорния) непосредственно перед инфицированием. Планшеты переносили в защитную оболочку BSL-2 и соответствующее разведение маточного раствора вируса, предварительно определенное посредством титрования и приготовленное в среде для культивирования клеток, добавляли к испытываемым планшетам, содержащим клетки и последовательно разведенные соединения. Каждый планшет включал 6 лунок инфицированных необработанных клеток и 6 лунок неинфицированных клеток, которые служили контролем ингибирования вируса 0% и 100%, соответственно. После инфицирования испытываемые планшеты инкубировали в течение 96 часов в инкубаторе для тканевых культур, настроенном на 33 °C / 5% CO₂. После инкубации клетки H1-HeLa удаляли из инкубации и оставляли для уравнивания до 25 °C. Жизнеспособность клеток определяли посредством удаления 100 мкл культуральной среды и добавления 100 мкл реагента для определения жизнеспособности Cell-Titer Glo. Смеси инкубировали на шейкере в течение 10 минут при 25 °C и количественно определяли люминесцентный сигнал с использованием люминесцентного планшета-ридера Envision. Процентное ингибирование вирусной инфекции рассчитывали для каждой испытываемой концентрации по отношению к контролям ингибирования 0% и 100%, а значение EC₅₀ для каждого соединения определяли с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии в качестве эффективной концентрации соединения, которая ингибировала цитопатический эффект на 50%.

Пример M. EC₅₀ HRV1A HELA

[0455] Клетки H1-HeLa, культивируемые в полной среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, высевали в 96-луночные планшеты по 5000 клеток/луночку за один день перед дозированием соединения и инфицирования. Противовирусную активность каждого соединения измеряли в трех повторностях. Соединения добавляли непосредственно к клеточным культурам в серийных 3-кратных разведениях с использованием цифрового дозатора HP300 (Hewlett Packard,

Пало-Альто, Калифорния) непосредственно перед инфицированием. Планшеты переносили в емкость BSL-2 и добавляли 100 мкл 1 / 4000 разведения маточного раствора вируса HRV1a в каждую лунку, содержащую клетки и последовательно разведенные соединения. Каждый планшет включал 6 лунок инфицированных необработанных клеток и 6 лунок клеток, содержащих 5 мкМ рупинтривира, которые служили контролем ингибирования вируса 0% и 100% соответственно. После инфицирования испытываемые планшеты инкубировали в течение 96 ч в инкубаторе для тканевых культур, настроенном на 37 °C / 5% CO₂. После инкубации клетки H1-HeLa удаляли из инкубации и оставляли для уравнивания до 25 °C. Жизнеспособность клеток определяли посредством удаления 100 мкл культуральной среды и добавления 100 мкл реагента для определения жизнеспособности Cell-Titer Glo. Смеси инкубировали на шейкере в течение 10 минут при 25 °C и количественно определяли люминесцентный сигнал с использованием люминесцентного планшета-ридера Envision. Процентное ингибирование вирусной инфекции рассчитывали для каждой испытываемой концентрации по отношению к контролям ингибирования 0% и 100%, а значение EC₅₀ для каждого соединения определяли с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии в качестве эффективной концентрации соединения, которая ингибировала цитопатический эффект на 50%.

Пример N. EC₅₀ HRV14 HELA

[0456] Клетки H1-HeLa, культивируемые в полной среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, высевали в 96-луночные планшеты по 5000 клеток/лунку за один день перед дозированием соединения и инфицированием. Противовирусную активность каждого соединения измеряли в трех повторностях. Соединения добавляли непосредственно к клеточным культурам в серийных 3-кратных разведениях с использованием цифрового дозатора HP300 (Hewlett Packard, Пало-Альто, Калифорния) непосредственно перед инфицированием. Планшеты переносили в емкость BSL-2 и добавляли 100 мкл 1 / 4000 разведения маточного раствора вируса HRV14 в каждую лунку, содержащую клетки и последовательно разведенные соединения. Каждый планшет включал 6 лунок инфицированных необработанных клеток и 6 лунок клеток, содержащих 5 мкМ рупинтривира, которые служили контролем ингибирования вируса 0% и 100% соответственно. После инфицирования испытываемые планшеты инкубировали в течение 96 ч в инкубаторе для тканевых культур, настроенном на 37 °C / 5% CO₂. После инкубации клетки H1-HeLa удаляли из инкубации и оставляли для уравнивания до 25 °C. Жизнеспособность клеток определяли посредством

удаления 100 мкл культуральной среды и добавления 100 мкл реагента для определения жизнеспособности Cell-Titer Glo. Смеси инкубировали на шейкере в течение 10 минут при 25 °С и количественно определяли люминесцентный сигнал с использованием люминесцентного планшета-ридера Envision. Процентное ингибирование вирусной инфекции рассчитывали для каждой испытуемой концентрации по отношению к контролям ингибирования 0% и 100%, а значение EC₅₀ для каждого соединения определяли с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии в качестве эффективной концентрации соединения, которая ингибировала цитопатический эффект на 50%.

Пример О. EC₅₀ HRVc15 и HRVc25

[0457] Сначала получали РНК репликона HRV. 5 мкг ДНК-темплата (HRVc15 или HRVc25) линейаризовали с 2 мкл фермента MluI в буфере NEB-3 в конечном объеме 25 мкл в течение 3 часов при 37 °С. После инкубации линейаризованную ДНК очищали на колонке для очистки методом ПЦР и проводили следующую транскрипцию *in vitro* с использованием следующих условий: 10 мкл 2 × буфера RiboMAX Express T7, 1–8 мкл линейного ДНК-темплата (1 мкг), 0–7 мкл воды без нуклеаз, 2 мкл смеси ферментов T7 express. Смешивали конечный объем 20 мкл и инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. После инкубации добавляли 1 мкл ДНКазы, не содержащей РНКазы RQ1, и инкубировали смесь при 37 °С в течение 15 мин. Полученную РНК впоследствии очищали с помощью набора MegaClear (Gibco Life Technologies, кат. № 11835–030) и дважды элюировали, используя 50 мкл элюирующего буфера при 95 °С. Клетки H1-HeLa, культивируемые в полной среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, инактивированную нагреванием, и 1% пенициллина/стрептомицина, высевали в колбы T-225 в концентрации 2Е6 клеток/колбу за день перед трансфекцией и инкубировали при 37 °С / 5% CO₂ в течение ночи. В день трансфекции клетки трипсинизировали в соответствии со стандартными протоколами культивирования клеток и дважды промывали PBS. После промывки клетки ресуспендировали в концентрации 1Е7 клеток/мл в PBS и хранили суспензию на влажном льду. Использовали электропорацию для введения репликонной РНК в клетки H1-HeLa. Конечный объем 10 мкл, содержащий 10 мкг репликона c15 или 1 мкг репликона c25 РНК соответственно пипетировали в 4-мм кювету для электропорации. Маточный раствор клеток H1-HeLa смешивали посредством осторожного покручивания и переносили 0,5 мл предварительно полученного маточного раствора клеток в кювету, содержащую репликонную РНК. Объединенный раствор постукивали для перемешивания. После смешивания клетки сразу электропорировали с использованием следующих настроек:

