

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038141**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.13

(21) Номер заявки
201890494

(22) Дата подачи заявки
2016.09.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ARENAVIRIDAE И CORONAVIRIDAE

(31) 62/219,302; 62/239,696

(32) 2015.09.16; 2015.10.09

(33) US

(43) 2018.10.31

(86) PCT/US2016/052092

(87) WO 2017/049060 2017.03.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Кларк Майкл О'Нил Ханрахан, Фэн
Джой Ян, Джордан Роберт, Макман
Ричард Л., Рэй Эдриан С., Сигель
Дастин (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) AESOP CHO ET AL.: "Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 22, no. 8, 8 March 2012 (2012-03-08), pages 2705-2707, XP055238769, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/j.bmcl.2012.02.105 Table 1, entry SARS-CoV; compounds 3a-3d, 8a-8d, 9a-9d

WO-A2-2010002877

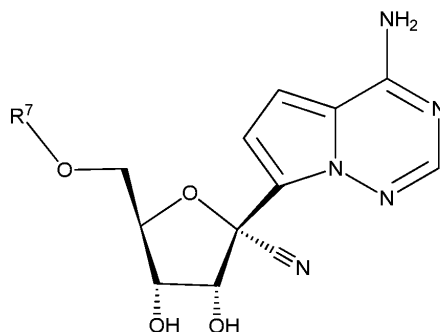
WO-A2-2014078778

WO-A1-2014116755

US-A1-2012071434

TRAVIS K. WARREN ET AL.: "Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys", NATURE, vol. 531, no. 7594, 2 March 2016 (2016-03-02), pages 381-385, XP055314692, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature17180 The penultimate phrase in the abstract; Table 1, entry JUNV, LASV, MERS; figure 1; compounds GS-5734

(57) Предложены способы лечения инфекций вирусов Arenaviridae и Coronaviridae путем введения соединения формулы IV



или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложено применение указанного соединения для лечения инфекций, вызванных вирусами Arenaviridae и Coronaviridae.

B1**038141****038141****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая патентная заявка испрашивает приоритет в соответствии с §119(e) раздела 35 Свода законов США (U.S.C.) на основании предварительной заявки на патент США № 62/219,302, поданной 16 сентября 2015 г., и предварительной заявки на патент США № 62/239,696, поданной 9 октября 2015 г. Содержание указанных заявок полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к способам и соединениям для лечения вирусных инфекций *Arenaviridae*, в частности способам и нуклеозидам и их пролекарствам для лечения вируса Ласса и вируса Хунин. Настоящее изобретение в целом относится к способам и соединениям для лечения вирусных инфекций *Coronaviridae*, в частности способам и нуклеозидам и их пролекарствам для лечения вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS).

Уровень техники

Вирус Ласса представляет собой вирус с сегментированной РНК отрицательной полярности, принадлежащий к семейству *Arenaviridae*. Аренавирусы дополнительно подразделяют на группы вирусов Старого света и Нового света на основании серологической перекрестной реактивности, филогенетических связей и географического распространения (Wulff, 1978; Bowen, 1997). Группа вирусов Нового света включает вирусы, циркулирующие в Северной Америке (а именно вирусы Арройо (*Whitewater Arroyo virus*, WWAV), Тамиами (*Tamiami virus*, TAMV) и Bear Canyon (*Bear Canyon virus*, BCNV)) и Южной Америке (а именно вирусы Такарибе (*TACV*), Хунин (*JUNV*), Мачупо (*MACV*), Гуанарито (*GTOV*) и Сабиа (*Sabia virus*, SABV)). Группа вирусов Старого света включает аренавирусы, циркулирующие в Африке, Европе и Азии (а именно вирусы лимфоцитарного хориоменингита (*LCMV*) и Ласса (*LASV*)). Диапазон видов грызунов-резервуаров ограничивает географическое распространение аренавирусов, исключением является *LCMV*, который распространен по всему миру вследствие его ассоциации с *Mus domesticus* и *M. musculus*, которые мигрировали повсеместно (Salazar-Bravo, 2002). Хозяевами-резервуарами *LASV* являются грызуны рода *Mastomys*, являющиеся энзоотичными в Африке к югу от Сахары (Salazar-Bravo, 2002). Известно по меньшей мере семь аренавирусов, вызывающих тяжелую геморрагическую лихорадку у людей, среди которых *LASV*, *JUNV*, *MACV*, *GTOV* и *SABV*, которые являются эндемичными в Западной Африке, Аргентине, Боливии, Венесуэле и Бразилии, соответственно, и недавно обнаруженные вирусы Луйо (*Lujo virus*, LUJV) и Чапаре (*Chapare virus*, CHAPV), которые появились в Замбии и Боливии, соответственно (Breise, 2009; Delgado, 2008).

Вирус Ласса (*LASV*) является эндемичным для Западной Африки, где, по оценкам, им ежегодно заражается 300000-500000 человек (McCormick, 1987). Передача происходит путем контакта с инфицированными грызунами (*Mastomys natalensis*) или загрязненными вирусом экскрементами грызунов, а также была зафиксирована передача от человека к человеку, в частности в условиях стационара (McCormick, 1987). Заболевание, вызываемое *LASV*, варьируется от субклинической инфекции до легкой и тяжелой геморрагической лихорадки, связанной с полиорганной недостаточностью. Показатели смертности, связанной с инфекцией *LASV*, различны и составляют от примерно 2 до 15% для случаев госпитализации и могут превышать 50% при определенных вариантах вспышек заболевания (McCormick, 1987; Fisher-Hoch, 1995). Несмотря на высокую частоту возникновения и связанную с этим заболеваемость и смертность, в настоящее время не существует одобренной терапии для лечения инфекции *LASV* у людей. Современным стандартом лечения является поддерживающая терапия и раннее введение рибавирина.

LASV изначально инфицирует моноциты, макрофаги и дендритные клетки и распространяется системно, вызывая первичную вирусемию, которая приводит к инфицированию внутренних органов. Репликация вируса вызывает повышение уровней воспалительных цитокинов и развитие коагулопатий, что приводит к пропотеванию жидкости через стенки сосудов, гиповолемическому шоку и полиорганной недостаточности (Hensley, 2011).

Репликацию аренавирусов катализирует белок L-полимераза, который использует матрицы вирусной РНК, которые состоят из геномной РНК, заключенной в капсид из вирусного нуклеокапсидного белка NP, и содержат вирусный рибонуклеопротеин (RNP) (Buchmeier, 2007). Репликация начинается при входе вируса в клетку хозяина, где L-полимераза, связанная с вирусным RNP, инициирует транскрипцию с расположенного на 3'-конце каждого из сегментов L и S геномной РНК промотора генома. Первичная транскрипция вызывает синтез мРНК NP и L-полимеразы, кодируемых в антигеномной ориентации в сегментах S и L, соответственно. Транскрипция заканчивается на дистальной стороне структуры стебель-петля (*stem-loop*, SL) внутри интергеномной области (IGR). Аренавирусы используют стратегию "захвата" экзона для получения экзон-структур клеточных мРНК для облегчения трансляции. "Захват" экзона опосредован эндонуклеазной активностью L-полимеразы, в качестве кофактора которой служит экзосвязывающая активность NP, для получения экзипированных неполиаденилированных мРНК. Впоследствии L-полимераза выступает в роли репликазы и перемещается через IGR для получения полноразмерной комплементарной антигеномной РНК (аgРНК). Эта аgРНК служит в качестве матрицы для синтеза мРНК GPC и Z, кодируемых в геномной ориентации в сегментах S и L, соответственно, и для синтеза полноразмерной геномной РНК (гРНК) (Buchmeier, 2007; Franze-Fernandez, 1987; Meyer, 1993; Qi, 2010;

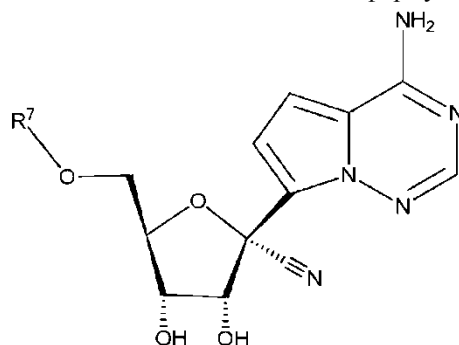
Lelke, 2010; Morin, 2010).

Коронавирусы человека, впервые выявленные в середине 1960-х годов, являются распространенными вирусами, которые заражают большинство людей в определенный момент их жизни, обычно вызывая заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта от легкой до умеренной степени тяжести. Новый коронавирус, называемый "коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома" (MERS-CoV или MERS), впервые был описан в Саудовской Аравии в 2012 году и распространился на несколько других стран. SARS-CoV, коронавирус, ответственный за тяжелый острый респираторный синдром (SARS), впервые был обнаружен в Китае в 2002 году и привел к вспышке заболевания по всему миру в 2002 и 2003 годах.

Краткое описание изобретения

Предложены способы лечения инфекций, вызванных семейством вирусов Arenaviridae.

Предложен способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы IV



Формула IV

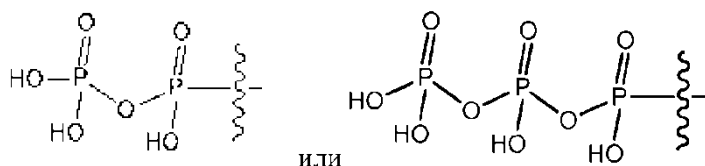
или его фармацевтически приемлемой соли,

где

R⁷ выбран из группы, состоящей из

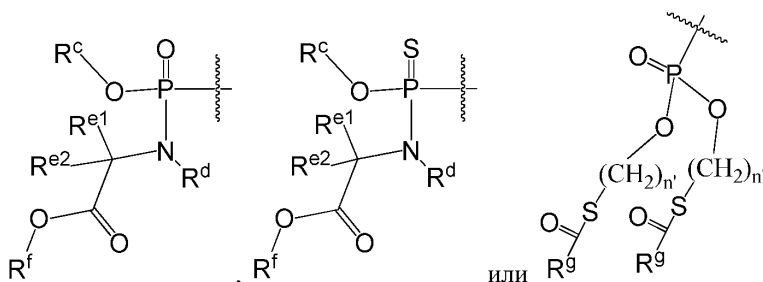
a) H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) или -SO₂NR¹¹R¹², где каждый R¹¹ или R¹² независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклил(C₁-C₈)алкил, (C₆-C₂₀)арил, гетероарил, -C(=O)(C₁-C₈)алкил, -S(O)_n(C₁-C₈)алкил или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил; или R¹¹ и R¹² совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца заменен на -O-, -S- или -NH-;

b)

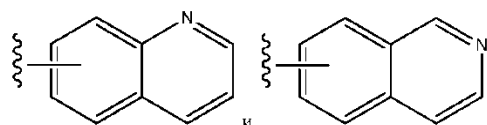


или

c)



где



R^c выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила,

R^d представляет собой H или CH₃;

R^{e1} и R^{e2} каждый независимо представляют собой H, (C₁-C₆)алкил или бензил;

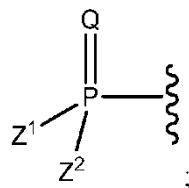
R^f выбран из H, (C₁-C₈)алкила, бензила, (C₃-C₆)циклоалкила и -CH₂-(C₃-C₆)циклоалкила;

R^g выбран из (C₁-C₈)алкила, -O-(C₁-C₈)алкила, бензила, -O-бензила, -CH₂-(C₃-C₆)циклоалкила,

-O-CH₂-(C₃-C₆)циклоалкила и CF₃; и

n' выбран из 1, 2, 3 и 4; и

d) группы формулы



где

Q представляет собой O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) или N-NR₂;

каждый R независимо представляет собой H, (C₁-C₈) алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₆-C₂₀)арил, (C₂-C₂₀)гетероцикл или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил;

Z¹ и Z² совместно представляют собой -Q¹(C(R^y)₂)₃Q¹-;

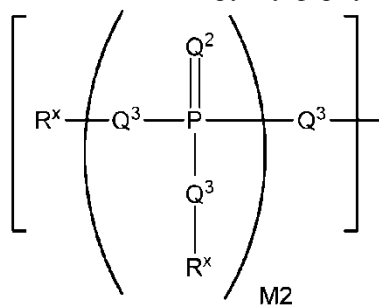
где каждый Q¹ независимо представляет собой O, S или NR; и

каждый R^y независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Q²)R, -C(=Q²)OR, -C(=Q²)N(R)₂, -N(R)₂, ⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Q¹)R, -OC(=Q²)OR, OC(=Q²)(N(R)₂), -SC(=Q²)R, -SC(=Q²)OR, -SC(=Q²)(N(R)₂), -N(R)C(=Q²)R, -N(R)C(=Q²)OR, -N(R)C(=Q²)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR или Z³; или

два R^y при одном атоме углерода совместно образуют карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода;

каждый Q² независимо представляет собой O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) или N-NR₂; или

Z¹ и Z² каждый независимо представляют собой группу формулы Ia



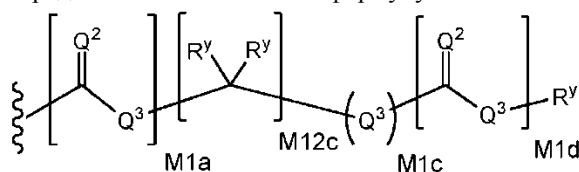
Формула Ia

где

каждый Q³ независимо представляет собой связь, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;

M2 равен 0, 1 или 2;

каждый R^x независимо представляет собой R^y или формулу



где

каждый M1a, M1c и M1d независимо равен 0 или 1;

M12c равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

Z³ представляет собой Z⁴ или Z⁵;

Z⁴ представляет собой R, -C(Q²)R^y, -C(Q²)Z⁵ или -SO₂Z⁵; и

Z⁵ представляет собой (C₃-C₇)карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл;

каждый n независимо равен 0, 1 или 2; и

каждый гетероарил представляет собой пиридинил, пирролил, оксазолил, индолил, изоиндолил, пуринил, фуранил, тиенил, бензофуранил, бензотиофенил, карбазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, хинолил, изохинолил, пиридазил, пиримидил или пиразил; и

каждый гетероцикл или гетероцикл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

В другом варианте реализации способ включает лечение инфекции, вызванной вирусом Ласса у человека, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения

формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли.

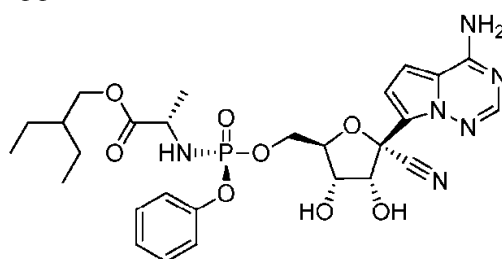
В другом варианте реализации способ включает лечение инфекции, вызванной вирусом Хунин у человека, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, путем введения соединения формулы IV, включающий ингибирование полимеразы Arenaviridae.

В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом Arenaviridae. В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, подходящего для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом Arenaviridae.

Предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения имеющего следующую структуру



или его фармацевтически приемлемой соли.

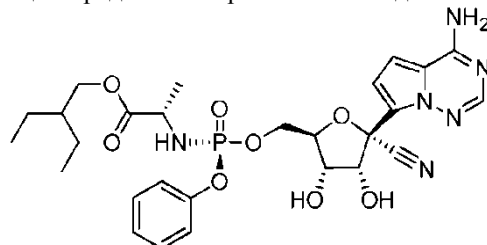
В другом варианте реализации способ включает лечение инфекции, вызванной вирусом Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации способ включает лечение инфекции, вызванной вирусом Coronaviridae, выбранным из вируса тяжелого острого респираторного синдрома, коронавируса ближневосточного респираторного синдрома, 229E, NL63, OC43 и HKU1 у человека, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включает введение терапевтически эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибирования полимеразы Coronaviridae, включающий введение эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

В другом варианте реализации предложено применение соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом Coronaviridae, у человека. В другом варианте реализации предложено применение указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, подходящего для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом Coronaviridae, у человека.

Описание чертежей

Фиг. 1. Изменения массы тела после инфицирования у получавших носитель и соединение 32 мышей.

Фиг. 2А и 2В. Вирусная нагрузка в ткани легкого на 2 и 5 дни после инфицирования у получавших носитель и соединение 32 мышей.

Фиг. 3А-Е. Плетизмография всего тела мышей, инфицированных SARS-CoV.

Фиг. 4А. Изменения массы тела после инфицирования у получавшей носитель и соединение 32

обезьяны.

Фиг. 4В. Изменения температуры тела после инфицирования у получавшей носитель и соединение 32 обезьяны.

Фиг. 4С. Изменения частоты дыхания после инфицирования у получавшей носитель и соединение 32 обезьяны.

Фиг. 5. Концентрации вирусной РНК в тканях в соответствии с группой лечения. Вирусную нагрузку измеряли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR).

Подробное описание изобретения

I. Определения

Если не указано иное, предполагается, что следующие термины и фразы в контексте настоящего описания имеют следующие значения.

Когда в настоящем описании используются товарные знаки, заявителями подразумевается, что такие указания независимо включают продукт, соответствующий товарному знаку, и активный фармацевтический ингредиент (ингредиенты) продукта, соответствующего товарному знаку.

В контексте настоящего описания "соединение согласно настоящему изобретению" или "соединение формулы I" означает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Аналогичным образом в отношении выделяемых промежуточных соединений, фраза "соединение формулы (номер)" означает соединение указанной формулы и его фармацевтически приемлемые соли.

"Алкил" представляет собой углеводород, содержащий "нормальные", вторичные, третичные или кольцевые атомы углерода. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (то есть получится C_1 - C_{20} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (то есть получится C_1 - C_8 алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (то есть получится C_1 - C_6 алкил). Примеры подходящих алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил ($\underline{n}$ -Pr, н-пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил ($\underline{i}$ -Pr, изопропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил ($\underline{n}$ -Bu, н-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил ($\underline{i}$ -Bu, изобутил, $-CH_2CH(CH_3)CH_3$), 2-бутил ($\underline{s}$ -Bu, втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил ($\underline{t}$ -Bu, трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) и октил ($-(CH_2)_7CH_3$).

"Алкокси" означает группу, имеющую формулу -О-алкил, в которой алкильная группа, определенная выше, присоединена к исходной молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может содержать от 1 до 20 атомов углерода (то есть получается C_1 - C_{20} алкокси), от 1 до 12 атомов углерода (то есть получается C_1 - C_{12} алкокси) или от 1 до 6 атомов углерода (то есть получается C_1 - C_6 алкокси). Примеры подходящих алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси ($-O-CH_3$ или $-OMe$), этокси ($-OCH_2CH_3$ или $-OEt$), *m*-бутоксид ($-O-C(CH_3)_3$ или $-OtBu$) и тому подобное.

"Галогеналкил" представляет собой алкильную группу, определенную выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменен атомом галогена. Алкильная часть галогеналкильной группы может содержать от 1 до 20 атомов углерода (то есть получается C_1 - C_{20} галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (то есть получается C_1 - C_{12} галогеналкил) или от 1 до 6 атомов углерода (то есть получается C_1 - C_6 алкил). Примеры подходящих галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ и тому подобное.

"Алкенил" представляет собой углеводород, содержащий "нормальные", вторичные, третичные или кольцевые атомы углерода по меньшей мере с одним центром ненасыщенности, то есть двойной связью углерод-углерод, sp^2 . Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода (то есть представлять собой C_2 - C_{20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (то есть представлять собой C_2 - C_8 алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (то есть представлять собой C_2 - C_6 алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этилен или винил ($-CH=CH_2$), аллил ($-CH_2CH=CH_2$), циклопентенил ($-C_5H_7$), и 5-гексенил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Алкинил" представляет собой углеводород, содержащий "нормальные", вторичные, третичные или кольцевые атомы углерода по меньшей мере с одним центром ненасыщенности, то есть тройной связью углерод-углерод, sp . Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода (то есть представлять собой C_2 - C_{20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (то есть представлять собой C_2 - C_8 алкинил), или от 2 до 6 атомов углерода (то есть представлять собой C_2 - C_6 алкинил). Примеры подходящих алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленовую группу ($-C\equiv CH$), пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$) и тому подобное.

"Алкилен" относится к насыщенному, имеющему разветвленную или неразветвленную цепь или

циклическому углеводородному радикалу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных посредством удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух различных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваются ими, метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,1-этил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-этил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-пропил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и тому подобное.

"Алкенилен" относится к ненасыщенному, имеющему разветвленную или неразветвленную цепь или циклическому углеводородному радикалу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных посредством удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух различных атомов углерода исходного алкена. Например, алкениленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкениленовые радикалы включают, но не ограничиваются ими, 1,2-этилен ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Алкинилен" относится к ненасыщенному, имеющему разветвленную или неразветвленную цепь или циклическому углеводородному радикалу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных посредством удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух различных атомов углерода исходного алкина. Например, алкиниленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиниленовые радикалы включают, но не ограничиваются ими, ацетилен ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) и 4-пентинил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}-$).

"Амино" в общем случае относится к азотсодержащему радикалу, который можно считать производным аммиака, имеющим формулу $-\text{N}(\text{X})_2$, где каждый "X" независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный карбоцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл и т.д. Гибридизация азота примерно соответствует sp^3 . Неограничивающие виды "амино" включают $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{карбоцикл})_2$, $-\text{NH}(\text{карбоцикл})$, $-\text{N}(\text{гетероцикл})_2$, $-\text{NH}(\text{гетероцикл})$, $-\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{N}(\text{алкил})(\text{арил})$, $-\text{N}(\text{алкил})(\text{гетероцикл})$, $-\text{N}(\text{карбоцикл})(\text{гетероцикл})$, $-\text{N}(\text{арил})(\text{гетероарил})$, $-\text{N}(\text{алкил})(\text{гетероарил})$ и т.д. Термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой. Неограничивающие примеры аминогрупп включают $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{фенил})_2$, $-\text{NH}(\text{бензил})$, $-\text{N}(\text{бензил})_2$ и т.д. "Замещенный алкиламино" в общем случае относится к алкиламиногруппам, определенным выше, в которых по меньшей мере один замещенный алкил, определенный в настоящем описании, присоединен к атому азота аминогруппы. Неограничивающие примеры "замещенного алкиламино" включают $-\text{NH}(\text{алкилен}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{алкилен}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкилен}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{алкилен}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{алкил})_2$ и т.д.

"Арил" означает ароматический углеводородный радикал, полученный посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может содержать от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, радикалы, полученные из бензола (например, фенил), замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и тому подобное.

"Арилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, заменен на арильный радикал. Типичные арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобное. Арилалкильная группа может содержать от 7 до 20 атомов углерода, например, алкильный фрагмент содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 6 до 14 атомов углерода.

"Арилалкенил" относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, но также и sp^2 -атомом углерода, заменен на арильный радикал. Арильная часть арилалкенила может включать, например, любую из арильных групп, предложенных в настоящем описании, и алкенильная часть арилалкенила может включать, например, любую из алкенильных групп, предложенных в настоящем описании. Арилалкенильная группа может содержать от 8 до 20 атомов углерода, например, алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 6 до 14 атомов углерода.

"Арилалкинил" относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, но также и sp -атомом углерода, заменен на арильный радикал. Арильная часть арилалкинила может включать, например, любую из арильных групп, предложенных в настоящем описании, и алкинильная часть арилалкинила может включать, например, любую из алкинильных групп, предложенных в настоящем описании. Арилалкинильная группа может содержать от 8 до 20 атомов углерода, например, алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 6 до 14 атомов углерода.

Термин "замещенный" в отношении алкила, алкилена, арила, арилалкила, алкокси, гетероцикла, гетероарила, карбоцикла и т.д., например, "замещенный алкил", "замещенный алкенил", "замещенный арил", "замещенный арилалкил", "замещенный гетероцикл" и "замещенный карбоцикл", означает

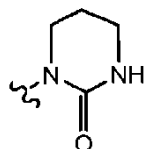
алкил, алкилен, арил, ариалкил, гетероцикл, карбоцикл, соответственно, в котором один или более атомов водорода каждый независимо заменены заместителями, отличными от водорода. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, $-X$, $-R^b$, $-O^*$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^*$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^*$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, где каждый X независимо представляет собой а-галоген: F, Cl, Br, или I; и каждый R^b независимо представляет собой H, алкил, арил, ариалкил, гетероцикл, или защитную группу, или пролекарственный фрагмент. Алкиленовая, алкениленовая и алкиниленовая группы также могут быть замещены аналогичным образом. Если не указано иное, когда термин "замещенный" используется в отношении групп, таких как ариалкил, которые содержат два или более фрагментов, которые могут быть замещены, заместители могут быть присоединены к арильному фрагменту, алкильному фрагменту или к обоим из них.

Термин "пролекарство" определен в фармацевтической области как биологически неактивное производное лекарства, которое при введении в организм человека превращается в биологически активное исходное лекарство в соответствии с определенным химическим или ферментативным путем.

Специалисту в данной области техники следует понимать, что заместители и другие фрагменты соединений формулы I-IV должны быть выбраны так, чтобы получилось соединение, которое является достаточно стабильным для обеспечения подходящего для фармацевтического применения соединения, которое может быть включено в состав приемлемо стабильной фармацевтической композиции. Соединения формулы I-IV, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

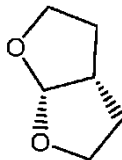
"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатомы, такие как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, который присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), то полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (например, $-OCH_3$ и т.д.), амин (например, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и т.д.) или тиоалкильную группу (например, $-SCH_3$). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), то полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкиловый простой эфир (например, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ и т.д.), алкиламин (например, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и т.д.) или алкиловый простой тиоэфир (например, $-CH_2-S-CH_3$). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен на гетероатом (например, O, N или S), то полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксильную группу (например, $-CH_2CH_2-OH$), аминоалкильную группу (например, $-CH_2NH_2$) или алкилтиольную группу (например, $-CH_2CH_2-SH$). Гетероалкильная группа может содержать, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. " C_1 - C_6 гетероалкильная группа" означает гетероалкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

"Гетероцикл" или "гетероцикл" в контексте настоящего описания включает в качестве примера, но не с целью ограничения, гетероциклы, описанные в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, с 1950 по настоящее время), в частности в томах 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В конкретном варианте реализации настоящего изобретения "гетероцикл" включает "карбоцикл", определенный в настоящем описании, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода заменены на гетероатомы (например, O, N или S). Термин "гетероцикл" или "гетероцикл" включает насыщенные кольца, частично ненасыщенные кольца и ароматические кольца (то есть гетероароматические кольца). Замещенные гетероциклы включают, например, гетероциклические кольца, замещенные любым из заместителей, предложенных в настоящем описании, включая карбонильные группы. Неограничивающий пример карбонилзамещенного гетероцикла представляет собой



Примеры гетероциклов включают в качестве примера, но не с целью ограничения, пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидротиофенил, окисленный серой тетрагидротиофенил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталинил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азосинил, триазинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 2H,6H-1,5,2-дитазиинил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроме-

нил, ксантенил, феноксатинил, 2Н-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-индазоли, пуринил, 4Н-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4аН-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, изатиноил и бис-тетрагидрофуранил:



В качестве примера, но не с целью ограничения, углеродсвязанные гетероциклы присоединены по положению 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, по положению 3, 4, 5 или 6 пиридазина, по положению 2, 4, 5 или 6 пиримидина, по положению 2, 3, 5 или 6 пиразина, по положению 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиюфурана, тиюфена, пиррола или тетрагидропиррола, по положению 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, по положению 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, по положению 2 или 3 азиридина, по положению 2, 3, или 4 азетидина, по положению 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или по положению 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. Еще чаще углеродсвязанные гетероциклы включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

В качестве примера, но не с целью ограничения, азотсвязанные гетероциклы присоединены по положению 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, по положению 2 изоиндола или изоиндолина, по положению 4 морфолина и по положению 9 карбазола или β-карболина. Еще чаще азотсвязанные гетероциклы включают 1-азиридил, 1-азетедил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

"Гетероциклилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, заменен на гетероциклильный радикал (то есть фрагменту гетероциклил-алкилен-). Типичные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, гетероциклил- CH_2 -, 2-(гетероциклил)этан-1-ил и тому подобное, причем указанная "гетероциклильная" часть включает любую из гетероциклильных групп, описанных выше, включая группы, описанные в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Специалисту в данной области техники также следует понимать, что гетероциклильная группа может быть присоединена к алкильной части гетероциклилалкила с помощью связи углерод-углерод или связи углерод-гетероатом при условии, что полученная группа является химически стабильной. Гетероциклилалкильная группа содержит от 3 до 20 атомов углерода, например алкильная часть арилалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода, и гетероциклильный фрагмент содержит от 2 до 14 атомов углерода. Примеры гетероциклилалкилов включают в качестве примера, но не с целью ограничения, 5-членные серо-, кислород- и/или азотсодержащие гетероциклы, такие как тиазолилметил, 2-тиазолилэтан-1-ил, имидазолилметил, оксазолилметил, тиадиазолилметил и т.д., 6-членные серо-, кислород- и/или азотсодержащие гетероциклы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил, пиразинилметил и т.д.

"Гетероциклилалкенил" относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, но также и sp^2 -атомом углерода, заменен на гетероциклильный радикал (то есть фрагменту гетероциклил-алкенилен-). Гетероциклильная часть гетероциклилалкенильной группы включает любую из гетероциклильных групп, описанных в настоящем изобретении, включая группы, описанные в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, и алкенильная часть гетероциклилалкенильной группы включает любую из алкенильных групп, предложенных в настоящем изобретении. Специалисту в данной области техники также следует понимать, что гетероциклильная группа может быть присоединена к алкенильной части гетероциклилалкенила с помощью связи углерод-углерод или связи углерод-гетероатом при условии, что полученная группа является химически стабильной. Гетероциклилалкенильная группа содержит от 4 до 20 атомов углерода, например алкенильная часть гетероциклилалкенильной группы содержит от 2 до 6 атомов углерода, и гетероциклильный фрагмент содержит от 2 до 14 атомов углерода.

"Гетероциклилалкинил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, но также и sp -атомом углерода, заменен на гетероциклильный радикал (то есть фрагменту гетероциклил-алкинилен-). Гетероциклильная часть гетероциклилалкинильной группы включает любую из гетероциклильных

групп, описанных в настоящем изобретении, включая группы, описанные в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, и алкинильная часть гетероциклизалкинильной группы включает любую из алкинильных групп, предложенных в настоящем изобретении. Специалисту в данной области техники также следует понимать, что гетероциклизальная группа может быть присоединена к алкинильной части гетероциклизалкинила с помощью связи углерод-углерод или связи углерод-гетероатом при условии, что полученная группа является химически стабильной. Гетероциклизалкинильная группа содержит от 4 до 20 атомов углерода, например алкинильная часть гетероциклизалкинильной группы содержит от 2 до 6 атомов углерода и гетероциклизальный фрагмент содержит от 2 до 14 атомов углерода.

"Гетероарил" относится к ароматическому гетероциклилу, содержащему по меньшей мере один гетероатом в кольце. Неограничивающие примеры подходящих гетероатомов, которые могут быть включены в ароматическое кольцо, включают кислород, серу и азот. Неограничивающие примеры гетероарильных колец включают все ароматические кольца, перечисленные в определении "гетероциклила", включая пиридинил, пирролил, оксазолил, индолил, изоиндолил, пуринил, фуранил, тиенил, бензофуранил, бензотиофенил, карбазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, хинолил, изохинолил, пиридазил, пиримидил, пиазил и т.д.

"Карбоцикл" или "карбоциклил" относится к насыщенному (то есть циклоалкильному), частично ненасыщенному (например, циклоалкенильному, циклоалкадиенильному и т.д.) или ароматическому кольцу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода в виде моноцикла, от 7 до 12 атомов углерода в виде бицикла и не более примерно 20 атомов углерода в виде полицикла. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 7 кольцевых атомов, еще чаще 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенных в виде бициclosистемы [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6], или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных в виде бициclosистемы [5,6] или [6,6], или включают спироконденсированные кольца. Неограничивающие примеры моноциклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил и фенил. Неограничивающие примеры бициклических карбоциклов включают нафтил, тетрагидронафталин и декалин.

"Карбоциклизалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, заменен на карбоциклизальный радикал, описанный в настоящем изобретении. Типичные, но неограничивающие примеры карбоциклизалкильных групп включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилметил, цикlopентилметил и циклогексилметил.

"Арилгетероалкил" относится к гетероалкилу, определенному в настоящем описании, в котором атом водорода (который может быть присоединен или к атому углерода, или к гетероатому) заменен на арильную группу, определенную в настоящем описании. Арильные группы могут быть связаны с атомом углерода гетероалкильной группы или с гетероатомом гетероалкильной группы при условии, что полученная арилгетероалкильная группа обеспечивает химически стабильный фрагмент. Например, арилгетероалкильная группа может иметь общие формулы -алкилен-О-арил, -алкилен-О-алкилен-арил, -алкилен-NH-арил, -алкилен-NH-алкилен-арил, -алкилен-S-арил, -алкилен-S-алкилен-арил и т.д. Помимо этого, любой из алкиленовых фрагментов в вышеуказанных общих формулах может быть дополнительно замещен любым из заместителей, определенных или приведенных в качестве примеров в настоящем описании.

"Гетероарилалкил" относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, в которой атом водорода заменен на гетероарильную группу, определенную в настоящем описании. Неограничивающие примеры гетероарилалкила включают -CH₂-пиридинил, -CH₂-пирролил, -CH₂-оксазолил, -CH₂-индолил, -CH₂-изоиндолил, -CH₂-пуринил, -CH₂-фуранил, -CH₂-тиенил, -CH₂-бензофуранил, -CH₂-бензотиофенил, -CH₂-карбазолил, -CH₂-имидазолил, -CH₂-тиазолил, -CH₂-изоксазолил, -CH₂-пиразолил, -CH₂-изотиазолил, -CH₂-хинолил, -CH₂-изохинолил, -CH₂-пиридазил, -CH₂-пиримидил, -CH₂-пиазил, -CH(CH₃)-пиридинил, -CH(CH₃)-пирролил, -CH(CH₃)-оксазолил, -CH(CH₃)-индолил, -CH(CH₃)-изоиндолил, -CH(CH₃)-пуринил, -CH(CH₃)-фуранил, -CH(CH₃)-тиенил, -CH(CH₃)-бензофуранил, -CH(CH₃)-бензотиофенил, -CH(CH₃)-карбазолил, -CH(CH₃)-имидазолил, -CH(CH₃)-тиазолил, -CH(CH₃)-изоксазолил, -CH(CH₃)-пиразолил, -CH(CH₃)-изотиазолил, -CH(CH₃)-хинолил, -CH(CH₃)-изохинолил, -CH(CH₃)-пиридазил, -CH(CH₃)-пиримидил, -CH(CH₃)-пиазил и т.д.

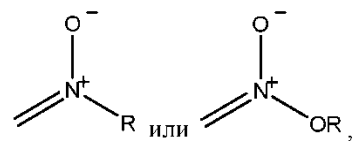
Термин "необязательно замещенный" в отношении конкретного фрагмента соединения формулы I-IV (например, необязательно замещенная арильная группа) относится к фрагменту, где все заместители представляют собой водород, или где один или более атомов водорода указанного фрагмента могут быть заменены на заместители, такие как заместители, перечисленные в определении термина "замещенный".

Термин "необязательно замещенный" в отношении конкретного фрагмента соединения формулы I-IV (например, атомы углерода указанного (C₁-C₈)алкила необязательно могут быть заменены на -O-, -S- или -NR^a-) означает, что одна или более метиленовых групп (C₁-C₈)алкила могут быть заменены на 0, 1, 2 или более определенных групп (например, -O-, -S- или -NR^a-).

Термин "неконцевой атом (неконцевые атомы) углерода" в отношении алкильного, алкенильного, алкинильного, алкиленового, алкениленового или алкиниленового фрагмента относится к атомам углерода в указанном фрагменте, которые расположены между первым атомом углерода указанного фраг-

мента и последним атомом углерода в указанном фрагменте. Таким образом, в качестве примера, но не с целью ограничения, в алкильном фрагменте $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$ или алкиленовом фрагменте $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ атомы C^* можно считать неконцевыми атомами углерода.

Некоторые варианты Q и Q¹ представляют собой оксиды азота, такие как $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$ или $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$. Указанные оксиды азота, как показано в настоящем описании, присоединенные к атому углерода, также



можно представить в виде групп с разделенными зарядами, таких как соответственно, и подразумевается, что они эквивалентны вышеуказанным представлениям для целей описания настоящего изобретения.

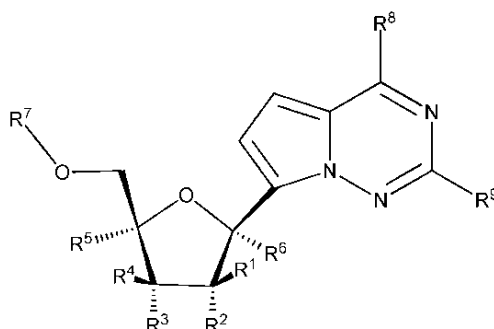
"Линкер" или "связующая часть" означает химический фрагмент, содержащий ковалентную связь или цепь атомов. Линкеры включают повторяющиеся звенья алкилокси (например, полиэтиленокси, ПЭГ, полиметиленокси) и алкиламино (например, полиэтиленамино, JeffamineTM) и сложные эфиры и амиды двухосновных кислот, включая сукцинат, сукцинамид, дигликолят, малонат и капроамид.

Такие термины как "присоединяемый через кислород", "присоединяемый через азот", "присоединяемый через углерод", "присоединяемый через серу" или "присоединяемый через фосфор" означают, что если связь между двумя фрагментами может быть образована с применением более одного вида атомов во фрагменте, то связь, образованная между фрагментами, осуществляется через указанный атом. Например, присоединяемая через азот аминокислота будет связана через атом азота указанной аминокислоты, а не через атом кислорода или атом углерода указанной аминокислоты.

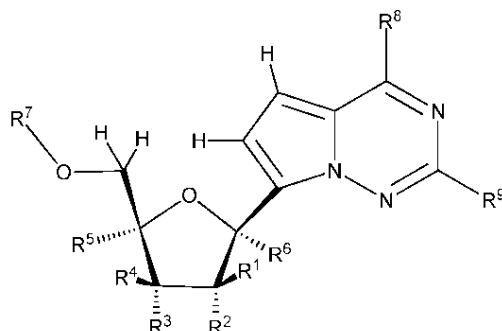
В некоторых вариантах реализации соединений формулы I-IV один или более Z¹ или Z² независимо представляют собой радикал присоединяемого через азот сложного эфира существующей в природе аминокислоты. Примеры существующих в природе аминокислот включают изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аланин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, пролин, селеноцистеин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, орнитин и таурин. Сложные эфиры указанных аминокислот включают любой из тех, которые описаны для заместителя R, в частности тех, в которых R представляет собой необязательно замещенный (C₁-C₈)алкил.

Термин "пуриновое" или "пиримидиновое" основание включает, но не ограничивается ими, аденин, N⁶-алкилпурины, N⁶-ацилпурины (где ацил представляет собой C(O)(алкил, арил, алкиларил или арилалкил)), N⁶-бензилпурин, N⁶-галогенпурин, N⁶-винилпурин, N⁶-ацетиленовый пурин, N⁶-ацилпурин, N⁶-гидроксиалкилпурин, N⁶-аллиламинопурин, N⁶-тиоаллилпурин, N²-алкилпурины, N²-алкил-6-тиопурины, тимин, цитозин, 5-фторцитозин, 5-метилцитозин, 6-азапиримидин, включая 6-азацитозин, 2-и/или 4-меркаптопиримидин, урацил, 5-галогенурацил, включая 5-фторурацил, C⁵-алкилпиримидины, C⁵-бензилпиримидины, C⁵-галогенпиримидины, C⁵-винилпиримидин, C⁵-ацетиленовый пиримидин, C⁵-ацилпиримидин, C⁵-гидроксиалкилпурин, C⁵-амидопиримидин, C⁵-цианопиримидин, C⁵-5-иодпиримидин, C⁶-иодпиримидин, C⁵-Br-винилпиримидин, C⁶-Br-винилпиримидин, C⁵-нитропиримидин, C⁵-аминопиримидин, N²-алкилпурины, N²-алкил-6-тиопурины, 5-азацитидинил, 5-азаурацил, триазолопиримидинил, имидазолопиримидинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил. Пуриновые основания включают, но не ограничиваются ими, гуанин, аденин, гипоксантин, 2,6-диаминопурин и 6-хлорпурин. Пуриновые и пиримидиновые основания формулы I-III присоединяются к сахару рибозе или его аналогу через атом азота основания. При необходимости или желании функциональные кислородсодержащие и азотсодержащие группы при основании могут быть защищены. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают триметилсилил, диметилгексилсилил, трет-бутилдиметилсилил и трет-бутилдифенилсилил, тритил, алкильные группы и ацильные группы, такие как ацетил и пропионил, метансульфонил и п-толуолсульфонил.