900 В, 25 мкФ, бесконечное сопротивление, 1 импульс. Кюветы оставляли на льду на 10 мин. После 10-минутной инкубации добавляли 19 мл RPMI 1640 температуры окружающей среды без фенолового красного и без антибиотиков, содержащей 10% FBS, инактивированной нагреванием, на каждую электропорацию. Высевали 150 мкл (4E4 клеток) электропорированной клеточной суспензии на лунку в 96-луночный белый планшет с прозрачным дном для культивирования клеток и инкубировали при 25 °С в течение 30 мин. Соединения добавляли непосредственно в клеточные культуры в серийных 3-кратных разведениях с использованием цифрового дозатора HP300 (Hewlett Packard, Пало-Альто, штат Калифорния, США) и тестировали в трех повторностях. После добавления соединений планшеты инкубировали при 33 °С в течение 48 ч. Впоследствии измеряли активность репликона с помощью системы анализа люциферазы Renilla-Glo. Перед количественным определением сигнала планшеты извлекали из инкубаторов и оставляли для уравнивания до 25 °С после удаления 50 мкл из каждой лунки. В соответствии с протоколом производителя получали разведение субстрата Renilla-Glo в буфере 1 : 100 и добавляли 100 мкл смеси люциферазы Renilla-Glo в каждую лунку. Впоследствии планшеты инкубировали в течение 20 мин при 25 °С при осторожном перемешивании и определяли сигнал люциферазы с настройкой обнаружения 0,1 секунды с использованием считывающего устройства для количественного определения люциферазы EnVision. Процентное ингибирование репликона рассчитывали для каждой испытуемой концентрации по отношению к контролям ингибирования 0% и 100%, включенным в эксперименты, а значение EC₅₀ для каждого соединения определяли с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии в качестве эффективной концентрации соединения, которая ингибировала сигнал люциферазы на 50%.

Пример Р. EC₅₀ DENV-2 Huh-7 Rep

[0458] В 384-луночные планшеты (Greiner, № по каталогу 781091) соединения переносили акустически по 200 нл на лунку в формате дозы ответа по 8 соединений (4 повтора) или 40 соединений (3 повтора). Для всех испытанных планшетов балапиривир, GS-5734 и NITD008 были включены в качестве положительного контроля 0% ингибирования наряду с лунками отрицательного контроля с нулевым ингибированием и DMSO отдельно. После добавления соединения клетки Huh-7, содержащие конструкцию репликона DENV2, собирали в соответствии со стандартными процедурами культивирования клеток и доводили до концентрации 1,25E5 клеток/мл в среде для культивирования клеток, состоящей из cDMEM без гентицина. Впоследствии в каждую лунку добавляли 40 мкл

банка клеток до конечной плотности клеток 5000 клеток/лунка. Смеси клеток и соединений инкубировали при 37 °C / 5% CO₂ в течение 48 часов. Перед сбором клеток готовили субстрат живых клеток EnduRep (Promega, № по каталогу E6481) посредством суспендирования 3,4 мг в 100 мкл DMSO с получением исходного раствора с концентрацией 60 мМ. Впоследствии маточный раствор разводили 1 : 200 в предварительно нагретой cDMEM и добавляли 10 мкл данного разбавленного раствора в каждую лунку 384-луночного планшета. Впоследствии планшеты кратковременно центрифугировали при 500 об/мин и помещали на шейкер для планшетов на 2 мин. После смешивания планшеты инкубировали при 7° C / 5% CO₂ в течение 1,5 часа перед измерением люминесценции на люминометре Envision. Процентное ингибирование сигнала репликона рассчитывали для каждой испытуемой концентрации по отношению к контролям ингибирования 0% и 100%, а значение EC₅₀ для каждого соединения определяли с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии в качестве эффективной концентрации соединения, которое ингибировало сигнал репликона на 50%.

Пример Q. EC₅₀ ВГС Rep 1B и 2A

[0459] Соединения последовательно разводили в ходе десяти стадий разведения 1 : 3 в 384-луночных планшетах. Все серийные разведения выполняли в четырех повторностях для каждого соединения в одном 384-луночном планшете. Ингибитор протеазы ВГС ITMN-191 в концентрации 100 мкМ добавляли в качестве контроля 100% ингибирования репликации ВГС, тогда как пуромицин в концентрации 10 мМ включали в качестве контроля 100% цитотоксичности. В каждую лунку 384-луночного планшета из черного полистирола (Greiner Bio-one, Монро, Северная Каролина) с использованием рабочей станции Biotek μ Flow добавляли 90 мкл среды для культивирования клеток (без генетицина), содержащей 2000 суспендированных клеток репликона ВГС. Для переноса соединения в планшеты для клеточных культур 0,4 мкл раствора соединения из планшета для серийных разведений переносили в планшет для клеточных культур на рабочей станции Biomek FX. Концентрация DMSO в лунках для окончательного анализа составляла 0,44%. Планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °C, 5% CO₂ и влажности 85%. Анализ репликона ВГС представлял собой мультиплексный анализ, обеспечивающий оценку как цитотоксичности, так и антирепликонной активности из одной лунки. Сначала проводили анализ CC₅₀. Среду в 384-луночном планшете для культивирования клеток аспирировали и лунки промывали четыре раза по 100 мкл PBS с использованием устройства для промывки планшетов Biotek ELX405. Объем 50 мкл раствора, содержащего 400 нМ кальцеина AM

(Anaspec, Fremont, CA) в $1 \times \text{PBS}$, добавляли в каждую лунку планшета с использованием рабочей станции Biotek μFlow . Планшет инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре перед измерением сигнала флуоресценции (возбуждение 490 нм, эмиссия 520 нм) с использованием планшета-ридера Perkin-Elmer Envision. Анализ EC_{50} проводили в тех же лунках, что и анализ CC_{50} . Раствор кальцеин-PBS в 384-луночном планшете для культивирования клеток аспирировали с использованием устройства для промывки планшетов Biotek ELX405. Объем 20 мкл люциферазного буфера Dual-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) добавляли в каждую лунку планшета с использованием рабочей станции Biotek μFlow . Планшет инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Объем 20 мкл раствора, содержащего смесь 1 : 100 субстрата Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) и буфер Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) добавляли в каждую лунку планшета с использованием рабочей станции Biotek μFlow . Впоследствии планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего измеряли люминесцентный сигнал с использованием планшета-ридера Perkin-Elmer Envision.

Пример R. Анализ RSV-Luc5 HEp-2 (EC_{50} RSV-FLUC HEp 2-384) с использованием 384-луночного планшета

[0460] Клеточную линию HEp-2 приобрели у ATCC (Манассас, штат Вирджиния, США, кат. № CCL-23) и поддерживали в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) (Corning, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, кат. № 15-018CM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Hyclone, Логан, штат Юта, кат. № SH30071-03) и $1 \times$ пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Corning, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, кат. № 30-009-CI). Клетки пассировали 2 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конfluence, и использовали для экспериментов на пассажах 5–20. Рекомбинантный респираторно-синцитиальный вирус с люциферазой (RSV-Luc5) в форме непосредственно гранулированного вируса ($\geq 1 \times 10^7$ TCID₅₀/мл) приобрели у Microbiologics (Сент-Клауд, штат Миннесота, США). Вирусную репликацию определяли в клетках HEp-2 следующим образом.

[0461] Соединения получали в 384-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3).

[0462] Клетки HEp-2 суспендировали в DMEM (с добавлением 10% FBS и $1 \times$ пенициллин-стрептомицин-L-глутамин) и высевали в 384-луночные планшеты (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 781080) по 60 мкл, содержащих 4000 клеток, на лунку с использованием дозатора MultiFlo компании Biotek. После инкубации при 37 °C и 5% CO₂ в течение ночи в каждую лунку добавляли по 0,4 мкл трехкратных последовательных разведений соединения с использованием пипеточного дозатора Biomek FX. Вирусы RSV-Luc5 разводили в DMEM (с добавлением 10% FBS и $1 \times$ пенициллин-стрептомицин-L-глутамин) при MOI = 0,5. Суспензию вируса добавляли в каждый 384-луночный планшет с соединением по 20 мкл на лунку с помощью дозатора MultiFlo компании Biotek. Аналитические планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °C и 5% CO₂. В конце инкубации получали реагент One-Glo (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США, кат. № E6120). Температуру аналитического планшета и реагента уравнивали с комнатной температурой в течение 30 минут. Из аналитического планшета удаляли по 50 мкл среды на лунку и добавляли по 40 мкл реагента One-Glo на лунку в каждый планшет с помощью Biomek FX. Планшеты оставляли на 15 минут при комнатной температуре. Впоследствии оценивали вирусную репликацию посредством измерения люминесцентного сигнала с помощью планшета-ридера Envision. В качестве положительного контроля использовали *ремдесивир*, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% репликации соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Впоследствии для каждого соединения определяли значение EC₅₀ как концентрацию, снижающую вирусную репликацию на 50%.

Пример S. CC₅₀ HEp-2 и MT4

[0463] Цитотоксичность соединений определяли на неинфицированных клетках с использованием реагента для определения жизнеспособности клеток способом, аналогичным описанному ранее для других типов клеток (Cihlar et al., ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER. 2008,52(2):655–65). Клетки HEp-2 ($1,5 \times 10^3$ клеток/лунку) и MT-4 (2×10^3 клеток/лунку) высевали в 384-луночные планшеты и инкубировали с соответствующей средой, содержащей 3-кратное последовательно разведенное соединение в диапазоне от 15 нМ до 100 000 нМ. Клетки культивировали при 37 °C в течение 4–5 дней. После инкубации клетки оставляли для уравнивания до 25 °C и определяли жизнеспособность клеток посредством добавления реагента для определения

жизнеспособности Cell-Titer Glo. Смесь инкубировали в течение 10 мин и количественно определяли люминесцентный сигнал с помощью планшета-ридера Envision. Необработанные клетки и клетки, обработанные 2 мкМ пурамицина (Sigma, Сент-Луис, Миссури), служат в качестве 100% и 0% контроля жизнеспособности клеток соответственно. Процент жизнеспособности клеток рассчитывали для каждой испытуемой концентрации соединения относительно 0% и 100% контроля, а значение CC_{50} определяли с использованием нелинейной регрессии в качестве концентрации соединения, снижающей жизнеспособность клеток на 50%.

Пример Г. Анализ анти-HRV в H1-HeLa

[0464] Клетки H1-HeLa и риновирус 16 человека (HRV-16) приобретали у ATCC.

[0465] Поддерживающая среда для H1-HeLa состояла из DMEM с добавлением 10% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина. Среда для вирусной инфекции (VIM) состояла из DMEM + 2% FBS.

[0466] Клетки H1-HeLa высевали в 96-луночные планшеты с черным/прозрачным дном с 5000 клеток/лунку в 100 мкл/лунку в поддерживающей среде H1-HeLa и инкубировали при 37 °C и 5% CO₂ в течение 24 часов. На следующий день среду аспирировали и заменяли на 100 мкл VIM, затем добавляли трехкратные последовательные разведения соединений, полученных в DMSO, с помощью цифрового дозатора HP D300e с нормализацией до наивысшей концентрации DMSO во всех лунках. HRV-16 разводили VIM до MOI = 0,05 и добавляли к клеткам в объеме 100 мкл/лунку. На каждый планшет включали неинфицированный и инфицированный DMSO-контроль для определения эффективности соединения против HRV. Когда в положительном контроле наблюдался обширный цитопатический эффект (обычно через 3–6 дней после заражения) после инкубации при 37 °C и 5% CO₂, культуральные планшеты охлаждали до комнатной температуры. Культуральную среду удаляли и в каждую лунку добавляли 200 мкл CellTiter Glo (разведение 1 : 2 в PBS). Планшеты перемешивали на шейкере при комнатной температуре в течение 10 минут и измеряли люминесцентный сигнал на планшете-ридере Envision (PerkinElmer). Значения нормализовали к неинфицированным и инфицированным DMSO-контролям (0% и 100% инфекции соответственно). Для определения концентрации соединения, при которой происходило снижение люминесцентного сигнала на 50% (EC_{50}), применяли нелинейный регрессионный анализ, используя дополнение

XLfit4 для MICROSOFT® EXCEL®. Все эксперименты проводили в двух повторностях с двумя техническими повторениями.

Пример U. Анализ RSV-Luc5 в NHBE в 384-луночном формате
(EC50 RSVFLUC NHBE-384)

[0467] Нормальные клетки бронхиального эпителия человека (NHBE) приобретали у Lonza (Волкерсвилл, штат Мэриленд, США кат. № CC2540) и поддерживали в среде для роста клеток бронхиального эпителия BEGM BulletKit (Lonza CC-3170).

[0468] Клетки размораживали, размножали и использовали для экспериментов в пассаже 2. Рекомбинантный респираторно-синцитиальный вирус с люциферазой (RSV-Luc5) ($\geq 1 \times 10^7$ инфекционных единиц/мл (ИЕ/мл), определенных с помощью TCID₅₀) приобретали у компании Microbiologics (Сент-Клауд, штат Миннесота, США). Вирусную репликацию определяли в клетках NHBE следующим образом.

[0469] Соединения получали в 100% DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах (*Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США*, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3). Последовательно разведенные соединения переносили на планшеты Echo с малым мертвым объемом (*Labcyte, Саннивейл, штат Калифорния, США*, кат. № LP-0200).

[0470] Пробы тестируемых соединений наносили на 384-луночные аналитические планшеты (*Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США*, кат. № 781091) при 200 нл на лунку. Клетки NHBE собирали и суспендировали в среде для роста клеток бронхиального эпителия BEGM BulletKit и высевали в аналитические планшеты с предварительно нанесенными соединениями по 5000 клеток на лунку в 30 мкл. Вирус RSV-Luc5 разводили в среде для роста клеток бронхиального эпителия BEGM BulletKit при 500 000 инфекционных единиц (ИЕ) на мл и добавляли 10 мкл на лунку в аналитические планшеты, содержащие клетки и соединения, для достижения MOI 1. Аналитические планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °C и 5% CO₂. В конце инкубации получали реагент One-Glo (*Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США*, кат. № E6120). Температуру аналитических планшетов и реагента One-Glo уравнивали с комнатной температурой в течение по меньшей мере 15 минут. Добавляли 40 мкл на лунку реагента One-Glo и инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 15 минут перед считыванием люминесцентного сигнала на многорежимном планшете-ридере EnVision

(Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс, США). В качестве положительного контроля использовали ремдесивир, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% репликации соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Затем для каждого соединения определяли значение EC₅₀ как концентрацию, снижающую вирусную репликацию на 50%.

Пример V. Анализ RSV-Luc5 Hep-2 в 384-луночном формате
(EC₅₀ RSVFLUC Hep2-384 v2)

[0471] Клеточную линию Hep-2 приобрели у ATCC (Манассас, штат Вирджиния, США, кат. № CCL-23) и поддерживали в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) (Corning, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, кат. № 15-018CM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Hyclone, Логан, штат Юта, кат. № SH30071-03) и 1 × пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Corning, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, кат. № 30-009-CI). Клетки пассировали 2 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конфлюэнтности, и использовали для экспериментов на пассажах 5–20. Рекомбинантный респираторно-синцитиальный вирус с люциферазой (RSV-Luc5) ($\geq 1 \times 10^7$ TCID₅₀/мл) приобретали у компании Microbiologics (Сент-Клауд, штат Миннесота, США). Вирусную репликацию определяли в клетках Hep-2 следующим образом.