Если не указано иное, подразумевается, что атомы углерода соединений формулы I-IV имеют валентность, составляющую четыре. В некоторых представлениях химической структуры, где атомы углерода не имеют достаточного числа присоединенных заместителей для достижения валентности, составляющей четыре, следует считать, что остальные заместители при атоме углерода, необходимые для обеспечения валентности, составляющей четыре, представляют собой водород. Например,



означает то же, что и



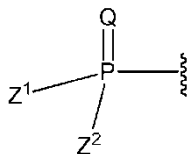
"Защитная группа" относится к фрагменту соединения, который маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химическая структура защитной группы варьируется в широких пределах. Одна из функций защитной группы заключается в том, чтобы служить промежуточным соединением в синтезе исходного лекарственного вещества. Химические защитные группы и стратегии введения/снятия защитных групп хорошо известны в данной области техники. См. *Protective Groups in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Защитные группы часто применяют, чтобы замаскировать реакционную способность некоторых функциональных групп, способствовать эффективности желаемых химических реакций, например, создавая и разрушая химические связи упорядоченным и заранее спланированным образом. Защита функциональных групп соединения изменяет и другие физические свойства помимо реакционной способности защищенной функциональной группы, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые можно измерить с помощью широко распространенных аналитических инструментов. Химически защищенные промежуточные соединения сами по себе могут быть биологически активными или инертными. Термин "гидроксизащитные группы" относится к защитным группам, подходящим для защиты гидроксильных групп (-ОН).

Защищенные соединения также могут проявлять измененные и в некоторых случаях оптимизированные свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как прохождение через клеточные мембраны и устойчивость к ферментативному расщеплению или секвестрации. В этом качестве защищенные соединения с желаемым терапевтическим эффектом можно рассматривать как пролекарства. Другая функция защитной группы заключается в превращении исходного лекарственного средства в пролекарство, в результате чего указанное исходное лекарственное средство высвобождается при превращении пролекарства *in vivo*. Поскольку активные пролекарства могут всасываться более эффективно, чем исходное лекарственное средство, пролекарства могут обладать более сильным действием *in vivo*, чем исходное лекарственное средство. Защитные группы удаляют или *in vitro* в случае химических промежуточных соединений, или *in vivo* в случае пролекарств. В случае химических промежуточных соединений не столь важно, чтобы продукты, полученные после снятия защитных групп, например спирты, были физиологически приемлемыми, хотя в целом более желательно, чтобы указанные продукты были фармакологически безвредными.

Термин "хиральный" относится к молекулам, которые не совпадают с зеркальным отражением при наложении, в то время как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые можно наложить на их зеркальное отражение.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковое химическое строение, но отличаются друг от друга по расположению атомов или групп в пространстве.

"Диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, и при этом молекулы-диастереомеры не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например температурами плавления, температурами кипения, спектральными свойствами, реакционной способностью и биологическими свойствами. Например, соединения формулы I-IV могут содержать хиральный атом фосфора, когда R⁷ представляет собой



и Z^1 и Z^2 различны. Когда по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 также содержит хиральный центр, например Z^1 или Z^2 представляет собой присоединяемый через азот хиральный сложный эфир существующей в природе α -аминокислоты, то соединение формулы I-IV будет существовать в виде диастереомеров, поскольку в молекуле существуют два центра хиральности. Все такие диастереомеры и способы их применения, описанные в настоящем изобретении, охватываются настоящим изобретением. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методик высокого разрешения, таких как электрофорез, кристаллизация и/или хроматография. Диастереомеры могут обладать различными физическими характеристиками, такими как, но не ограничиваясь ими, растворимость, химическая стабильность и кристалличность, а также могут обладать различными биологическими свойствами, такими как, но не ограничиваясь ими, устойчивость к воздействию ферментов, всасываемость и метаболическая стабильность.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые представляют собой зеркальные отражения друг друга, не совпадающие при наложении.

Модификатор "примерно", применяемый по отношению к количеству, включает указанную величину и имеет значение согласно контексту (например, включает долю ошибки, связанную с измерением конкретного количества).

Если не указано иное, термин "лечение" в контексте настоящего описания означает вызывание регресса, облегчение, подавление прогресса или предотвращение нарушения или патологического состояния, к которому применяется указанный термин, или одного или более симптомов такого нарушения или патологического состояния. Термин "проведение лечения" в контексте настоящего описания относится к процессу "лечения", который определен непосредственно перед указанным определением.

Термин "терапевтически эффективное количество" в контексте настоящего описания представляет собой количество соединения формулы I-IV, присутствующего в композиции, описанной в настоящем изобретении, которое требуется для обеспечения содержания лекарственного средства в выделениях и тканях дыхательных путей и легких или в качестве альтернативы в кровотоке субъекта, подлежащего лечению, необходимого для получения ожидаемой физиологической реакции или желаемого биологического эффекта в случае, когда такую композицию вводят выбранным способом. Точное количество будет зависеть от множества факторов, например конкретного соединения формулы I-IV, конкретной активности композиции, применяемого устройства для доставки, физических характеристик композиции, ее предполагаемого применения, а также соображений, связанных с пациентом, таких как состояние тяжести заболевания, контакт с пациентом и т.д., и может быть легко определено специалистом в данной области техники на основе информации, предоставленной в настоящем изобретении.

Термин "физиологический раствор" означает водный раствор, содержащий 0,9% (мас./об.) NaCl.

Термин "гипертонический солевой раствор" означает водный раствор, содержащий более 0,9% (мас./об.) NaCl. Например, 3% гипертонический солевой раствор будет содержать 3% (мас./об.) NaCl.

"Получение реакционной смеси" относится к процессу приведения в контакт по меньшей мере двух различных соединений таким образом, что они смешиваются и могут вступать в реакцию. Однако следует понимать, что получаемый продукт реакции можно получить непосредственно в результате реакции между добавленными реагентами или из промежуточного соединения, которое может быть получено в реакционной смеси из одного или более добавленных реагентов.

"Связывающий агент" относится к агенту, способному связывать два несовместимых соединения. Связывающие агенты могут быть каталитическими или стехиометрическими. Например, связывающие агенты могут представлять собой связывающий агент на основе лития или связывающий агент на основе магния, такой как реактив Гриньяра. Иллюстративные связывающие агенты включают, но не ограничиваются ими, $n\text{-BuLi}$, MgCl_2 , $i\text{PrMgCl}$, $t\text{BuMgCl}$, PhMgCl или их комбинации.

"Силан" относится к кремнийсодержащей группе, имеющей формулу SiR_4 , где каждая группа R может представлять собой алкил, алкенил, циклоалкил, фенил или другие кремнийсодержащие группы. Когда силан связан с другим соединением, он именуется как "силлил" и имеет формулу $-\text{SiR}_3$.

"Галогенсилан" относится к силану, содержащему по меньшей мере одну галогеновую группу, связанную с атомом кремния. Типичные галогенсиланы имеют формулу галоген- SiR_3 , где каждая группа R может представлять собой алкил, алкенил, циклоалкил, фенил или другие кремнийсодержащие группы. Конкретные галогенсиланы включают $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_3$ и $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$.

"Ненуклеофильное основание" относится к электронодонорному основанию Льюиса, такому как азотистые основания, включая триэтиламин, диизопропилэтиламин, N,N-диэтиланилин, пиридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-коллидин, 4-диметиламинопиридин и хинуклидин.

"Уходящая группа" относится к группам, которые сохраняют связывающую электронную пару при

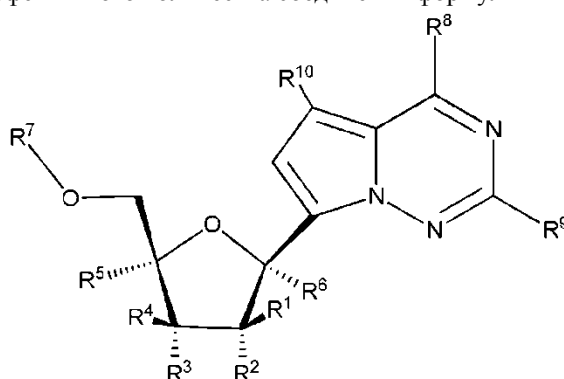
гетеролитическом разрыве связи. Например, уходящая группа легко замещается в ходе реакции нуклеофильного замещения. Подходящие уходящие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорид, бромид, мезилат, тозилат, трифлат, 4-нитробензолсульфонат, 4-хлорбензолсульфонат, 4-нитрофенокси, пентафторфенокси и т.д. Специалист в данной области техники сможет предложить и другие уходящие группы, подходящие для применения в настоящем изобретении.

"Агент для снятия защитной группы" относится к любому агенту, способному удалять защитную группу. Агент для снятия защитной группы будет зависеть от типа применяемой защитной группы. Типичные агенты для снятия защитных групп известны в данной области техники и могут быть найдены в *Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006.

II. Соединения согласно настоящему изобретению

Теперь будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты реализации настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в сопроводительном описании, структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами реализации, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими вариантами реализации. Напротив, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все варианты, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения.

Предложен способ лечения инфекции *Arenaviridae* у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира;

где

каждый R^1 представляет собой H или галоген;

каждый R^2 , R^3 , R^4 или R^5 независимо представляет собой H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил;

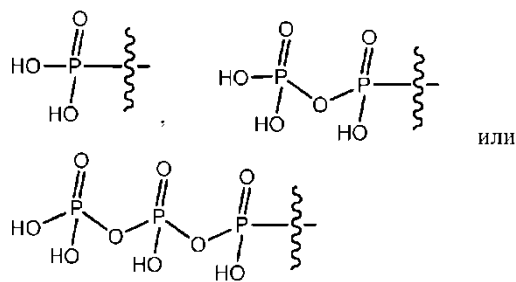
или любые два R^2 , R^3 , R^4 или R^5 при соседних атомах углерода совместно представляют собой $-O(CO)O-$ или совместно с кольцевыми атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

R^6 представляет собой OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_2-C_8) замещенный алкинил или (C_6-C_{20}) арил (C_1-C_8) алкил; R^7 выбран из группы, состоящей из

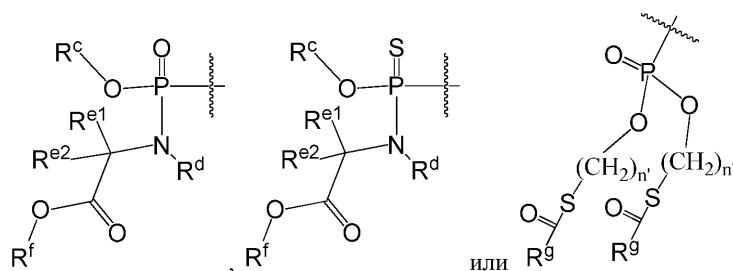
a) H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ или $-SO_2NR^{11}R^{12}$, где каждый (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_6-C_{20}) арил (C_1-C_8) алкил каждого R^{11} или R^{12} независимо необязательно замещен одним или более галогеном, гидрокси, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a ; и

где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-NR^a$,

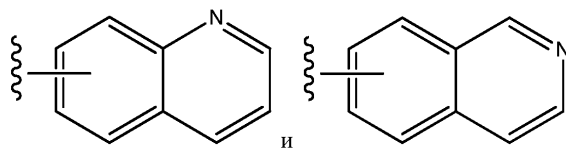
b)



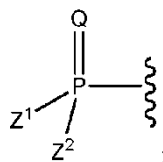
с)



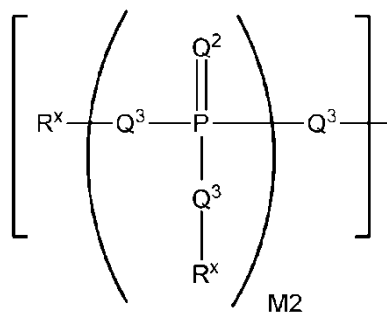
где

 R^c выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, R^d представляет собой H или CH_3 ; R^{e1} и R^{e2} каждый независимо представляют собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или бензил; R^f выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, бензила, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкила и $-\text{CH}_2\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)циклоалкила}$; R^g выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_8\text{)алкила}$, бензила, $-\text{O-бензила}$, $-\text{CH}_2\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)циклоалкила}$, $-\text{O-CH}_2\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)циклоалкила}$ и CF_3 ; и n' выбран из 1, 2, 3 и 4; и

d) группы формулы



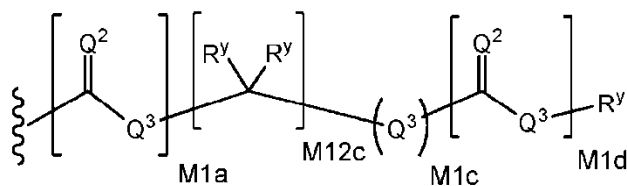
где

Q представляет собой O, S, NR, $^+\text{N(O)(R)}$, N(OR), $^+\text{N(O)(OR)}$ или N-NR₂; Z^1 и Z^2 совместно представляют собой $-\text{Q}^1(\text{C(R}^y)_2)_3\text{Q}^1-$; гдекаждый Q^1 независимо представляет собой O, S или NR; икаждый R^y независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-\text{C(=Q}^2\text{)R}$, $-\text{C(=Q}^2\text{)OR}$, $-\text{C(=Q}^2\text{)N(R)}_2$, $-\text{N(R)}_2$, $^-\text{N(R)}_3$, $-\text{SR}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{S(O)(OR)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(OR)}$, $-\text{OC(=Q}^1\text{)R}$, $-\text{OC(=Q}^2\text{)OR}$, $\text{OC(=Q}^2\text{)(N(R)}_2)$, $-\text{SC(=Q}^2\text{)R}$, $-\text{SC(=Q}^2\text{)OR}$, $-\text{SC(=Q}^2\text{)(N(R)}_2)$, $-\text{N(R)C(=Q}^2\text{)R}$, $-\text{N(R)C(=Q}^2\text{)OR}$, $-\text{N(R)C(=Q}^2\text{)N(R)}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$ или Z^3 ; илидва R^y при одном атоме углерода совместно образуют карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода;каждый Q^2 независимо представляет собой O, S, NR, $^+\text{N(O)(R)}$, N(OR), $^+\text{N(O)(OR)}$ или N-NR₂; или Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу формулы Ia

Формула Ia

где

каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR₂, NR, $^+\text{N(O)(R)}$, N(OR), $^+\text{N(O)(OR)}$, N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂; M2 равен 0, 1 или 2;каждый R^x независимо представляет собой R^y или формулу



где

каждый M1a, M1c и M1d независимо равен 0 или 1;

M12c равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

Z³ представляет собой Z⁴ или Z⁵;

Z⁴ представляет собой R, -C(Q²)R^y, -C(Q²)Z⁵, -SO₂R^y или -SO₂Z⁵; и

Z⁵ представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где Z⁵ независимо замещен 0-3 группами R^y;

R⁸ представляет собой галоген, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, (C₆-C₂₀)необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, C(=O)(C₁-C₈)алкил, -S(O)_n(C₁-C₈)алкил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил, OR¹¹ или SR¹¹.

каждый R⁹ или R¹⁰ независимо представляет собой H, галоген, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ или SR¹¹;

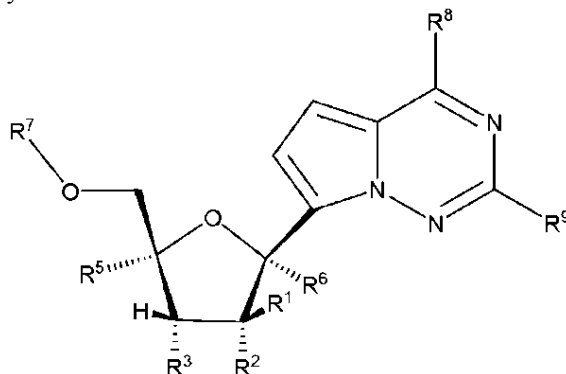
каждый R¹¹ или R¹² независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, (C₆-C₂₀)необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -C(=O)(C₁-C₈)алкил, -S(O)_n(C₁-C₈)алкил или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил; или R¹¹ и R¹² совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно заменен на -O-, -S- или -NR^a-;

каждый R^a независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -C(=O)SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR) или -SO₂NR₂; где

каждый R независимо представляет собой H, (C₁-C₈) алкил, (C₁-C₈) замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-C₈) алкинил, (C₂-C₈)замещенный алкинил, (C₆-C₂₀)арил, (C₆-C₂₀)замещенный арил, (C₂-C₂₀)гетероциклил, (C₂-C₂₀)замещенный гетероциклил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил или замещенный (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил; каждый n независимо равен 0, 1 или 2; и

где каждый (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил каждого R², R³, R⁵, R⁶, R¹¹ или R¹² независимо необязательно замещен одним или более галогеном, гидроксильной группой, CN, N₃, N(R^a)₂ или OR^a; и где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C₁-C₈)алкила могут быть необязательно заменены на -O-, -S-или -NR^a-.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, представленного формулой II



Формула II

или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира;

где

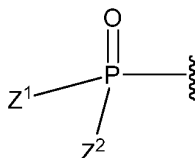
R¹, R³, R⁵, R⁷, R⁸ и R⁹ такие, как определено выше для формулы I;

каждый R² представляет собой OR^a или галоген; и

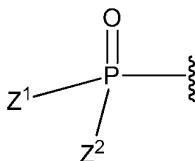
R⁶ представляет собой OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², галоген, (C₁-C₈)алкил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-

C_8)алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил.

В одном из вариантов реализации способа лечения инфекции *Arenaviridae* путем введения соединения формулы II R^1 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой N_3 , CN, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой CN, метил, этенил или этинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой CN. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой метил. В другом аспекте этого варианта реализации R^5 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы II представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы II представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы II представляет собой F. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы II представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы II представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или $-OC(=O)OR^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы II представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой OR^{11} . В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы II представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы II представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы II представляет собой H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ или



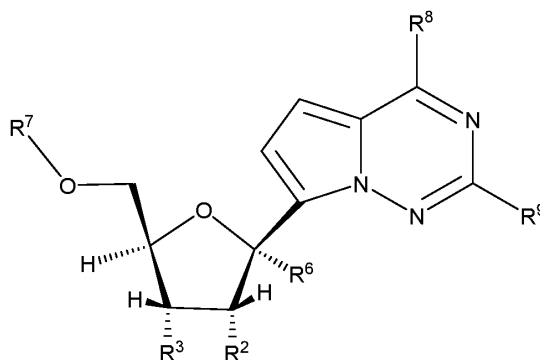
В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы II представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции *Arenaviridae*, включающего введение соединения формулы II, инфекция *Arenaviridae* вызвана вирусом *Arenaviridae*. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* представляет собой вирус Ласса или вирус Хунин. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* представляет собой вирус Ласса. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* представляет собой вирус Хунин. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* вызван вирусом Ласса, вызванным штаммом, выбранным из Josiah, NL, z148, Macenta, AV и CSF.

В другом аспекте этого варианта реализации инфекция *Arenaviridae* вызвана вирусом Allpahuayo (Allpahuayo virus, ALLV), вирусом Амапари (Amapari virus, AMAV), вирусом Bear Canyon (BCNV), вирусом Catarina, вирусом Капаре, вирусом Купикси (Cupixi virus, CPXV), вирусом Dandenong, вирусом Флексал (Flexal virus, FLEV), вирусом Гуанарито (GTOV), вирусом Иппи (Ippu virus, IPPYV), вирусом Хунин (JUNV), вирусом Kodoko, вирусом Ласса (LASV), вирусом Латино (Latino virus, LATV), вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирусом Луйо, вирусом Мачупо (MACV), вирусом Мобала (Mobala virus, MOBV), вирусом Морогоро, вирусом Мопейя (Mopeia virus, MOPV), вирусом Oliveros (Oliveros virus, OLW), вирусом Парана (Parana virus, PARV), вирусом Пичинде (Pichinde virus, PICV), вирусом Pinhal, вирусом Pirital (Pirital virus, PIRV), вирусом Сабиа (SABV), вирусом Skinner Tank, вирусом Такарибе (TCRV), вирусом Тамиами (TAMV) или вирусом Арройо (WWAV).

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции *Arenaviridae* у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, представленного формулой III



Формула III

или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира;

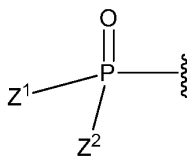
где

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено выше для формулы II;

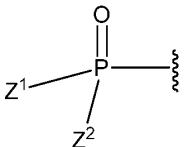
каждый R^2 представляет собой OR^a или F; и

каждый R^3 представляет собой OR^a .

В одном из вариантов реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы III, R^6 формулы III представляет собой N_3 , CN, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой CN, метил, этенил или этинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой CN. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой метил. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой F. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или $-OC(=O)OR^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы III представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы III представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы III представляет собой OR^{11} . В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы III представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы III представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы III представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы III представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ или

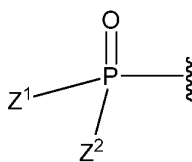


В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой

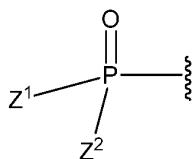


В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы III, R^6 формулы III представляет собой N_3 , CN, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил; и R^8 представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой CN, метил, этенил или этинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой CN. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой метил. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или $-OC(=O)OR^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой F. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или

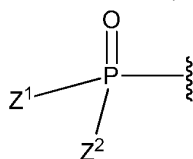
$-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH . В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы III представляет собой H . В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы III представляет собой $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы III представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ или



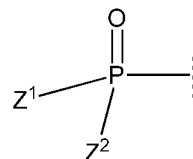
В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции *Arenaviridae*, включающего введение соединения формулы III, R^6 формулы III представляет собой CN , метил, этенил или этинил, R^8 представляет собой NH_2 ; и R^9 представляет собой H . В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой CN . В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой метил. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH , $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ или $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой F . В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH , $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ или $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ или



В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой

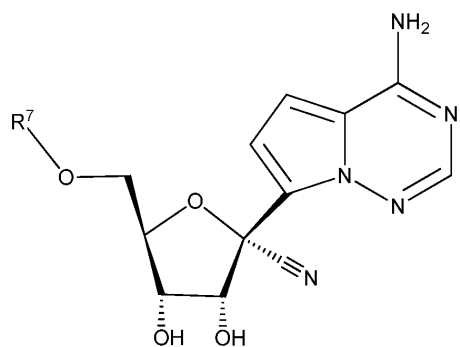


В другом варианте реализации способа лечения инфекции *Arenaviridae*, включающего введение соединения формулы III, инфекция *Arenaviridae* вызвана вирусом *Arenaviridae*. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* представляет собой вирус Ласса или вирус Хунин. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* представляет собой вирус Ласса. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* представляет собой вирус Хунин. В другом аспекте этого варианта реализации вирус *Arenaviridae* вызван вирусом Ласса, вызванным штаммом, выбранным из Josiah, NL, z148, Macenta, AV и CSF.

В другом аспекте этого варианта реализации инфекция *Arenaviridae* вызвана вирусом Allpahuayo (Allpahuayo virus, ALLV), вирусом Амапари (Amapari virus, AMAV), вирусом Bear Canyon (BCNV), вирусом Catarina, вирусом Капаре, вирусом Купикси (Cupixi virus, CPXV), вирусом Dandenong, вирусом Флексал (Flexal virus, FLEV), вирусом Гуанарито (GTOV), вирусом Иппи (Ippy virus, IPPYV), вирусом Хунин (JUNV), вирусом Kodoko, вирусом Ласса (LASV), вирусом Латино (Latino virus, LATV), вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирусом Луйо, вирусом Мачупо (MACV), вирусом Мобала (Mobala virus, MOBV), вирусом Морогоро, вирусом Мопейя (Mopeia virus, MOPV), вирусом Oliveros (Oliveros virus, OLW), вирусом Парана (Parana virus, PARV), вирусом Пичинде (Pichinde virus, PICV), вирусом Pinhal, вирусом Pirital (Pirital virus, PIRV), вирусом Сабиа (SABV), вирусом Skinner Tank, вирусом Такарибе (TCRV), вирусом Тамиами (TAMV) или вирусом Арройо (WWAV).

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции *Arenaviridae* у человека, нуж-

дающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, представленного формулой IV

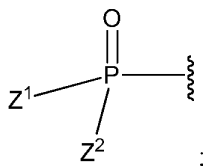


Формула IV

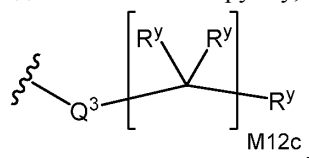
или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира; где R^7 такой, как определено выше для формулы I.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 может представлять собой H. В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 выбран из группы, состоящей из а), b) или с), как определено для формулы I.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

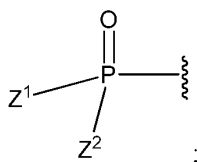
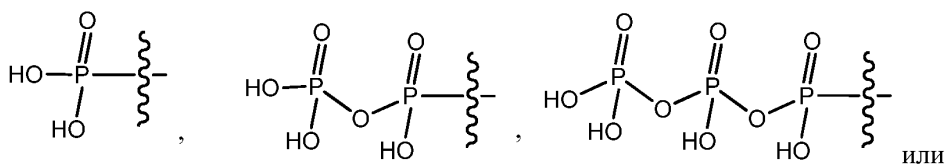


где Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу, имеющую структуру

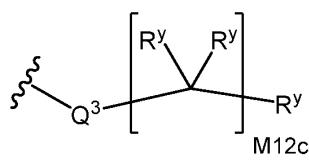


и Z^3 представляет собой Z^5 .

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

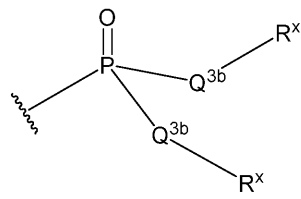


где Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу, имеющую структуру

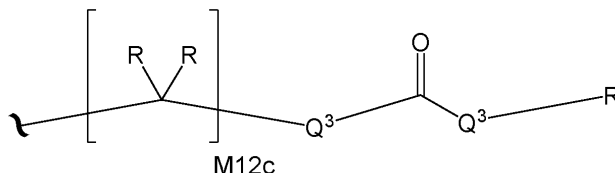


и Z^3 представляет собой Z^5 .

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



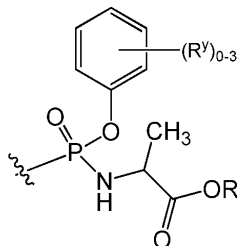
где каждый Q^{3b} независимо представляет собой O или N(R). В другом варианте реализации каждый Q^{3b} представляет собой O и каждый R^x независимо представляет собой



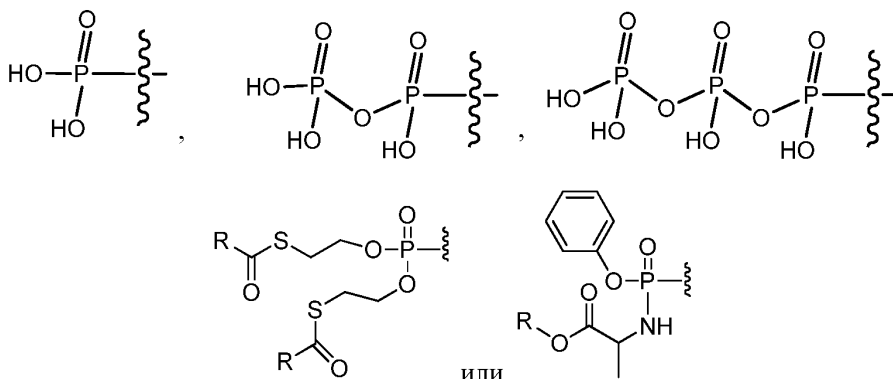
где M12c равен 1, 2 или 3; и каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR_2 или S.

В некоторых вариантах реализации каждый R^{e1} и R^{e2} может независимо представлять собой H, C_1 - C_6 алкил или бензил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H, C_1 - C_6 алкил или бензил; и R^{e2} может представлять собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{e1} и R^{e2} может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{e1} и R^{e2} может независимо представлять собой H или бензил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H, метил или бензил; и R^{e2} может представлять собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H или метил; и R^{e2} может представлять собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой метил; и R^{e2} может представлять собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H или метил.

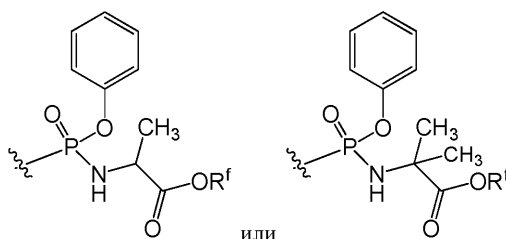
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

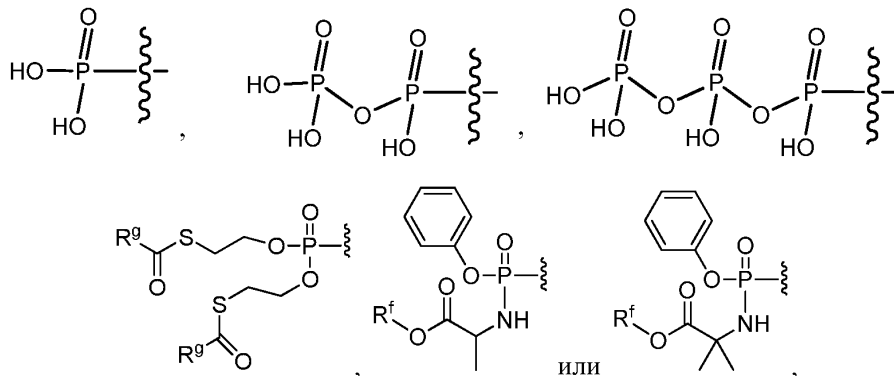


В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



где R^f выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой 2-этилбутил.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

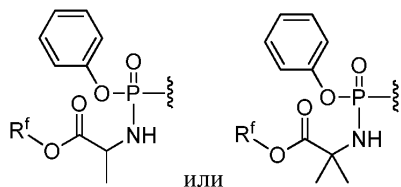


где

R^f выбран из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила; и

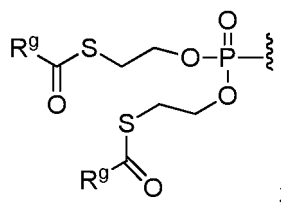
R^g выбран из C_1 - C_8 алкила, $-O-C_1$ - C_8 алкила, бензила, $-O$ -бензила, $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила, $-O-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила и CF_3 .

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



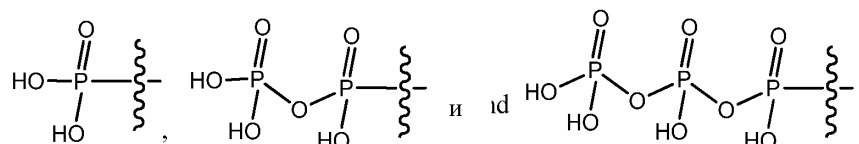
где R^f выбран из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой 2-этилбутил.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

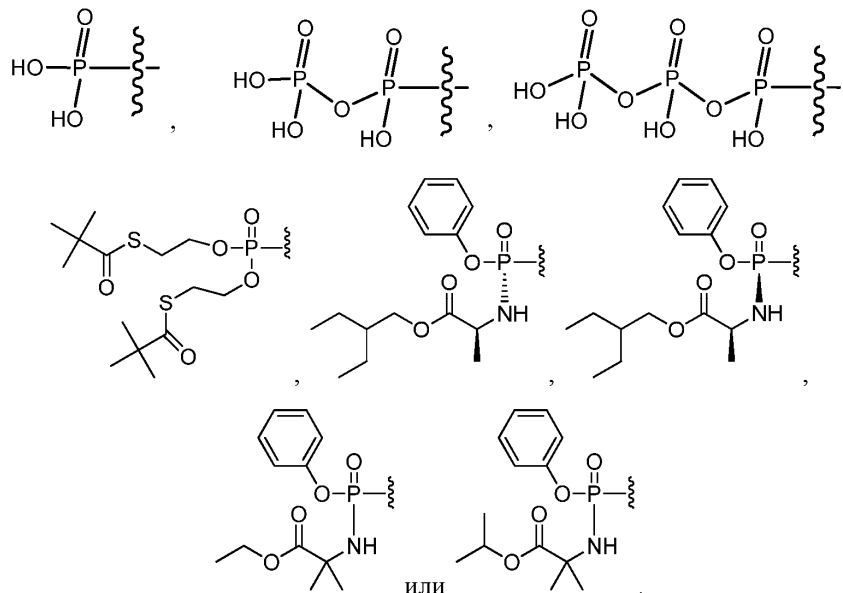


где R^g выбран из C_1 - C_8 алкила, $-O-C_1$ - C_8 алкила, бензила, $-O$ -бензила, $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила, $-O-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила и CF_3 . В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_6 алкил.

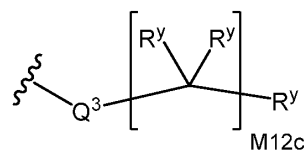
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 выбран из группы, состоящей из



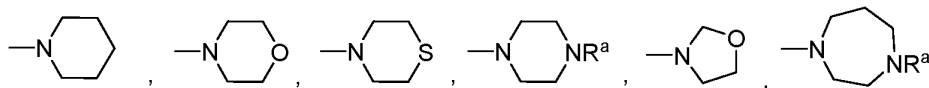
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, каждый Z^1 и Z^2 может представлять собой



В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул I-IV, где R^{11} или R^{12} независимо представляют собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил. В другом варианте реализации R^{11} и R^{12} совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно заменен на -O-, -S- или $-NR^a$. Таким образом, в качестве примера и без ограничения фрагмент $-NR^{11}R^{12}$ может быть представлен гетероциклами



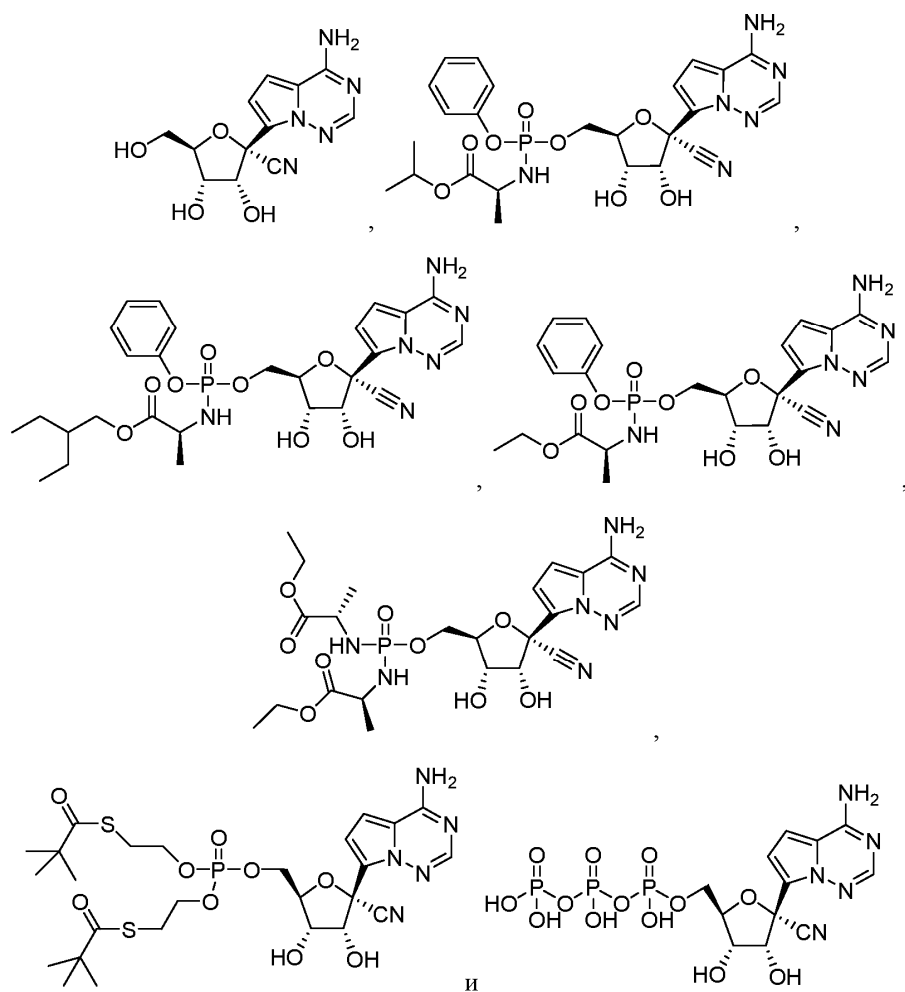
и тому подобным.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул I-IV, где каждый R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} независимо представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил, где указанные (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил независимо необязательно замещены одним или более галогеном, гидроксигруппой, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a . Таким образом, в качестве примера и без ограничения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} могут представлять собой такие фрагменты как $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{N}_3)\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ и тому подобное.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул I-IV, где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} представляют собой (C_1-C_8) алкил, где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть необязательно заменены на -O-, -S- или $-NR^a$. Таким образом, в качестве примера и без ограничения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} могут представлять собой такие фрагменты как $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_3$,

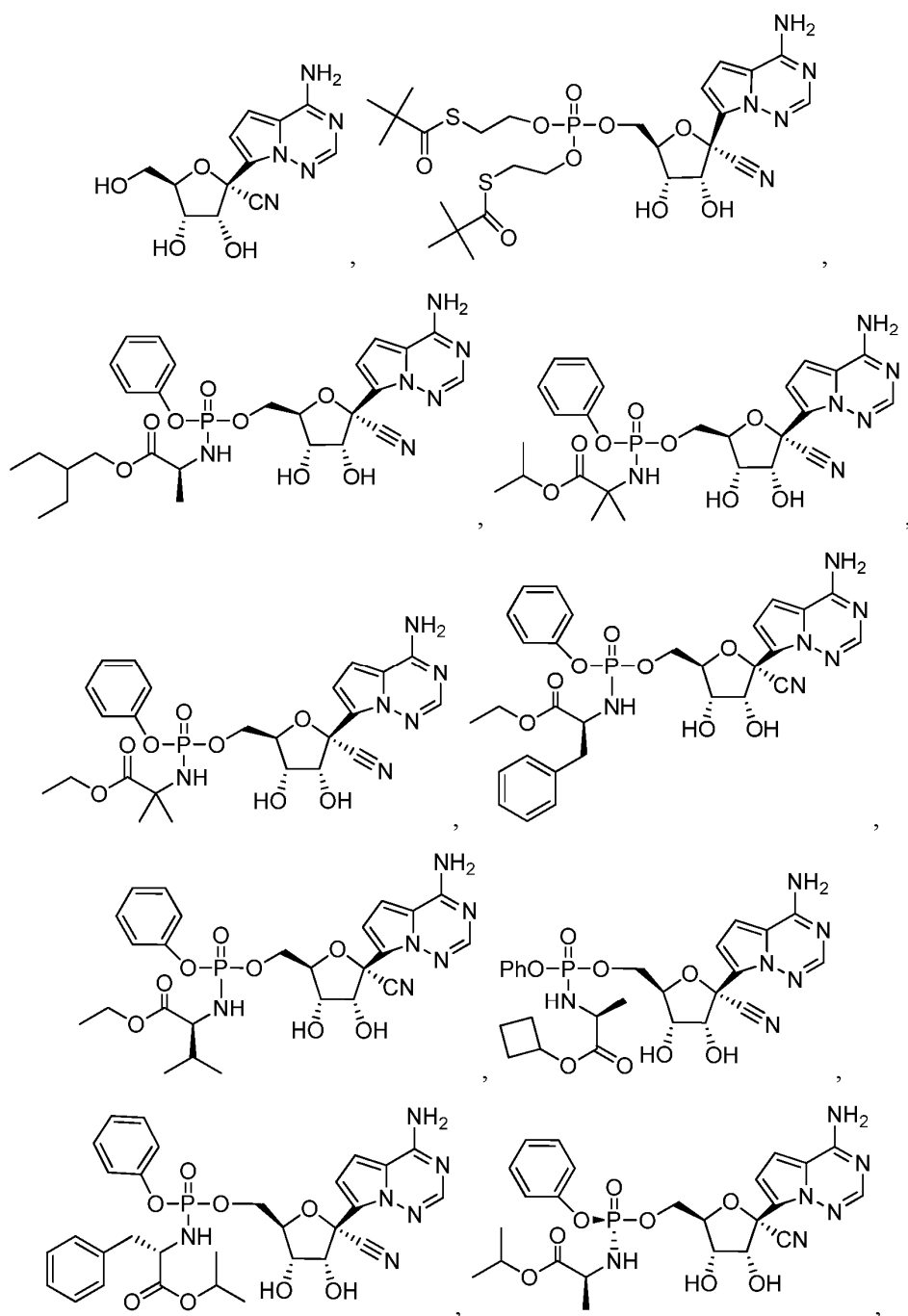
$-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и тому подобное.