[0472] Соединения получали в 100% DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3). Последовательно разведенные соединения переносили на планшеты Echo с малым мертвым объемом (Labcyte, Саннивейл, штат Калифорния, США, кат. № LP-0200).

[0473] Пробы тестируемых соединений наносили на 384-луночные аналитические планшеты (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 781091) при 200 нл на лунку. Клетки Hep-2 собирали и суспендировали в DMEM (с добавлением 10% FBS и 1 × пенициллин-стрептомицин-L-глутамин) и высевали в аналитические планшеты с предварительно нанесенными соединениями по 4000 клеток на лунку в 30 мкл. Вирусы RSV-Luc5 разводили в DMEM (с добавлением 10% FBS и 1 × пенициллин-стрептомицин-

L-глутамин) при 200 000 инфекционных единиц (ИЕ) на мл и добавляли 10 мкл на лунку в аналитические планшеты, содержащие клетки и соединения, для достижения $MOI = 0,5$. Аналитические планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °С и 5% CO_2 . В конце инкубации получали реагент One-Glo (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США, кат. № E6120). Температуру аналитических планшетов и реагента One-Glo уравнивали с комнатной температурой в течение по меньшей мере 15 минут. Добавляли 40 мкл на лунку реагента One-Glo и инкубировали планшеты при комнатной темп. в течение 15 минут перед считыванием люминесцентного сигнала на многорежимном планшете-ридере EnVision (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс, США). В качестве положительного контроля использовали *ремдесивир*, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% репликации соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Впоследствии для каждого соединения определяли значение EC_{50} как концентрацию, снижающую вирусную репликацию на 50%.

Пример W. Анализ RSV-Luc5 в NHBE в 384-луночном формате (EC50 RSVFLUC NHBE-384 v2)

[0474] Нормальные клетки бронхиального эпителия человека (NHBE) приобретали у Lonza (Волкерсвилл, штат Мэриленд, США кат. № CC2540) и поддерживали в среде для роста клеток бронхиального эпителия BEGM BulletKit (Lonza CC-3170).

[0475] Клетки размораживали, размножали и использовали для экспериментов в пассаже 2. Рекомбинантный респираторно-синцитиальный вирус с люциферазой (RSV-Luc5) ($\geq 1 \times 10^7$ инфекционных единиц/мл (ИЕ/мл), определенных с помощью $TCID_{50}$) приобретали у компании Microbiologics (Сент-Клауд, штат Миннесота, США). Вирусную репликацию определяли в клетках NHBE следующим образом.

[0476] Соединения получали в 100% DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3). Последовательно разведенные соединения переносили на планшеты Echo с малым мертвым объемом (Labcyte, Саннивейл, штат Калифорния, США, кат. № LP-0200).

[0477] Пробы тестируемых соединений наносили на 384-луночные аналитические планшеты (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 781091) по 200 нл на лунку с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte, Саннивейл, штат Калифорния, США). Клетки NHBE собирали и суспендировали в среде для роста клеток бронхиального эпителия BEGM BulletKit и высевали в аналитические планшеты с предварительно нанесенными соединениями по 5000 клеток на лунку в 30 мкл. Вирус RSV-Luc5 разводили в среде для роста клеток бронхиального эпителия BEGM BulletKit при 500 000 инфекционных единиц (ИЕ) на мл и добавляли 10 мкл на лунку в аналитические планшеты, содержащие клетки и соединения, для достижения MOI 1. Аналитические планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °C и 5% CO₂. В конце инкубации получали реагент One-Glo (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США, кат. № E6120). Температуру аналитических планшетов и реагента One-Glo уравнивали с комнатной температурой в течение по меньшей мере 15 минут. Добавляли 40 мкл на лунку реагента One-Glo и инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 15 минут перед считыванием люминесцентного сигнала на многорежимном планшете-ридере EnVision (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс, США). В качестве положительного контроля использовали ремдесивир, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% репликации соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Затем для каждого соединения определяли значение EC₅₀ как концентрацию, снижающую вирусную репликацию на 50%.

Пример X. Анализ HRV-CTG H1-HeLa в 384-луночном формате

[0478] Клеточную линию H1-HeLa приобрели у ATCC (Манассас, штат Вирджиния, США, кат. № CRL-1958) и поддерживали в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) (Corning, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, кат. № 15-018CM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Hyclone, Логан, штат Юта, США, кат. № SH30071-03), и 1 × пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Corning, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, кат. № 30-009-CI). Клетки пассировали 2 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конfluence, и использовали для экспериментов на пассажах 5–30. Риновирус человека 1В (HRV1В) (ATCC, Манассас, штат Вирджиния, США, кат. № VR-1645), риновирус человека 14 (HRV14) (ATCC, Манассас, штат Вирджиния, США, кат. № VR-284) и риновирус человека 16 (HRV16) (ATCC,

Манассас, штат Вирджиния, США, кат. № BR-283) приобретали у ATCC. Вирусную инфекцию отслеживали посредством определения жизнеспособности клеток H1-HeLa, как описано ниже.

[0479] Тестируемые молекулы получали в 100% DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 784201) с 8 соединениями на планшет в сгруппированных повторностях по 4 при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3). Последовательно разведенные соединения переносили на планшеты Echo с малым мертвым объемом (Labcyte, Саннивейл, штат Калифорния, США, кат. № LP-0200).

[0480] Пробы тестируемых соединений наносили на 384-луночные аналитические планшеты (Greiner, Монро, штат Северная Каролина, США, кат. № 781091) по 200 нл на лунку с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte, Саннивейл, штат Калифорния, США). Клетки H1-HeLa собирали и суспендировали в DMEM (с добавлением 2% FBS и 1 × пенициллин-стрептомицин-L-глутамин) и высевали в аналитические планшеты с предварительно нанесенными соединениями по 5000 клеток на лунку в 30 мкл. HRV1B, HRV14 и HRV16 разводили в DMEM (с добавлением 2% FBS и 1 × пенициллин-стрептомицин-L-глутамин) при 97,1 млн инфекционных единиц (ИЕ) на мл, 151 млн ИЕ на мл и 221 млн ИЕ на мл соответственно. Добавляли 10 мкл вируса на лунку в аналитические планшеты, содержащие клетки и соединения, для достижения MOI 0,5, 1,0 и 0,25 соответственно. Аналитические планшеты инкубировали в течение 4 дней при 37 °C и 5% CO₂. В конце инкубации получали реагент Celltiter-Glo (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США, кат. № G7573). Температуру аналитических планшетов и реагента Celltiter-Glo уравнивали с комнатной температурой в течение по меньшей мере 15 минут. Добавляли 40 мкл на лунку реагента Celltiter-Glo и инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 15 минут перед считыванием люминесцентного сигнала на многорежимном планшете-ридере EnVision (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс, США). В качестве положительного контроля использовали рупинтривир, а в качестве отрицательного контроля использовали DMSO. Значения нормализовали к положительным и отрицательным контролям (в виде 0% и 100% репликации соответственно) и данные аппроксимировали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью определяющего зависимость доза-ответ прибора Gilead. Для каждого соединения определяли значение EC₅₀ как концентрацию, снижающую вирусную репликацию на 50%.

Биологические данные

[0481] Ниже в таблице 3 приведены данные, относящиеся к некоторым соединениям, описанным в настоящем документе.

Таблица 3. Биологические данные для некоторых соединений, описанных в настоящем документе

Соединение №	EC50 RSV FLUC NHBE 384 V2 (по примеру W), нМ	EC50 RSV FLuc Hep-2 384 V2 (по примеру V), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 14_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 16_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 1B_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ
1	12 793	21 237	19 077	31 175	8650
2	11 424	9487	7663	9744	7000
3	7926	20 896	24 362	34 494	16 012
4	9852	24 118	22 151	38 586	11 150
5	12 532	17 913	9745	11 217	3347
6	36 577	17 847	15 184	13 671	8913
7	13 859	16 785	7311	9134	2815
8	12 489	11 531	7599	9819	5164
9	15 939	13 272	14 709	10 931	7566
10	11 366	24 654	35 701	36 724	18 138
11	12 020	31 206	31 074	37 399	12 190
12	8879	> 50 000	27 236	30 337	10 036
13	10 776	12 088	4669	7675	3194
14	14 908	31 620	44 543	50 000	22 871

Соединение №	EC50 RSV FLUC NHBE 384 V2 (по примеру W), нМ	EC50 RSV FLuc Hep-2 384 V2 (по примеру V), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 14_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 16_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 1B_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ
15	11 409	14 383	7555	9146	7049
16	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000
17	5960	24 930	18 431	15 129	6079
18	5770				
19	7026	13 610	6999	8392	3574
20	7509	13 669	12 302	9577	4693
21	6997	21 925	23 507	26 710	7869
22	6624	26 328	19 940	26 256	9801
23	7789	15 431	11 369	9644	5316
24	7325	29 473	10 167	14 136	6750
25	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000
26	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000
27	8027				
28	9402	18 198	8728	9510	3532
29	10 936	19 576	8063	9856	3263
30	7535	23 048	5585	8883	3118
31	8650	20 340	7622	9073	3162
32	7125	20 636	11 496	12 068	5685
33	8013	25 106	15 574	18 457	8698

Соединение №	EC50 RSV FLUC NHBE 384 V2 (по примеру W), нМ	EC50 RSV FLuc Hep-2 384 V2 (по примеру V), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 14_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 16_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ	Анализ EC50 H1-HeLa_HRV 1B_HRV-CTG в 384-луночном формате (по примеру X), нМ
34	6386	17 610	13 987	12 057	7310
35	5782	18 941	12 223	15 103	8630
36	8420	14 275	10 621	11 974	5933
37	7442	21 325	20 504	12 556	6742
38	7607	50 000	24 367	39 995	23 796
39	7838	28 127	11 699	22 008	8261
40	7424	26 686	15 353	29 337	9484
42	26 104				
43	6990				
44	15 787				
45	29 418				

Пример Y. Данные по стабильности GI S9

Реагенты

[0482] Получали и использовали во всех экспериментах маточные растворы тестируемых соединений в диметилсульфоксиде (DMSO) с конечной концентрацией 10 мМ. Компания Sekisui XenoTech (Канзас-Сити, штат Канзас, США) предоставила объединенные кишечные фракции S9. Все остальные химические вещества были приобретены у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, штат Миссури, США) или VWR (Уэст-Честер, штат Пенсильвания, США). Внутренний стандарт / гасящий реагент (IS/Q), используемый для остановки реакций, составлял 100 нМ лабеталол в (по объему) метаноле (10%) и ацетонитриле (90%).

Анализ

[0483] Стабильность в кишечных фракциях S9: дублирующиеся аликвоты тестируемого соединения или субстрата положительного контроля добавляли к исходному материалу S9, разведенному в фосфатно-солевом буферном растворе (137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 10 мМ фосфатный буфер), pH 7,4, для получения концентрации белка 1,0 мг/мл. Метаболические реакции инициировали посредством добавления субстратов к реакционной смеси S9 до конечной концентрации 2 мкМ. Через 0, 10, 20, 30, 60 и 120 мин аликвоты по 25 мкл реакционной смеси переносили в планшеты, содержащие 225 мкл раствора IS/Q. После гашения планшеты центрифугировали со скоростью $3000 \times g$ в течение 30 минут. Высушивали аликвоты по 150 мкл каждого супернатанта, впоследствии восстанавливали с использованием 300 мкл воды. Аликвоты (10 мкл) полученных образцов анализировали на масс-спектрометре Thermo Q-Exactive, как описано ниже.

[0484] Жидкостная хроматография — масс-спектрометрия. Количественное определение тестируемых соединений и субстрата контроля выполняли по значениям отношения площадей пиков (PAR) анализируемого вещества и внутреннего стандарта, измеренным на масс-спектрометре Thermo Q-Exactive, подключенном к ВЭЖХ Dionex UltiMate 3000 с автоматическим пробоотборником Leap Technologies HTC PAL. Для анализа использовали колонку Waters Acquity BEH C18 (размер частиц 1,7 мкм, $2,1 \times 50$ мм). Подвижная фаза А состояла из 0,1% (об/об) муравьиной кислоты в воде. Подвижная фаза В состояла из 0,1% (об/об) муравьиной кислоты в ацетонитриле. Элюирования аналитов достигали с помощью серии линейных градиентов с различными пропорциями А и В. Масс-спектрометр калибровали еженедельно и использовали допуск по массе 5 частей на миллион.

Анализ данных

[0485] Метаболическую стабильность во фракциях S9 определяли посредством измерения скорости исчезновения тестируемого соединения и субстрата положительного контроля.

[0486] Данные (% от оставшегося субстрата) наносили на полулогарифмическую шкалу и аппроксимировали с использованием модели экспоненциального снижения:

$$C_t = C_0 \times e^{-\ln 2 / T_{1/2} \times t}$$

где C_t — % субстрата, оставшегося в момент времени = t ; C_0 — % субстрата, оставшегося в момент времени = 0; t — время; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) определяли по следующему уравнению:

$$T_{1/2} = -\ln 0,5 / k = 0,693 / k$$

Предполагая реакцию первого порядка, наклон (k) экстраполировали из вышеупомянутых графических данных.

Таблица 4. Данные по $T_{1/2}$ (период полувыведения) некоторых соединений, описанных в настоящем документе

Соединение	$T_{1/2}$ в GIS9 крыс (по примеру Y), мин	$T_{1/2}$ в GIS9 собак (по примеру Y), мин	$T_{1/2}$ в GIS9 яванских макак (по примеру Y), мин	$T_{1/2}$ в GIS9 человека (по примеру Y), мин
1	6	256	11	31
2	6	162	4	23
4	10	462	22	65
5	4			44
6	37	789	38	201
7	3			20
8	7	311	8	29
9	8	156	19	29
10	13	789	9	104
11	14	789	35	104
12	58	789	274	789
13	74	96	72	97
14	16	534	8	104
15	2	12	2	1

Соединение	T1/2 в GIS9 крыс (по примеру Y), мин	T1/2 в GIS9 собак (по примеру Y), мин	T1/2 в GIS9 яванских макак (по примеру Y), мин	T1/2 в GIS9 человека (по примеру Y), мин
16	789			789
17	7			29
19	2			11
20	3			16
21	8			44
22	14			55
23	9			19
24	47	789	147	178
28	4			18
29	3			15
30	3			15
31	3			18
32	8			33
33	58	789	163	250
34	11			108
35	4			19
36	3			14
37	4			29
38	38			292
39	7			27
40	6			36

Соединение	T1/2 в GIS9 крыс (по примеру Y), мин	T1/2 в GIS9 собак (по примеру Y), мин	T1/2 в GIS9 яванских макак (по примеру Y), мин	T1/2 в GIS9 человека (по примеру Y), мин
41	8			1

Пример А1. Анализ фармакокинетических свойств у крыс

[0487] Референсное соединение **0**, соединение **1** и все соединения вводили перорально через зонд самцам крыс линии Спрег-Дуоли (n = 3 / группа); Соединение **0** вводили в дозе 10 мг/кг в 5% этаноле; 55% полиэтиленгликоля 400 и 40% воды + 1 экв. HCl, pH 3,4; Все другие соединения вводили в дозе 10 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксиде; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K₂EDTA, и перерабатывали на плазму в 10–11 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 8-кратного объема ацетонитрила, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Супернатанты переносили и разводили водой. Разделение выполняли на колонке Phenomenex Polar-RP с использованием подвижной фазы А из 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил : вода (1 : 99) и подвижной фазы В из 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил : вода (95 : 5) со ступенчатым линейным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В. Для измерения концентраций референсного соединения **0** и соответствующего соединения в плазме использовали метод ЖХМС/МС. Данные для референсного соединения **0** после перорального введения соединения **0** и всех остальных соединений представлены в табличной форме ниже (таблица 5).