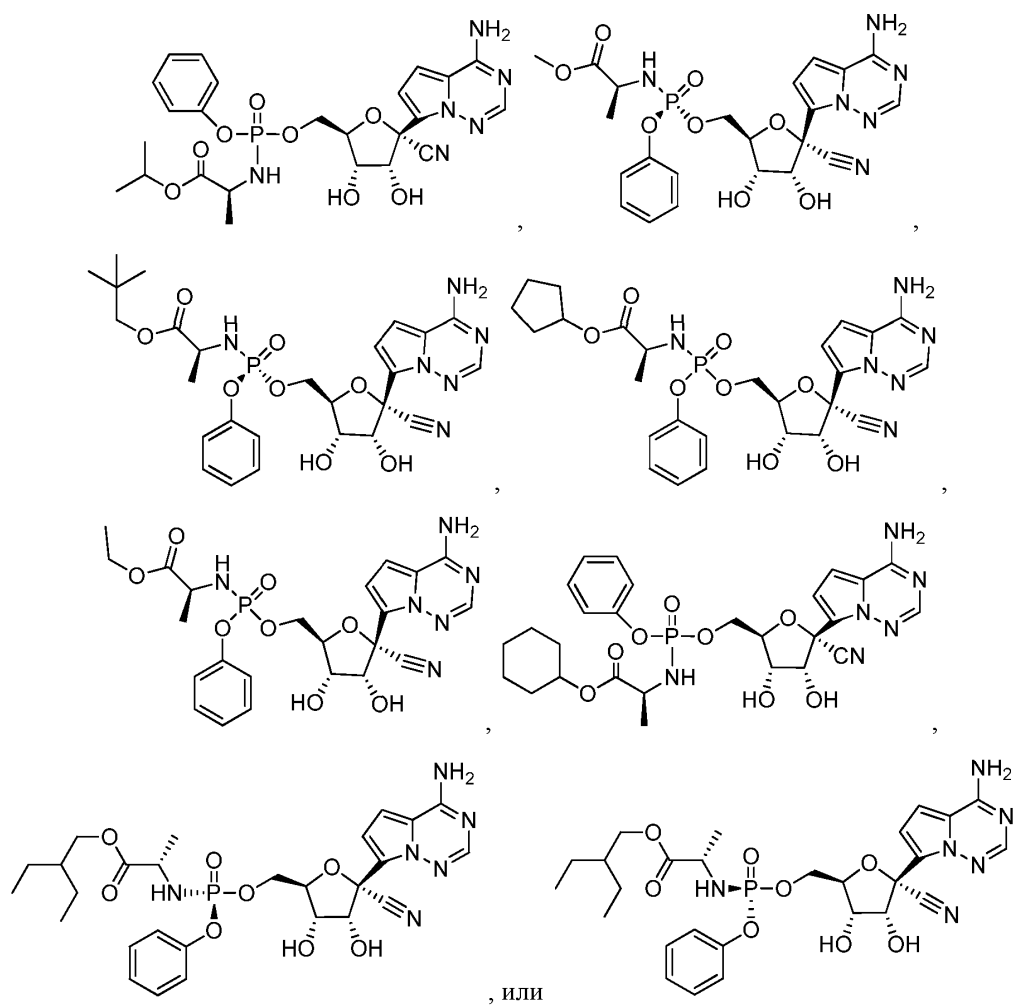
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы I, указанное соединение представляет собой



или их фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

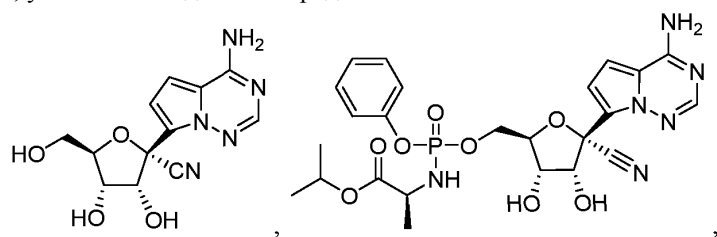
В другом варианте реализации способа лечения инфекции *Arenaviridae*, включающего введение соединения формулы I, указанное соединение представляет собой

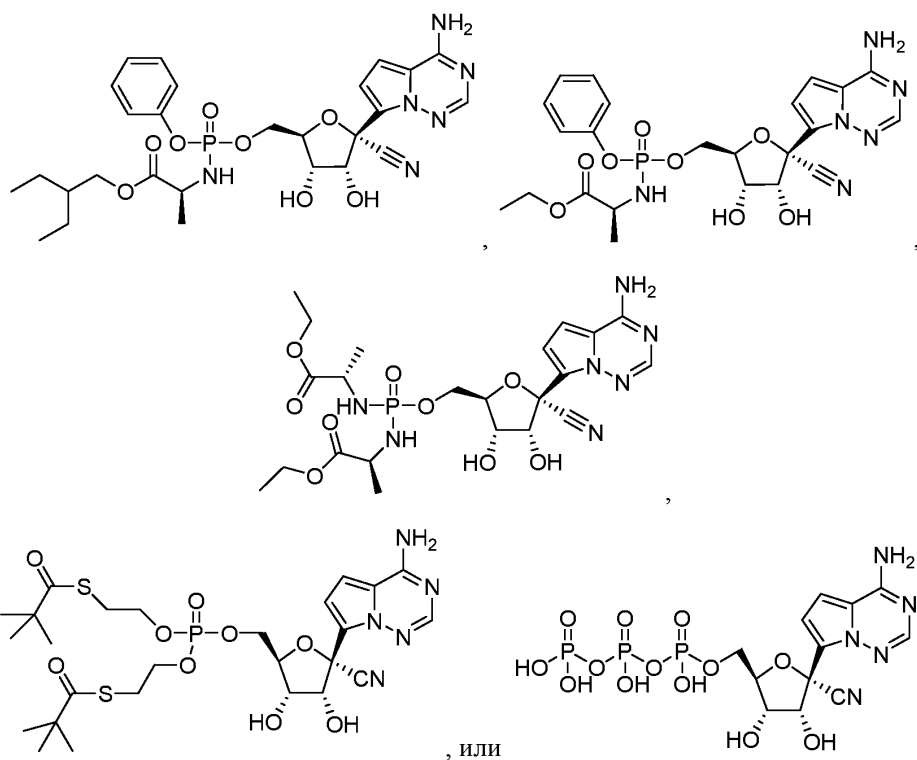




или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

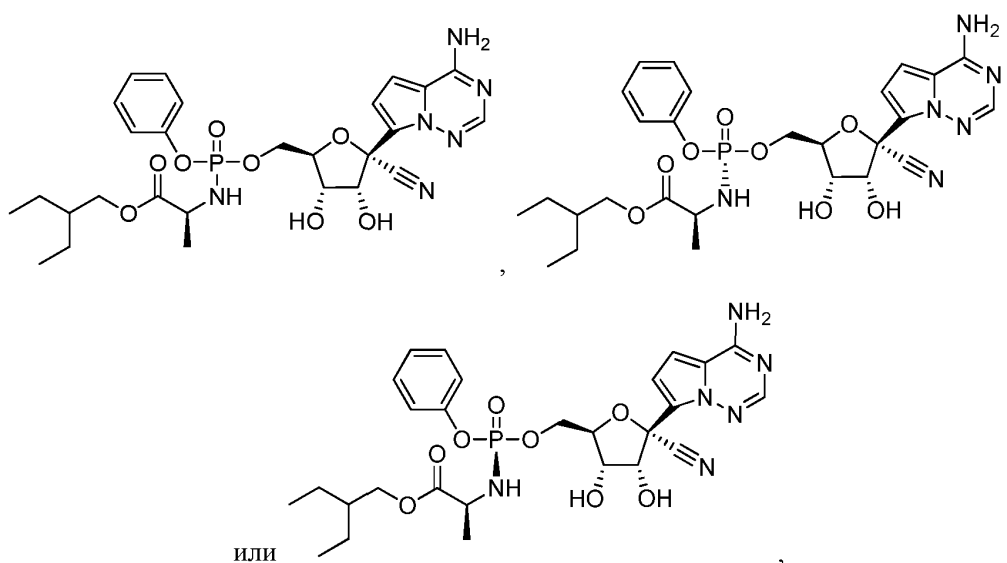
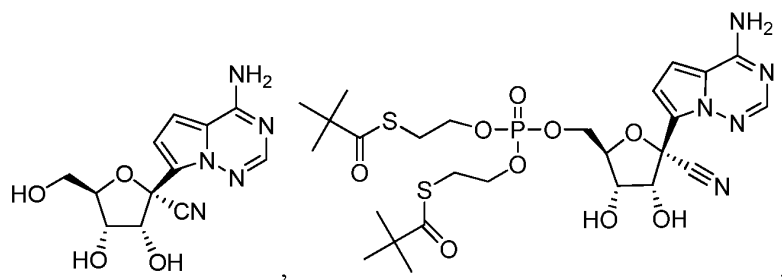
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, указанное соединение представляет собой





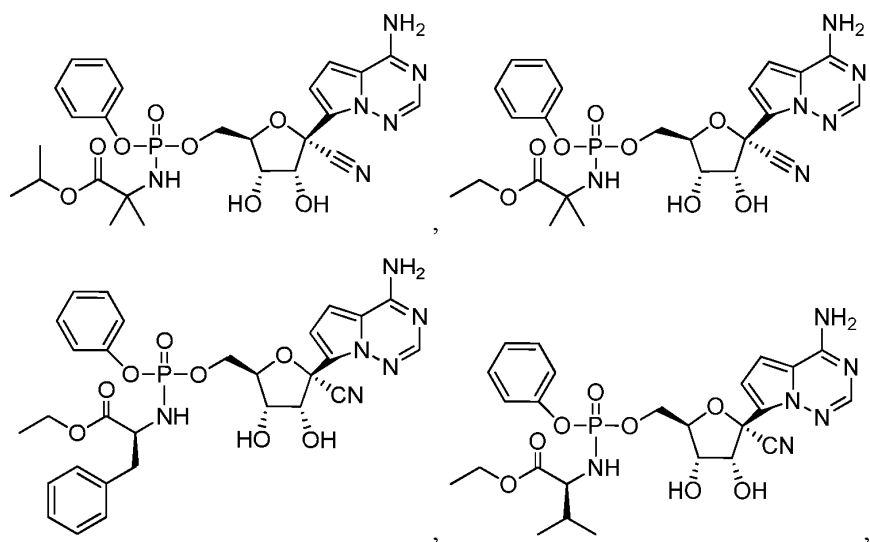
или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

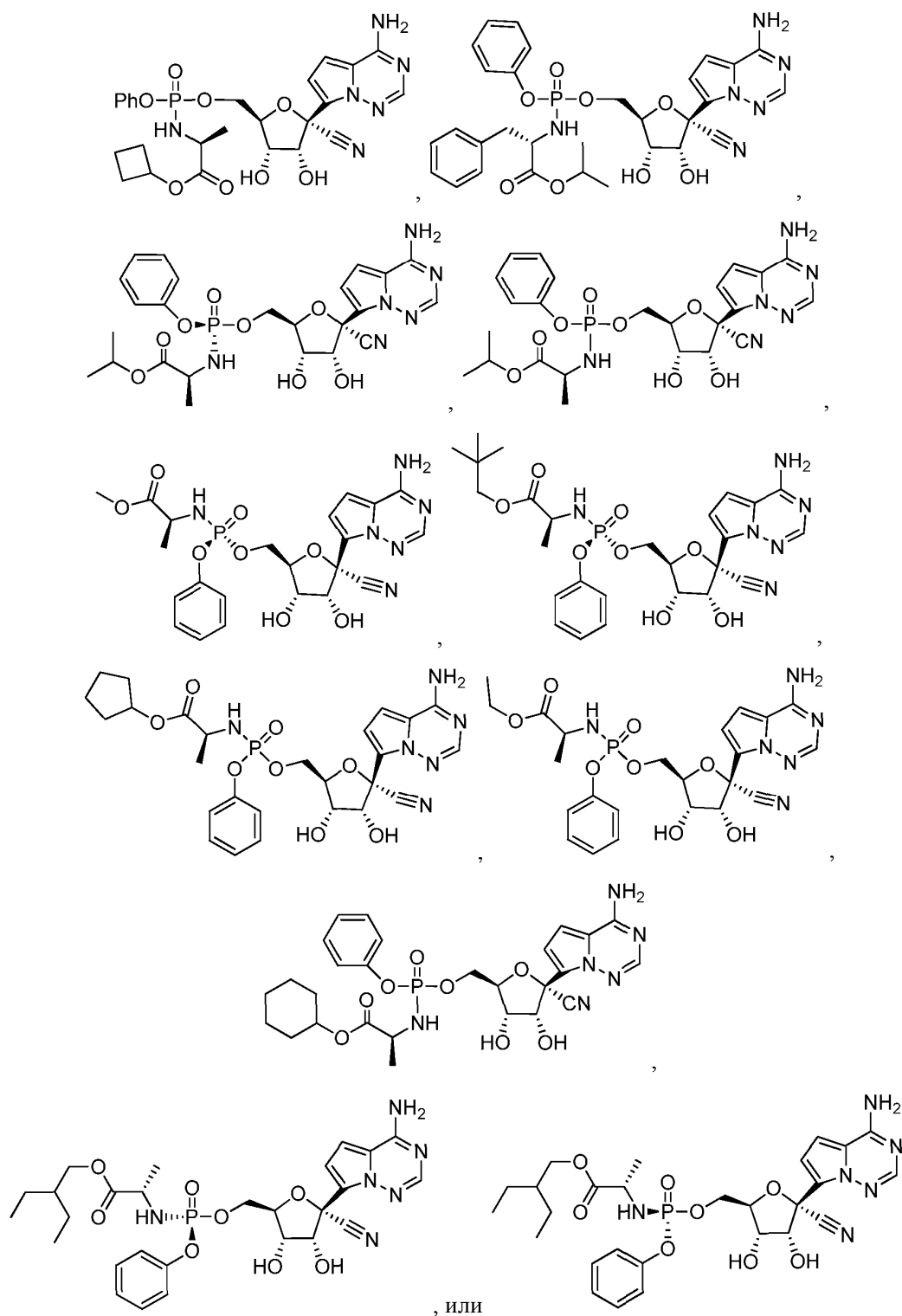
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формулы IV, указанное соединение представляет собой



или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

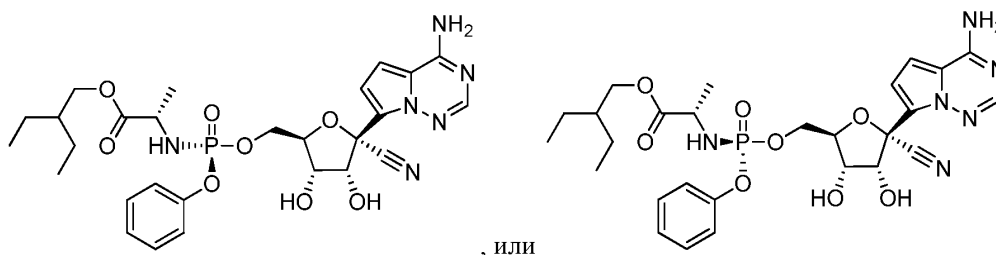
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Arenaviridae, включающего введение соединения формул I-IV, указанное соединение представляет собой





или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

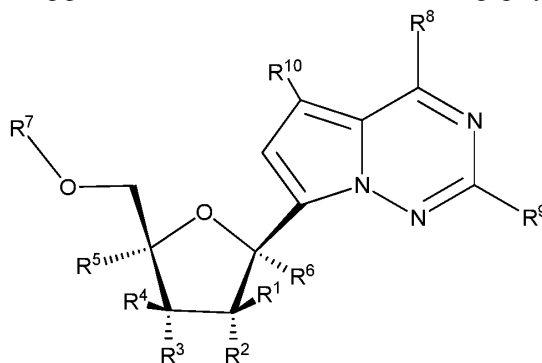
В другом варианте реализации способа лечения инфекции *Arenaviridae*, включающего введение соединения формул I-IV, указанное соединение представляет собой



, или

или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

Предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира;

где

каждый R^1 представляет собой H или галоген;

каждый R^2 , R^3 , R^4 или R^5 независимо представляет собой H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклилалкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил;

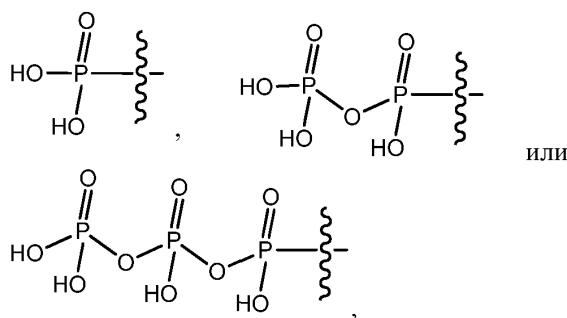
или любые два R^2 , R^3 , R^4 или R^5 при соседних атомах углерода совместно представляют собой $-O(CO)O-$ или совместно с кольцевыми атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

R^6 представляет собой OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклилалкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_2-C_8) замещенный алкинил или (C_6-C_{20}) арил (C_1-C_8) алкил;

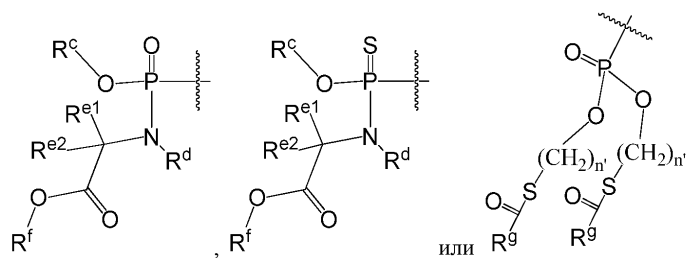
 R^7 выбран из группы, состоящей из

а) H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ или $-SO_2NR^{11}R^{12}$, где каждый (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_6-C_{20}) арил (C_1-C_8) алкил каждого R^{11} или R^{12} независимо необязательно замещен одним или более галогеном, гидроксигруппой, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a ; и где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-NR^a-$,

б)

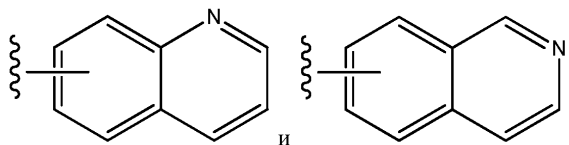


с)



где

R^c выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила,



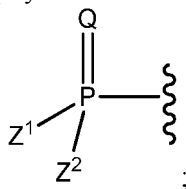
R^d представляет собой H или CH_3 ;

R^{e1} и R^{e2} каждый независимо представляют собой H, (C_1-C_6) алкил или бензил;

R^f выбран из H, (C_1-C_8) алкила, бензила, (C_3-C_6) циклоалкила и $-CH_2-(C_3-C_6)$ циклоалкила;

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

n' выбран из 1, 2, 3 и 4; и d) группы формулы



где

Q представляет собой O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂;

Z^1 и Z^2 совместно представляют собой $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$;

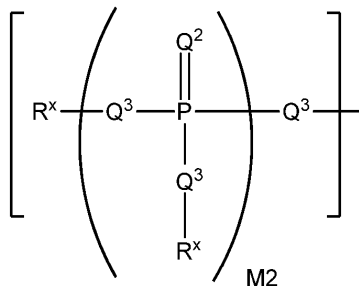
где

каждый Q^1 независимо представляет собой O, S или NR; и

каждый R^y независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^1)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $OC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$, $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Q^2)R$, $-N(R)C(=Q^2)OR$, $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ или Z^3 ; или два R^y при одном атоме углерода совместно образуют карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода;

каждый Q^2 независимо представляет собой O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂; или

Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу формулы Ia



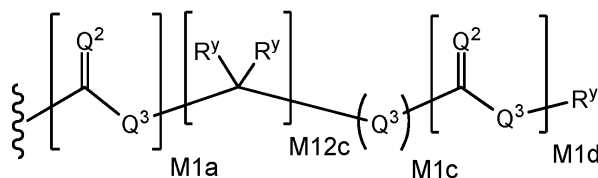
Формула Ia

где

каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;

M2 равен 0, 1 или 2;

каждый R^x независимо представляет собой R^y или формулу



где

каждый M1a, M1c и M1d независимо равен 0 или 1;

M12c равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

Z³ представляет собой Z⁴ или Z⁵;

Z⁴ представляет собой R, -C(Q²)R^y, -C(Q²)Z⁵, -SO₂R^y или -SO₂Z⁵; и

Z⁵ представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где Z⁵ независимо замещен 0-3 группами R^y;

R⁸ представляет собой галоген, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, (C₆-C₂₀)необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, C(=O)(C₁-C₈)алкил, -S(O)_n(C₁-C₈)алкил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил, OR¹¹ или SR¹¹;

каждый R⁹ или R¹⁰ независимо представляет собой H, галоген, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ или SR¹¹;

каждый R¹¹ или R¹² независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, (C₆-C₂₀)необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -C(=O)(C₁-C₈)алкил, -S(O)_n(C₁-C₈)алкил или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил; или R¹¹ и R¹² совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно заменен на -O-, -S- или -NR^a-;

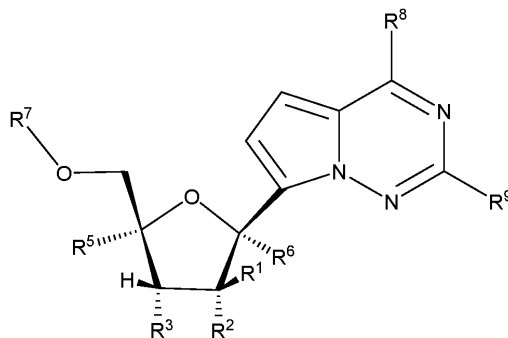
каждый R^a независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -C(=O)SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR) или -SO₂NR₂; где

каждый R независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₂-C₈)замещенный алкинил, (C₆-C₂₀)арил, (C₆-C₂₀)замещенный арил, (C₂-C₂₀)гетероциклил, (C₂-C₂₀)замещенный гетероциклил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил или замещенный (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил;

каждый n независимо равен 0, 1 или 2; и

где каждый (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил каждого R², R³, R⁵, R⁶, R¹¹ или R¹² независимо необязательно замещен одним или более галогеном, гидроксильной группой, CN, N₃, N(R^a)₂ или OR^a; и где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C₁-C₈)алкила могут быть необязательно заменены на -O-, -S- или -NR^a-.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, представленного формулой II



Формула II

или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира;

где

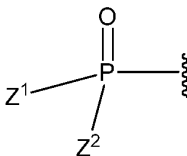
R¹, R³, R⁵, R⁷, R⁸ и R⁹ такие, как определено выше для формулы I;

каждый R² представляет собой OR^a или галоген; и

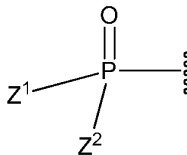
R⁶ представляет собой OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², галоген, (C₁-C₈)алкил, (C₄-C₈)карбоциклилалкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил или замещенный (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил;

C_8)алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил.

В одном из вариантов реализации способа лечения инфекции Coronaviridae путем введения соединения формулы II R^1 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой N_3 , CN, галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой CN, метил, этенил или этинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой CN. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы II представляет собой метил. В другом аспекте этого варианта реализации R^5 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы II представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы II представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы II представляет собой F. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы II представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы II представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или $-OC(=O)OR^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы II представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой OR^{11} . В другом аспекте этого варианта реализации R^8 формулы II представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы II представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^9 формулы II представляет собой NH_2 . В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы II представляет собой H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ или

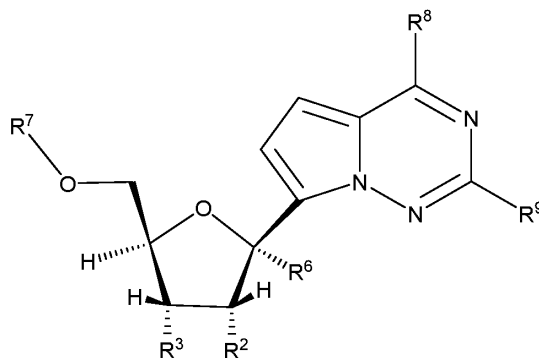


В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы II представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы II представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы II, инфекция Coronaviridae вызвана вирусом Coronaviridae. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae представляет собой вирус MERS или вирус SARS. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae представляет собой вирус MERS. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae представляет собой вирус SARS. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae вызван вирусом MERS, вызванным штаммом, выбранным из известных штаммов.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, представленного формулой III



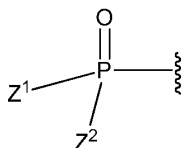
Формула III

или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира;

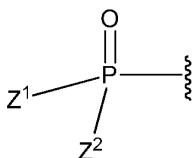
где

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено выше для формулы II;

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы III, R^6 формулы III представляет собой CN, метил, этенил или этинил, R^8 представляет собой Nth; и R^9 представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой CN. В другом аспекте этого варианта реализации R^6 формулы III представляет собой метил. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OR^a . В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или $-OC(=O)OR^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^2 формулы III представляет собой F. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH, $-OC(=O)R^{11}$ или $-OC(=O)OR^{11}$. В другом аспекте этого варианта реализации R^3 формулы III представляет собой OH. В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ или

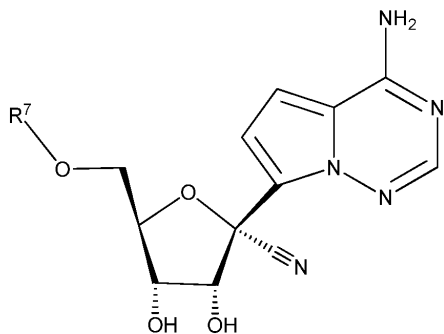


В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой H. В другом аспекте этого варианта реализации R^7 формулы III представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы III, инфекция Coronaviridae вызвана вирусом Coronaviridae. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae представляет собой вирус MERS или вирус SARS. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae представляет собой вирус MERS. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae представляет собой вирус SARS. В другом аспекте этого варианта реализации вирус Coronaviridae вызван вирусом MERS, вызванным штаммом, выбранным из известных штаммов.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, представленного формулой IV



Формула IV

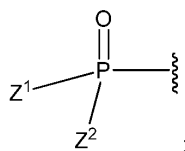
или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира;

где

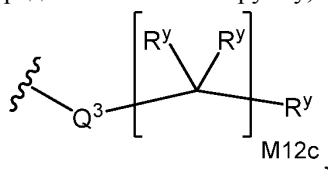
R^7 такой, как определено выше для формулы I.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 может представлять собой H. В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 выбран из группы, состоящей из а), б) или с), как определено для формулы I.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

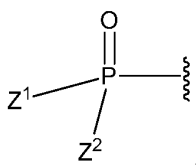
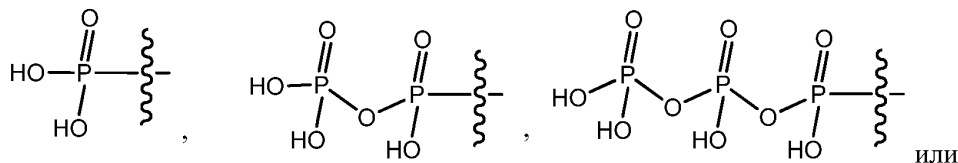


где Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу, имеющую структуру

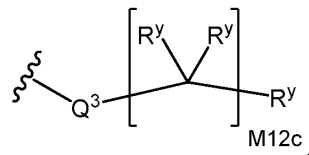


и Z^3 представляет собой Z^5 .

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

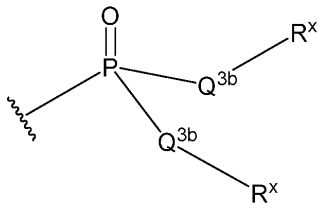


где Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу, имеющую структуру

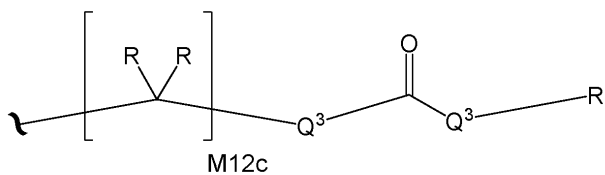


и Z^3 представляет собой Z^5 .

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



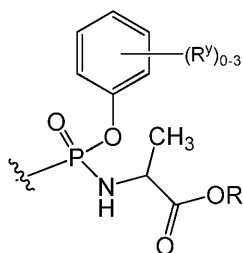
где каждый Q^{3b} независимо представляет собой O или N(R). В другом варианте реализации каждый Q^{3b} представляет собой O и каждый R^x независимо представляет собой



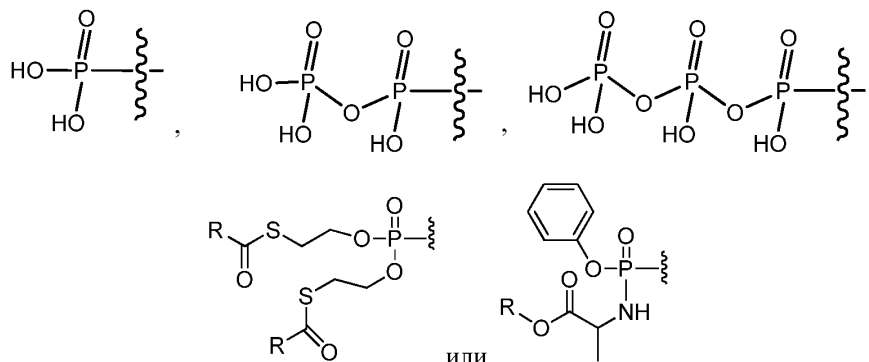
где $M12c$ равен 1, 2 или 3; и каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR_2 или S.

В некоторых вариантах реализации каждый R^{e1} и R^{e2} может независимо представлять собой H, C_1 - C_6 алкил или бензил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H, C_1 - C_6 алкил или бензил; и R^{e2} может представлять собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{e1} и R^{e2} может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{e1} и R^{e2} может независимо представлять собой H или бензил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H, метил или бензил; и R^{e2} может представлять собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H или метил; и R^{e2} может представлять собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой метил; и R^{e2} может представлять собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{e1} может представлять собой H или метил; и R^{e2} может представлять собой H или метил.

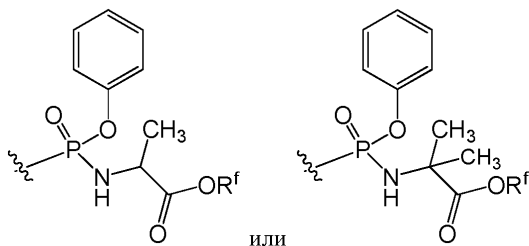
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

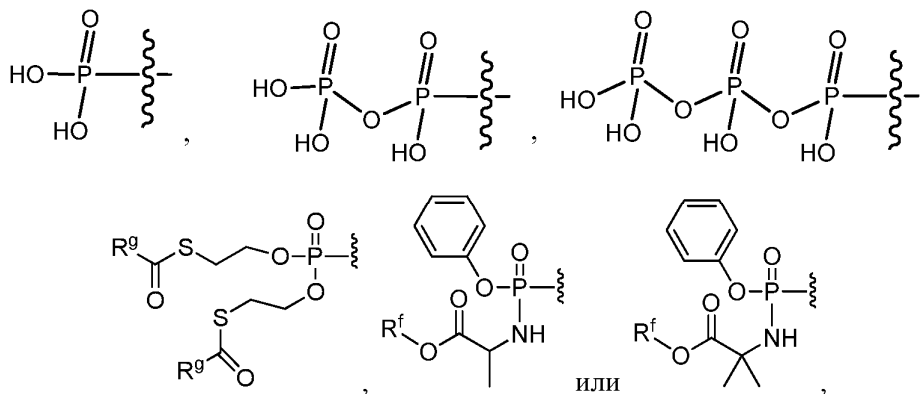


В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



где R^f выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкила. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой 2-этилбутил.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

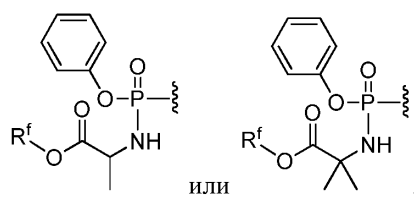


где

R^f выбран из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкила; и

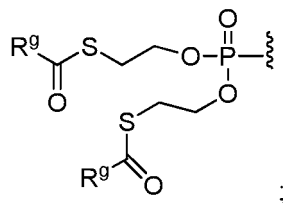
R^g выбран из C_1 - C_8 алкила, $-O$ - C_1 - C_8 алкила, бензила, $-O$ -бензила, $-CH_2$ - C_3 - C_6 циклоалкила, $-O$ - CH_2 - C_3 - C_6 циклоалкила и CF_3 .

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



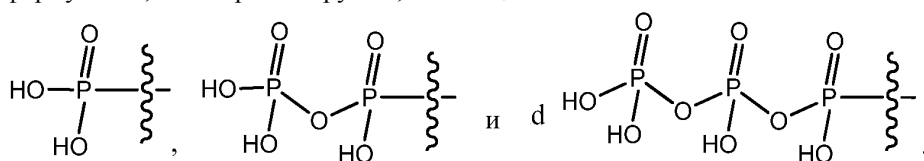
где R^f выбран из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой 2-этилбутил.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой

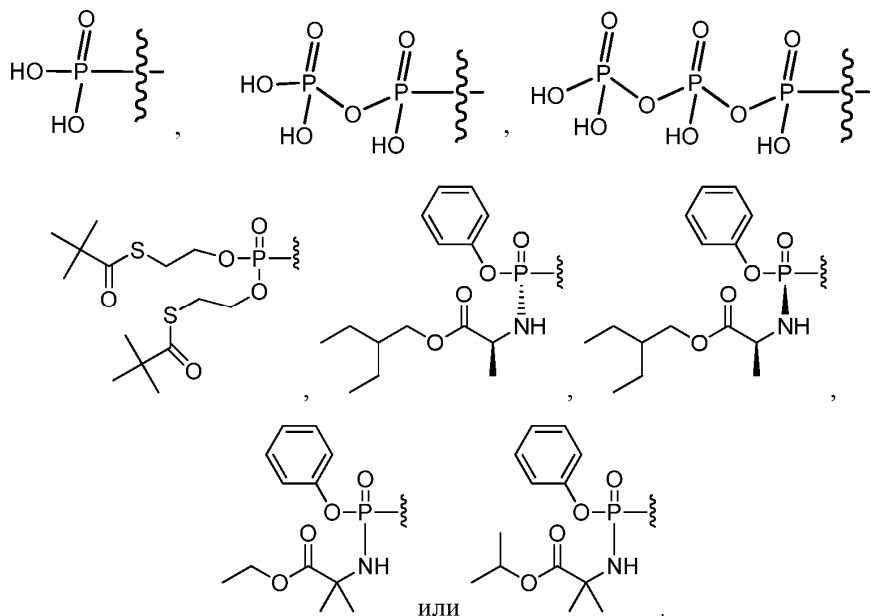


где R^g выбран из C_1 - C_8 алкила, $-\text{O-}C_1$ - C_8 алкила, бензила, $-\text{O-}$ бензила, $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $-\text{O-CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и CF_3 . В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил. В другом варианте реализации соединения формулы IV R^f представляет собой C_1 - C_6 алкил.

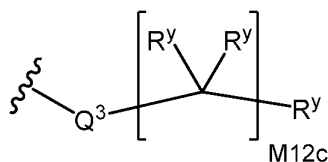
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 выбран из группы, состоящей из



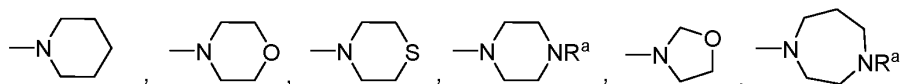
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, R^7 представляет собой



В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы IV, каждый Z^1 и Z^2 может представлять собой



В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул I-IV, где R^{11} или R^{12} независимо представляют собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил. В другом варианте реализации R^{11} и R^{12} совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно заменен на -O-, -S- или $-NR^a$. Таким образом, в качестве примера и без ограничения фрагмент $-NR^{11}R^{12}$ может быть представлен гетероциклами

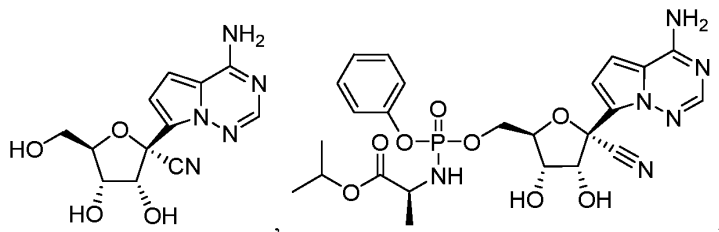


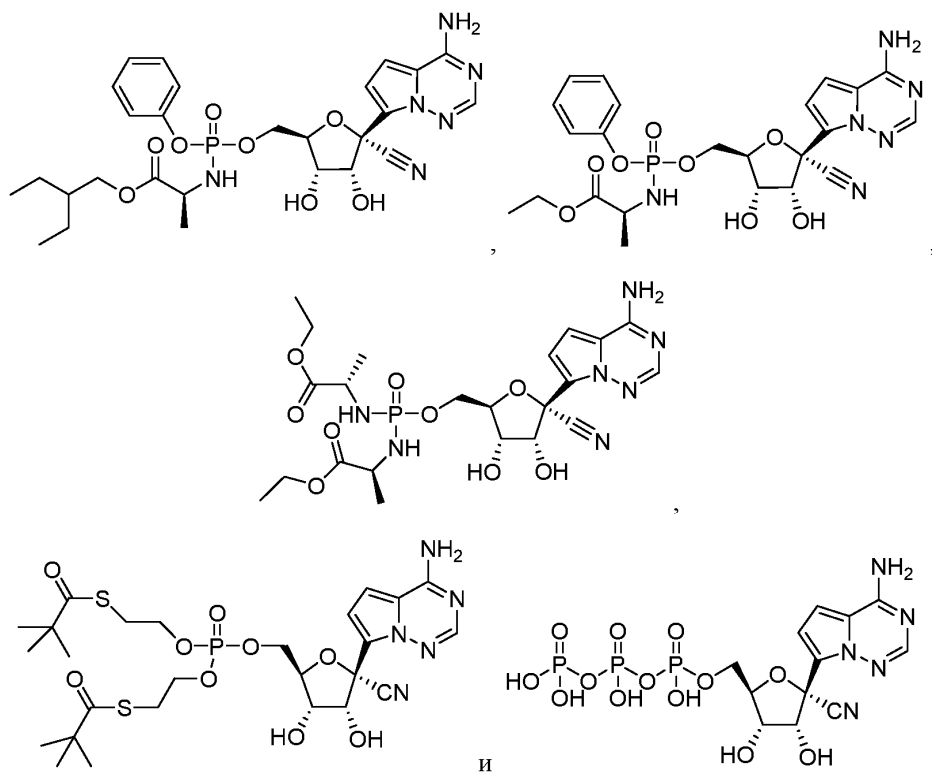
и тому подобным.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I-IV, где каждый R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} независимо представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил, где указанные (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил независимо необязательно замещены одним или более галогеном, гидроксильной группой, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a . Таким образом, в качестве примера и без ограничения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} могут представлять собой такие фрагменты как $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ и тому подобное.

В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I-IV, где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} представляет собой (C_1-C_8) алкил, где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть необязательно заменены на -O-, -S- или $-NR^a$. Таким образом, в качестве примера и без ограничения, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} могут представлять собой такие фрагменты как $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ и тому подобное.