Таблица 5. Фармакокинетика некоторых соединений у крыс

Соединение	Пероральная доза (мг/кг)	Референсное соединение 0 , <i>Stax</i> (нМ)	Референсное соединение 0 , <i>AUC_{inf}</i> (нМ.ч)	Пероральная биодоступность референсного соединения, F%
0	10	5870	39 200	46

Соединение	Пероральная доза (мг/кг)	Референсное соединение 0, <i>C_{max}</i> (нМ)	Референсное соединение 0, <i>AUC_{inf}</i> (нМ.ч)	Пероральная биодоступность референсного соединения, F%
1	10	7870	37 600	62
2	10	7090	35 200	58
4	10	8840	40 300	66
6	10	7680	34 700	49
8	10	10 200	57 600	68
9	10	8820	39 800	61
10	10	9560	45 000	76
11	10	6910	36 500	56
12	10	4390	28 400	49
13	10	8040	50 800	81
14	10	9870	44 400	73
15	10	10 200	47 500	81
32	10	4550	26 100	43

Пример А2. Анализ фармакокинетических свойств у собак

[0488] Референсное **соединение 0** и все остальные тестируемые соединения вводили перорально через зонд самцам собак породы бигль (n = 3 / группа); Все соединения вводили в дозе 5 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксиде; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K₂EDTA, и перерабатывали на плазму в 10–11 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 8-кратного объема ацетонитрила, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Супернатанты переносили и разводили водой. Разделение выполняли на колонке Phenomenex Polar-RP с использованием подвижной фазы А из 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил : вода (1 : 99) и подвижной фазы В из 0,1% муравьиной кислоты в смеси

ацетонитрил : вода (95 : 5) со ступенчатым линейным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В. Для измерения концентраций референсного **соединения 0** и любого тестируемого соединения в плазме использовали метод ЖХМС/МС. Данные для референсного **соединения 0** после перорального введения соединения **0** и всех остальных тестируемых соединений представлены в табличной форме ниже (таблица 6).

Таблица 6. Фармакокинетика некоторых соединений у собак

Соединение	Пероральная доза (мг/кг)	Референсное соединение 0, <i>С_{max}</i> (нМ)	Референсное соединение 0, <i>AUC_{inf}</i> (нМ.ч)	Пероральная биодоступность референсного соединения, F%
0	5	8360	40 600	46
8	5	9540	60 000	90
10	5	6230	33 200	50
13	5	9230	44 500	67
14	5	6850	39 400	61

Пример А3. Анализ фармакокинетических свойств у обезьян

[0489] Референсное **соединение 0** и все остальные тестируемые соединения вводили перорально через зонд самцам яванских макаков ($n = 3$ / группа), используя следующие составы. Все соединения вводили в дозе 5 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксиде; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K_2EDTA , и перерабатывали на плазму в 10–11 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 8-кратного объема ацетонитрила, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Супернатанты переносили и разводили водой. Разделение выполняли на колонке Phenomenex Polar-RP с использованием подвижной фазы А из 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил : вода (1 : 99) и подвижной фазы В из 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил : вода (95 : 5) со ступенчатым линейным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В. Для измерения концентраций референсного **соединения 0** и тестируемых соединений в плазме использовали метод ЖХМС/МС. Данные для референсного

соединения 0 после перорального введения соединения 0 и всех остальных тестируемых соединений представлены в табличной форме ниже (таблица 7).

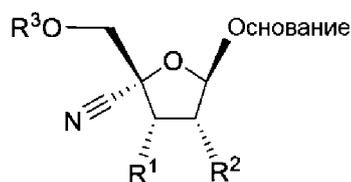
Таблица 7. Фармакокинетика некоторых соединений у обезьян

Соединение	Пероральная доза (мг/кг)	Референсное соединение 0, C_{max} (нМ)	Референсное соединение 0, AUC_{inf} (нМ.ч)	Пероральная биодоступность референсного соединения, F%
0	5	1270	7900	30
8	5	2500	10 100	52
10	5	6930	33 200	42
13	5	3470	11 000	56
14	5	1640	7970	42

[0490] В настоящем описании представлены ссылки на различные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что возможны разные варианты и модификации, остающиеся в пределах сущности и объема по настоящему описанию. Описание выполнено с пониманием того, что его следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой OH, OC(O)R⁴ или OC(O)OR⁴, и

R² представляет собой OH, OC(O)R⁵ или OC(O)OR⁵, или

R¹ и R² вместе образуют –OC(O)O– или –OCHR⁶O–, где

R⁶ представляет собой H, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆ алкокси или C₆–C₁₀ арил;

R³ представляет собой H или C(O)OR⁷, или

R¹ и R³ вместе образуют –OC(O)–;

каждый из R⁴, R⁵ и R⁷ независимо представляет собой C₁–C₈ алкил, C₂–C₈ алкенил, C₂–C₈ алкинил, C₃–C₈ карбоцикллил, C₆–C₁₀ арил, 4–6-членный гетероцикллил, содержащий 1, 2 или 3 O, или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

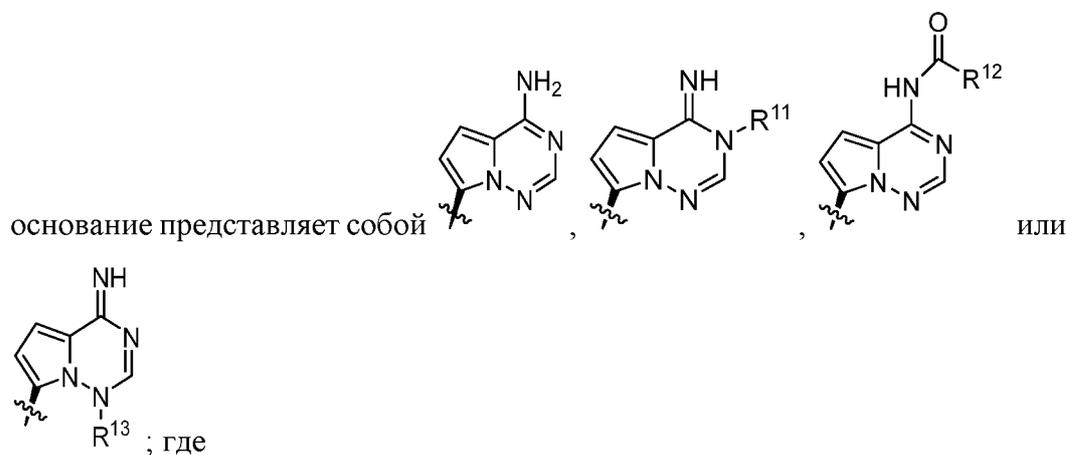
причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R⁴, R⁵ и R⁷ независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, N₃, OR⁸, C₁–C₈ алкила, NR⁹R¹⁰, C₃–C₈ карбоциклила и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C₁–C₆ алкила;