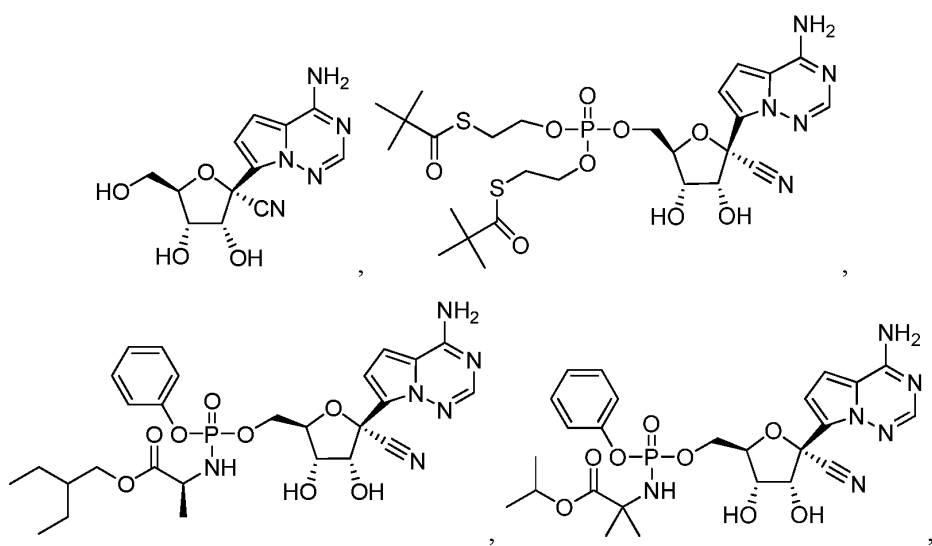
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы I, указанное соединение представляет собой

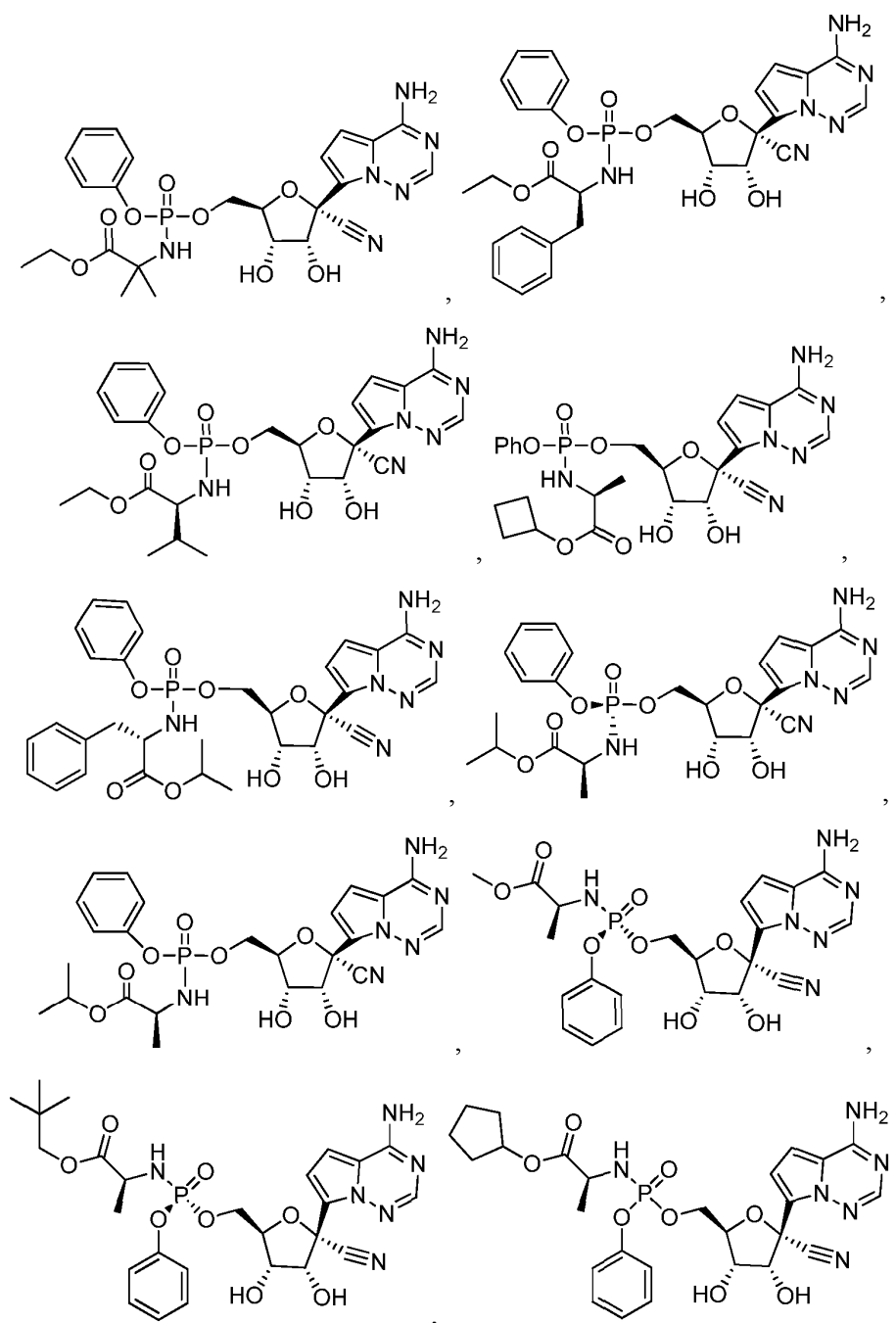


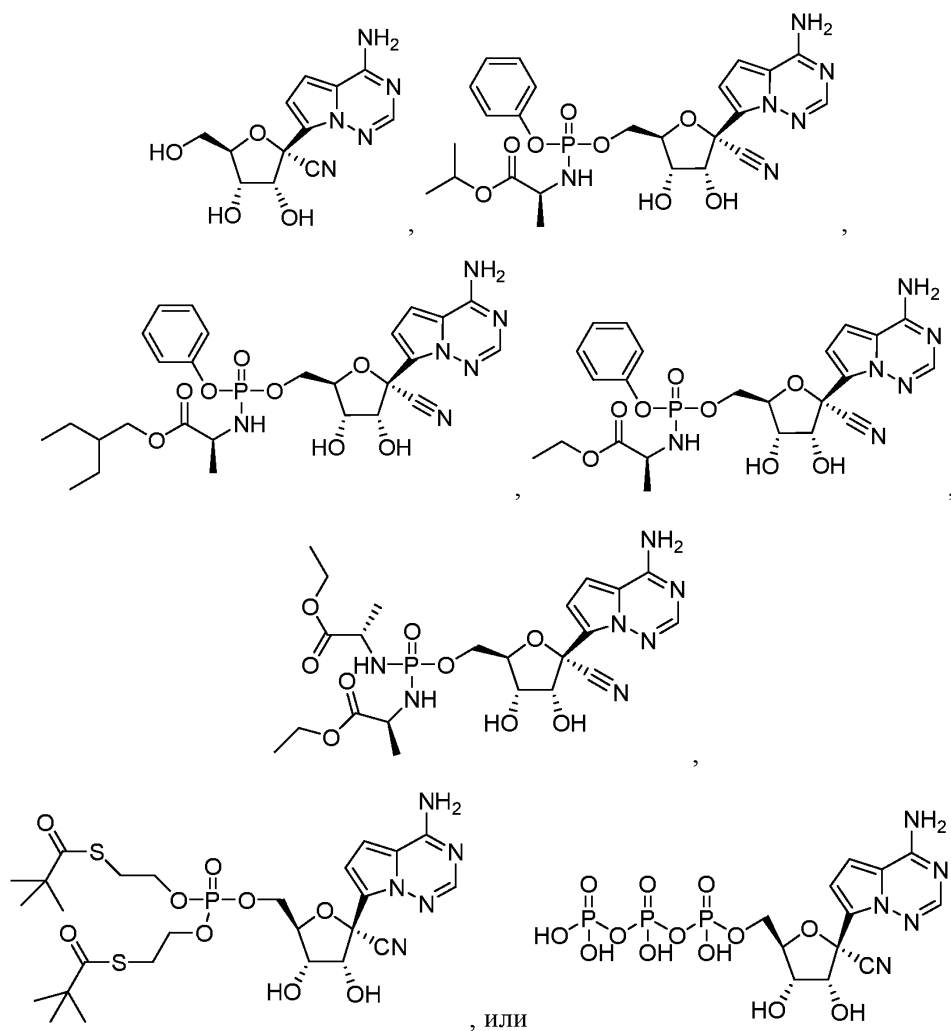


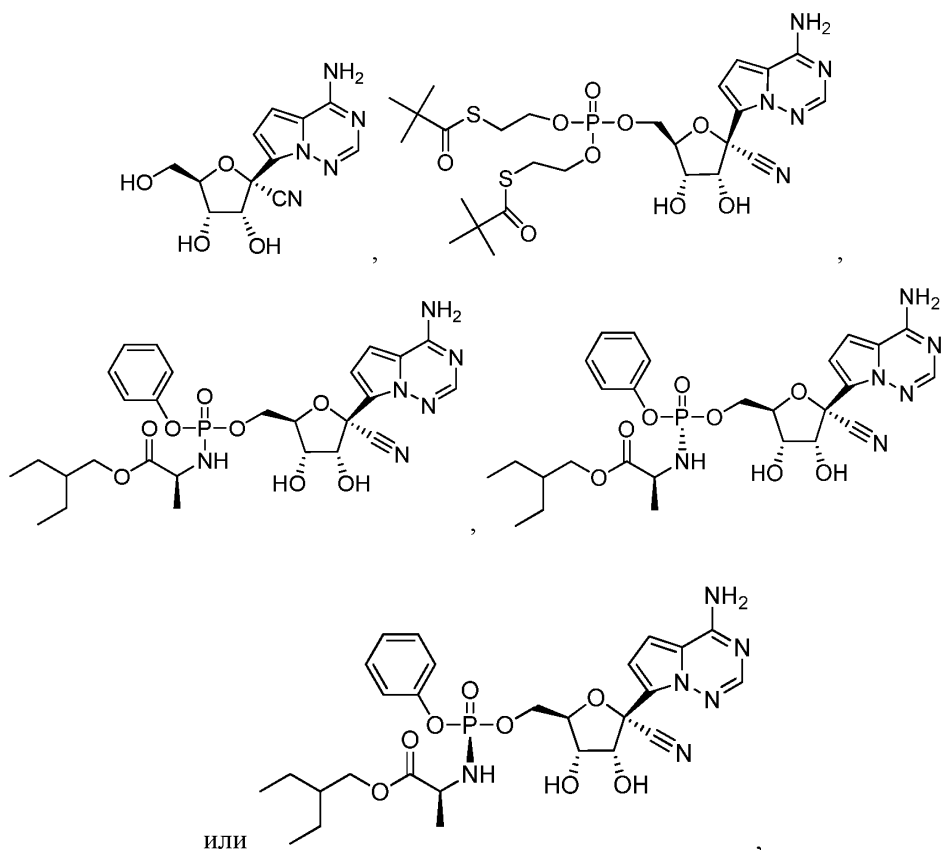
или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы I, указанное соединение представляет собой



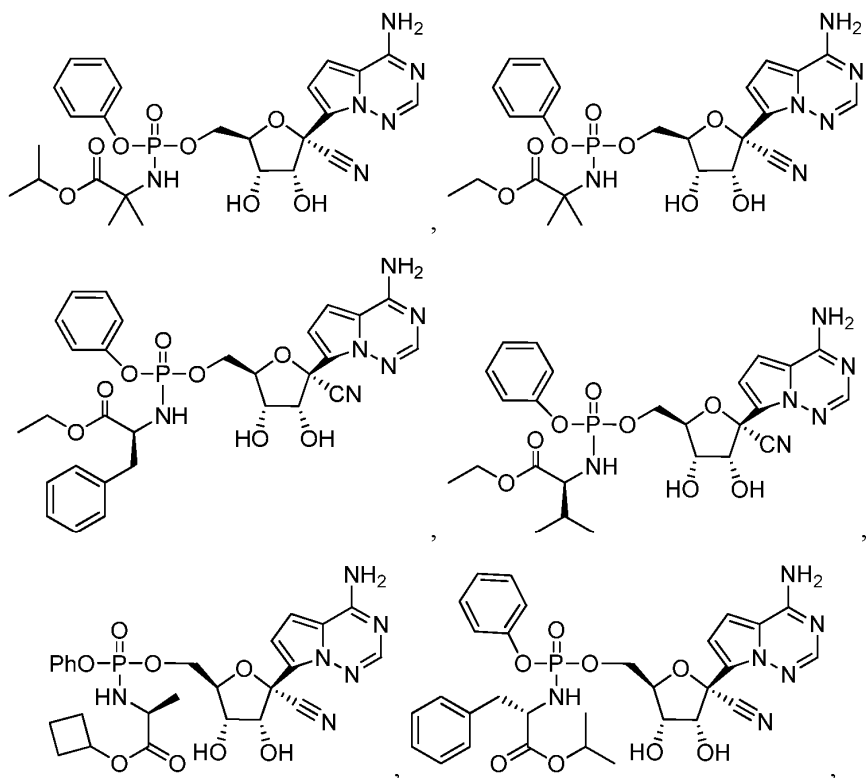


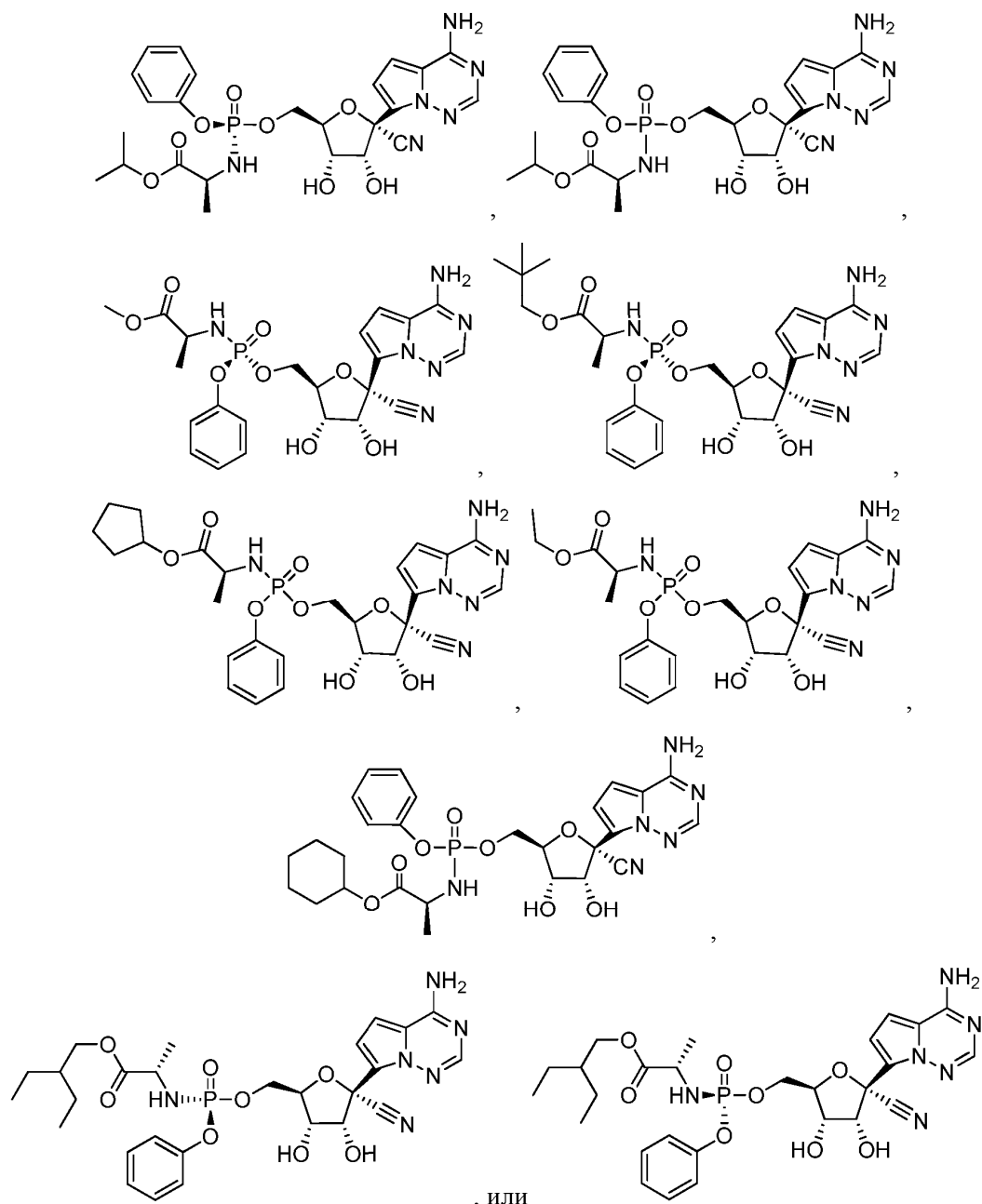




или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

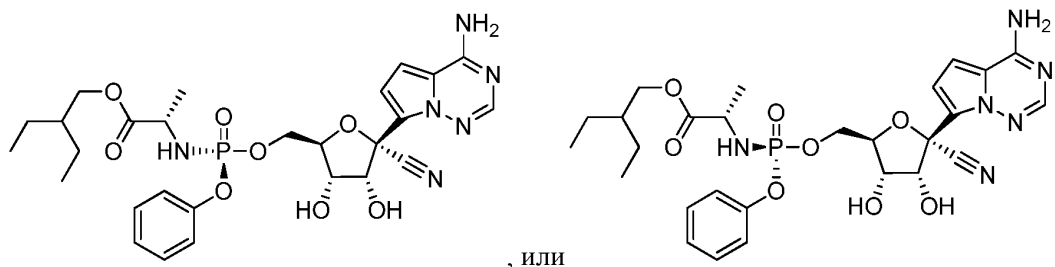
В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы I-IV, указанное соединение представляет собой





или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

В другом варианте реализации способа лечения инфекции Coronaviridae, включающего введение соединения формулы I-IV, указанное соединение представляет собой

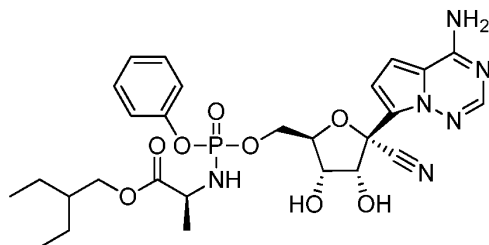


или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

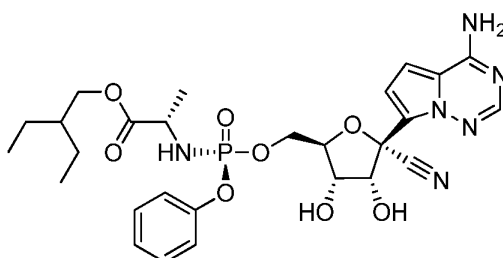
Способы лечения в настоящем описании включают способы лечения коронавирусных инфекций у человека, включая инфекции, вызванные альфа-коронавирусами 229E (HCoV-229E) и NL63 (HCoV-NL63, коронавирус New Haven), бета-коронавирусами OC43 (HCoV-OC43), HKU1, SARS-CoV (коронавирус, ответственный за тяжелый острый респираторный синдром, или SARS) и MERS-CoV (коронавирус, ответственный за ближневосточный респираторный синдром), ранее известный как новый корона-

вирус 2012 и HCoV-EMC.

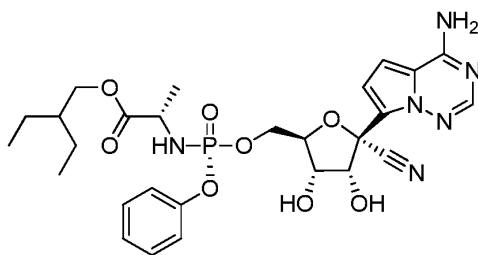
Названия соединений согласно настоящему описанию определены с использованием программного обеспечения для генерирования названий химических соединений ACD/Name (Advanced Chemistry Development, Inc., Торонто, Канада). Другие соединения или радикалы могут быть названы с использованием тривиальных названий или систематических или несистематических наименований. Названия и нумерация соединений согласно настоящему описанию проиллюстрированы типичным соединением формулы I



которое называется (2S)-2-этилбутила 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноат. Другие соединения согласно настоящему изобретению включают



которое называется (S)-2-этилбутила 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат и



которое называется (S)-2-этилбутила 2-(((R)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат.

Любая ссылка на соединения согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем описании, также включает ссылку на его физиологически приемлемую соль. Примеры физиологически приемлемых солей соединений согласно настоящему изобретению включают соли - производные подходящего основания, такого как щелочной металл или щелочноземельный металл (например, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} и Mg^{+2}), аммоний и NR_4^+ (где R определен в настоящем описании). Физиологически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают (а) кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовыми кислотами, фосфорной кислотой, азотной кислотой и тому подобным; (b) соли, образованные органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, изотионовая кислота, лактобионовая кислота, дубильная кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталенсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, полигалактурионовая кислота, малоновая кислота, сульфосалициловая кислота, гликолевая кислота, 2-гидрокси-3-нафтоат, памоат, салициловая кислота, стеариновая кислота, фталевая кислота, миндальная кислота, молочная кислота, этансульфоновая кислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин, лейцин и тому подобное; и (с) соли, образованные элементарными анионами, например, хлором, бромом и иодом. Физиологически приемлемые соли соединения, образованные по гидроксильной группе, содержат анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NR_4^+ .

Соединение формулы I-IV и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде

различных полиморфов или псевдополиморфов. В контексте настоящего описания кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в различных кристаллических структурах. Кристаллический полиморфизм может быть результатом различий в упаковке в кристаллах (упаковочный полиморфизм) или различий в упаковке между различными конформерами одной молекулы (конформационный полиморфизм). В контексте настоящего описания кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в различных кристаллических структурах. Псевдополиморфы согласно настоящему изобретению могут существовать вследствие различий в упаковке в кристаллах (упаковочный псевдополиморфизм) или вследствие различий в упаковке между различными конформерами одной молекулы (конформационный псевдополиморфизм). Настоящее изобретение включает все полиморфы и псевдополиморфы соединений формулы I-III и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение формулы I-IV и его фармацевтически приемлемые соли также могут существовать в виде аморфного твердого вещества. В контексте настоящего описания аморфное твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором не существует дальнего порядка положения атомов в твердом веществе. Это определение также применимо, когда размер кристалла составляет два нанометра или менее. Для получения аморфных форм согласно настоящему изобретению могут быть применены добавки, включая растворители. Настоящее изобретение включает все аморфные формы соединений формулы I-IV и их фармацевтически приемлемые соли.

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений согласно настоящему изобретению будут физиологически приемлемыми, то есть они будут представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемых кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, также могут найти применение, например, в получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, получены ли они из физиологически приемлемых кислоты или основания, входят в объем настоящего изобретения.

Наконец, следует понимать, что композиции в настоящем описании включают соединения согласно настоящему изобретению как в их неионизированной, так и цвиттерионной форме, и комбинации со стехиометрическими количествами воды, как в гидратах.

Следует отметить, что все энантиомеры, диастереомеры и рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы соединений, охватываемых формулами I-IV, и их фармацевтически приемлемые соли охватываются настоящим изобретением. Все смеси таких энантиомеров и диастереомеров входят в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению, иллюстрируемые формулами I-IV, могут иметь хиральные центры, например, хиральные атомы углерода или фосфора. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению включают рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры. Помимо этого, соединения согласно настоящему изобретению включают обогащенные или разделенные оптические изомеры при любом или при всех асимметрических хиральных атомах. Другими словами, хиральные центры, видимые на изображениях, представлены в виде хиральных изомеров или рацемических смесей. Все рацемические и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу свободные от их энантиомерных или диастереомерных партнеров, входят в объем настоящего изобретения. Рацемические смеси разделяют на их отдельные, по существу оптически чистые изомеры с помощью хорошо известных методик, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных с оптически активными вспомогательными веществами, например, кислотами или основаниями, с последующим превращением обратно в оптически активные вещества. В большинстве случаев желаемый оптический изомер синтезируют с помощью стереоспецифических реакций, начиная с соответствующего стереоизомера желаемого исходного вещества.

Стереохимические определения и условные обозначения, используемые в настоящем описании, в целом следуют из источников S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, то есть они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). Префиксы d и l, D и L или (+) и (-) используют для обозначения знака поворота плоскополяризованного света соединением, причем S, (-) или l означает, что соединение является левовращающим, тогда как соединение с префиксом R, (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. Конкретный стереоизомер также может быть назван энантиомером, а смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, который может образовываться при отсутствии стереоселекции или стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимолярной смеси двух энантиомерных частиц, лишенной оптической активности.

В некоторых случаях соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в виде таутомерных изомеров. Хотя может быть изображена только одна делокализованная резонансная структура, все такие формы рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Например, таутомеры енаминов могут существовать для систем пурина, пиримидина, имидазола, гуанидина, амидина и тетразола, и все их возможные таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения.

Любая формула или структура, приведенная в настоящем описании, включая соединения формулы I, так же предназначена для обозначения немеченных форм, как и изотопно меченных форм указанных соединений. Изотопно меченные соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в настоящем описании, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему описанию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Включены различные изотопно меченные соединения согласно настоящему описанию, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно меченные соединения могут быть пригодны для применения в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении пациентов.

В настоящее описание также включены соединения формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены на дейтерий, где n равно числу атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и таким образом являются пригодными для применения для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, в частности человеку. 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, с использованием исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему описанию могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственных средств), относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности, например, увеличенного периода полувыведения *in vivo*, снижения необходимой дозы и/или улучшения терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F , может быть пригодно для применения для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно меченные соединения согласно настоящему описанию и их пролекарства обычно могут быть получены путем выполнения методик, раскрытых в схемах или примерах и способах получения, описанных ниже, с заменой неизотопно меченного реагента на легкодоступный изотопно меченный реагент. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривают в качестве заместителя в соединении формулы I.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью фактора изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему описанию любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, предназначен для обозначения любого стабильного изотопа этого атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как "H" или "водород", считается, что указанное положение содержит водород в его природном изотопном составе. Соответственно в соединениях согласно настоящему описанию любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), предназначен для обозначения дейтерия.

Всякий раз, когда соединение, описанное в настоящем описании, замещено более чем одной из одинаково обозначенных групп, например "R" или "R¹", следует понимать, что группы могут быть одинаковыми или различными, то есть каждая группа выбрана независимо. Волнистые линии, , указывают место присоединения ковалентных связей к соседним субструктурам, группам, фрагментам или атомам.

Отдельные заместители, содержащиеся в соединениях формулы I-IV, до некоторой степени являются рекурсивными. В этом контексте "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может включать другой частный случай самого себя. Вследствие рекурсивного характера таких заместителей в любом предложенном варианте реализации теоретически может быть представлено большое количество соединений. Например, R^x содержит заместитель R^y. R^y может представлять собой R. R может представлять собой Z³. Z³ может представлять собой Z⁴, а Z⁴ может представлять собой R или содержать заместители, содержащие R^y. В качестве альтернативы Z³ может представлять собой Z⁵, который может содержать заместители, содержащие R^y. Среднему специалисту в области медицинской химии будет понятно, что общее количество таких заместителей в ожидаемой мере ограничено желаемыми свойствами предполагаемого соединения. Такие свойства включают, в качестве примера и без ограничения, физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или коэффициент распределения (log P), свойства применения, такие как активность против целевой мишени, и практические свойства, такие как лег-

кость синтеза.

В качестве примера и без ограничения Z^3 и R^y являются рекурсивными заместителями в некоторых вариантах реализации. Как правило, каждый рекурсивный заместитель может независимо встречаться в данном варианте реализации 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 раз. Более типичным является вариант, когда каждый рекурсивный заместитель может независимо встречаться в данном варианте реализации 12 или менее раз. Еще более типичным является вариант, когда каждый рекурсивный заместитель может независимо встречаться в данном варианте реализации 3 или менее раз. Например, в данном варианте реализации Z^3 будет встречаться от 0 до 8 раз, R^y будет встречаться от 0 до 6 раз. Еще более типично, когда в данном варианте реализации Z^3 будет встречаться от 0 до 6 раз и R^y будет встречаться от 0 до 4 раз.

Рекурсивные заместители являются предполагаемым аспектом настоящего изобретения. Среднему специалисту в области медицинской химии будет понятна универсальность таких заместителей. В той степени, в которой рекурсивные заместители присутствуют в одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению, общее число будет определено так, как сформулировано выше.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, описанными в патенте США № 8008264 и публикации заявки США № US 2012/0027752.

A. Замещенные формы соединений.

Соединения формулы I-IV могут содержать фосфатную группу в качестве R^7 , R^7 выбран из группы, состоящей из

a) H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$,

где

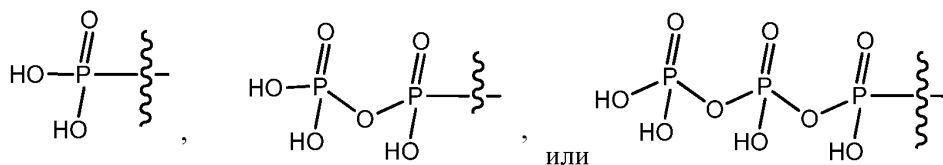
каждый R^{11} или R^{12} независимо представляет собой H , (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклизалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил; или R^{11} и R^{12} совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно заменен на $-O-$, $-S-$ или $-NR^8-$;

каждый R^a независимо представляет собой H , (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, арил (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклизалкил, $-C(=O)R$, $C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-C(=O)SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$ или $-SO_2NR_2$;

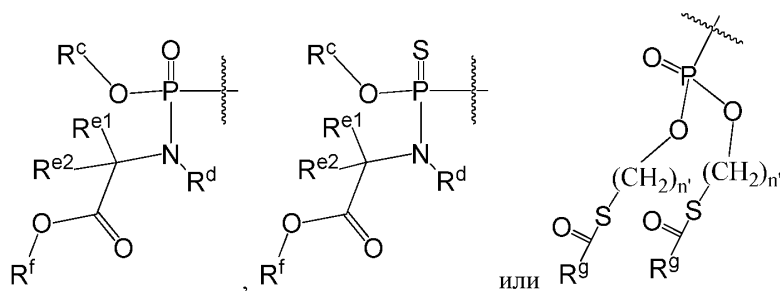
где каждый R независимо представляет собой H , (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_2-C_8) замещенный алкинил, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} замещенный арил, C_2-C_{20} гетероцикл, C_2-C_{20} замещенный гетероцикл, ариалкил или замещенный ариалкил; и

где каждый (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил каждого R^{11} или R^{12} независимо необязательно замещен одним или более галогеном, гидроксидом, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a ; и где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-NR^a-$,

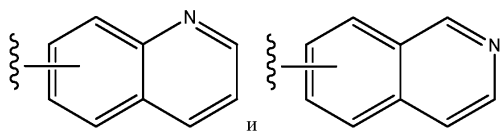
b)



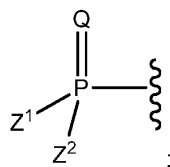
c)



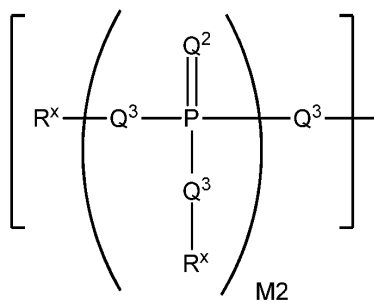
где



R^c выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила,
 R^d представляет собой H или CH_3 ;
 R^{e1} и R^{e2} каждый независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил или бензил;
 R^f выбран из H, C_1 - C_8 алкила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила;
 R^g выбран из C_1 - C_8 алкила, $-O-C_1-C_8$ алкила, бензила, $-O$ -бензила, $-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила, $-O-CH_2-C_3-C_6$ циклоалкила и CF_3 ; и
 n' выбран из 1, 2, 3 и 4; и
d) группы формулы

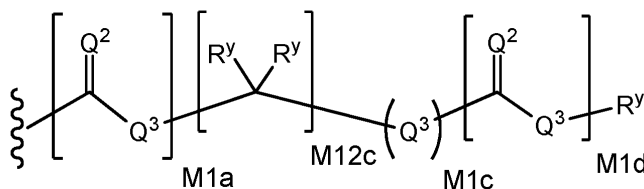


где
Q представляет собой O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂;
 Z^1 и Z^2 совместно представляют собой $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$;
где
каждый Q^1 независимо представляет собой O, S или NR; и
каждый R^y независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^2)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $-OC(=Q^2)N(R)_2$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$, $-SC(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)C(=Q^2)R$, $-N(R)C(=Q^2)OR$, $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ или Z^3 ; или два R^y при одном атоме углерода совместно образуют карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода;
каждый Q^2 независимо представляет собой O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂; или
 Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой группу формулы Ia



Формула Ia

где
каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;
M2 равен 0, 1 или 2;
каждый R^x независимо представляет собой R^y или формулу

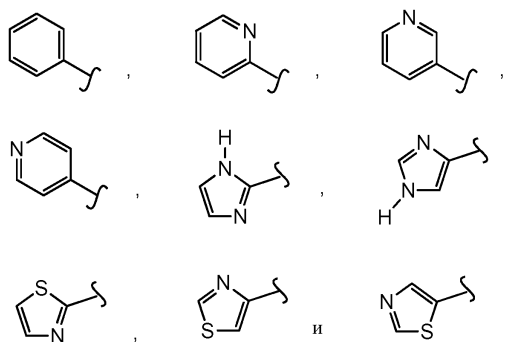


где
каждый M1a, M1c и M1d независимо равен 0 или 1;
M12c равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;
 Z^3 представляет собой Z^4 или Z^5 ;
 Z^4 представляет собой R, $-C(Q^2)R^y$, $-C(Q^2)Z^5$, $-SO_2R^y$ или $-SO_2Z^5$; и
 Z^5 представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где Z^5 независимо замещен 0-3 группами R^y .
 Z^5 -карбоциклы и Z^5 -гетероциклы могут быть независимо замещены 0-3 группами R^y . Z^5 может

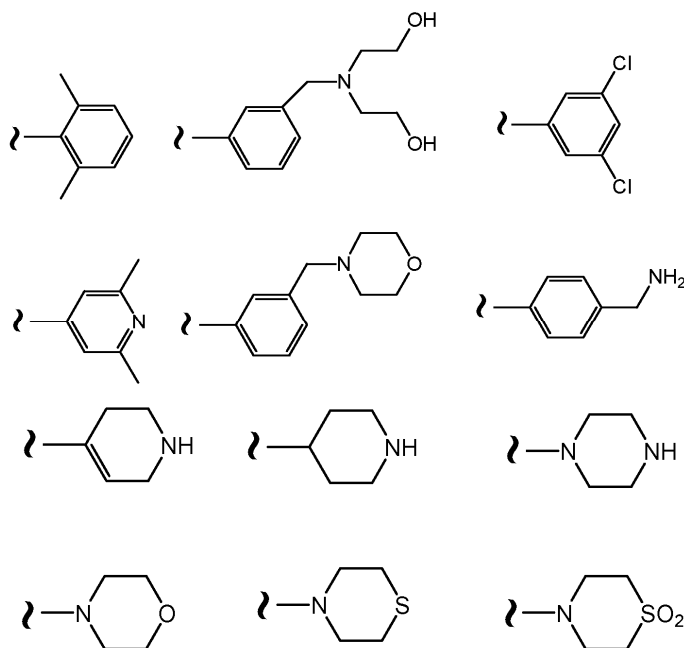
представлять собой насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, содержащее моно- или бициклический карбоцикл или гетероцикл. Z^5 может содержать от 3 до 10 атомов в кольце, например, от 3 до 7 атомов в кольце. Кольца Z^5 являются насыщенными, когда они содержат 3 атома в кольце, насыщенными или мононенасыщенными, когда они содержат 4 атома в кольце, насыщенными или моно- или диненасыщенными, когда они содержат 5 атомов в кольце, и насыщенными, моно- или диненасыщенными или ароматическими, когда они содержат 6 атомов в кольце.

Z^5 -гетероцикл может представлять собой моноцикл, содержащий от 3 до 7 членов в кольце (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), или бицикл, содержащий от 7 до 10 членов в кольце (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S). Z^5 гетероциклические моноциклы могут содержать от 3 до 6 атомов в кольце (от 2 до 5 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S) или от 5 до 6 атомов в кольце (от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и S). Z^5 гетероциклические бициклы содержат от 7 до 10 атомов в кольце (от 6 до 9 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S), образующих бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] систему; или от 9 до 10 атомов в кольце (от 8 до 9 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и S), образующих бицикло [5,6] или [6,6] систему. Z^5 -гетероцикл может быть связан с Q^2 через углерод, азот, серу или другой атом стабильной ковалентной связью.

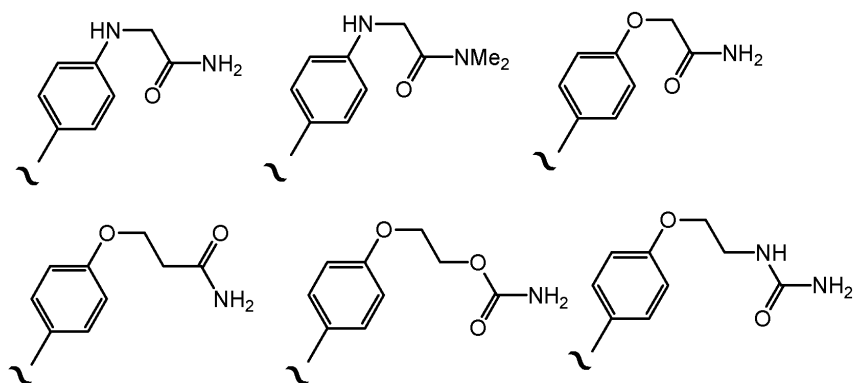
Z^5 -гетероциклы включают, например, пиридил, изомеры дигидропиридила, пиперидин, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, сим-триазинил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиазолил, изотиазолил, фуранил, тиафуранил, тиенил и пирролил. Z^5 также включает, но не ограничиваясь ими, такие примеры как



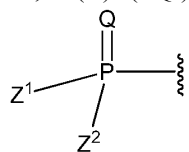
Z^5 -карбоциклы и гетероциклы могут быть независимо замещены 0-3 группами R, как определено выше. Например, замещенные Z^5 -карбоциклы включают



Примеры замещенных фенильных карбоциклов включают

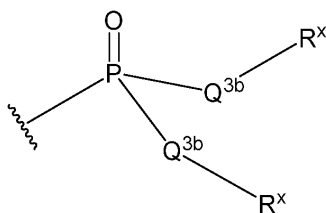


В другом варианте реализации Z^5 соединений формулы I-IV представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где Z^5 независимо замещен 0-3 группами R^Z , где каждый R^Z независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^1)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $-OC(=Q^2)N(R)_2$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$, $-SC(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)C(=Q^2)R$, $-N(R)C(=Q^2)OR$, $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$ или $-OR$.

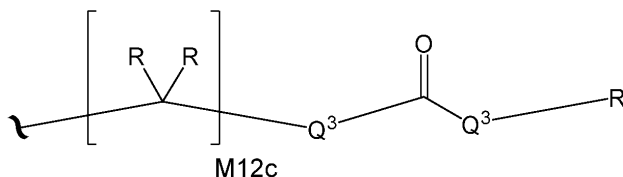


Варианты реализации
как

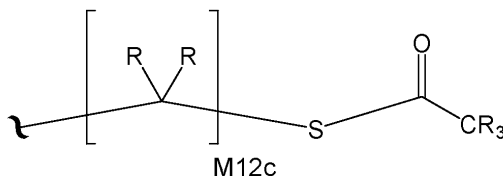
соединений формулы I-IV включают субструктуры, такие



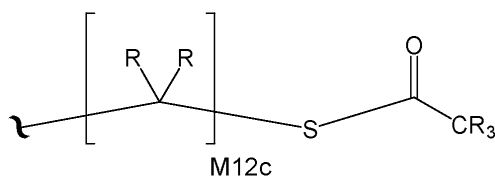
где каждый Q^{3b} независимо представляет собой O или $N(R)$. В другом аспекте этого варианта реализации каждый Q^{3b} представляет собой O и каждый R^x независимо представляет собой



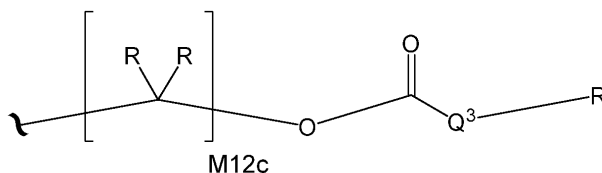
где M12c равен 1, 2 или 3; и каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR_2 или S. В другом аспекте этого варианта реализации один $Q^{3b}-R^x$ представляет собой $NH(R)$, а другой $Q^{3b}-R^x$ представляет собой $O-R^x$, где R^x представляет собой



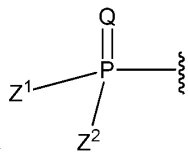
где M12c равен 2. В другом аспекте этого варианта реализации каждый Q^{3b} представляет собой O и каждый R^x независимо представляет собой



где M12c равен 2. В другом аспекте этого варианта реализации каждый Q^{3b} представляет собой O и каждый R^x независимо представляет собой

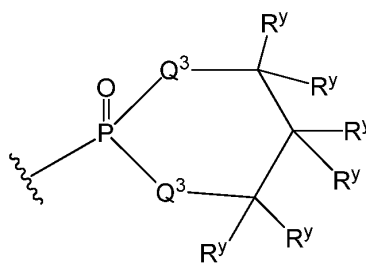


где M12c равен 1 и Q³ представляет собой связь, O или CR₂.

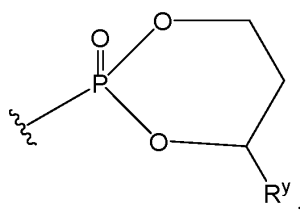


Другие варианты реализации
кие как

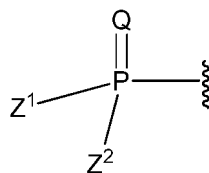
соединений формул I-IV включают субструктуры, та-



где каждый Q³ независимо представляет собой O или N(R). В другом аспекте этого варианта реализации каждый Q³ представляет собой O. В другом аспекте этого варианта реализации указанная субструктура представляет собой

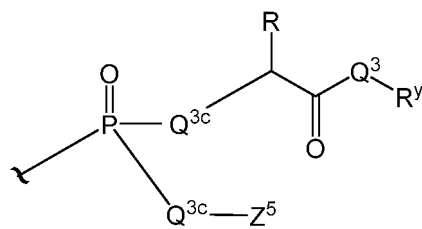


где R^y представляет собой Z⁵, как определено в настоящем описании.

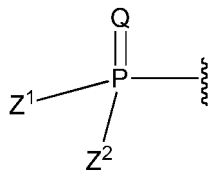


Другой вариант реализации

формулы I-IV включает субструктуры

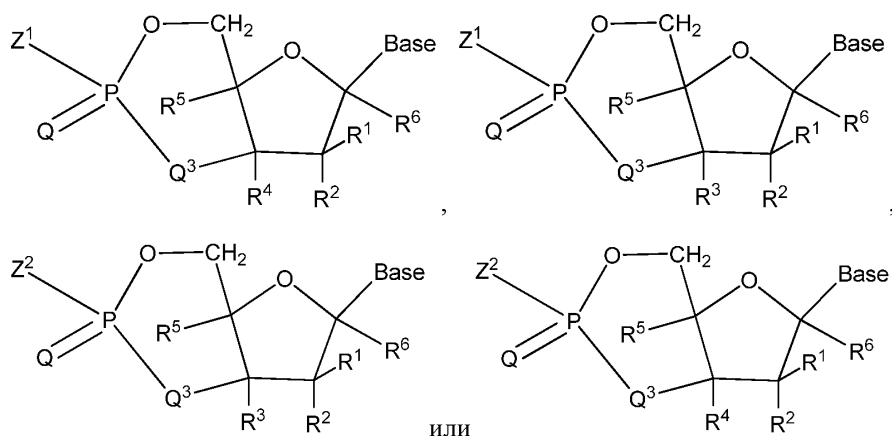


где каждый Q^{2c} независимо представляет собой O, N(R^y) или S.



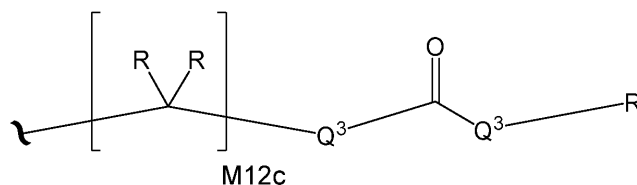
Другой вариант реализации

соединений формулы I-IV включает субструктуры, где один из Z¹ или Z² совместно с любым R³ или R⁴ представляет собой -Q³-, а другой Z¹ или Z² представляет собой формулу Ia. Такой вариант реализации представлен соединением формулы Ib, выбранным из:

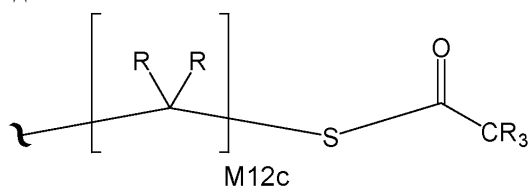


Формула Ib

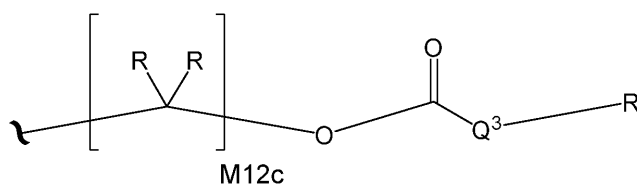
В другом аспекте варианта реализации формулы Ib каждый Q и Q³ представляет собой O. В другом аспекте варианта реализации формулы Ib Z¹ или Z² представляет собой Q^{3b}-R^x; каждый Q, Q³ и Q^{3b} представляет собой O, и R^x представляет собой



где M12c равен 1, 2 или 3, и каждый Q³ независимо представляет собой связь, O, CR₂ или S. В другом аспекте варианта реализации формулы Ib Z¹ или Z² представляет собой Q^{3b}-R^x; каждый Q, Q³ и Q^{3b} представляет собой O и R^x представляет собой

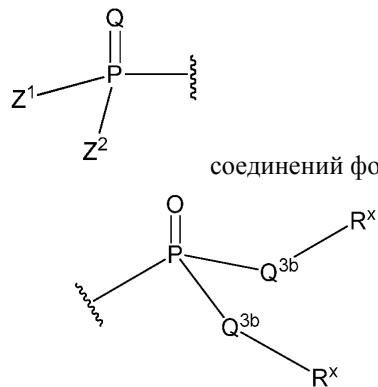


где M12c равен 2. В другом аспекте варианта реализации формулы Ib Z¹ или Z² представляет собой Q^{3b}-R^x; каждый Q, Q³ и Q^{3b} представляет собой O и R^x представляет собой

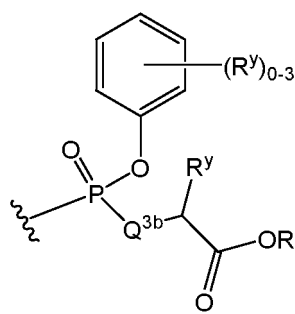


где M12c равен 1, и Q³ представляет собой связь, O или CR₂.

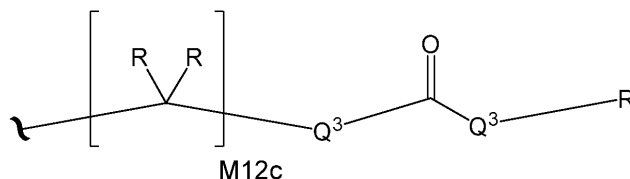
Другой вариант реализации соединений формулы I-IV включает субструктуру



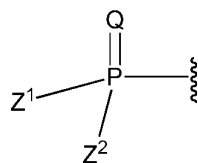
где Z⁵ представляет собой карбоцикл, такой как фенил или замещенный фенил. В другом аспекте этого варианта реализации указанная субструктура представляет собой:



где Q^{3b} представляет собой O или N(R), а фенильный карбоцикл замещен 0-3 группами R. В другом аспекте этого варианта реализации указанной субструктуры R^x представляет собой

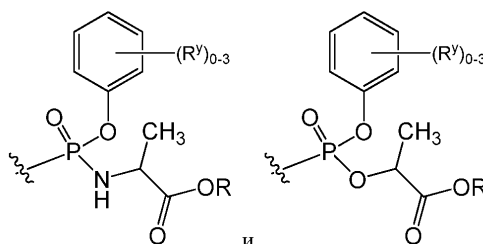


где M12c равен 1, 2 или 3; и каждый Q^3 независимо представляет собой связь, O, CR_2 или S.



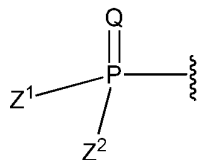
Другой вариант реализации

формулы I-IV включает субструктуры



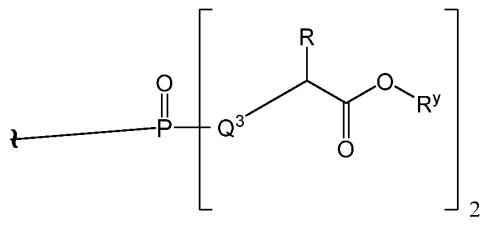
и

Хиральный атом углерода фрагментов аминокислоты и лактата может представлять собой как R или S конфигурацию, так и рацемическую смесь.



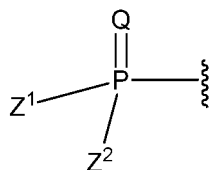
Другой вариант реализации

формулы I-IV представляет собой субструктуру



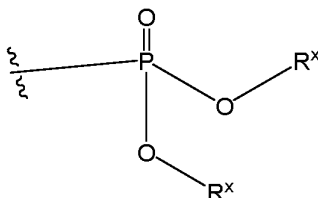
где каждый Q^3 независимо представляет собой -O- или -NH-. В другом аспекте этого варианта реализации R^y представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил. В другом аспекте этого варианта реализации R^y представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил; а R представляет собой CH_3 . В другом аспекте этого варианта реализации R^y представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил или (C_2-C_8) замещенный алкинил; R представляет собой CH_3 ; а каждый Q^3 представляет собой -NH-. В другом аспекте этого варианта реализации Z^1 и Z^2 независимо представляют собой связанные с азотом природные аминокислоты или сложные эфиры природных аминокислот. В другом аспекте этого варианта реализации Z^1 и Z^2 независимо представляют собой природные 2-гидроксикарбоновые кислоты или сложные эфиры природных 2-

гидроксикарбоновых кислот, причем указанная кислота или сложный эфир связаны с Р через 2-гидроксигруппу.

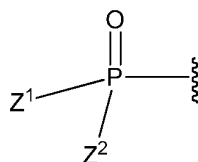


Другой вариант реализации

формулы I-IV представляет собой субструктуру

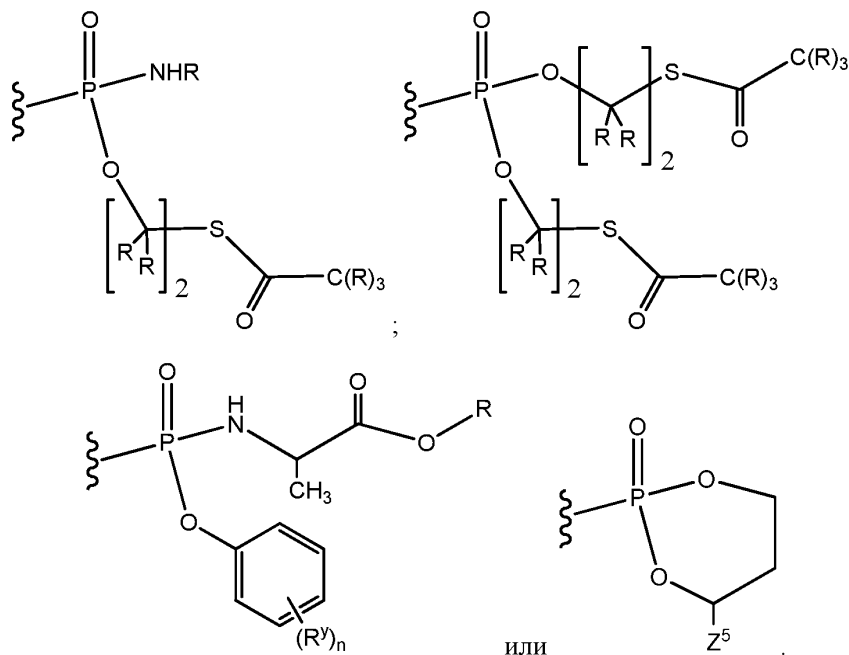


В одном аспекте этого варианта реализации каждый R^x независимо представляет собой (C₁-C₈)алкил. В другом аспекте этого варианта реализации каждый R^x независимо представляет собой C₆-C₂₀арил или C₆-C₂₀замещенный арил.



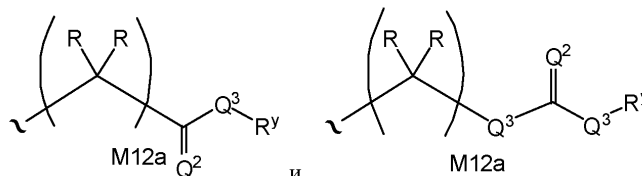
В предпочтительном варианте реализации

выбран из



или

Варианты реализации R^x включают сложные эфиры, карбаматы, карбонаты, тиоэфиры, амиды, тио-



амиды и группы мочевины:

В. Метаболиты соединений согласно настоящему изобретению.

Также в объем настоящего изобретения входят продукты метаболизма *in vivo* соединений, описанных в настоящем описании, в той степени, в которой такие продукты являются новыми и неочевидными по сравнению с предшествующим уровнем техники. Такие продукты могут образовываться, например, путем окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и тому подобного вводимого соединения, в основном вследствие ферментативных процессов. Соответственно настоящее изобретение включает новые и неочевидные соединения, полученные способом, включающим приведение соедине-

ния согласно настоящему изобретению в контакт с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для образования продукта его метаболизма. Такие продукты, как правило, идентифицируют путем получения радиоактивно меченного (например, ^{14}C или ^3H соединения согласно настоящему изобретению, его парентерального введения в обнаруживаемой дозе (например, более чем примерно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, оставляя на достаточное для осуществления метаболизма время (как правило, от примерно 30 с до 30 ч), и выделения продуктов его трансформации из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко поддаются выделению, поскольку они являются мечеными (другие продукты изолируют с применением антител, способных связывать эпитопы, сохраняющиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, с помощью анализа МС или ЯМР. В целом, анализ метаболитов проводят так же, как обычные исследования метаболизма лекарственного средства, хорошо известные специалистам в данной области техники. Продукты трансформации, при условии, что они не обнаруживаются *in vivo* в других случаях, пригодны для применения в диагностических исследованиях для терапевтического введения соединений согласно настоящему изобретению, даже если они не обладают собственной активностью против *Arenaviridae*.

Известны средства и способы определения стабильности соединений в суррогатных секретах желудочно-кишечного тракта. Соединения определены в настоящем описании как стабильные в желудочно-кишечном тракте, если менее чем примерно 50 мольных процентов защищенных групп теряют защиту в суррогатном кишечном или желудочном соке при инкубировании в течение 1 ч при 37°C. Тот факт, что соединения стабильны в желудочно-кишечном тракте, не означает, что они не могут быть гидролизваны *in vivo*. Пролечарства согласно настоящему изобретению как правило будут стабильны в пищеварительной системе, но могут быть по существу гидролизваны до исходного лекарственного средства в просвете пищеварительного тракта, печени или другом органе метаболизма или внутри клеток в целом.

III. Фармацевтические составы

Соединения согласно настоящему изобретению получают с обычными носителями и вспомогательными веществами, которые будут выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки будут содержать вспомогательные вещества, глиданты, наполнители, связующие вещества и тому подобное. Водные составы получают в стерильной форме, и когда они предназначены для доставки путем, отличным от перорального, обычно они будут изотоническими. Все составы будут необязательно содержать вспомогательные вещества, такие как те, которые приведены в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстран, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и тому подобное. pH составов составляет от примерно 3 до примерно 11, но, как правило, составляет от примерно 7 до 10. В некоторых вариантах реализации pH составов составляет от примерно 2 до примерно 5, но, как правило, составляет от примерно 3 до 4.

Хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, может быть предпочтительным представлять их в виде фармацевтических составов. Составы согласно настоящему изобретению для применения как в ветеринарии, так и для человека содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, совместно с одним или более его приемлемыми носителями и необязательно другими терапевтическими ингредиентами, в частности с теми дополнительными терапевтическими ингредиентами, которые обсуждаются в настоящем описании. Носитель (носители) должен быть "приемлемым" в отношении совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безопасным для его реципиента.

Указанные составы включают составы, подходящие для вышеуказанных путей введения. В целях удобства составы могут быть представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Методики и составы в целом описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания). Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или более вспомогательных ингредиентов. В целом составы получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями, или тонко измельченными твердыми носителями, или с тем и другим, и затем, при необходимости, формирования продукта.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, кахеты или таблетки, каждая из которых содержит 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 может быть введен в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетку получают путем прессования или формования необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со связывающим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного активного ингредиента

ента, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно содержать покрытие или иметь риск и необязательно быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента.

Для инфекций глаза или других наружных тканей, например, рта и кожи, составы предпочтительно наносят в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент (ингредиенты) в количестве, например, от 0,075 до 20 мас. % (включая активный ингредиент (ингредиенты) в диапазоне между 0,1 и 20% с шагом 0,1 мас. %, как то 0,6 мас. %, 0,7 мас. % и т.д.), предпочтительно от 0,2 до 15 мас. % и наиболее предпочтительно от 0,5 до 10 мас. %. При введении в состав мази активные ингредиенты могут быть использованы либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть введены в состав крема с основой для крема типа масло в воде.

Если желательно, водная фаза основы для крема может содержать, например, по меньшей мере 30 мас. % многоатомного спирта, т.е. спирта, имеющего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннитол, сорбитол, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ-400) и их смеси. Составы для местного применения могут желательно содержать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких агентов, усиливающих проникновение через кожу, включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий согласно настоящему изобретению может быть составлена из известных ингредиентов известным образом. Хотя указанная фаза может содержать только эмульгирующий агент (иначе известный как эмульгатор), желательно, чтобы она содержала смесь по меньшей мере одного эмульгирующего агента с жиром или маслом или и жиром, и маслом. Предпочтительно включать гидрофильный эмульгирующий агент совместно с липофильным эмульгирующим агентом, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Эмульгирующий агент (агенты) совместно со стабилизатором (стабилизаторами) или без него образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск совместно с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу составов кремов.

Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для применения в составе согласно настоящему изобретению, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия. Дополнительные эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для применения в составе согласно настоящему изобретению, включают Tween® 80.

Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых косметических свойств. Крем предпочтительно должен быть нежирным, не окрашивающим и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать вытекания из туб или других емкостей. Могут быть применены моно- или дизамещенные алкиловые сложные эфиры с неразветвленной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, диэфир пропиленгликоля и жирных кислот кокосового масла, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известная как Crodamol CAP, последние три являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут быть применены отдельно или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. В качестве альтернативы применяют липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин, и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

Фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением включают комбинацию в соответствии с настоящим изобретением совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального введения могут быть получены, например, таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подслащающие агенты, ароматизирующие агенты, окрашивающие агенты и консервирующие агенты, для получения приемлемого препарата. Приемлемы таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, которое подходит для получения таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и таким образом обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, может быть

использовано замедляющее вещество, такое как глицерилмоностерат или глицерилдистеарат отдельно или совместно с воском.

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

Водные суспензии согласно настоящему изобретению содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующий агент, такой как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагантовая камедь и гуммиарабик, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как фосфатид природного происхождения (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксисетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил п-гидроксibenзоат, один или более окрашивающих агентов, один или более ароматизирующих агентов и один или более подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин. Дополнительные неограничивающие примеры суспендирующих агентов включают циклодекстрин и Captisol (=сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина; SEB-beta-CD).

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Суспензии для перорального введения могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подслащивающие агенты, такие как указанные выше, и ароматизирующие агенты могут быть добавлены для получения приемлемого препарата для перорального введения. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы согласно настоящему изобретению, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты иллюстрированы примерами, раскрытыми выше. Могут также присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подслащивающие, ароматизирующие и окрашивающие агенты.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий типа масло в воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгирующие агенты включают камеди природного происхождения, такие как гуммиарабик и трагантовая камедь, фосфатиды природного происхождения, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как сорбитан моноолеат, и продукты конденсации этих неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсия также может содержать подслащивающие и ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут быть получены с подслащивающими агентами, такими как глицерин, сорбитол или сахароза. Такие составы также могут содержать смягчающий агент, консервант, ароматизирующий или окрашивающий агент.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Эта суспензия может быть получена в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,3-бутандиоле, или получен в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно могут быть использованы стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы для получения инъекционных препаратов. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и гипертонический раствор хлорида натрия.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с веществом-носителем для получения лекарственной формы для однократного введения, будет различным в зависимости от хозяина, получающего лечение, и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением

дением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от примерно 1 до 1000 мг активного вещества, соединенного с подходящим и удобным количеством вещества-носителя, которое может составлять от примерно 5 до примерно 95% всей композиции (масса:масса). Фармацевтическая композиция может быть приготовлена для обеспечения легко измеряемых количеств для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от примерно 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора, чтобы можно было проводить инфузию подходящего объема со скоростью примерно 30 мл/ч.

Составы, подходящие для местного введения в глаз, также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворяют или суспендируют в подходящем носителе, в частности водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно содержится в таких составах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10%, и в частности примерно 1,5 мас. %

Составы, подходящие для местного введения в рот, включают таблетки для рассасывания, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагакантовой камеди; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

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

Составы, подходящие для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм, как то 0,5, 1, 30, 35 и т.д., которые вводят путем быстрой ингаляции через носовой ход или путем ингаляции через рот таким образом, чтобы достичь альвеолярных мешочков. Подходящие составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для введения аэрозоля или сухого порошка, могут быть получены в соответствии с обычными способами и могут быть доставлены с другими терапевтическими агентами, такими как соединения, до настоящего времени применявшиеся при лечении или профилактике инфекций *Arenaviridae*, как описано ниже.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или аэрозольных составов, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области техники как подходящие.

Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые обеспечивают раствору изотоничность крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители.

Составы представлены в однодозовых или многодозовых емкостях, например, запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимационно-высушенном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии получают из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее. Предпочтительными составами с однократной дозой являются составы, содержащие суточную дозу, или часть суточной дозы, как указано выше в настоящем описании, или их подходящую часть, активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности упомянутым выше, составы согласно настоящему изобретению могут содержать другие агенты, обычные в данной области техники, имеющие отношение к типу рассматриваемого состава, например, составы, подходящие для перорального введения, могут содержать ароматизирующие агенты.

В настоящем изобретении дополнительно предложены композиции для ветеринарного применения, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, совместно с его носителем для ветеринарного применения.

Носители для ветеринарного применения представляют собой вещества, пригодные для применения для целей введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые являются либо инертными, либо приемлемыми в области ветеринарии, и совместимы с активным ингредиентом. Эти композиции для ветеринарного применения могут быть введены перорально, парентерально или любым другим желаемым путем.

Соединения согласно настоящему изобретению применяют для получения фармацевтических составов с контролируемым высвобождением, содержащих в качестве активного ингредиента одно или более соединений согласно настоящему изобретению ("составы с контролируемым высвобождением"), в которых высвобождение активного ингредиента контролируется и регулируется, чтобы обеспечить меньшую частоту введения или улучшить профиль фармакокинетики или токсичности данного активного ингредиента.

IV. Пути введения

Одно или более соединений согласно настоящему изобретению (в настоящем описании называемых активными ингредиентами) вводят любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению.

Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и тому подобное. Понятно, что предпочтительный путь может изменяться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество соединений согласно настоящему изобретению состоит в том, что они обладают биодоступностью при пероральном введении и могут быть введены перорально.

В способах согласно настоящему изобретению для лечения инфекции *Arenaviridae* соединения согласно настоящему изобретению в любое время могут быть введены человеку, который может вступать в контакт с людьми, страдающими от инфекции *Arenaviridae*, или уже страдает от инфекции *Arenaviridae*. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены профилактически людям, вступающим в контакт с людьми, страдающими от инфекции *Arenaviridae*. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены людям, имеющим положительный результат теста на инфекцию *Arenaviridae*, но еще не демонстрирующим симптомов инфекции *Arenaviridae*. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены людям с момента начала симптомов инфекции *Arenaviridae*.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, подлежащего лечению, токсичности, от того, применяют ли соединение профилактически (более низкие дозы) или против активной вирусной инфекции, способа доставки и фармацевтического состава, и будет определяться врачом с использованием обычных исследований с увеличением дозы. Можно ожидать, что она будет составлять от примерно 0,0001 до примерно 100 мг/кг массы тела в день; как правило, от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг массы тела в день; еще более типичной является доза от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг массы тела в день; наиболее типичной является доза от примерно 0,05 до примерно 0,5 мг/кг массы тела в день. Например, потенциально возможная суточная доза для взрослого человека с массой тела примерно 70 кг будет варьировать от 1 до 1000 мг, предпочтительно между 5 и 500 мг, и может иметь форму доз для однократного или многократного приема.

Эффективная доза соединения согласно настоящему изобретению для лечения инфекции *Arenaviridae* может зависеть от того, предназначена ли указанная доза для профилактического применения или для лечения человека, уже страдающего от инфекции *Arenaviridae*. Кроме того, доза может зависеть от того, демонстрирует ли человек, страдающий от инфекции *Arenaviridae*, симптомы инфекции *Arenaviridae* или еще нет. Более высокие дозы могут быть необходимы для лечения людей, имеющих положительный результат теста на инфекцию *Arenaviridae*, и людей, демонстрирующих симптомы инфекции *Arenaviridae*, по сравнению с людьми, получающими профилактическое лечение.

Для введения соединений согласно настоящему изобретению предусмотрен любой подходящий период времени. Например, введение может продолжаться 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. Также введение может продолжаться от 1 недели до 15 недель, включая 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 недель. Также предусмотрены более длительные периоды введения. Время для введения может зависеть от того, вводят ли соединение профилактически или для лечения человека, страдающего от инфекции *Arenaviridae*. Например, профилактическое введение может продолжаться в течение периода времени, пока человек находится в постоянном контакте с другими людьми, страдающими от инфекции *Arenaviridae*, и в течение подходящего периода времени после последнего контакта с человеком, страдающим от инфекции *Arenaviridae*. Для людей, уже страдающих от инфекции *Arenaviridae*, период введения может продолжаться в течение любого промежутка времени, необходимого для лечения пациента, и подходящего периода времени после отрицательного результата теста на инфекцию *Arenaviridae*, чтобы гарантировать, что инфекция *Arenaviridae* не возвращается.

V. Комбинированная терапия

Композиции согласно настоящему изобретению также применяют в комбинации с другими активными ингредиентами. Для лечения инфекции, вызванной вирусом *Arenaviridae*, предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекции, вызванной вирусом *Arenaviridae*, в частности инфекций, вызванных вирусом Ласса и вирусом Хунин. Неограничивающими примерами этих других активных терапевтических агентов являются рибавирин, фавипиравир (также известный как T-705 или Avigan), монофосфат T-705, дифосфат T-705, трифосфат T-705, ST-193 и их смеси. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению также предназначены для применения в общем уходе за больными, обеспечиваемом пациентам с вирусными инфекциями *Arenaviridae*, включающем парентеральные жидкости (включая изотонический раствор декстрозы и Рингер лактат) и питание, антибиотик (включая метронидазол и антибиотики цефалоспоринового ряда, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающее и болеутоляющее лекарственное средство, противорвотные (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные агенты, витаминные и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные агенты (такие как ибупрофен), болеутоляющие средства и лекарственные средства для других распространенных в популяции пациентов заболеваний, такие как агенты против малярии (включая артемизинин) и комбинированную терапию артезунат-люмефантрин), тифа (включая антибиотики ряда хинолонов, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромицин, антибиотики цефалоспоринового

ряда, такие как цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или шигеллеза.

Также возможно комбинировать любое соединение согласно настоящему изобретению с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированную терапию можно вводить в соответствии с одновременной или последовательной схемой введения. При последовательном введении комбинация может быть введена в виде двух или более введений.

Совместное введение соединения согласно настоящему изобретению с одним или более другими активными терапевтическими агентами в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других активных терапевтических агентов таким образом, что терапевтически эффективные количества и соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других активных терапевтических агентов присутствуют в организме пациента.

Совместное введение включает введение единичных доз соединений согласно настоящему изобретению до или после введения единичных доз одного или более других активных терапевтических агентов, например, введение соединений согласно настоящему изобретению в течение нескольких секунд, минут или часов после введения одного или более других активных терапевтических агентов. Например, единичная доза соединения согласно настоящему изобретению может быть введена первой с последующим введением в течение нескольких секунд или минут единичной дозы одного или более других активных терапевтических агентов. В качестве альтернативы единичная доза одного или более других активных терапевтических агентов может быть введена первой с последующим введением единичной дозы соединения согласно настоящему изобретению в течение нескольких секунд или минут. В некоторых случаях может быть желательно вводить единичную дозу соединения согласно настоящему изобретению первой с последующим введением через несколько часов (например, 1-12 ч) единичной дозы одного или более других активных терапевтических агентов. В других случаях может быть желательно вводить единичную дозу одного или более других активных терапевтических агентов первой с последующим введением через несколько часов (например, 1-12 ч) единичной дозы соединения согласно настоящему изобретению.

Комбинированная терапия может обеспечивать "синергию" и "синергический эффект", то есть эффект, достигаемый при совместном применении активных ингредиентов, превышает сумму эффектов, возникающих в результате применения соединений отдельно. Синергический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) приготовлены совместно и вводятся или доставляются одновременно в комбинированном составе; (2) доставляются поочередно или параллельно в виде отдельных составов или (3) в соответствии с другой схемой введения. При доставке при альтернирующей терапии синергический эффект может быть достигнут, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или посредством различных инъекций в отдельных шприцах. В целом при альтернирующей терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, то есть серийно, тогда как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно. Синергический противовирусный эффект означает противовирусный эффект, превышающий предсказанные исключительно аддитивные эффекты отдельных соединений комбинации.

В еще одном варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы ингибирования полимеразы *Arenaviridae* в клетке, включающие приведение клетки, инфицированной аренавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира, в результате чего происходит ингибирование полимеразы *Arenaviridae*.

В еще одном варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы ингибирования полимеразы *Arenaviridae* в клетке, включающие приведение клетки, инфицированной аренавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента, в результате чего происходит ингибирование полимеразы *Arenaviridae*.

В еще одном варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы ингибирования полимеразы *Arenaviridae* в клетке, включающие приведение клетки, инфицированной аренавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и по меньшей мере одного выбранного дополнительного активного терапевтического агента.

В еще одном варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения инфекции, вызванной вирусом *Arenaviridae* у человека, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира.

В еще одном варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения инфекции, вызванной вирусом *Arenaviridae* у человека, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата

и/или сложного эфира и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента, в результате чего происходит ингибирование полимеразы *Arenaviridae*.

В еще одном варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения инфекции, вызванной вирусом *Arenaviridae* у человека, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента.

Также предложен набор, который содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сложный эфир, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер. В отдельных вариантах реализации предложены отдельные наборы, содержащие соединение, выбранное из группы каждой из формул в настоящем описании, а также каждой подгруппы и варианта ее реализации, включая формулу I, формулу II, формулу IV, отдельные соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 и 32 (соединения 1-32) или их фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сложный эфир, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер. В одном аспекте указанный набор содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Каждый из отдельных наборов, описанных в настоящем описании, может содержать этикетку и/или инструкции по применению соединения при лечении заболевания или состояния у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию *Arenaviridae* человека, включая вирусную инфекцию Ласса или вирусную инфекцию Хунин. В других вариантах реализации каждый отдельный набор также может содержать инструкции по применению дополнительных медицинских агентов в комбинации с соединением формулы I при лечении заболевания или состояния у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом. В некоторых из этих вариантов реализации заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию *Arenaviridae* человека, включая вирусную инфекцию Ласса или вирусную инфекцию Хунин. Для каждого из наборов в настоящем описании существует дополнительный вариант реализации, в котором набор содержит отдельные единицы дозы соединения, описанного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. Примеры отдельных единиц дозы могут включать пилюли, таблетки, капсулы, предварительно наполненные шприцы или картриджи для шприцов, пакеты для внутривенного вливания и т.д., содержащие каждый терапевтически эффективное количество рассматриваемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. В некоторых вариантах реализации набор может содержать единицу дозы для однократного введения, а в других представлены единицы дозы для многократного введения, такие как ряд единиц дозы, необходимый для определенной схемы или периода введения.

Также предложены продукты производства, которые включают соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сложный эфир, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и емкость. В одном аспекте продукт производства содержит соединение формулы I, формулы II, формулы II, формулы IV и отдельные соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 и 32 (соединения 1-32) или их фармацевтически приемлемую соль, и емкость. В отдельных вариантах реализации емкость продукта производства может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц, блистерную упаковку, оловянную емкость, металлическую емкость, бутылку, коробку или пакет для внутривенного вливания.

В качестве отдельных вариантов реализации также предложены области применения соединения, выбранного из каждой из формул в настоящем описании, а также каждой подгруппы и варианта ее реализации, включая соединение, выбранное из группы формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV), или одно из конкретных соединений из примеров в настоящем описании, включая соединения 1-32 или их фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир, в получении лекарственного средства для применения для лечения инфекции *Arenaviridae* у человека.

VI. Способы ингибирования полимеразы *Arenaviridae*

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам ингибирования активности полимеразы *Arenaviridae*, включая стадию обработки образца, предположительно содержащего *Arenaviridae*, соединением или композицией согласно настоящему изобретению.

Arenaviridae, которые могут быть обработаны с применением способов согласно настоящему изобретению, представляют собой вирусы с однонитевой РНК отрицательной полярности, которые как правило инфицируют приматов. Аренавирусы способны размножаться практически во всех типах клеток.

Основываясь на исследованиях приматов, не являющихся человеком, инфицированных вирусом Ласса, первыми инфицированными клетками, по-видимому, являются дендритные клетки в лимфоидных тканях. Инфекция прогрессирует до инфицирования купферовских клеток в печени и паренхиматозных клеток в печени и надпочечниках, эндотелиальных клеток в различных тканях, включая нервную ткань, и, наконец, инфицирования эпителия. Также были зафиксированы доказательства инфекции печени у людей, приводящей к гепатиту (Hensley, L., 2011, *Virology Journal*; Yun, N.E., 2012 *Viruses*).

Существует 30 идентифицированных родов аренавирусов: вирус Allpahuayo (ALLV), вирус Амапари (AMAV), вирус Bear Canyon (BCNV), вирус Catarina, вирус Капаре, вирус Купикси (CPXV), вирус Dandenong, вирус Флексал (FLEV), вирус Гуанарито (GTOV), вирус Иппи (IPPYV), вирус Хунин (JUNV), вирус Kodoko, вирус Ласса (LASV; шесть штаммов - Josiah, NL, z148, Macenta, AV и CSF), вирус Латино (LATV), вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирус Луйо, вирус Мачупо (MACV), вирус Мобала (MOBV), вирус Морогоро, вирус Мопейя (MOPV), вирус Oliveros (OLW), вирус Парана (PARV), вирус Пичинде (PICV), вирус Pinhal, вирус Pirital (PIRV), вирус Сабиа (SABV), вирус Skinner Tank, вирус Такарибе (TCRV), вирус Тамиами (TAMV) или вирус Арройо (WWAV).

Вирионы аренавируса гетерогенны по размеру от 40 до более 200 нм в диаметре и состоят из нуклеокапсида, окруженного липидной оболочкой. Электронно-микроскопические снимки внутреннего пространства вирионов показывают характерное зернистое изображение вследствие включения рибосом клеток хозяина в вирусные частицы во время сборки. Геном аренавирусов состоит из двух одонитевых сегментов РНК, малых (S) и больших (L). Оба сегмента генома имеют двусмысловую генную организацию и кодируют два гена в противоположной ориентации. L РНК (~7 т.п.н.) кодирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) и небольшой цинк-связывающий белок RING finger (Z). S РНК (~3,4 т.п.н.) кодирует белок-предшественник гликопротеина (GPC) и нуклеопротеин (NP). GPC подвергается посттрансляционному расщеплению с образованием двух оболочечных гликопротеинов GP1 и GP2 и стабильного сигнального пептида (SSP) (Yun, N.E., 2012 Viruses).

Композиции согласно настоящему изобретению могут действовать в качестве ингибиторов полимеразы аренавируса, в качестве промежуточных соединений для таких ингибиторов или иметь другие функции, как описано ниже. Ингибиторы будут связываться с участками на поверхности или в полости полимеразы *Arenaviridae*, имеющей геометрию, уникальную для полимеразы *Arenaviridae*. Композиции, связывающиеся с полимеразой *Arenaviridae*, могут связываться с различной степенью обратимости. Те соединения, которые связываются по существу необратимо, являются наиболее подходящими средствами для применения в этом способе согласно настоящему изобретению. После мечения по существу необратимо связывающиеся композиции пригодны для применения в качестве зондов для обнаружения полимеразы *Arenaviridae*. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам обнаружения полимеразы *Arenaviridae* в образце, предположительно содержащем полимеразу *Arenaviridae*, включая стадии: обработки образца, предположительно содержащего полимеразу *Arenaviridae*, композицией, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, связанное с меткой; и наблюдения влияния образца на активность метки. Подходящие метки хорошо известны в области диагностики и включают стабильные свободные радикалы, флуорофоры, радиоизотопы, ферменты, хемилюминесцентные группы и хромогены. Соединения в настоящем описании помечены обычным образом с применением функциональных групп, таких как гидроксил, карбоксил, сульфгидрил или амино.

В контексте настоящего изобретения образцы, предположительно содержащие полимеразу *Arenaviridae*, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы; культуры клеток или тканей; биологические образцы, такие как образцы биологического материала (кровь, слюва, моча, спинномозговая жидкость, слезы, мокрота, слюна, образцы тканей и тому подобное); лабораторные образцы; образцы продуктов питания, воды или воздуха; образцы биопродуктов, такие как экстракты клеток, в частности рекомбинантные клетки, синтезирующие желаемый гликопротеин; и тому подобное. Как правило, предполагается, что образец будет содержать организм, который продуцирует полимеразу *Arenaviridae*, часто патогенный организм, такой как вирус *Arenaviridae*. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органический растворитель/вода. Образцы включают живые организмы, такие как люди, и искусственные материалы, такие как культуры клеток.

Стадия обработки согласно настоящему изобретению включает добавление композиции согласно настоящему изобретению к образцу или включает добавление предшественника композиции к образцу. Стадия добавления включает любой способ введения, как описано выше.

Если желательно, активность полимеразы *Arenaviridae* после применения композиции может быть обнаружена любым способом, включая прямые и косвенные способы обнаружения активности полимеразы *Arenaviridae*. Предусмотрены количественные, качественные и полуколичественные способы обнаружения активности полимеразы *Arenaviridae*. Как правило, применяют один из способов скрининга, описанных выше, однако применимы также любые другие способы, такие как наблюдение физиологических свойств живого организма.

Организмы, которые содержат полимеразу *Arenaviridae*, включают вирус *Arenaviridae*. Соединения согласно настоящему изобретению пригодны для применения при лечении или профилактике инфекций *Arenaviridae* у животных или человека.

Однако при скрининге соединений, способных подавлять вирусы *Arenaviridae* человека, следует иметь в виду, что результаты анализа ферментов могут не коррелировать с результатами анализа культур клеток. Таким образом, исследование на клетках должно быть основным инструментом скрининга.

В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения инфекции, вызванной вирусом *Arenaviridae* у человека, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или

сложного эфира. В некоторых вариантах реализации инфекция Arenaviridae вызвана вирусом Arenaviridae. В некоторых вариантах реализации инфекция Arenaviridae вызвана вирусом Хунин. В некоторых вариантах реализации инфекция Arenaviridae вызвана штаммами вируса Ласса Josiah, NL, z148, Macenta, AV или CSF. В некоторых вариантах реализации ингибируют полимеразу Arenaviridae.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения человека, уже страдающего от инфекции Arenaviridae, или могут быть введены профилактически для уменьшения или предотвращения вероятности инфекции Arenaviridae. Физикальное обследование пациентов, инфицированных аренавирусом, после начала лихорадки часто выявляет гнойный фарингит, двусторонние конъюнктивальные кровоизлияния, отек лица и генерализованную абдоминальную болезненность. Макроскопические патологические изменения могут включать плевральные выпоты, отек легких, асцит и геморрагические проявления в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Показатели смертности для госпитализированных пациентов находятся в диапазоне от 5 до 10%.

VII. Скрининг ингибиторов полимеразы Arenaviridae

Композиции согласно настоящему изобретению проверяют на ингибирующую активность против полимеразы Arenaviridae с помощью любой из обычных методик оценки активности фермента. В контексте настоящего изобретения как правило композиции сначала подвергают скринингу на ингибирование полимеразы Arenaviridae *in vitro*, и композиции, демонстрирующие ингибирующую активность, затем подвергают скринингу на активность *in vivo*. Композиции, имеющие K_i (константы ингибирования) *in vitro* менее примерно 5×10^{-6} М и, предпочтительно, менее примерно 1×10^{-7} М, являются предпочтительными для применения *in vivo*.

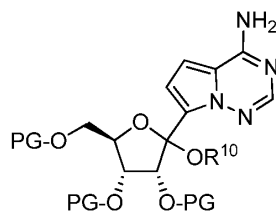
Пригодные для применения *in vitro* методы скрининга были подробно описаны и здесь подробно рассмотрены не будут. Однако в примерах описаны подходящие исследования *in vitro*.

VIII. Получение соединений

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены различными способами. Например, защищенные нуклеозиды формулы V могут быть получены реакцией защищенного лактона с иодзамещенным основанием в подходящих для сочетания условиях. Затем нуклеозиды могут быть модифицированы фрагментом пролекарства с помощью реакции частично защищенного нуклеозида с подходящим фрагментом пролекарства с последующим удалением защитных групп с образованием соединений согласно настоящему изобретению.

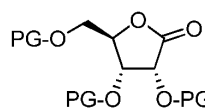
А. Получение нуклеозидов через иодзамещенное основание.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы V



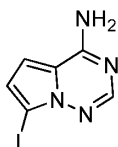
Формула (V).

Способ получения соединения формулы V включает образование реакционной смеси, содержащей связывающий агент, галогенсилан, соединение формулы VI



Формула (VI)

и соединение формулы VII



Формула (VII)

при условиях, подходящих для получения соединения формулы V, где каждая PG независимо представляет собой гидроксизащитную группу, в качестве альтернативы две группы PG у соседних атомов углерода могут быть объединены с образованием группы $-C(R^{19})_2-$, R^{10} представляет собой H или силильную группу, а R^{19} представляет собой H, C_1 - C_8 алкил, фенил или замещенный фенил.

В способе получения соединения формулы V может быть применен любой подходящий связывающий агент. Связывающий агент может представлять собой литиевый связывающий агент, натриевый связывающий агент, магниевый связывающий агент или другие. Например, связывающий агент может представлять собой депротонирующий агент, такой как *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), гидрид натрия (NaH), алюмогидрид лития (ЛАН или $LiAlH_4$), и другие. Связывающий агент может также представлять собой

связывающий агент на основе магния, такой как, но не ограничиваясь ими, MgCl_2 , iPrMgCl , tBuMgCl , PhMgCl или их комбинации. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой литиевый связывающий агент или магниевый связывающий агент. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой n-BuLi , MgCl_2 , iPrMgCl , tBuMgCl , PhMgCl или их комбинации. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой n-BuLi . В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой PhMgCl и iPrMgCl .

Связывающий агент могут присутствовать в любом подходящем количестве. Например, связывающий агент могут присутствовать в количестве по меньшей мере 1,0 экв. (мол./мол.) по отношению к соединению формулы V, таком как примерно 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или примерно 10,0 экв. (мол./мол.). Связывающий агент может также присутствовать в количестве от примерно 1,0 до примерно 10,0 экв. (мол./мол.) по отношению к соединению формулы V, таком как от примерно 1,0 до примерно 5,0 экв. (мол./мол.) или от примерно 1,0 до примерно 2,0 экв. (мол./мол.). В некоторых вариантах реализации связывающий агент может присутствовать в количестве от примерно 1,0 до примерно 5,0 экв. (мол./мол.) по отношению к соединению формулы V. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может присутствовать в количестве от примерно 1,0 до примерно 2,0 экв. (мол./мол.) по отношению к соединению формулы V.

В способе получения соединения формулы V может быть применен любой подходящий галогенсилан. Например, галогенсилан может представлять собой фторсилан, хлорсилан, бромсилан или иодсилан. Силановая часть может иметь любые подходящие заместители, такие как алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или фенил. Примеры галогенсиланов включают, но не ограничиваясь ими, $\text{Cl-Si(CH}_3)_3$ или $\text{Cl-Si(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_2\text{-Cl}$. В некоторых вариантах реализации галогенсилан может представлять собой хлорсилан. В некоторых вариантах реализации галогенсилан может представлять собой $\text{Cl-Si(CH}_3)_3$ или $\text{Cl-Si(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_2\text{-Cl}$. В некоторых вариантах реализации галогенсилан может представлять собой TMS-Cl .

Силильная группа R^{10} может представлять собой любую подходящую группу, но может зависеть от выбора галогенсилана. Например, когда галогенсилан представляет собой TMS-Cl , силильная группа может представлять собой триметилсиллил.