и

каждый R⁸ независимо представляет собой H, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆ галогеналкил и C₃–C₆ циклоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил;

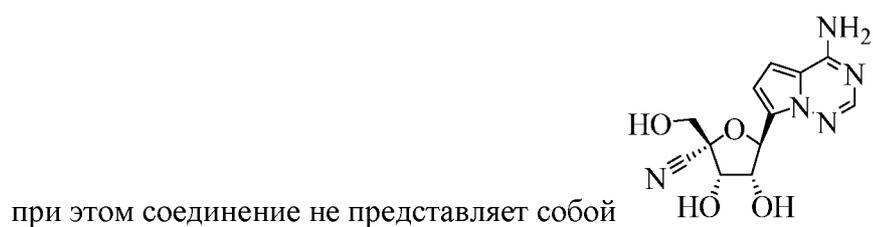
каждый R^{10} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил и C_3-C_6 циклоалкил; и



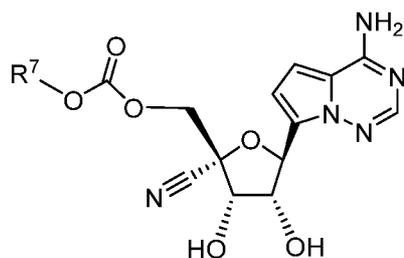
R^{11} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $OP(O)(OH)_2$ или $OC(O)R^{12}$;

R^{12} представляет собой C_1-C_8 алкил или C_1-C_8 алкокси; и

R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $OP(O)(OH)_2$ или $OC(O)R^{12}$;



2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу II.



Формула II.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 представляет собой OH, и

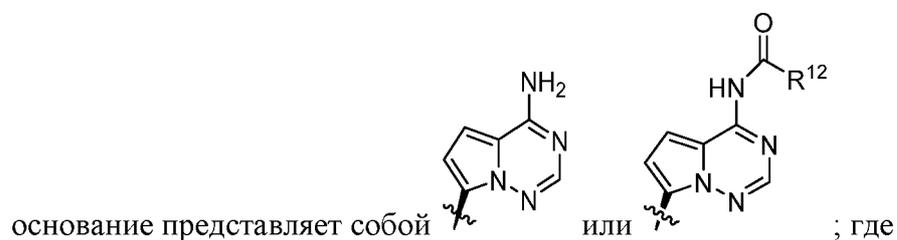
R^2 представляет собой OH, или

R^1 и R^2 вместе образуют $-OC(O)O-$;

R^3 представляет собой H или $C(O)OR^7$;

R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, 4–6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 O;

причем алкил, карбоциклил или гетероциклил для R^7 необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила и фенила; и



R^{12} представляет собой C_1-C_8 алкокси.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

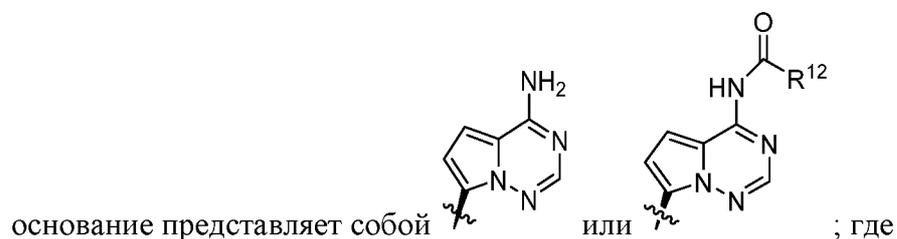
R^1 представляет собой OH, и

R^2 представляет собой OH, или

R^1 и R^2 вместе образуют $-OC(O)O-$;

R^3 представляет собой H или $C(O)OR^7$, и

R^7 представляет собой метил, этил, замещенный фенилом, пропил, бутил, пентил, циклопропил, замещенный метилом, циклопентил или тетрагидропиран; и



R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкокси.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой OH.
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой $OC(O)R^4$.
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой $OC(O)OR^4$.
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой OH.
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой $OC(O)R^5$.
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой $OC(O)OR^5$.
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 и R^2 вместе образуют $-OC(O)O-$.
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 и R^2 вместе образуют $-OCHR^6O-$.
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой H.

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой 4–6-членный гетероциклил, содержащий один O.
25. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S.
26. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^4 замещен тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила или фенила.
27. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^4 замещен двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила или фенила.
28. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^4 замещен одним заместителем, независимо выбранным из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила или фенила.
29. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, циано и N_3 .
30. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-OR^8$.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_8 алкила.
32. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-NR^9R^{10}$.
33. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_3-C_8 карбоцикллила.
34. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним или двумя фенилами.
35. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями.
36. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями.
37. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^4 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила.

38. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил.
39. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой C_1-C_3 алкил.
40. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой C_2-C_8 алкенил.
41. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой C_2-C_8 алкинил.
42. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой C_3-C_8 карбоциклл.
43. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил.
44. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой 4–6-членный гетероциклл, содержащий 1, 2 или 3 O.
45. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой 4–6-членный гетероциклл, содержащий один O.
46. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S.
47. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклл, арил, гетероциклл или гетероарил для R^5 замещен тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила и фенила.
48. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклл, арил, гетероциклл или гетероарил для R^5 замещен двумя заместителями, независимо

выбранными из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила и фенила.

49. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним заместителем, независимо выбранным из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила и фенила.
50. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, циано и N_3 .
51. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-OR^8$.
52. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_8 алкила.
53. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-NR^9R^{10}$.
54. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_3-C_8 карбоциклила.
55. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним или двумя фенилами.

56. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями.
57. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями.
58. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^5 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила.
59. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой H.
60. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил.
61. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой C_1-C_6 алкокси.
62. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил.
63. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой C_1-C_6 алкил.
64. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил.
65. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой C_2-C_8 алкенил.

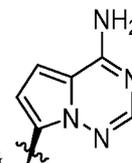
66. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой C_2-C_8 алкинил.
67. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой C_3-C_8 карбоцикллил.
68. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой C_6-C_{10} арил.
69. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой 4–6-членный гетероцикллил, содержащий 1, 2 или 3 O.
70. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой 4–6-членный гетероцикллил, содержащий один O.
71. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S.
72. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^7 замещен тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила или фенила.
73. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^7 замещен двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила или фенила.
74. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероцикллил или гетероарил для R^7 замещен одним заместителем, независимо выбранным из галогена, фтора, оксо, циано, N_3 , OR^8 , C_1-C_8 алкила, NR^9R^{10} , C_3-C_8 карбоциклила или фенила.

75. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, циано и N_3 .
76. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-OR^8$.
77. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_8 алкила.
78. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из $-NR^9R^{10}$.
79. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_3-C_8 карбоциклила.
80. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фенила.
81. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями.

82. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями.
83. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероциклил или гетероарил для R^7 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1 – C_6 алкила.
84. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^8 представляет собой H.
85. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^8 представляет собой C_1 – C_6 алкил.
86. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^8 представляет собой C_1 – C_6 галогеналкил.
87. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^8 представляет собой C_3 – C_6 циклоалкил.
88. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^9 представляет собой H.
89. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^9 представляет собой C_1 – C_6 алкил.
90. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^9 представляет собой C_1 – C_6 галогеналкил.