Галогенсилан может присутствовать в любом подходящем количестве. Например, галогенсилан может присутствовать в количестве по меньшей мере 1,0 экв. (мол./мол.) относительно соединения формулы V, как то примерно 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или примерно 10,0 экв. (мол./мол.). Галогенсилан может также присутствовать в количестве от примерно 1,0 до примерно 10,0 экв. (мол./мол.) относительно соединения формулы V, как то от примерно 1,0 до примерно 5,0 экв. (мол./мол.) или от примерно 1,0 до примерно 2,0 экв. (мол./мол.). В некоторых вариантах реализации галогенсилан может присутствовать в количестве от примерно 1,0 до примерно 5,0 экв. (мол./мол.) относительно соединения формулы V. В некоторых вариантах реализации галогенсилан может присутствовать в количестве от примерно 1,0 до примерно 2,0 экв. (мол./мол.) относительно соединения формулы V.

Гидроксизащитная группа может представлять собой любую защитную группу, подходящую для функциональной группы гидроксид. Типичные гидроксизащитные группы включают, но не ограничиваясь ими, силаны, такие как триметилсилан (TMS), *m*-бутилдиметилсилан (TBDMS) или *m*-бутилдифенилсилан (TBDPS), простые эфиры, такие как метилметокси (MOM), тетрагидропиран (ТГП), *m*-бутил, аллил или бензил, и сложные эфиры, такие как ацетил, пивалоил или бензоил. В некоторых вариантах реализации гидроксизащитная группа может представлять собой триметилсилан (TMS), *m*-бутилдиметилсилан (TBDMS), *m*-бутилдифенилсилан (TBDPS), метилметокси (MOM), тетрагидропиран (ТГП), *m*-бутил, аллил, бензил, ацетил, пивалоил или бензоил. В некоторых вариантах реализации гидроксизащитная группа может представлять собой бензил.

Гидроксигруппы у соседних атомов углерода, называемые 1,2-гидроксигруппами, могут образовывать циклическую защитную группу, называемую ацетонидом, посредством реакции с кетоном или простым диэфиром. Примеры ацетонидов включают, но не ограничиваясь ими, ацетонид и бензилиденацеталь. В некоторых вариантах реализации гидроксизащитные группы у соседних атомов углерода могут быть объединены с образованием ацетонида.

Когда группа R^{19} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, R^{19} может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, *m*-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, неогексил, септил или октил. В некоторых вариантах реализации группа R^{19} может представлять собой метил.

Любой подходящий растворитель может быть применен в способе согласно настоящему изобретению. Типичные растворители включают, но не ограничиваясь ими, пентан, пентаны, гексан, гексаны, гептан, гептаны, петролейный эфир, циклопентаны, циклогексаны, бензол, толуол, ксилол, трифторметилбензол, галогенбензолы, такие как хлорбензол, фторбензол, дихлорбензол и дифторбензол, метиленхлорид, хлороформ, ацетон, этилацетат, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или их комбинации. В некоторых вариантах реализации растворитель может представлять собой тетрагидрофуран. Дополнительные типичные растворители включают, но не ограничиваясь ими, 2-метилтетрагидрофуран, дибутиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, диметоксизтан, диоксаны (1,4-диоксан), *N*-метилпирролидинон

(NMP) или их комбинации.

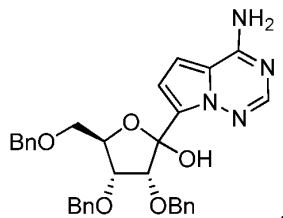
Реакционная смесь в указанном способе может иметь любую подходящую температуру. Например, температура реакционной смеси может составлять от примерно -78°C до примерно 100°C , или от примерно -50°C до примерно 100°C , или от примерно -25°C до примерно 50°C , или от примерно -10°C до примерно 25°C , или от примерно 0°C до примерно 20°C . В некоторых вариантах реализации температура реакционной смеси может составлять от примерно 0°C до примерно 20°C . В некоторых вариантах реализации температура реакционной смеси может составлять от примерно -30°C до примерно -10°C .

Реакционная смесь в указанном способе может находиться при любом подходящем давлении. Например, реакционная смесь может находиться при атмосферном давлении. Реакционная смесь также может быть подвергнута воздействию любой подходящей среды, такой как атмосферные газы или инертные газы, такие как азот или аргон.

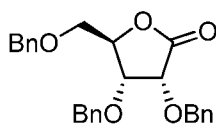
В способе согласно настоящему изобретению соединение формулы V может быть получено с любым подходящим выходом. Например, соединение формулы V может быть получено с выходом по меньшей мере примерно 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или по меньшей мере примерно 95%.

В способе согласно настоящему изобретению соединение формулы V может быть получено с любой подходящей чистотой. Например, соединение формулы V может быть получено с чистотой по меньшей мере примерно 90, 95, 96, 97, 98 или по меньшей мере примерно 99%. В некоторых вариантах реализации соединение формулы V может быть получено с чистотой по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах реализации соединение формулы V может быть получено с чистотой по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах реализации соединение формулы V может быть получено с чистотой по меньшей мере 99%.

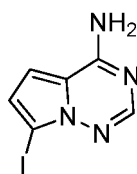
В некоторых вариантах реализации способ включает получение соединения формулы V



где указанный способ включает образование реакционной смеси, содержащей TMS-Cl, PhMgCl, iPrMgCl, соединение формулы VI

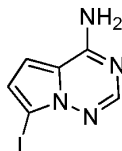


и соединение формулы VII



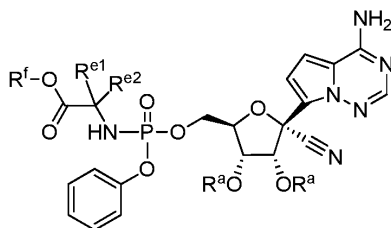
при условиях, подходящих для получения соединения формулы V.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение



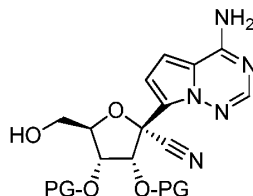
В. Добавление пролекарственного фрагмента.

В настоящем изобретении также предложен способ связывания пролекарственного фрагмента с нуклеозидом с получением соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы VIII



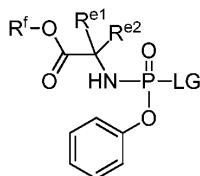
Формула (VIII),

где указанный способ включает получение реакционной смеси, содержащей связывающий агент, ненуклеофильное основание, соединение формулы IX



Формула (IX),

и соединение формулы X



Формула (X),

в условиях, подходящих для получения соединения формулы VIII, где каждый R^a представляет собой H или PG, каждая группа PG представляет собой гидроксизащитную группу или обе группы PG объединены с получением -C(R¹⁹)₂-, каждый R^{e1} и R^{e2} независимо представляет собой H, C₁-C₈алкил или бензил, R^f представляет собой H, C₁-C₈алкил, бензил, C₃-C₆циклоалкил или -CH₂-C₃-C₆циклоалкил, R¹⁹ представляет собой H, C₁-C₈алкил, фенил или замещенный фенил и LG представляет собой уходящую группу.

В способе получения соединения формулы VIII можно применять любой подходящий связывающий агент, описанный выше для способа получения соединения формулы V. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой магниевый связывающий агент. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой MgCl₂, iPrMgCl, tBuMgCl, PhMgCl или их комбинации. В некоторых вариантах реализации связывающий агент может представлять собой MgCl₂.

В способе получения соединения формулы VIII может быть применено любое подходящее ненуклеофильное основание. Примеры ненуклеофильных оснований включают, но не ограничиваются ими, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N,N-диэтиланилин, пиридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-коллиндин, 4-диметиламинопиридин и хинуклидин. В некоторых вариантах реализации ненуклеофильное основание может представлять собой диизопропилэтиламин (ДИПЭА).

Защитные группы PG могут представлять собой любые подходящие гидроксизащитные группы, описанные выше для способа получения соединения формулы V. Иллюстративные защитные группы PG могут представлять собой бензил, или группы PG могут быть объединены с образованием ацетонида. Иллюстративные ацетониды включают, но не ограничиваются ими, ацетонид и бензилиденацеталь. В некоторых вариантах реализации гидроксизащитные группы у соседних атомов углерода могут быть объединены с образованием ацетонида. В некоторых вариантах реализации группы PG объединены с образованием -C(R¹⁹)₂-. В некоторых вариантах реализации каждый R^a представляет собой защитную группу PG, где группы PG объединены с образованием -C(Me)₂-.

Когда группа R^e представляет собой C₁-C₈алкил, каждый R^e может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, m-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, септил или октил. В некоторых вариантах реализации каждая группа R^e может представлять собой метил.

Когда группа R^f представляет собой C₁-C₈алкил, R^f может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, m-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, неогексил, септил или октил. В некоторых вариантах реализации группа R^f может представлять собой метил, этил, изопропил, m-бутил или изогексил. Когда группа R^f представляет собой C₃-C₆циклоалкил, R^f может представлять собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации R^f может представлять собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

Когда группа R¹⁹ представляет собой C₁-C₈алкил, R¹⁹ может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, m-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил,

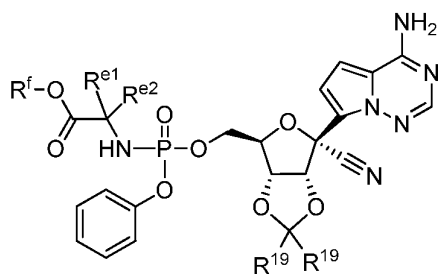
неогексил, септил или октил. В некоторых вариантах реализации группа R^{19} может представлять собой метил.

Уходящая группа может представлять собой любую подходящую уходящую группу. Подходящие уходящие группы LG включают, но не ограничиваясь ими, хлорид, бромид, мезилат, тозилат, трифлат, 4-нитробензолсульфонат, 4-хлорбензолсульфонат, 4-нитрофенокси, пентафторфенокси и т.д. В некоторых вариантах реализации уходящая группа LG может представлять собой 4-нитрофенокси или пентафторфенокси. В некоторых вариантах реализации уходящая группа LG может представлять собой 4-нитрофенокси.

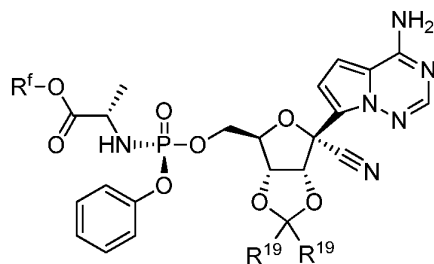
В некоторых вариантах реализации каждый R^a представляет собой PG, где группы PG объединены с образованием $-C(R^{19})_2-$, R^f представляет собой C_1 - C_8 алкил, R^{19} представляет собой C_1 - C_8 алкил, а уходящая группа LG представляет собой 4-нитрофенокси или пентафторфенокси.

В некоторых вариантах реализации связывающий агент представляет собой $MgCl_2$, а нуклеофильное основание представляет собой диизопропилэтиламин.

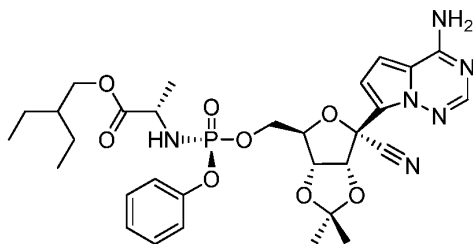
В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII может представлять собой



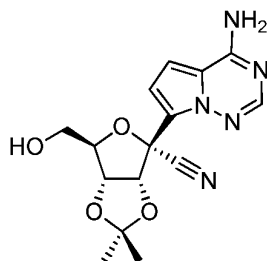
В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII может представлять собой



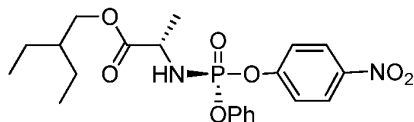
В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII может представлять собой



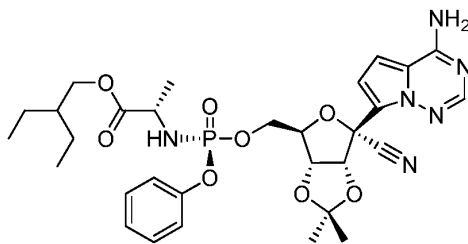
В некоторых вариантах реализации способ получения соединения формулы VIII включает образование реакционной смеси, содержащей $MgCl_2$, ДИПЭА, соединение формулы IX



и соединение формулы X



при условиях, подходящих для образования соединения формулы VIII



Когда группы R^a соединения формулы VIII представляют собой гидроксизащитные группы PG, способ может включать дополнительную стадию удаления указанных защитных групп с образованием соединения формулы VIII, где каждый R^a представляет собой H. В некоторых вариантах реализации способ получения соединения формулы VIII включает образование второй реакционной смеси, содержащей агент для снятия защиты и соединение формулы VIII, где каждая группа R^a представляет собой защитную группу PG, при условиях, подходящих для образования соединения формулы VIII, где каждый R^a представляет собой H. Агент для снятия защиты может представлять собой любой подходящий агент для удаления защитных групп PG, такой как водород и катализатор гидрирования или кислота. Например, если защитная группа PG представляет собой бензил, агент для снятия защиты может представлять собой водород и платину на углеводе. В качестве альтернативы, когда защитная группа PG представляет собой ацетонид, агент для снятия защиты может представлять собой кислоту. Типичные кислоты включают, но не ограничиваясь ими, уксусную кислоту, ледяную уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУ), соляную кислоту, концентрированную соляную кислоту и другие. В некоторых вариантах реализации способ получения соединения формулы VIII включает образование второй реакционной смеси, содержащей кислоту и соединение формулы VIII, где группы R^a объединены с образованием $-C(R^{19})_2-$, при условиях, подходящих для образования соединения формулы VIII, где каждый R^a представляет собой H. В некоторых вариантах реализации кислота может представлять собой соляную кислоту.

Любой подходящий растворитель может быть применен в способе согласно настоящему изобретению. Типичные растворители включают, но не ограничиваясь ими, пентан, пентаны, гексан, гексаны, гептан, гептаны, петролейный эфир, циклопентаны, циклогексаны, бензол, толуол, ксилол, трифторметилбензол, галогенбензолы, такие как хлорбензол, фторбензол, дихлорбензол и дифторбензол, метилхлорид, хлороформ, ацетон, этилацетат, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, ацетонитрил или их комбинации. В некоторых вариантах реализации растворитель может представлять собой ацетонитрил.

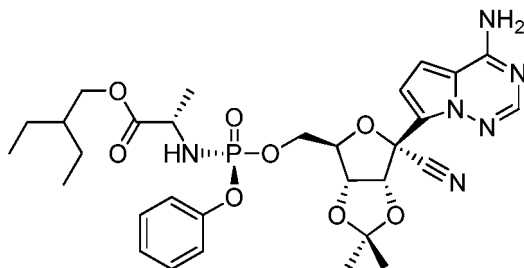
Реакционная смесь в указанном способе может иметь любую подходящую температуру. Например, температура реакционной смеси может составлять от примерно -78°C до примерно 100°C , или от примерно -50°C до примерно 100°C , или от примерно -25°C до примерно 50°C , или от примерно -10°C до примерно 25°C или от примерно 0°C до примерно 20°C . В некоторых вариантах реализации температура реакционной смеси может составлять от примерно 0°C до примерно 20°C .

Реакционная смесь в указанном способе может находиться при любом подходящем давлении. Например, реакционная смесь может находиться при атмосферном давлении. Реакционная смесь также может быть подвергнута воздействию любой подходящей среды, такой как атмосферные газы или инертные газы, такие как азот или аргон.

В способе согласно настоящему изобретению соединение формулы VIII может быть получено с любым подходящим выходом. Например, соединение формулы VIII может быть получено с выходом по меньшей мере примерно 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или по меньшей мере примерно 95%.

В способе согласно настоящему изобретению соединение формулы VIII может быть получено с любой подходящей чистотой. Например, соединение формулы VIII может быть получено с чистотой по меньшей мере примерно 90, 95, 96, 97, 98 или по меньшей мере примерно 99%. В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII может быть получено с чистотой по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII может быть получено с чистотой по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах реализации соединение формулы VIII может быть получено с чистотой по меньшей мере 99%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение



IX. Примеры

В подробном описании экспериментов используются некоторые сокращения и акронимы. Несмотря на то, что большинство из них будут понятны специалисту в данной области техники, табл. 1 содержит список многих из указанных сокращений и акронимов.

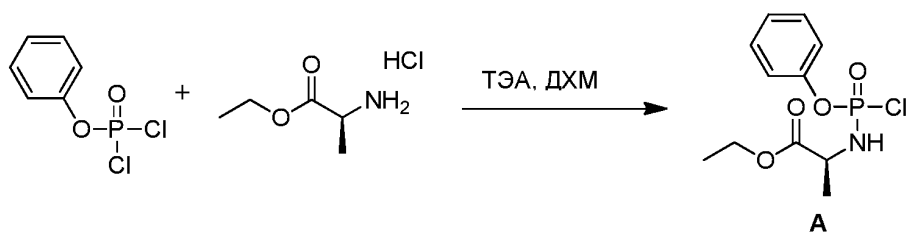
Таблица 1. Список сокращений и акронимов

Сокращение	Значение
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AIBN	2,2'-азобис(2-метилпропионитрил)
Bn	бензил
BnBr	бензилбромид
BSA	бис(триметилсилил)ацетамид
BzCl	бензоилхлорид
CDI	карбонилдиимидазол
DABCO	1,4-диазабицикло[2,2,2]октан
DBN	1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DBU	1,5-диазабицикло[5,4,0]ундец-5-ен
DCA	дихлорацетамид
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DXM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMTCI	диметокситритилхлорид
DMCO	диметилсульфоксид
DMTr	4, 4'-диметокситритил
DMФА	диметилформаид
EtOAc	этилацетат
ИЭР	ионизация электрораспылением
HMDS	гексаметилдисилазан
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
LDA	диизопропиламид лития
MCHP	масс-спектр низкого разрешения
MCPBA	мета-хлорпербензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MMTC	монометокситритилхлорид
m/z или m/e	отношение массы к заряду
MH ⁺	масса плюс 1
MH ⁻	масса минус 1
MsOH	метансульфоная кислота
МС или мс	масс-спектр
NBS	N-бромсукцинимид
Ph	фенил
кт или к. т.	комнатная температура
TBAF	фторид тетрабутиламмония

TMSCl	хлортриметилсилан
TMSBr	бромтриметилсилан
TMSI	иодтриметилсилан
TMSOTf	(триметилсилил)трифторметилсульфонат
ТЭА	триэтиламин
ТВА	трибутиламин
ТВАР	пирофосфат трибутиламмония
TBSCl	<i>m</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TEAB	бикарбонат триэтиламмония
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТСХ или тсх	тонкослойная хроматография
Tr	трифенилметил
Tol	4-метилбензоил
Turbo Grignard	смесь изопропилмагнийхлорида и хлорида лития 1:1
δ	химический сдвиг относительно тетраметилсилана, частей на миллион

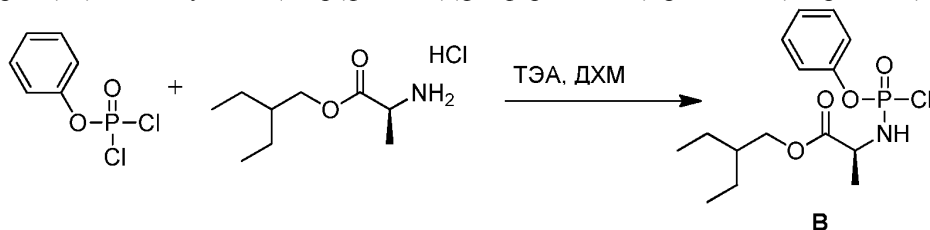
А. Получение соединений.

Пример 1. (2S)-этил-2-(хлор((фенокси)(фосфориламино)пропаноат (хлоридат А).



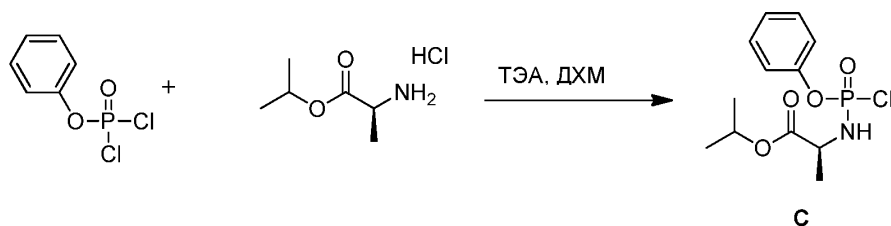
Гидрохлоридную соль этилового эфира аланина (1,69 г, 11 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) и полученную смесь перемешивали при охлаждении до 0°C в атмосфере N_2 (г). Добавляли фенилдихлорфосфат (1,49 мл, 10 ммоль) с последующим добавлением по каплям Et_3N в течение 10 мин. Затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли безводный Et_2O (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-50% EtOAc в гексане, получая промежуточное соединение А (1,13 г, 39%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,27 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,32 (m, 3H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, CDCl_3) δ 8,2, 7,8.

Пример 2. (2S)-2-этилбутил-2-(хлор(фенокси)(фосфориламино)пропаноат (хлоридат В).



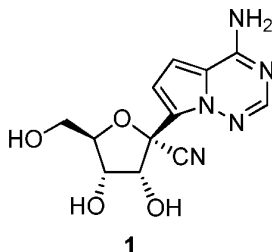
2-Этилбутиловый эфир хлорфосфорамидата аланина В получали с применением той же методики, что и хлоридат А за исключением замены этилового эфира аланина на 2-этилбутиловый эфир аланина. Полученный материал применяли неочищенным в следующей реакции. Обработка метанолом или этанолом приводила к получению замещенного продукта с требуемым сигналом ЖХ/МС.

Пример 3. (2S)-изопропил-2-(хлор((фенокси)фосфориламино)пропаноат (хлоридат С).

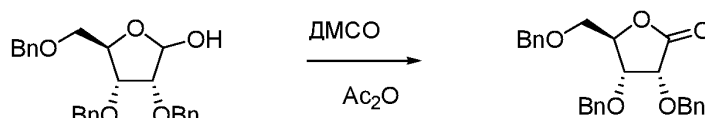


Изопропиловый эфир хлорфосфорамидата аланина С получали с применением той же методики, что и хлоридат А, за исключением замены этилового эфира аланина на изопропиловый эфир аланина. Полученный неочищенный материал применяли для следующей реакции. Обработка метанолом или этанолом приводила к получению замещенного продукта с требуемым сигналом ЖХ/МС.

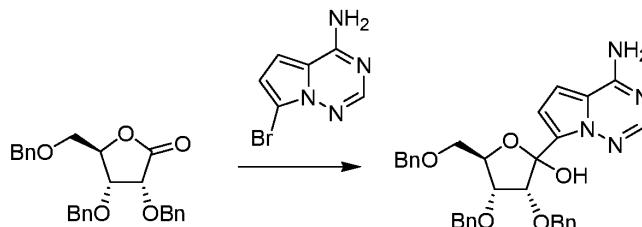
Пример 4. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 1).



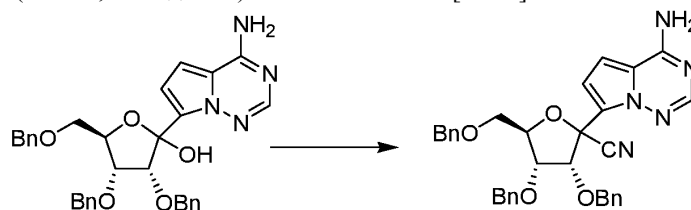
Получение (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила описано ниже.



Коммерчески доступный лактол (10 г, 23,8 ммоль) растворяли в безводном ДМСО (30 мл) в атмосфере N₂ (г). Добавляли Ac₂O (20 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную H₂O (500 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (3×200 мл) и затем объединенные органические экстракты промывали H₂O (3×200 мл). Органический экстракт сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ и подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 25% EtOAc в гексане, получая лактон (9,55 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,30-7,34 (m, 13H), 7,19-7,21 (m, 2H), 4,55-4,72 (m, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 3,66 (m, 2H). ЖХ/МС m/z 436,1 [M+H₂O], 435,2 [M+OH]⁺ Tr=2,82 мин. ВЭЖХ Tr = 4,59 [2-98% ACN в H₂) в течение 5 мин при скорости потока 2 мл/мин.

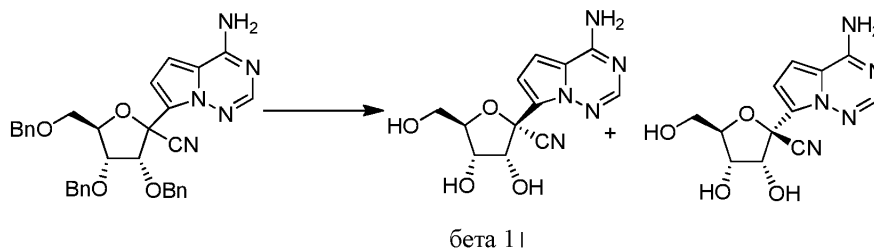


Бромпиразол (полученный в соответствии с WO 2009/132135) (0,5 г, 2,4 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (10 мл) в атмосфере N₂ (г). Полученную суспензию перемешивали и добавляли TMSCl (0,67 мл, 5,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C, после чего медленно добавляли раствор n-BuLi (6 мл, 1,6 н. в гексане, 9,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C и затем через шприц добавляли лактон (1 г, 2,4 ммоль). Когда реакция была завершена по данным ЖХ/МС добавляли AcOH для гашения реакции. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси CH₂Cl₂ и H₂O (100 мл, 1:1). Отделяли органический слой и промывали H₂O (50 мл). Затем органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-50% EtOAc в гексане, получая указанный продукт в виде смеси аномеров в соотношении 1:1 (345 мг, выход 26%). ЖХ/МС m/z 553 [M+H].



Гидроксинуклеозид (1,1 г, 2,0 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (40 мл) и полученный раствор охлаждали при перемешивании до 0°C в атмосфере N₂ (г). Добавляли TMSCN (0,931 мл, 7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение еще 10 мин. К реакционной смеси медленно добавляли TMSOTf (1,63 мл, 9,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную

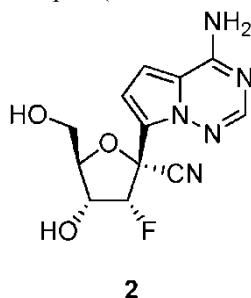
смесь разбавляли CH_2Cl_2 (120 мл) и добавляли водный NaHCO_3 (120 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 мин и отделяли органический слой. Водный слой подвергали экстракции посредством CH_2Cl_2 (150 мл) и объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании с применением градиента 0-75% EtOAc и гексана, получая трибензилцианонуклеозид в виде смеси аномеров. (0,9 г, 80%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 7,94 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,29-7,43 (m, 13H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 1H), 6,41 (bs, 2H), 5,10 (d, $J = 3,9$ Гц, 0,5H), 4,96 (d, $J = 5,1$ Гц, 0,5H), 4,31-4,85 (m, 7H), 4,09-4,18 (m, 2H), 3,61-3,90 (m, 2H). ЖХ/МС m/z 562 $[\text{M}+\text{H}]$.



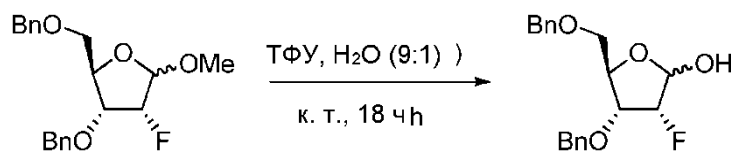
Трибензилцианонуклеозид (70 мг, 0,124 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (2 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 (г). Добавляли раствор BCl_3 (1 н. в CH_2Cl_2 , 0,506 мл, 0,506 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Когда реакция была завершена по данным ЖХ/МС, добавляли MeOH для гашения реакции. Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке с C18 при элюировании в течение 5 мин с применением H_2O (0,1 % ТФУ), а затем градиента 0-70% MeCN в H_2O (0,1 % ТФУ) в течение 35 мин, элюируя α -аномер (20 мг, 37%) и β -аномер 1 (20 мг, 37%).

(α -аномер) ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 7,96 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 12,9, 2,4$ Гц, 1H), 3,70 (dd, $J = 13,2, 4,5$ Гц, 1H). (β -аномер) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,91 (s, 1H), 7,80-8,00 (ушир. s, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,07 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,17 (ушир. s, 1H), 4,90 (ушир. s, 1H), 4,63 (t, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,94 (ушир. s, 1H), 3,48-3,64 (m, 2H). ЖХ/МС m/z 292,2 $[\text{M}+\text{H}]$, 290,0 $[\text{M}-\text{H}]$. Т_r = 0,35 мин. ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO) 156,0, 148,3, 124,3, 117,8, 117,0, 111,2, 101,3, 85,8, 79,0, 74,7, 70,5, 61,4. ВЭЖХ Т_r = 1,32 мин.

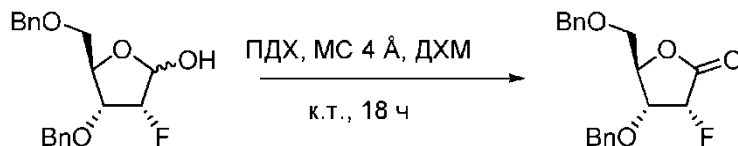
Пример 5. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 2).



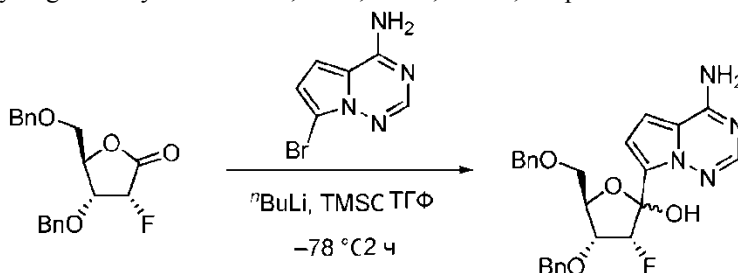
Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила описано ниже.



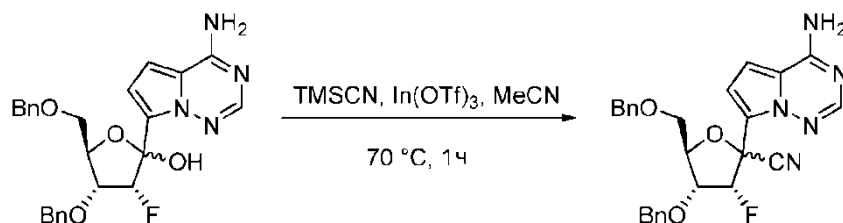
2-Дезокси-2-фтор-4,5-O,О-дибензил-D-арабиноза. 1'-Метокси-2-дезокси-2-фтор-4,5-O,О-дибензил-D-арабинозу (1,0 г, 2,88 ммоль) в ТФУ (13,5 мл) обрабатывали H_2O (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO_3 (50 мл). Органический слой отделяли и промывали NaCl (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (колонка Combiflash HP Gold с 80 г SiO_2) при элюировании 0-100% EtOAc в гексана, получая 2-дезокси-2-фтор-4,5-O,О-дибензил-D-арабинозу (695 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета: $R_f = 0,52$ (25% EtOAc в гексана). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30 (m, 10H), 5,35 (m, 1H), 4,68-4,29 (m, 7H), 3,70 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,50 (d, $J = 10,5$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282,2 МГц, CDCl_3) δ -207 (m), -211 (m). ЖХ/МС m/z

350 [M+H₂O].

(3R,4R,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтордигидрофуран-2(3H)-он. 2-Дезокси-2-фтор-4,5-O,O-дибензил-D-арабинозу (4,3 г, 12,8 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (85 мл) и обрабатывали с применением молекулярного сита 4 Å (10 г) и пиридиния дихромата (14,4 г, 38,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч и затем фильтровали через слой целита. Элюат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (колонка HP Gold Combiflash с 120 г SiO₂) при элюировании 0-100% EtOAc в гексане, получая (3R,4R,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтордигидрофуран-2(3H)-он в виде прозрачного масла (3,5 г, 83%): R_f = 0,25 (25% EtOAc в гексане). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (m, 10H), 5,45 (dd, J = 49, 5,7, Гц, 1H), 4,85 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,52 (m, 4 H), 4,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 2,08 (dd, J = 15,3, 10,2 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (282,2 МГц, CDCl₃) δ -216. ЖХ/МС m/z 348 [M+H₂O]. ВЭЖХ (градиент 6-98% MeCN-H₂O, модификатор 0,05% ТФУ) t_R = 5,29 мин. Phenomenex Synergi 4 m Hydro-RP 80 A, 50×4,60 мм, 4 мкм; скорость потока 2 мл/мин.

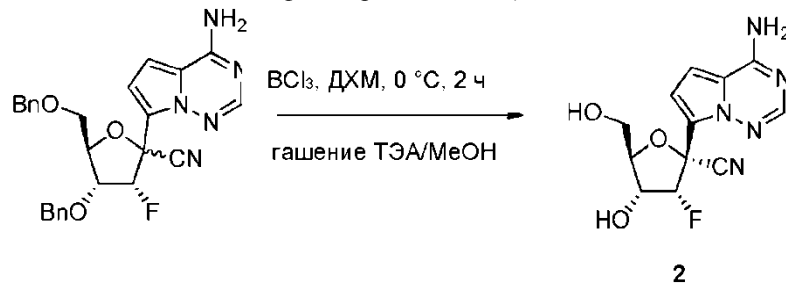


(3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ол. 7-Бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (68 мг, 0,319 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) обрабатывали TMSCl (89 мкл, 0,703 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C и обрабатывали nBuLi (1,0 М в гексане, 1,09 мл, 1,09 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин и затем по каплям обрабатывали (3R,4R,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтордигидрофуран-2(3H)-оном (106 мг, 0,319 ммоль) в ТГФ (1,4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли AcOH (83 мкл, 1,44 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) для гашения реакции. Смесь нагревали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (колонка HP Gold Combiflash с 40 г SiO₂) при элюировании с применением градиента 0-100% EtOAc в гексане, а затем градиента 0-100% (20% MeOH в EtOAc) в EtOAc, получая (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ол в виде твердого вещества белого цвета (68 мг, 44%, смесь 60/40 а/р-изомеров). R_f = 0,32 (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (m, 10H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,65 (m, 6H), 4,71 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (282,2 МГц, CDCl₃) δ -211 (m). ЖХ/МС m/z 465 [M+H]. ВЭЖХ (градиент 6-98% MeCN-H₂O, модификатор 0,05% ТФУ) t_R = 4,37 мин. (α-изомер), 4,54 мин. (β-изомер).



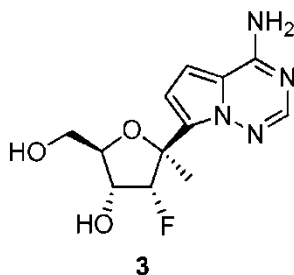
(3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтортетрагидрофуран-2-карбонитрил: (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтортетрагидрофуран-2-ол (195 мг, 0,42 ммоль) растворяли в MeCN (1,4 мл) и обрабатывали TMSCN (336 мкл, 2,52 ммоль) и In(OTf)₃ (708 мг, 1,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 18 ч и затем охлаждали до 0°C. Смесь обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 капель), затем нагревали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (колонка HP Gold Combiflash с 40 г SiO₂) при элюировании 0-100% EtOAc в гекса-

не, получая (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтортетрагидрофуран-2-карбонитрил в виде твердого вещества белого цвета (110 мг, 55%, смесь 60/40 α/β -изомеров). Данные для обоих изомеров: $R_f = 0,53$ (EtOAc). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,30 (m, 10H), 7,00 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,85 (dd, $J = 52, 3,3$ Гц, 1H), 5,55 (dd, $J = 53, 4,5$ Гц, 1H), 4,71 (m, 7H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (282,2 МГц, CDCl_3) δ -196 (m), -203 (m). ЖХ/МС m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]$. ВЭЖХ (градиент 6-98% MeCN- H_2O , модификатор 0,05% ТФУ) $t_R = 4,98$ мин.

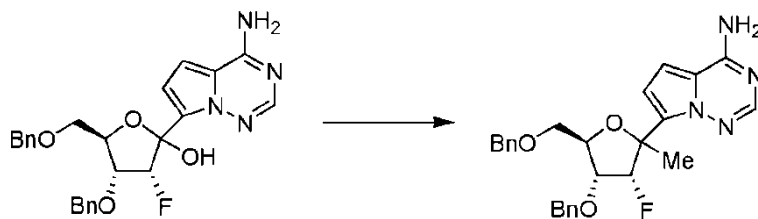


(2R,3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (2): (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-3-фтортетрагидрофуран-2-карбонитрил (110 мг, 0,23 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1,5 мл) и охлаждали до 0°C . Полученную реакционную смесь обрабатывали BCl_3 (1,0 М в CH_2Cl_2 , 766 мкл, 0,77 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C и обрабатывали Et_3N (340 мкл, 2,44 ммоль), а затем MeOH (2 мл), после чего оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем упаривали совместно с MeOH (3 $\times$ 5 мл). Затем остаток суспендировали в H_2O (5 мл) и обрабатывали NaHCO_3 (1 г). Раствор перемешивали в течение 10 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали и промывали MeOH (3 $\times$ 10 мл) с применением воронки из фриттированного (крупнопористого) стекла и концентрировали элюат при пониженном давлении. Остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 6-98% MeCN в H_2O с модификатором в виде 0,05% ТФУ), получая (2R,3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил 2 в виде твердого вещества белого цвета (16,8 мг, 25%) и α -изомер. Данные для β -изомера: $R_f = 0,13$ (10% MeOH in EtOAc). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J = 53, 3,3$ Гц, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,99 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,77 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282,2 МГц, CDCl_3) δ -197 (m). ЖХ/МС m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]$. ВЭЖХ (градиент 2-98% MeCN- H_2O , модификатор 0,05% ТФУ) $t_R = 1,49$ мин.

Пример 6. (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-5-метилтетрагидрофуран-3-ол (соединение 3).

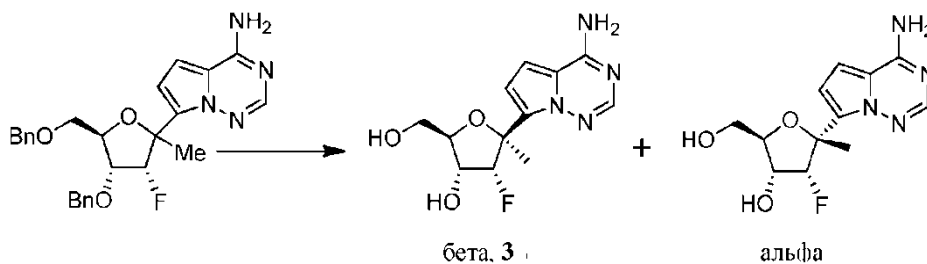


Получение (2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-5-метилтетрагидрофуран-3-ола описано ниже.



Исходный нуклеозид (полученный, как описано в случае синтеза соединения 2) (0,355 г, 0,765 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (35 мл) и охлаждали до 0°C при перемешивании в атмосфере N_2 (г). Добавляли раствор метилмагния хлорида (2 мл, 6 ммоль) (3 н. в ТГФ) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли уксусную кислоту (7 ммоль) для гашения реакции и затем удаляли растворители путем выпаривания на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток повторно рас-

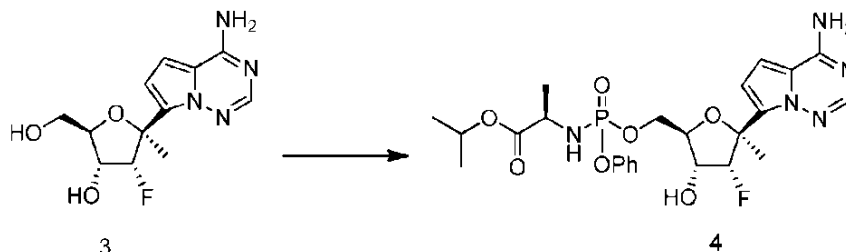
творяли в CH_2Cl_2 и полученный раствор пропускали через слой силикагеля с выделением продукта (0,355 г) в виде неочищенной смеси. ЖХ/МС (m/z : 480, M^+). Неочищенный материал растворяли в безводном CH_2Cl_2 (20 мл) и помещали в атмосферу N_2 (г). Раствор перемешивали и обрабатывали метансульфоновой кислотой (0,2 мл, 2,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем гасили путем добавления Et_3N (3,5 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, получая метилзамещенный нуклеозид (0,174 г, 0,377 ммоль, выход 44%) в виде смеси 4:1 бета- и альфа-аномеров, соответственно. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) основной аномер δ 7,87 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 10 H), 6,77 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,23 (ушир. s, 2H), 5,53 (dd, $J = 55, 3,3$ Гц, 1H), 4,42-4,75 (m, 4H), 4,19-4,26 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 3H), 1,74 (d, $J = 3,9$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282,2 МГц, CD_3CN) основной аномер δ -207 (m, 1F). ЖХ/МС m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]$.



Смешивали бензилированное нуклеозидное соединение (0,134 г, 0,290 ммоль), катализатор Degussa (0,268 г) и AcOH (30 мл). В реакционную среду нагнетали H_2 (г) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Удаляли катализатор путем фильтрации и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве H_2O и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C^{18} Hydro RP) с выделением β -аномера 3 (0,086 г, 0,217 ммоль, выход 57%). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,35 (dd, $J = 54, 3,6$ Гц, 1H), 3,97-4,10 (m, 2H), 3,81 (dd, $J = 12,6, 2,1$ Гц, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,6, 4,8$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 4,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282,2 МГц, CD_3CN) δ -207 (m, 1F).

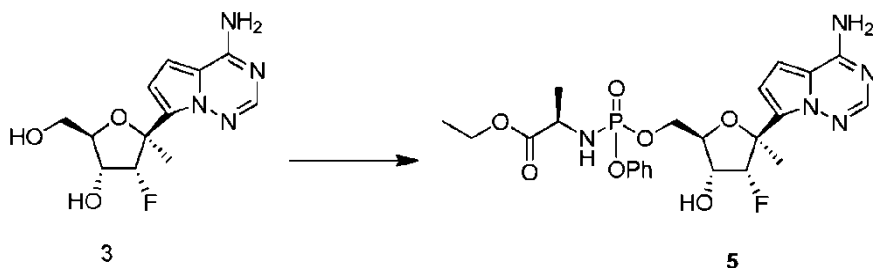
Небольшое количество альфа-аномера характеризовалось следующим образом. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,31 (dd, $J = 54, 3,9$ Гц, 1H), 4,39 (ddd, $J = 26,1, 9,9, 3,6$ Гц, 2H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 12,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J = 12,6, 4,8$ Гц, 1H), 1,56 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282,2 МГц, CD_3CN) δ -198 (dd, $J = 54, 26$ Гц, 1F).

Пример 7. (2R)-изопропил-2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-((фенокси)фосфориламино)пропаноат (соединение 4).



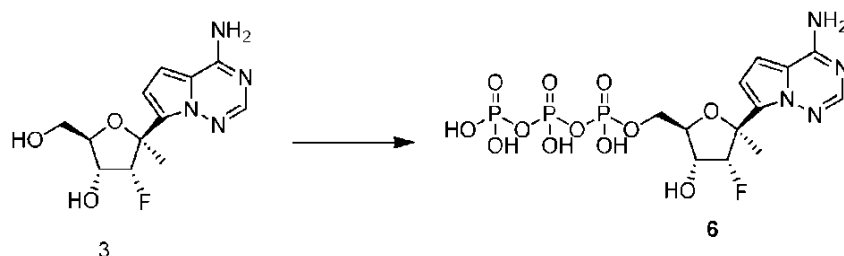
Нуклеозид 3 (0,011 г, 0,04 ммоль) растворяли в триметилфосфате (2 мл) и охлаждали до 0°C . Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 (г) и добавляли 1-метилимидазол (0,320 мл, 5 ммоль), а затем аланинилмоноизопрропилмонофенол фосфорхлоридат С (0,240 мл, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C и затем оставляли медленно нагреваться до КТ под контролем посредством ЖХ/МС. После завершения реакции по данным ЖХ/МС реакционную смесь обрабатывали H_2O (5 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане. Содержащие продукт фракции собирали и концентрировали. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ, получая аланинизопрропилмоноамидатное пролекарство 4 в виде смеси изомеров (4,7 мг, 0,003 ммоль, 6%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 7,87 (s, 1H), 7,17-7,44 (m, 5 H), 6,71-6,83 (m, 2H), 6,14 (ушир., s, 2H), 5,38 (dd, $J = 56, 3,3$ Гц, 1H), 4,92-5,01 (m, 1H), 3,86-4,46 (m, 6H), 3,58 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,18-1,34 (m, 9H). ЖХ/МС m/z 552 $[\text{M}+\text{H}]$.

Пример 8. (2R)-этил-2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-фтор-3-гидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-((фенокси)фосфориламино)пропаноат (соединение 5).



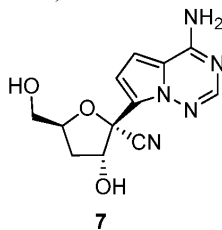
Нуклеозид 3 (0,026 г, 0,092 ммоль) растворяли в триметилфосфате (2 мл) и охлаждали до 0°C. Полученную смесь перемешивали в N₂ (г) и 1-метилимидазоле (0,062 мл, 0,763 ммоль), затем добавляли хлоридат А (0,160 г, 0,552 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C и затем оставляли медленно нагреваться до КТ. Добавляли H₂O (5 мл) для гашения реакции и затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане. Содержащие продукт фракции собирали и концентрировали. Неочищенный продукт элюировали с применением градиента от 0 до 100 процентов EtOAc в гексане. Неочищенный продукт собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ, получая 5 (2,0 мг, выход 4%). ЖХ/МС m/z 538 [M+H].

Пример 9. ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-(фтор-3-гидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат (соединение 6).

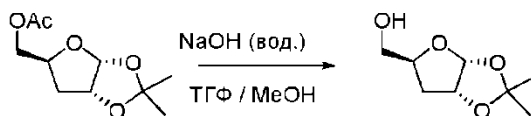


Нуклеозид 3 (0,022 г, 0,056 ммоль) растворяли в триметилфосфате (1 мл) и перемешивали в атмосфере N₂ (г). Добавляли оксихлорид фосфора (0,067 мл, 0,73 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч. С помощью контроля с применением аналитической ионообменной колонки определяли время, при котором образовывалось >80% монофосфата. Добавляли раствор трибутиламина (0,44 мл, 1,85 ммоль) и триэтиламмония пирофосфат (0,327 г, 0,72 ммоль), растворенный в безводном ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и затем гасили путем добавления 1 н. раствора бикарбоната триэтиламмония в H₂O (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в H₂O. Раствор подвергали ионообменной хроматографии, получая указанный в заголовке продукт 6 (1,7 мг, выход 6%). ЖХ/МС m/z 521 [M-H]. T_r = 0,41. Ионообменная ВЭЖХ: TR = 9,40 мин.

Пример 10. (2R,3R,5S)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 7).



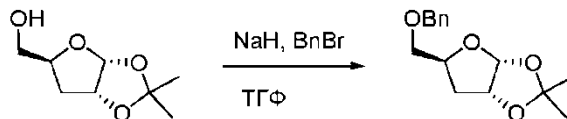
Получение (2R,3R,5S)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-карбонитрила описано ниже.



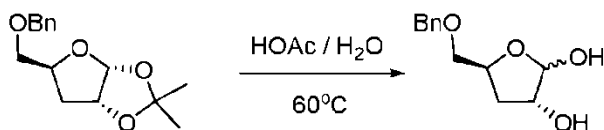
((3αR,5S,6αR)-2,2-диметил-тетрагидрофуран[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанол.

Ацетатное вещество (1,2 г, 5,5 ммоль) (J. Org. Chem. 1985, 50, 3547, De Bernardo et al.) растворяли в смеси MeOH и ТГФ 1:1 (10 мл). Добавляли 1 н. раствор NaOH (водн.) (10 мл) до достижения pH 13. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем нейтрализовали до pH 8-9 путем добавления AcOH. Смесь подвергали экстракции EtOAc (10×30 мл) и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-70% EtOAc в гексане, получая желаемый продукт (866 мг, 90%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,84 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,78 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,93-3,54

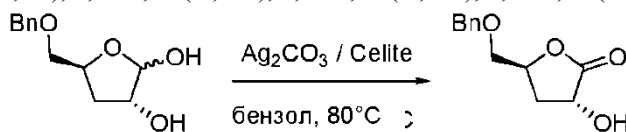
(m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).



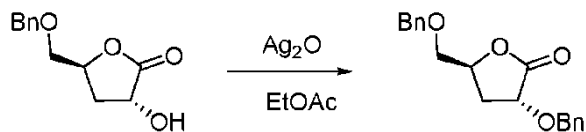
(3 α R,5S,6 α R)-5-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол. Гидрид натрия (188 мг, 7,46 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (5 мл) и перемешивали в атмосфере N₂ (г) при комнатной температуре. Спирт (866 мг, 4,97 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (3 мл) и затем порциями в течение 5 мин добавляли к смеси гидрида натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли бензилбромид (892 мкл, 7,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем вливали в смесь ледяного водного раствора NaHCO₃ и EtOAc (30 мл). Отделяли органический слой, а водный слой затем повторно подвергали экстракции посредством EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-40% EtOAc в гексане, получая указанный продукт, представляющий собой бензиловый простой эфир (912 мг, 69%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (m, 5H), 5,86 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 4,74 (t, J= 4,2 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).



(3R,5S)-5-(бензилоксиметил)-тетрагидрофуран-2,3-диол. Указанный бензиловый простой эфир (910 мг, 3,44 ммоль) растворяли в смеси AcOH и H₂O 1:1 (20 мл) и перемешивали при 60°C в течение 7 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-70% EtOAc в гексане, получая указанный диольный продукт (705 мг, 91%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 5,40 (d, J= 3,9 Гц, 0,5H), 5,17 (s, 0,5H), 4,67-4,56 (m, 3H), 4,33 (m, 0,5H), 4,24 (d, J= 4,8 Гц, 0,5H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H).

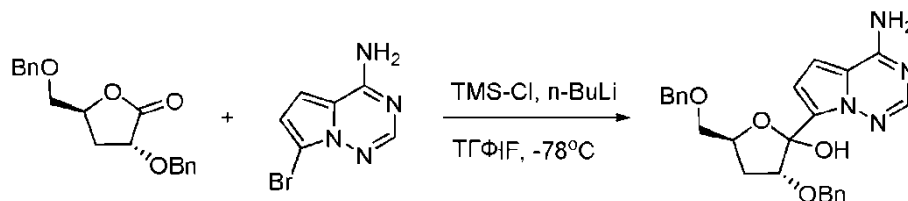


(3R,5S)-5-(бензилоксиметил)-3-гидрокси-дигидрофуран-2(3H)-он. Указанный диол (705 мг, 3,14 ммоль) растворяли в бензоле (30 мл) и обрабатывали смесью карбоната серебра и целита (3,46 г, 6,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ (г) в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-70% EtOAc в гексане, получая указанный лактоновый продукт (600 мг, 86%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,61-2,35 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H).

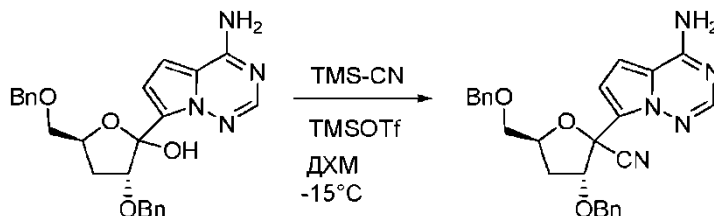


(3R,5S)-3-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-дигидрофуран-2(3H)-он.

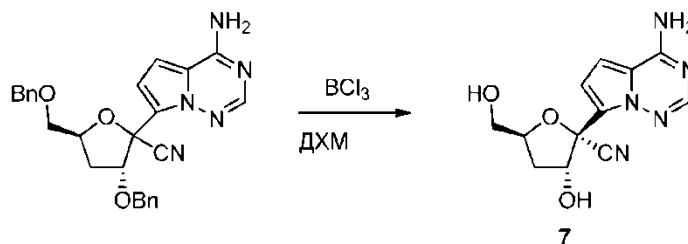
Указанный лактон (600 мг, 2,7 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл) и обрабатывали оксидом серебра (626 мг, 2,7 ммоль), а затем бензилбромидом (387 мкл, 3,24 ммоль). Затем полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ (г) в течение 8 ч. Затем добавляли дополнительное количество оксида серебра (300 мг) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество бензилбромида (50 мкл) и оксида серебра (150 мг) и перемешивали смесь в течение еще 8 ч. Реакционную смесь оставляли остывать, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-20% EtOAc в гексанах, получая указанный в заголовке продукт (742 мг, 88%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 10H), 4,99 (d, J= 11,4 Гц, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 3,72-3,51 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H).



(3R,5S)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-тетрагидрофуран-2-ол. 7-Бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (607 мг, 2,85 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (10 мл) и перемешивали в атмосфере Ar (г) при комнатной температуре. По каплям добавляли TMSCl (1,1 мл, 8,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем сушили под высоким вакуумом. Остаток суспендировали в ТГФ (20 мл) и перемешивали в атмосфере Ar (г) при -78°C. По каплям добавляли 2,5M раствор n-BuLi в гексане (2,28 мл, 5,7 ммоль) в течение 10 мин и полученную смесь перемешивали в течение 60 мин. К вышеуказанной смеси добавляли указанный лактон (742 мг, 2,37 ммоль), растворенный в безводном ТГФ (7 мл), в течение 20 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем гасили AcOH до достижения pH 5-6. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем разбавляли EtOAc. Полученный раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-80% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт (250 мг, 24%). ЖХ/МС m/z 447,2 [M+H], 445,1 [M-H].



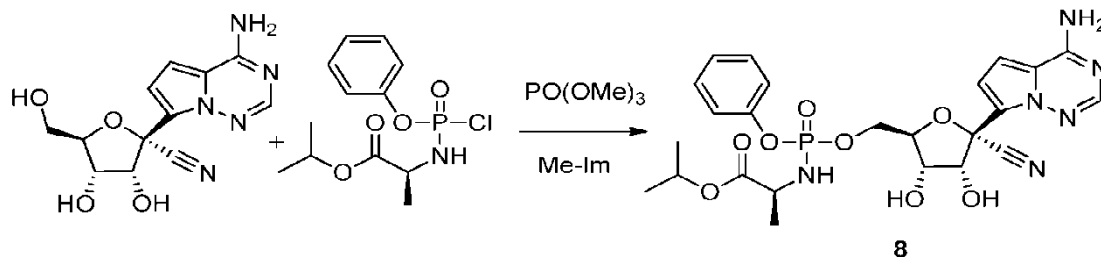
3R,5S)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-тетрагидрофуран-2-карбонитрил. Указанный спирт (250 мг, 0,56 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (10 мл) и перемешивали в атмосфере Ar (г) при -15°C. По каплям добавляли TMSCN (448 мкл, 3,36 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли TMSOTf (466 мкл, 2,58 ммоль) в течение 10 мин и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин при -15°C. Добавляли дополнительное количество TMSCN (224 мкл, 3 экв.) и TMSOTf (202 мкл, 2 экв.) и продолжали перемешивание в течение 5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ для гашения реакции и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-70% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт (150 мг, 59%). ЖХ/МС m/z 456,3 [M+H], 454,1 [M-H].



(2R,3R,5S)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-карбонитрил (7). Указанный бензиловый простой эфир (150 мг, 0,329 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (2 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере Ar (г) при -20°C. По каплям добавляли 1M раствор BCl₃ в CH₂Cl₂ (724 мкл, 0,724 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 1M BCl₃ в CH₂Cl₂ (724 мкл, 0,724 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Затем полученную смесь охлаждали до -78°C и медленно обрабатывали смесью Et₃N и MeOH 2:1 (3 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем обрабатывали MeOH (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в MeOH и обрабатывали твердым NaHCO₃. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем удаляли твердое вещество путем фильтрации. Раствор концентрировали при пониженном давлении и подвергали препаративной ВЭЖХ, получая желаемый продукт 7 (10 мг, 11%). ¹H

ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7,71 (s, 1H), 6,75 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 4,91 (t, J= 6,3 Гц, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,67-3,47 (m, 2H), 2,18 (m, 2H). ЖХ/МС m/z 276,1 [M+H], 274,0 [M-H].

Пример 11. (2S)-изопропил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)-фосфориламино)пропаноат (соединение 8).

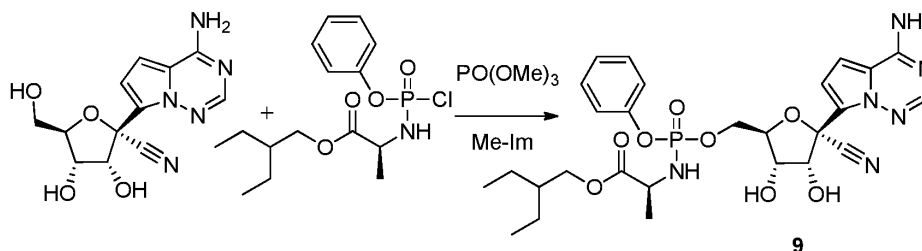


Нуклеозид 1 (45 мг, 0,15 ммоль) растворяли в безводном триметилфосфате (0,5 мл) и полученный раствор перемешивали в атмосфере N₂ (г) при 0°C. К раствору добавляли метилимидазол (36 мкл, 0,45 ммоль). Хлорфосфорамидат С (69 мг, 0,225 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (0,25 мл) и по каплям добавляли к указанной содержащей нуклеозид смеси. После завершения реакции по данным ЖХ/МС реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-5% MeOH в CH₂Cl₂ с последующей препаративной ВЭЖХ, получая указанный продукт (20,9 мг, 25%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,31-6,97 (m, 7H), 4,94 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,43 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,30-1,18 (m, 9H). ³¹P ЯМР (121,4 МГц, CD₃OD) δ 3,8. ЖХ/МС m/z 561,0 [M+H], 559,0 [M-H].

Пример 12. (2S)-2-этилбутил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноат (соединение 9).

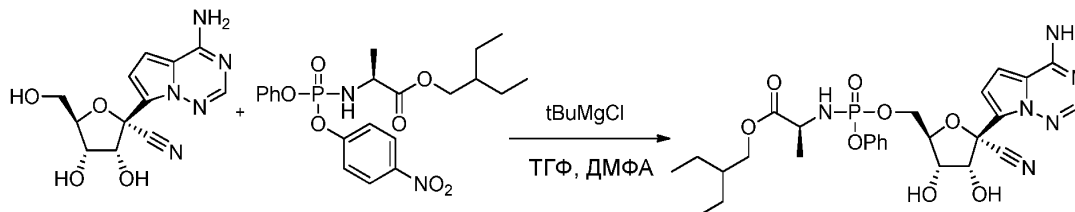
Соединение 9 может быть получено несколькими способами, описанными ниже.

Методика 1.



Получение проводили из соединения 1 и хлорида В в соответствии с тем же способом, который применяли для получения соединения 8. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,87 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,92-6,89 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,50-3,80 (m, 7H), 1,45-1,24 (m, 8H), 0,95-0,84 (m, 6H). ³¹P ЯМР (121,4 МГц, CD₃OD) δ 3,7. ЖХ/МС m/z 603,1 [M+H], 601,0 [M-H].

Методика 2.

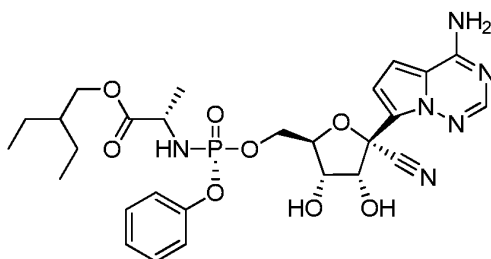


(2S)-2-этилбутил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат. (2S)-2-Этилбутил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (1,08 г, 2,4 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (9 мл) и перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. К полученной реакционной смеси добавляли одной порцией (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (350 мг, 1,2 ммоль). Затем к реакционной смеси по каплям добавляли раствор m-бутилмагния хлорида в ТГФ (1M, 1,8 мл, 1,8 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×15 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (0-10% MeOH в ДХМ), получая (2S)-2-этилбутил-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (311 мг, 43%, смесь диастереомеров по фосфору

1:0,4) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 4,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 2H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,05 - 3,80 (m, 3H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,20 (m, 7H), 0,85 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,71, 3,65. ЖХ/МС m/z 603,1 $[\text{M}+\text{H}]$, 600,9 $[\text{M}-\text{H}]$. ВЭЖХ (градиент 2-98% $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ с модификатором 0,1% ТФУ в течение 8,5 мин, 1,5 мл/мин, колонка Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм, 100 Å, $4,6 \times 100$ мм), t_R = 5,544 мин, 5,601 мин.

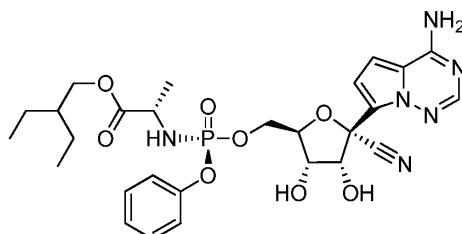
Разделение (S) и (R)-диастереомеров (2S)-2-Этилбутил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноат растворяли в ацетонитриле. Полученный раствор наносили на хиральную колонку Lux Cellulose-2, уравнивали с ацетонитрилом и элюировали в изократическом режиме смесью ацетонитрил/метанол (95:5 об./об.). Первый элюируемый диастереомер характеризовался временем удерживания 17,4 мин, а второй элюируемый диастереомер характеризовался временем удерживания 25,0 мин.

Первый элюируемый диастереомер представляет собой (S)-2-этилбутил-2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноат



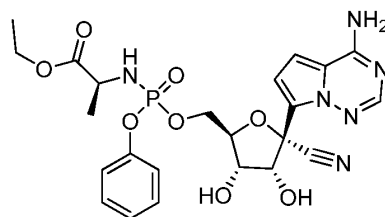
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,36 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,29 (ушир. t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 7,11 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,17 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 3,94 - 3,80 (m, 1H), 1,48 (sep, J = 12,0, 6,1 Гц, 1H), 1,34 (p, J = 7,3 Гц, 4H), 1,29 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,71 (s). ВЭЖХ (градиент 2-98% $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ с модификатором 0,1% ТФУ в течение 8,5 мин, 1,5 мл/мин, колонка Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм, 100 Å, $4,6 \times 100$ мм), t_R = 5,585 мин.

Второй элюируемый диастереомер представляет собой (S)-2-этилбутил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноат



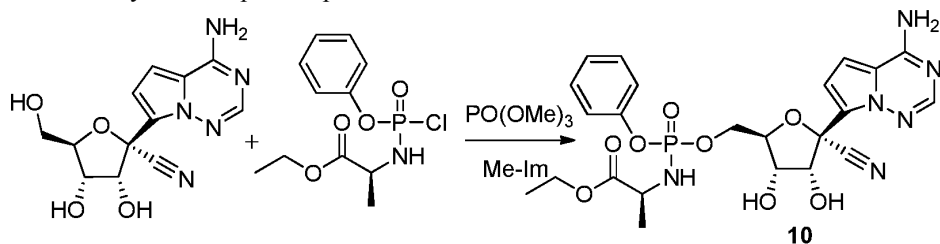
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,08 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,14 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 1,47 (sep, J = 6,2 Гц, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 7H), 0,87 (t, J = 7,5 Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,73 (s). ВЭЖХ (градиент 2-98% $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ с модификатором 0,1% ТФУ в течение 8,5 мин, 1,5 мл/мин, колонка Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм, 100 Å, $4,6 \times 100$ мм) t_R = 5,629 мин.

Пример 13. (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((феноксифосфорил)амино)пропаноат (соединение 10).



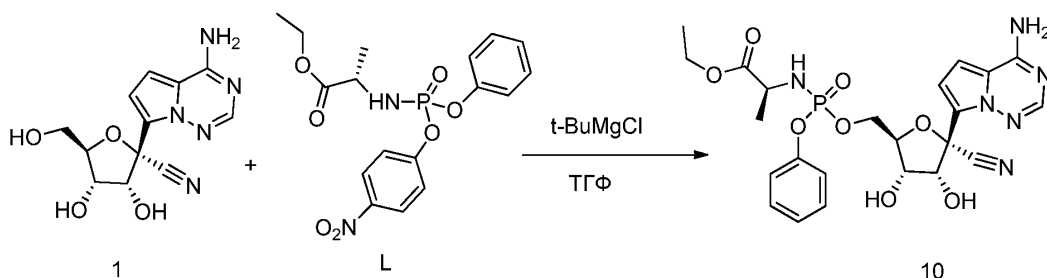
Получение (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата описано ниже.

Методика 1. Получение через хлоридат А.



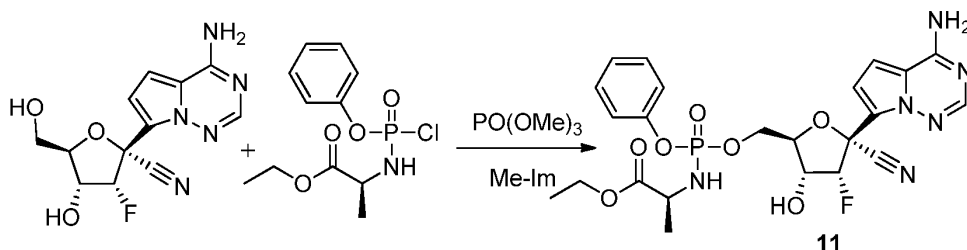
Получение проводили из соединения 1 и хлоридата А с применением того же способа, который применяли для получения соединения 8. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,32-6,97 (m, 7H), 4,78 (m, 1H), 4,43-4,08 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, CD_3OD) δ 3,7. ЖХ/МС m/z 547,0 [M+H], 545,0 [M-H].

Методика 2. Получение через нитробензольное соединение L.



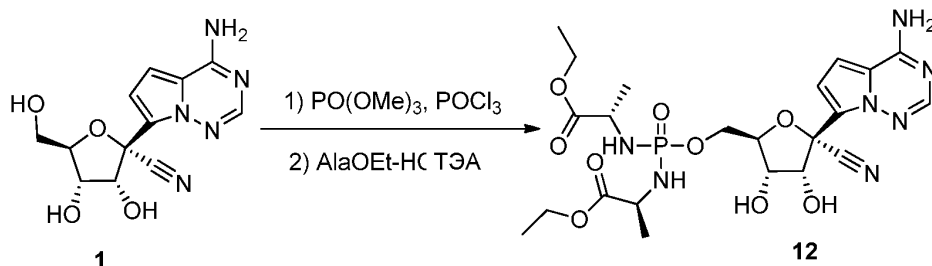
Соединение 1 (50 мг, 0,17 ммоль) растворяли в NMP-ТГФ (1:1 мл)) и охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли $t\text{-BuMgCl}$ (0,257 мл, 0,257 ммоль) в течение 5 мин. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли раствор соединения L (полученного в соответствии с US 20120009147, 74,6 мг, 0,189 ммоль) в ТГФ (2 мл). Через 30 мин реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ (10-80% ацетонитрила в воде), получая соединение 29 в виде желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ), получая соединение 29 (23 мг, 24% в виде смеси диастереомеров 2,5:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,76 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 6,99 (m, 3H), 6,87 - 6,72 (m, 2H), 4,70 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 2H), 4,20 (dddd, $J = 9,7, 7,9, 5,1, 2,8$ Гц, 1H), 4,10 (dt, $J = 12,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 3,72 (ddq, $J = 14,3, 9,3, 7,1$ Гц, 1H), 1,17 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Гц, 1H), 1,14 - 1,06 (m, 5H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,73, 3,68. МС $m/z = 547$ (M+1) $^+$

Пример 14. (2S)-этил-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)аминопропаноат (соединение 11).



Соединение 11 получали из соединения 2 и хлоридата А с применением того же способа, который применяли для получения соединения 8. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 4H), 4,12-3,90 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, CD_3OD) δ 3,8. ЖХ/МС m/z 549,0 [M+H], 547,1 [M-H].

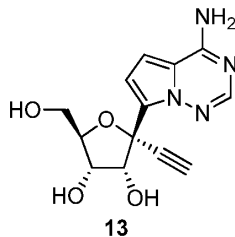
Пример 15. (2S,2'S)-диэтил-2,2'-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)фосфорил)бис(азанедиил)дипропаноат (соединение 12).



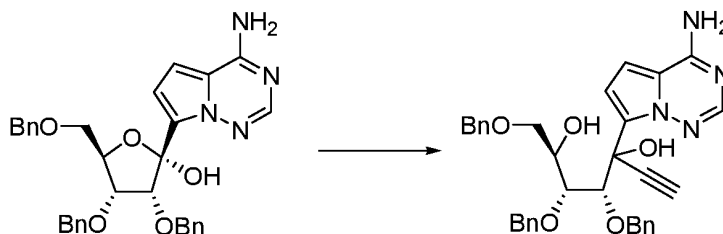
Нуклеозид 1 (14,6 мг, 0,05 ммоль) растворяли в безводном триметилфосфате (0,5 мл) и перемешивали

вали в атмосфере N_2 (г) при комнатной температуре. Добавляли $POCl_3$ (9,2 мкл, 0,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 60 мин. Добавляли гидрохлорид этилового эфира аланина (61 мг, 0,4 ммоль) и затем Et_3N (70 мкл, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли дополнительное количество Et_3N (70 мкл, 0,5 ммоль) для получения pH раствора 9-10. Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем разбавляли $EtOAc$, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и затем насыщенным водным раствором $NaCl$. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (колонка C_{18}), получая указанный продукт 12 (5,5 мг, 16%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 7H), 3,83 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 12H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, CD_3OD) δ 13,8. ЖХ/МС m/z 570,0 $[M+H]$, 568,0 $[M-H]$.

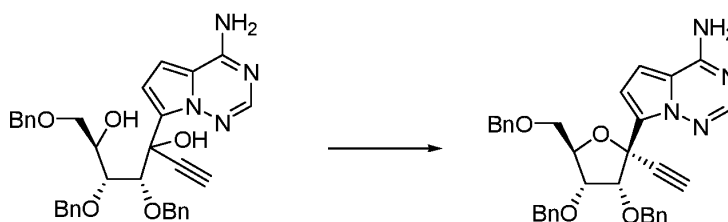
Пример 16. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этинил-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (соединение 13).



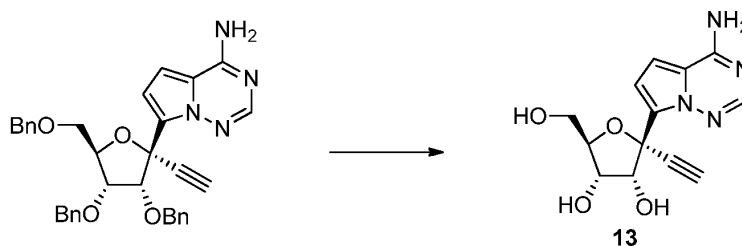
Получение (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-этинил-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола описано ниже.



Нуклеозид, представляющий собой спирт (0,6 г, 1,08 ммоль) (полученный как описано для синтеза соединения 1), растворяли в безводном ТГФ (8 мл) и помещали в атмосферу N_2 (г). Полученную реакционную смесь перемешивали и охлаждали до $0^\circ C$ и затем обрабатывали 0,5 н. раствором этилнлмагниб-ромида в ТГФ (17,2 мл, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли $AcOH$ (1,5 мл) для гашения реакции. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в CH_2Cl_2 . Раствор пропускali через слой силика-геля при элюировании 0-80% $EtOAc$ в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде неочищен-ной смеси. ЖХ/МС, m/z 579 $[M+H]$.

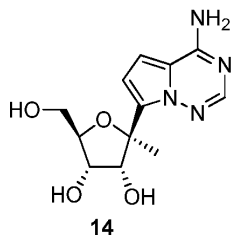


Неочищенный спирт, представляющий собой этинильное соединение (0,624 г, 1,08 ммоль), раство-ряли в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) и помещали в атмосферу N_2 (г). Полученную смесь перемешивали и добавляли сульфоновую кислоту (0,2 мл, 2,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакции по данным ЖХ/МС добавляли Et_3N (0,56 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-75% $EtOAc$ в гексане, получая этинилнуклеозид в виде смеси аномеров (0,200 г, 33% за 2 стадии). ЖХ/МС m/z 561 $[M+H]$.

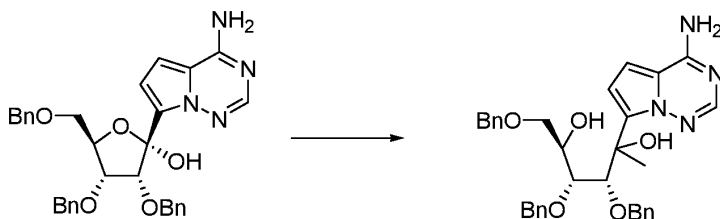


Указанный трибензилнуклеозид (0,650 г, 1,16 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (30 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 (г). Добавляли раствор трибромида бора (1 н. в CH_2Cl_2 , 5,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Добавляли раствор MeOH (10 мл) и пиридина (2 мл) для гашения реакции и оставляли смесь нагреваться до КТ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали препаративной ВЭЖХ, получая α -аномер (20 мг) и β -аномер 13 (110 мг). (β -аномер) ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,76 (ушир. s, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 5,11 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,90 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,82 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,62 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,85-3,91 (dd, $J = 11,4, 5,7$ Гц, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H). (α -аномер) ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,59 (bs, 2H), 6,80 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 5,00 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,58 (t, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,48 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H). ЖХ/МС m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]$.

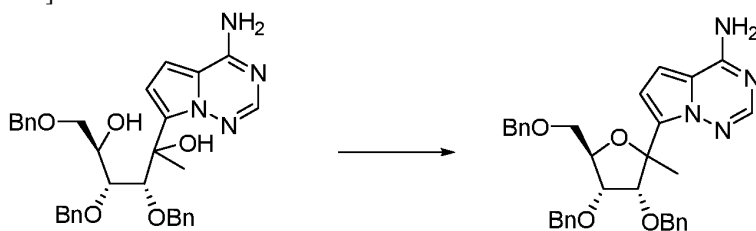
Пример 17. (2R,3R,4R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1,3,4-трис(бензилокси)гексан-2,5-диол (соединение 14).



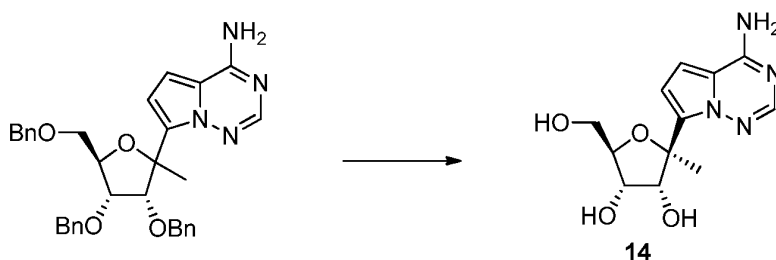
Получение (2R,3R,4R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1,3,4-трис(бензилокси)гексан-2,5-диола описано ниже.



Трибензиловый спирт из синтеза соединения 1 растворяли (0,250 г, 0,453 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) и перемешивали в атмосфере N_2 (г). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли 3,0 н. раствор метилмагнийхлорида в ТГФ (1,2 мл, 3,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (1,5 мл) для гашения реакции и затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в CH_2Cl_2 и пропускали через слой силикагеля при элюировании 0-80% EtOAc в гексане. Неочищенный продукт (0,452 г) затем использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]$.

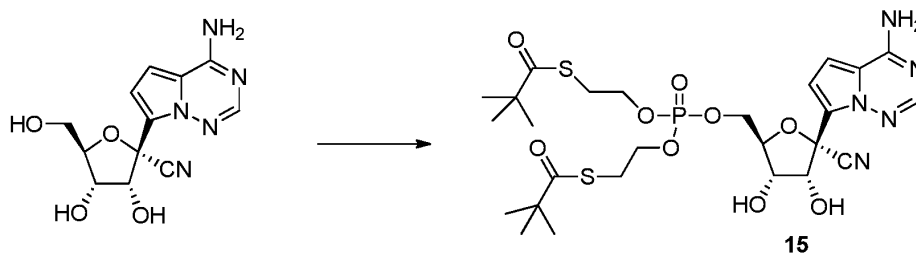


Неочищенный метилнуклеозид (0,452 г, 0,796 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (20 мл) и перемешивали в атмосфере N_2 (г). Добавляли метансульфовую кислоту (0,2 мл, 2,78 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляли Et_3N (0,56 мл) для гашения реакции и затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле при элюировании 0-75% EtOAc в гексане, получая указанный продукт в виде смеси аномеров (0,20 г, 46% за 2 стадии). ЖХ/МС m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]$.



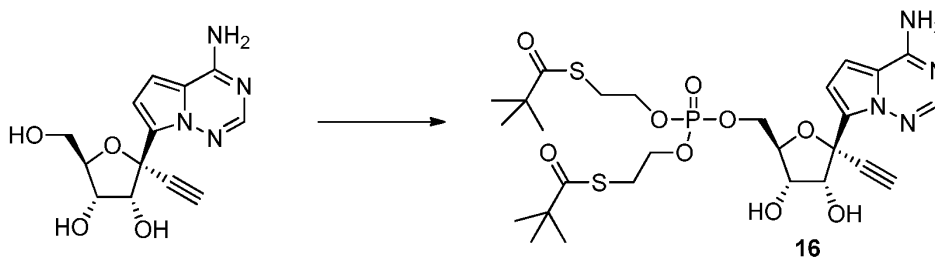
Указанный трибензилнуклеозид (0,20 г, 0,364 ммоль) растворяли в AcOH (30 мл) и вносили Pd/C (Degussa) (400 мг). Указанную смесь при перемешивании трижды продували N₂ (г) и затем вводили H₂ (г). Реакционную смесь перемешивали в H₂ (г) в течение 2 ч и затем удаляли катализатор фильтрованием. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в H₂O. Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях, получая α-аномер и β-аномер 14 с выходом 81%. (α-аномер) ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,88-4,95 (m, 1H), 3,58-3,86 (dd, 2H), 1,50 (s, 3H). (β-аномер) ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7,91 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,63-3,82 (dd, 2H), 1,67 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 281 [M+H].

Пример 18. S,S'-2,2'-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)фосфорил)бис(окси)бис(этан-2,1-диил)бис(2,2-диметилпропантиоат) (соединение 15).



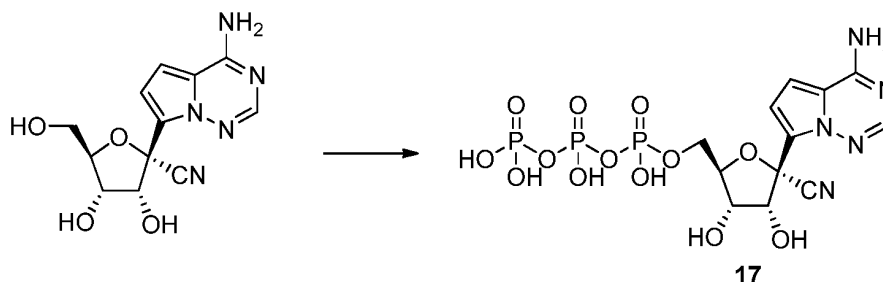
Нуклеозид 1 (0,028 г, 0,096 ммоль) растворяли в триметилфосфате (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в N₂ (г) и затем обрабатывали 1H-тетразолом (0,021 г, 0,29 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли фосфан (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14; 3-5; 1995; 763 - 766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et al.) (87 мг, 0,192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем гасили 30% пероксидом водорода (0,120 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем обрабатывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ, выделяя указанный в заголовке продукт 15. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ 7,98 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,44 (bs, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,80 (bs, 1H), 3,11 (m, 4H), 1,24 (s, 9H). ³¹P ЯМР (121,4 МГц, CD₃CN) δ -1,85 (s). ЖХ/МС m/z 661 [M+H].

Пример 19. S,S'-2,2'-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)фосфорил)бис(окси)бис(этан-2,1-диил)бис(2,2-диметилпропантиоат) (соединение 16).



Соединение 16 получали с применением того же способа, который применяли для получения соединения 15, за исключением того, что применяли соединение 13 в качестве исходного нуклеозида. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ 7,91 (s, 1H), 6,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 6,29 (bs, 2H), 4,69 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,14-4,33 (m, 5H), 3,99-4,07 (m, 4H), 3,53 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,11 (q, J = 5,7 Гц, 4H), 1,22 (s, 18H). ЖХ/МС m/z 658,9 [M+]. Tr=2,31.

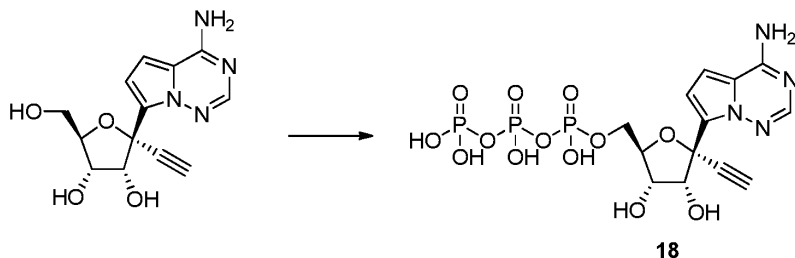
Пример 20. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат (соединение 17).



Соединение 17 получали из соединения 1 с применением методики, аналогичной методике получе-

ния соединения 6. Продукт выделяли в виде натриевой соли. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,76 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 1H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, D_2O) δ -5,4 (d, 1P), -10,8 (d, 1P), -21,1 (t, 1P). ЖХ/МС m/z 530 [M-H], 531,9 [M+H] Tr = 0,22 мин. Ионообменная ВЭЖХ, Tr = 9,95 мин.

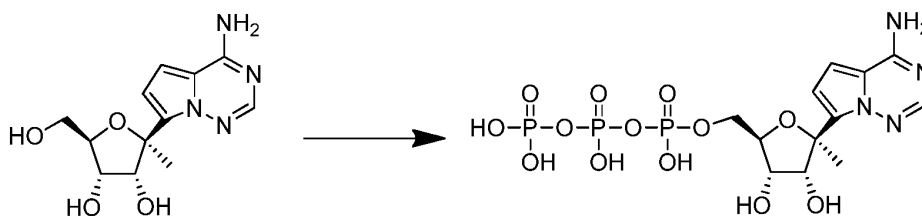
Пример 21. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-этинил-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат (соединение 18).



18

Соединение 18 получали из соединения 13 с применением методики, аналогичной методике получения соединения 6. Продукт выделяли в виде соли ТФУ. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 7,85 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,06 (q, $J = 7,4$ Гц, 20H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Гц, 30H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, D_2O) δ -10,8 (d, 1P), -11,2 (d, 1P), -23,2 (t, 1P). ЖХ/МС m/z 530,8 [M+H], Tr = 0,46. Ионообменная ВЭЖХ, Tr = 9,40 мин.