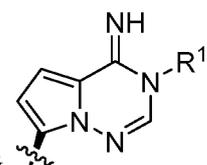
91. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^9 представляет собой C_3 – C_6 циклоалкил.
92. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^{10} представляет собой H.
93. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^{10} представляет собой C_1 – C_6 алкил.
94. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^{10} представляет собой C_1 – C_6 галогеналкил.
95. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один R^{10} представляет собой C_3 – C_6 циклоалкил.

96. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически



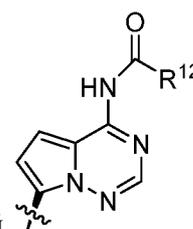
приемлемая соль, в котором основание представляет собой

97. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически



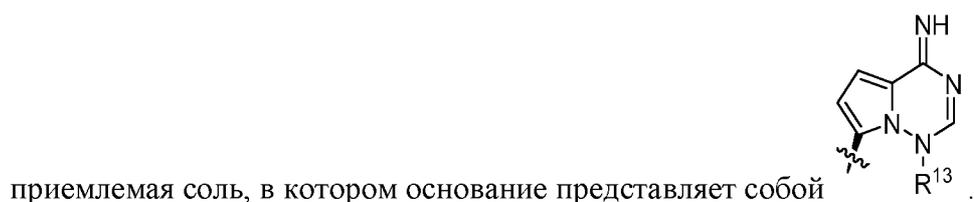
приемлемая соль, в котором основание представляет собой

98. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически



приемлемая соль, в котором основание представляет собой

99. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически



100. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически



101. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{11} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $OP(O)(OH)_2$.

102. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{11} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $OC(O)R^{12}$.

103. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{12} представляет собой C_1-C_8 алкил.

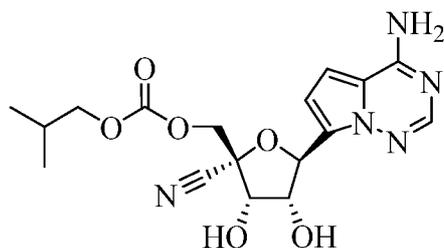
104. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

105. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $OP(O)(OH)_2$.

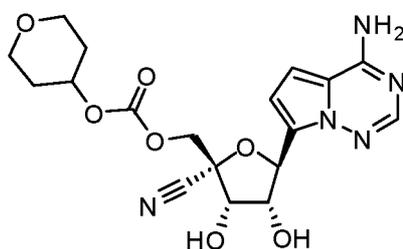
106. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $OC(O)R^{12}$.

107. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой соединение из таблицы 1.

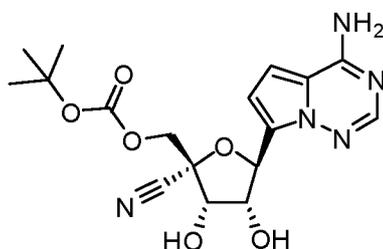
108. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой



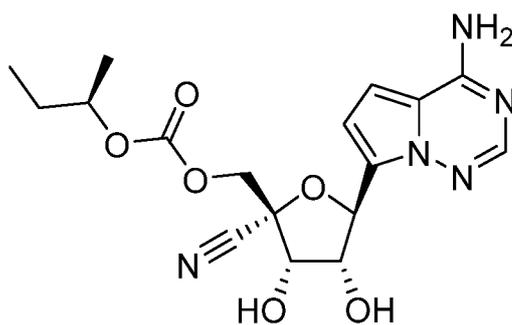
109. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой



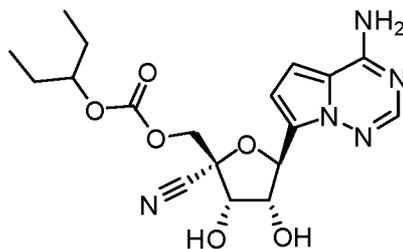
110. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой



111. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой



112. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой



113. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.
114. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для подкожного введения.
115. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для внутривенного введения.
116. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для перорального введения.
117. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для введения посредством ингаляции.
118. Способ лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.
119. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту путем перорального, внутривенного, подкожного или ингаляционного введения.
120. Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента или профилактического агента.

121. Способ лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.
122. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором фармацевтическую композицию вводят человеку путем перорального, внутривенного, подкожного или ингаляционного введения.
123. Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий введение человеку по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента или профилактического агента.
124. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения гриппа А.
125. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения гриппа В.
126. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит осельтамивира фосфат.
127. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения коронавируса.
128. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения COVID-19.
129. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вирусная инфекция представляет собой пневмовирусную инфекцию.
130. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пневмовирусная инфекция представляет собой респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию.
131. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пневмовирусная инфекция представляет собой метапневмовирусную инфекцию человека.
132. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вирусная инфекция представляет собой пикорнавирусную инфекцию.

133. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию человека.
134. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вирусная инфекция представляет собой флавивирусную инфекцию.
135. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге, инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки, инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила, клещевой энцефалит, японский энцефалит, вызванный вирусом Кунджин, энцефалит Сент-Луис, энцефалит, вызванный вирусом долины Муррея, омскую геморрагическую лихорадку, вирусную диарею крупного рогатого скота, инфекцию, вызванную вирусом Зика, или инфекцию ВГС.
136. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вирусная инфекция представляет собой филовирусную инфекцию.
137. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором филовирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола, или инфекцию, вызванную марбургским вирусом.
138. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вирусная инфекция представляет собой парамиксовирусную инфекцию.
139. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом парагриппа человека, вирусом Нипах, вирусом Хендра, вирусом кори или вирусом паротита.
140. Способ лечения субъекта, проявляющего симптомы инфекции, вызванной коронавирусом, гриппом и/или респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из предшествующих пунктов, терапевтически эффективного количества агента для лечения коронавируса, терапевтически эффективного количества агента для лечения гриппа или их комбинации.
141. Способ по предшествующему пункту, в котором симптомы коронавируса, гриппа и/или RSV включают высокую температуру, озноб, кашель, чихание, заложенность

носа, насморк, повышенную утомляемость, головную боль, боли в теле, боль в горле, рвоту, диарею, конъюнктивит, потерю вкуса, потерю обоняния, кожную сыпь, изменение цвета пальцев рук, изменение цвета пальцев ног, затрудненное дыхание, одышку, боль в груди, давление в груди, хрипы, учащенное дыхание, потерю речи, потерю двигательных функций или их комбинацию.

142. Способ лечения пациента, имеющего коронавирус и RSV, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из предшествующих пунктов и терапевтически эффективного количества агента для лечения коронавируса.
143. Способ лечения пациента, имеющего COVID-19 и RSV, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из предшествующих пунктов и терапевтически эффективного количества агента для лечения COVID-19.
144. Способ получения лекарственного препарата для лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, характеризующийся тем, что используют соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль.
145. Применение соединения по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.
146. Применение по любому из предшествующих пунктов, причем лекарственный препарат применяют с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.
147. Применение по любому из предшествующих пунктов, причем по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения гриппа А.
148. Применение по любому из предшествующих пунктов, причем по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения гриппа В.
149. Применение по любому из предшествующих пунктов, причем по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения коронавируса.

150. Применение по любому из предшествующих пунктов, причем по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения COVID-19.
151. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или профилактике вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.
152. Соединение по любому из предшествующих пунктов, предназначенное для применения с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.
153. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения гриппа А.
154. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения гриппа В.
155. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения коронавируса.
156. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент содержит агент для лечения COVID-19.