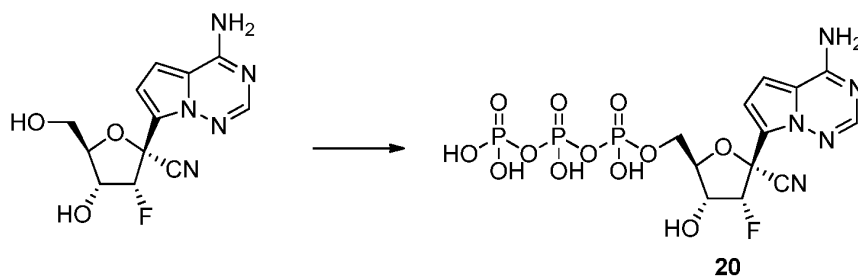
Пример 22. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат (соединение 19).



19

Соединение 19 получали из соединения 14 с применением методики, аналогичной методике получения соединения 6. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,78 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 1,54 (s, 3H). ^{31}P ЯМР (161 МГц, D_2O) δ -10,6 (m), -23,0 (m). ЖХ/МС m/z 521,0 [M+H].

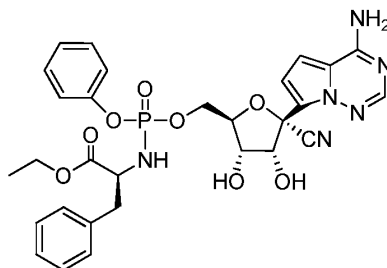
Пример 23. ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилтетрагидротрифосфат (соединение 20).



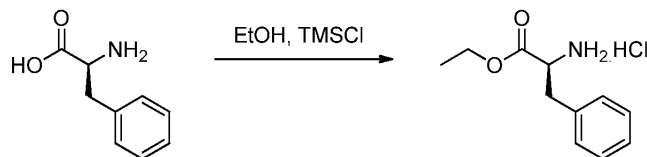
20

Соединение 20 получали из соединения 2 с применением методики, аналогичной методике получения соединения 6. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,78 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,45 (dd, $J = 53, 4,4$ Гц, 1H), 4,38-4,50 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H). ^{31}P ЯМР (161 МГц, D_2O) δ -5,7 (d, 1P), -11,0 (d, 1P), -21,5 (t, 1P). ЖХ/МС m/z 533,9,0 [M+H], 532,0 [M-H] Tr = 1,25 мин. ВЭЖХ ion exchange Tr = 11,0 мин.

Пример 24. (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)-3-фенилпропаноат (21).

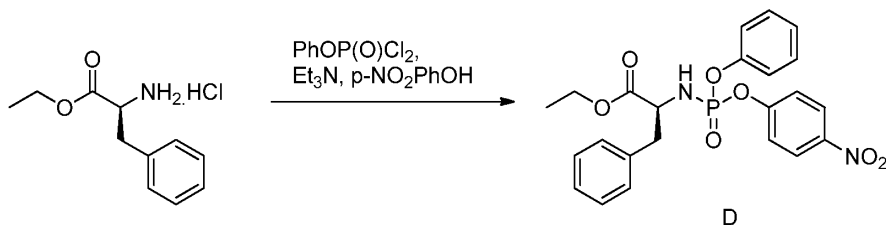


Получение (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноата описано ниже.
Получение (S)-этил-2-амино-3-фенилпропаноата гидрохлорида.



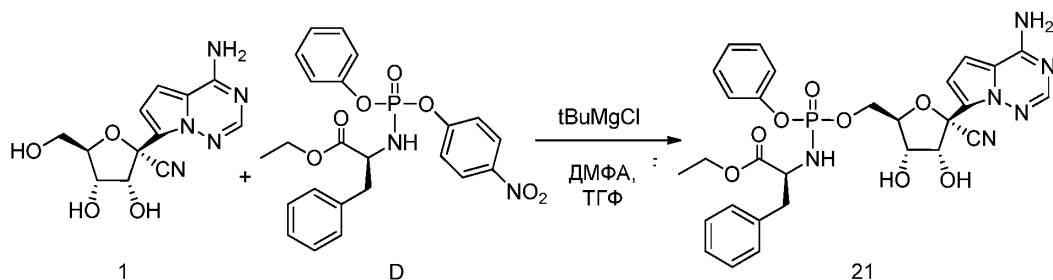
L-Фенилаланин (5 г, 30 ммоль) вносили в EtOH (30 мл). К полученной реакционной смеси добавляли TMSCl (6,915 мл, 54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд снабжали обратным холодильником и реакционную смесь помещали на баню с температурой 80°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток вносили в Et₂O. Полученную суспензию фильтровали и выделенные твердые вещества дополнительно промывали Et₂O. Промытые твердые вещества помещали в условия высокого вакуума, получая вещество согласно примеру: (S)-этил-2-амино-3-фенилпропаноата гидрохлорид (6,86 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 3H), 7,30 (m, 5H), 4,24 (ABX, J_{AX} = 7,8 Гц, J_{BX} = 6,2 Гц, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,17, 3,05 (ABX, J_{AB} = -14 Гц, J_{BX} = 5,8 Гц, J_{AX} = 7,6 Гц, 2H), 1,09 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

Получение (2S)-этил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноата (соединение D).



(S)-этил-2-амино-3-фенилпропаноата гидрохлорид (1,01 г, 4,41 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Данный раствор охлаждали до 0°C и добавляли PhOP(O)Cl₂ (0,656 мл, 4,41 ммоль), а затем медленно добавляли Et₃N (1,62 мл, 11,5 ммоль) в течение 5 мин. Холодную баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 80 мин. Добавляли p-NO₂PhOH (0,583 г, 4,19 ммоль), а затем еще Et₃N (0,3 мл, 2,1 ммоль). Ход реакции контролировали с помощью ЖХ/МС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли Et₂O, и полученные твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали и выделяли соединение D (1,25 г, 60%, в виде смеси диастереомеров) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (картридж 25 г для сухого ввода, колонка 120 г; элюент: линейное изменение от 100% гексана до 55% EtOAc в гексане). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,17 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,09-7,25 (m, 10H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,14 (m, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ -1,479 (s), -1,719 (s). МС m/z = 471,01 [M+1].

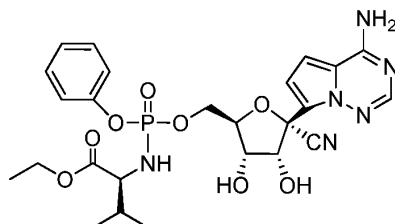
Получение (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноата (соединение 21).



Соединение 1 (0,030 г, 0,103 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и затем добавляли ТГФ (0,5 мл). К полученной реакционной смеси по каплям добавляли t-BuMgCl (1М/ТГФ, 154,5 мкл, 0,154 ммоль) при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию белого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор соединения D (0,058 г, 0,124 ммоль) в ТГФ (1 мл) при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ/МС. После достижения степени превращения 50% реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и гасили ледяной уксусной кислотой (70 мкл). Реакционную смесь концентрировали и из остатка выделяли соединение 21 (22 мг, 34%, в виде смеси диастереомеров 2,6:1) путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,90 (ушир. s, 2H), 7,09-7,30 (m, 8H), 7,01 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,62 (t, J = 5,6

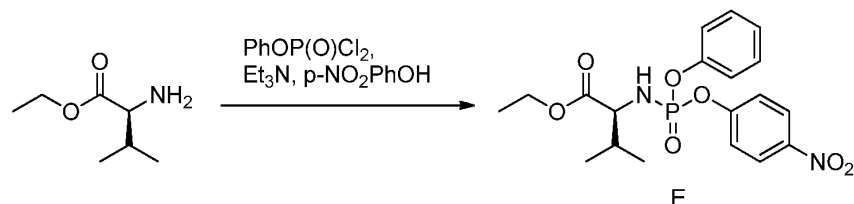
Гц, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,78-4,01 (m, 6H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,04 (m, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,69 (s), 3,34 (s). МС m/z = 623,0 [M+H].

Пример 25. (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-3-метилбутаноат (22).



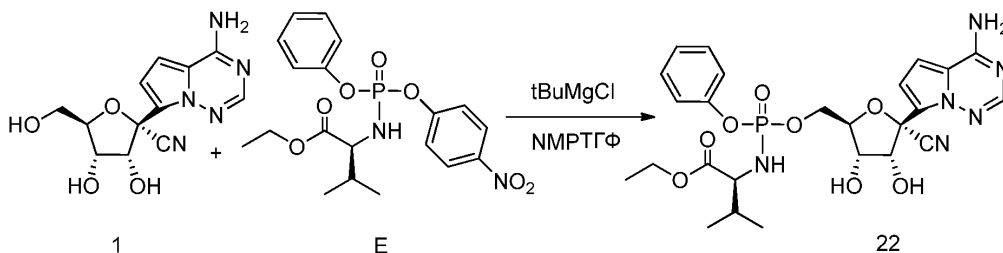
Получение (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-3-метилбутаноата описано ниже.

Получение (2S)-этил-3-метил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)бутаноата (соединение E).



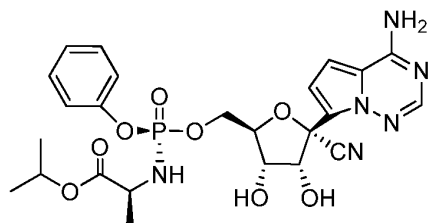
(S)-этил-2-амино-3-метилбутаноат (0,351 г, 1,932 ммоль) растворяли в ДХМ (17 мл). Данный раствор охлаждали в ледяной бане и добавляли PyOP(O)Cl_2 (0,287 мл, 1,932 ммоль), а затем медленно добавляли Et_3N (1,62 мл, 11,4 ммоль) в течение 5 мин. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли $p\text{-NO}_2\text{PhOH}$ (0,255 г, 1,836 ммоль) и контролировали ход реакции с помощью ЖХ/МС. После завершения реакции смесь разбавляли Et_2O и полученное твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали и выделяли соединение E (0,642 г, 79% в виде смеси диастереомеров) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (картридж 12 г для сухого ввода, колонка 80 г; элюент: линейное изменение от 100% гексана до 55% EtOAc в гексане). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 6,60 (quart, J = 11,6 Гц, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,11 (m, 3H), 0,79 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ -0,342 (s), -0,578 (s). МС m/z = 422,9 [M+H].

Получение (2S)-этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-3-метилбутаноата (соединение 22).

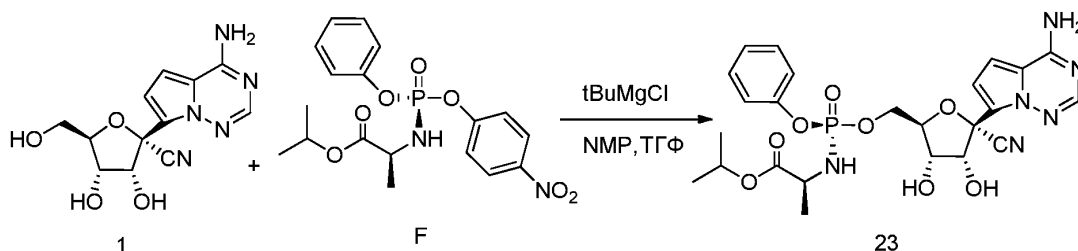


Соединение 1 (0,040 г, 0,137 ммоль) растворяли в NMP (1,5 мл) и затем добавляли ТГФ (0,25 мл). Данный раствор охлаждали в ледяной бане и по каплям добавляли $t\text{-BuMgCl}$ (1 М/ТГФ, 425,7 мкл, 0,426 ммоль) при интенсивном перемешивании. Ледяную баню удаляли и полученную белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор соединения E (0,081 г, 0,192 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ/МС. После достижения степени превращения 50% реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и гасили ледяной уксусной кислотой (70 мкл). Реакционную смесь концентрировали и соединение 22 (22 мг, 34%) частично очищали из остатка с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Частично очищенное вещество дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (картридж 12 г для сухого ввода, колонка 40 г; элюент: линейное изменение от 100% EtOAc до 10% MeOH в EtOAc), получая соединение 22 (0,034 г, 43% в виде смеси диастереомеров 1,8:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,91 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,88 (ушир. s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,90 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,26 (dd, J = 13,4, 6,2 Гц, 1H), 5,87 (quart, J = 11,2 Гц, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,93-4,15 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,09-1,16 (m, 3H), 0,70-0,83 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,59 (s), 4,47 (s). МС m/z = 575,02 [M+H].

Пример 26. (S)-изопропил-2-(((R)-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (23).

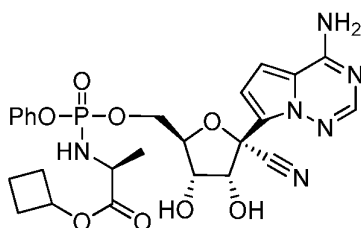


Получение (S)-изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.



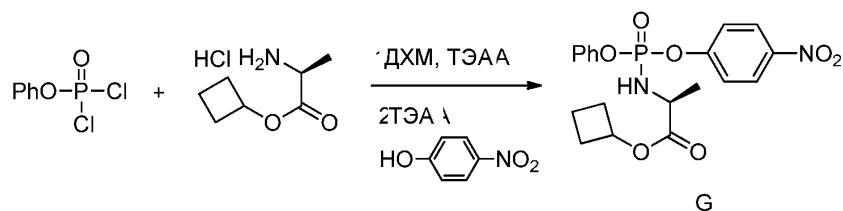
Соединение 1 (60,0 мг, 206 мкмоль) растворяли в NMP (0,28 мл). Добавляли ТГФ (0,2 мл), а затем трет-бутилмагнийхлорид (1,0М раствор в тетрагидрофуране, 0,309 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Через 20 мин добавляли раствор соединения F (полученного в соответствии с Cho, A. et al., J. Med. Chem. 2014, 57, 1812-1825, 81 мг, 206 мкмоль) в ТГФ (0,2 мл) и полученную смесь нагревали до 50°C. Через 3 ч реакционной смеси давали возможность остыть до комнатной температуры и очищали ее непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка PhenomineX Synergi 4u Hydro-RR 80A, 150×0 мм, градиент 5-100% ацетонитрил/вода градиент), получая соединение 23 (44 мг, 38% в виде единственного диастереомера). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 6,91 (d, J= 4,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J= 4,6 Гц, 1H), 4,92 (sept, J= 6,3 Гц, 1H), 4,80 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,18 (t, J= 5,6 Гц, 1H), 3,82 (dq, J= 9,7, 7,1 Гц, 2H), 1,27 (dd, J= 7,1, 1,0 Гц, 3H), 1,18 (dd, J= 6,3, 4,8 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 3,72 (s). ЖХ/МС: t_R = 1,39 мин, МС m/z = 561,11 [M+H]; Система ЖХ: Thermo Accela 1250 УВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6μ XB-C18 100Å, 50×4,6 мм; растворители: ACN с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусной кислоты; градиент: 0 мин-2,0 мин 2-100% ACN, 2,0 мин-3,05 мин 100% ACN, 3,05 мин-3,2 мин 100%-2% ACN, 3,2 мин-3,5 мин 2% ACN при скорости потока 2 мкл/мин. ВЭЖХ: t_R = 2,523 мин; система ВЭЖХ: Agilent 1100 series; колонка: Gemini 5μ C18 110A, 50×4,6 мм; растворители: ACN с 0,1% ТФУ, вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-5,0 мин 2-98% ACN, 5,0-6,0 мин 98% ACN при скорости потока 2 мл/мин.

Пример 27. (2S)-циклобутил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (24).



Получение (2S)-циклобутил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.

Получение (2S)-пиклобутил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (соединение G).

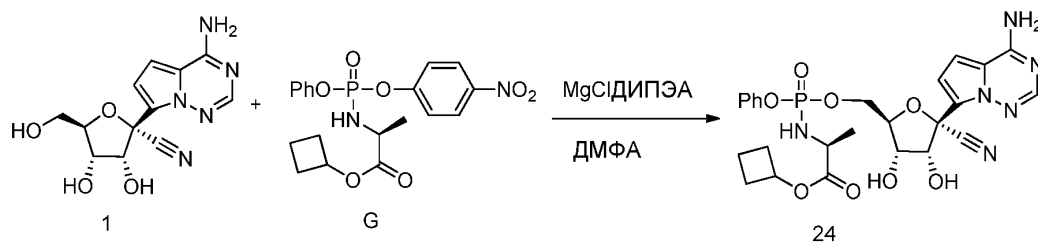


Фенилдихлорфосфат (1,49 мл, 10 ммоль) растворяли в 10 мл безводного ДХМ и перемешивали в атмосфере азота в ледяной бане. Добавляли гидрохлорид изобутилового эфира L-аланина (0,9 г, 5 ммоль) одной порцией. Затем по каплям добавляли триэтиламин (765 мкл, 5,5 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали в течение 1 ч. По каплям добавляли дополнительное количество триэтиламина (765 мкл, 5,5 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. Добавляли п-нитрофенол (1,25 г, 9 ммоль) одной порцией и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (765 мкл, 5,5 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительное количество п-нитрофенола (1,25 г, 9 ммоль) и триэтиламина (765 мкл, 5,5 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали еще 2 ч.

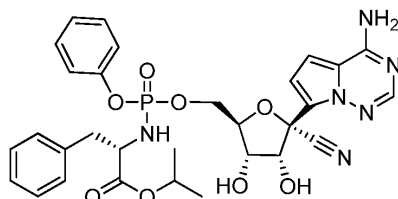
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разбавляли EtOAc и промывали дважды 5% водным раствором лимонной кислоты, а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем (0-20-50% EtOAc в гексане), получая соединение G (1,48 г, выход 70% в виде смеси диастереомеров). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 - 8,23 (m, 2H), 7,52 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,32 (m, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ -1,36, -1,59. МС m/z = 420,9 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение (2S)-циклобутил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (соединение 24).



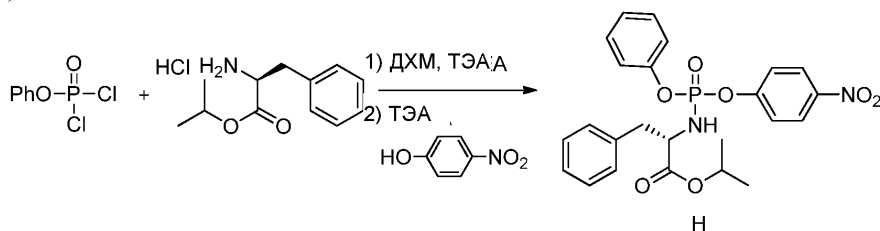
Соединение 1 (58 мг, 0,2 ммоль) смешивали с соединением G (101 мг, 0,24 ммоль) в 2 мл безводного ДМФА. Добавляли хлорид магния (42 мг, 0,44 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до 50°C. Добавляли ДИПЭА (87 мкл, 0,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем (0-2-5% MeOH в ДХМ), получая соединение 24 (42 мг, выход 37% в виде смеси диастереомеров). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,85 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 3H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,30 - 1,16 (m, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,70, 3,65. МС m/z = 573,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

Пример 28. (2S)-изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноат (25).



Получение (2S)-изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноата описано ниже.

Получение (2S)-изопропил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноата (соединение Н).

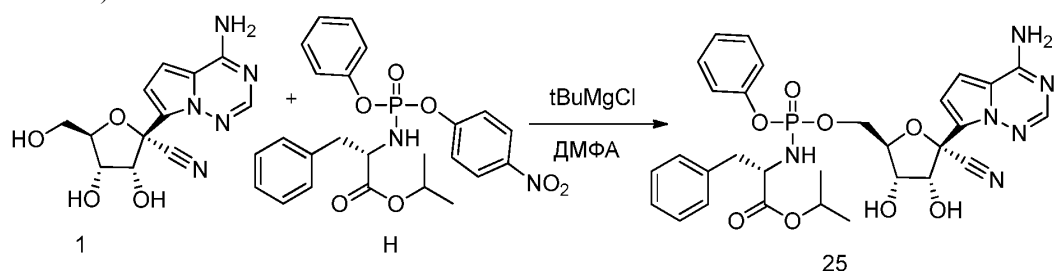


Фенилдихлорфосфат (718 мкл, 4,8 ммоль) растворяли в 10 мл безводного ДХМ и перемешивали в атмосфере азота в ледяной бане. Добавляли гидрохлорид изопропилового эфира L-фенилаланина (1 г, 4,1 ммоль) одной порцией. Добавляли еще 10 мл безводного ДХМ. По каплям добавляли триэтиламин (736 мкл, 5,3 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. За-

тем по каплям добавляли дополнительное количество триэтиламина (736 мкл, 5,3 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли дополнительное количество триэтиламина (736 мкл, 5,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли *p*-нитрофенол (600 мг, 4,32 ммоль). Затем удаляли ледяную баню и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество *p*-нитрофенола (50 мг) и триэтиламина (736 мкл, 5,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч.

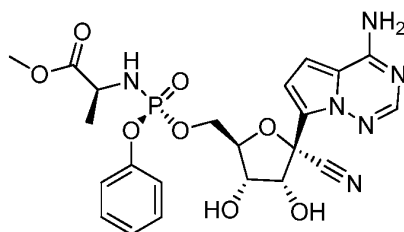
Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем (0-15% EtOAc в гексане), получая соединение Н (1,57 г, выход 68% в виде смеси диастереомеров). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (m, 2H), 7,38-7,13 (m, 10H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 6,1, 1,8 Гц, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ -2,96, -2,98. MS m/z = 485,0 [M+H].

Получение (2S)-изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)-3-фенилпропаноата (соединение 25).

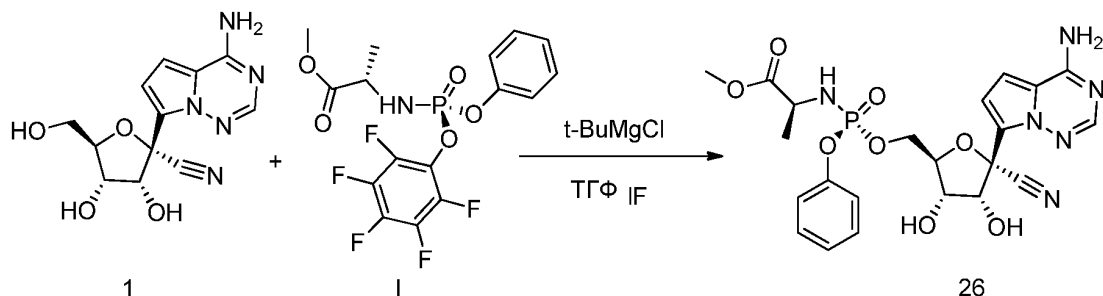


Смешивали соединение 1 (58 мг, 0,2 ммоль) и соединение Н (116 мг, 0,24 ммоль) и добавляли 2 мл безводного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота. По каплям добавляли 1М tBuMgCl в ТГФ (300 мкл, 0,3 ммоль) в течение 3 мин и затем полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем (0-5% MeOH в ДХМ), получая соединение 25 (40 мг, выход 32% в виде смеси диастереомеров). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,84 (m, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 8H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,14 (m, 3H), 1,06 (m, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 3,63, 3,25. MS m/z = 637,0 [M+H].

Пример 29. (S)-метил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (26).



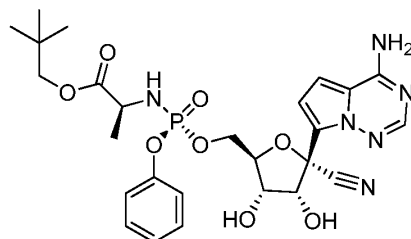
Получение (S)-метил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.



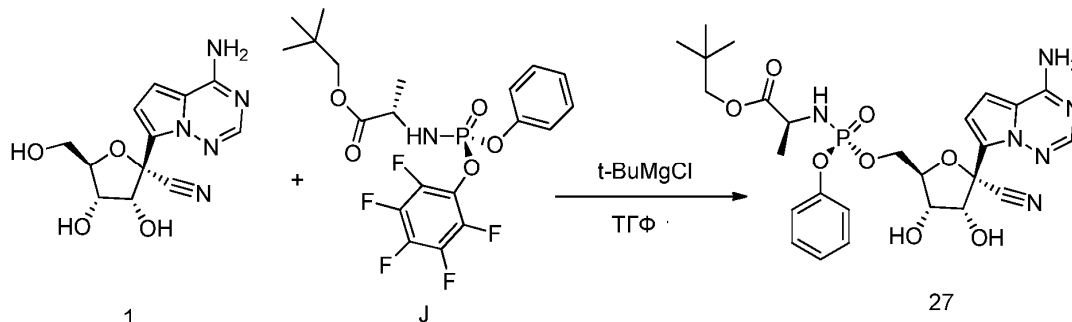
Соединение 1 (100 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и охлаждали в бане с ледяной водой. Затем медленно по каплям добавляли 1М t-BuMgCl (0,52 мл, 0,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали

вали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли соединение I (полученное в соответствии с WO 2012142085, 219 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 5 мин и полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, охлаждали в бане с ледяной водой, промывали водным раствором NaHCO_3 (2 мл), промывали соевым раствором, сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) и препаративной ВЭЖХ (10-80% ацетонитрила в воде), получая соединение 26 (12 мг, 6,6% в виде единственного диастереомера). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 7,2 Гц, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,94 - 6,81 (m, 2H), 4,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,38 (ddq, J = 10,8, 5,3, 2,7 Гц, 2H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,18 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3,86 (dq, J = 9,9, 7,1 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,27 (dd, J = 7,2, 1,1 Гц, 3H). МС m/z = 533 ($M+1$) $^+$.

Пример 30. (S)-неопентил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (27).

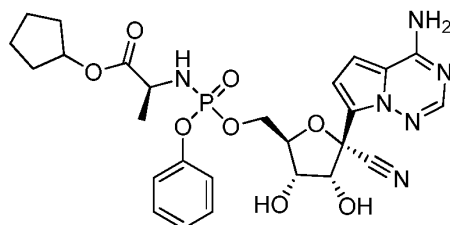


Получение (S)-неопентил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.

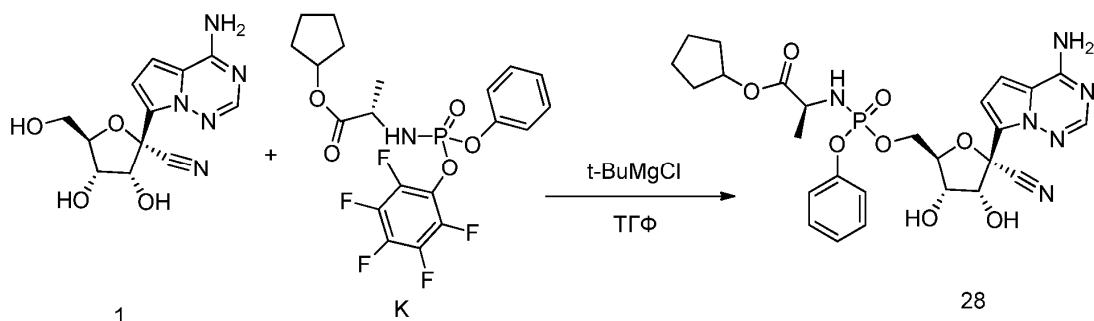


Соединение 1 (100 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и охлаждали в бане с ледяной водой. Затем медленно по каплям добавляли 1M $t\text{-BuMgCl}$ (0,52 мл, 0,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли соединение J (полученное в соответствии с WO 2012075140, 248 мг, 0,52 ммоль) в течение 5 мин и полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, разбавляли EtOAc, охлаждали в бане с ледяной водой, обрабатывали водным раствором NaHCO_3 (2 мл), промывали соевым раствором, сушили сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) и препаративной ВЭЖХ (10-80% ацетонитрила в воде), получая соединение 27 (12 мг, 10% в виде единственного диастереомера). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 3H), 6,96 - 6,85 (m, 2H), 4,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,38 (tdd, J = 10,0, 4,9, 2,5 Гц, 2H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,17 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,91 (dq, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 1,31 (dd, J = 7,2, 1,1 Гц, 3H), 0,89 (s, 9H). МС m/z = 589 ($M+1$) $^+$.

Пример 31. (2S)-циклопентил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (28).

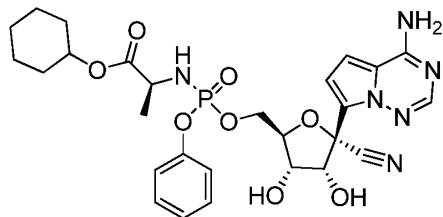


Получение (2S)-циклопентил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.

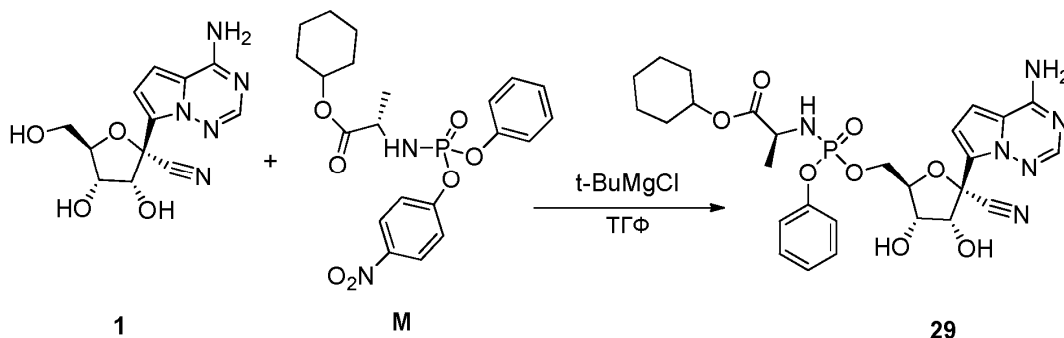


Соединение 1 (100 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и охлаждали в бане с ледяной водой. Затем по каплям медленно добавляли 1М $t\text{-BuMgCl}$ (0,52 мл, 0,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли соединение К (полученное в соответствии с WO 2012075140, 247 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 5 мин и полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, разбавляли EtOAc , охлаждали в бане с ледяной водой, обрабатывали водным раствором NaHCO_3 (2 мл), промывали солевым раствором, сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) и препаративной ВЭЖХ (10-80% ацетонитрила в воде), получая соединение согласно примеру 28 (47 мг, 23% в виде смеси диастереомеров 27:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (tdd, J = 7,6, 2,1, 1,1 Гц, 3H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,13 - 5,00 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,30 (ddd, J = 10,6, 5,7, 3,6 Гц, 1H), 4,19 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,78 (dq, J = 9,2, 7,1 Гц, 1H), 1,81 (dtd, J = 12,5, 5,9, 2,4 Гц, 2H), 1,74 - 1,49 (m, 6H), 1,21 (dd, J = 7,1, 1,2 Гц, 3H). МС m/z = 587 ($\text{M}+1$)⁺.

Пример 32. (2S)-циклогексил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (29).



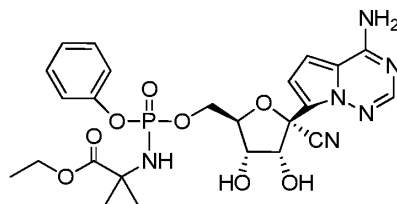
Получение (2S)-циклогексил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.



К смеси соединения 1 (50 мг, 0,343 ммоль), соединения М (полученного в соответствии с US 20130143835, 93 мг, 0,209 ммоль) и MgCl_2 (24,5 мг, 0,257 ммоль) в ДМФА (1 мл) по каплям добавляли диизопропилэтиламин (0,075 мл, 0,43 ммоль) в течение 5 мин при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч.

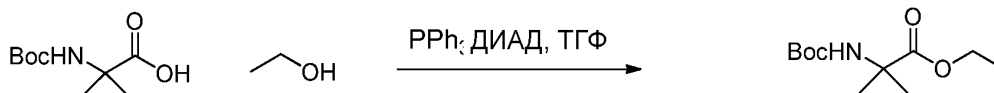
Реакционную смесь затем охлаждали в бане с ледяной водой, обрабатывали 1М лимонной кислотой (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (0-70% ACN в воде), получая соединение 29 (20 мг, 19% в виде смеси диастереомеров). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 4,78 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,67 (td, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,30 (ddd, J = 10,8, 5,7, 3,7 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,24 (m, 5H), 1,24 (s, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,75. МС m/z = 601 ($\text{M}+1$)⁺.

Пример 33. Этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (30).



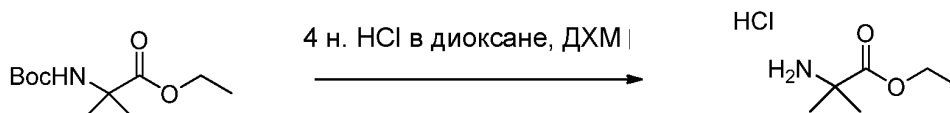
Получение этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)-2-метилпропаноата описано ниже.

Получение этил-2-((трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноата.



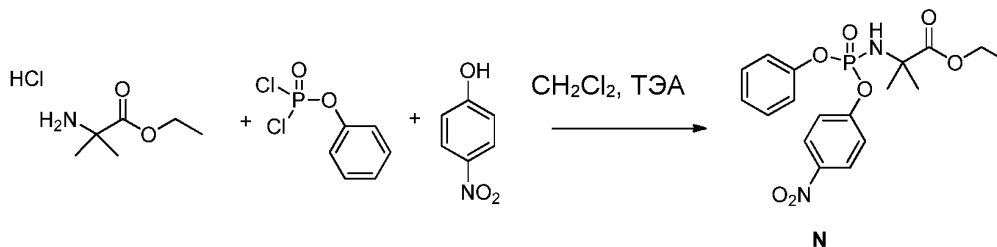
Трифенилфосфин (6,18 г, 25,00 ммоль) вносили в ТГФ (30 мл). Далее вносили ДИАД (4,92 мл, 25,00 ммоль) и проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворяли 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановую кислоту (5,08 г, 25,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) и добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением этанола (2,19 мл, 37,49 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляли растворители при пониженном давлении и неочищенный продукт вносили в смесь Et₂O:гексан 1:1 (120 мл). Полученный твердый трифенилфосфиноксид отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт вносили в минимальное количество CH₂Cl₂ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле 0-50% EtOAc/Hex, получая этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноат (2,71 г, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,18 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Получение этил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида.



Этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноат (2,71 г, 11,72 ммоль) вносили в CH₂Cl₂ (25 мл), медленно добавляли 4 н. HCl в диоксане (25 ммоль) и проводили перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч по данным ТСХ реакция была завершена. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт упаривали совместно с Et₂O два раза, затем помещали под высокий вакуум, получая этил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид (2,02 г, 102%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 3H), 4,18 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,21 (t, J=7,1 Гц, 3H).

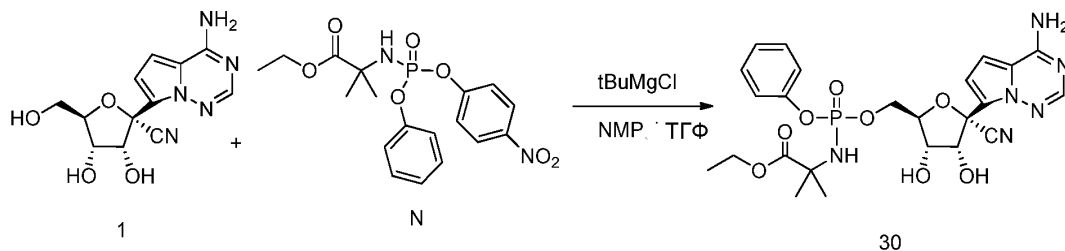
Получение этил-2-метил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (соединение N).



Фенилдихлорфосфат (0,97 мл, 6,50 ммоль) и этил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид (1,09 г, 6,50 ммоль) вносили в CH₂Cl₂ (50 мл). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли ТЭА (1,75 мл, 12,45 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 2 ч по данным ³¹P ЯМР добавление аминокислоты было завершено. Вносили p-нитрофенол (0,860 г, 6,17 ммоль), а затем добавляли ТЭА (0,87, 7,69 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 2 ч по данным ЖХ/МС реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и отфильтровывали соли ТЭА*HCl. Полученный неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex), получая соединение N (1,79 г, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37-8,21 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,09 (m, 3H), 6,57 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,99 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,1 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ -2,87. ЖХ/МС: t_R = 1,65 мин, МС m/z = 408,97 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 УВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6μ XB-C18 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при скорости потока 1,8 мл/мин.

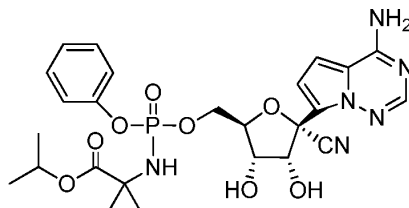
Получение этил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-

дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-2-метилпропаноата (соединение 30).



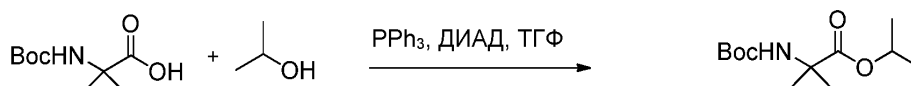
Соединение 1 (66 мг, 0,23 ммоль) вносили в NMP (2,0 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли tBuMgCl (1,0 М в ТГФ, 0,34 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор соединения N (139 мг, 0,34 ммоль), растворенный в ТГФ (1,0 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню с температурой 50°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили уксусной кислотой и метанолом. Полученный неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ без модификатора, получая соединение 30 (32 мг, 25% в виде смеси диастереомеров). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,89 (m, 3H), 7,31 (q, J= 8,1 Гц, 2H), 7,22 - 7,05 (m, 3H), 6,87 (d, J= 4,5, 1H), 6,80 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 6,27 (d, J= 11,7, 1H), 5,81 (d, J= 9,7, 1H), 5,35 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 4,64 (dt, J= 9,0, 5,6 Гц, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 3H), 1,39 - 1,23 (m, 6H), 1,10 (t, J= 7,1, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,45, 2,41. ЖХ/МС: t_R = 1,03 мин, МС m/z = 561,03 [M+1]; система ЖХ: Thermo Accela 1250 УВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6μ XB-C18 100Å, 50× 3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при скорости потока 1,8 мл/мин.

Пример 34. Изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-2-метилпропаноат (31).



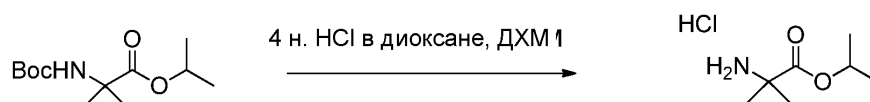
Получение изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)-2-метилпропаноата описано ниже.

Получение изопропил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноата.



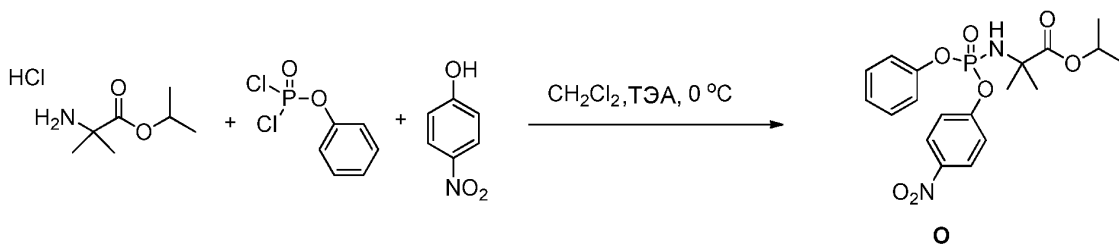
Вносили трифенилфосфин (6,17 г, 25,00 ммоль) в ТГФ (30 мл). Далее вносили ДИАД (4,92 мл, 25,00 ммоль) и проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворяли 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановую кислоту (5,07 г, 25,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) и добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением изопропанола (1,91 мл, 25,00 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт вносили в смесь Et₂O:гексан 1:1 (120 мл). Полученный твердый трифенилфосфиноксид отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт вносили в минимальное количество CH₂Cl₂ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/Hex), получая изопропил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноат (4,09 г, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,03 (p, J= 6,2 Гц, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,40 (d, J= 6,2 Гц, 9H), 1,24 (d, J= 6,3 Гц, 6H).

Получение изопропил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида.



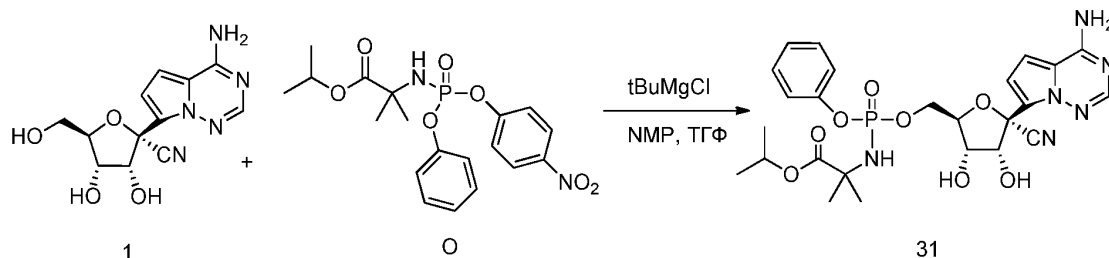
Изопропил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноат (4,09 г, 16,67 ммоль) вносили в CH₂Cl₂ (50 мл), медленно добавляли 4 н. HCl в диоксане (50 ммоль) и проводили перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч по данным ТСХ реакция была завершена. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт упаривали совместно с Et₂O, а затем помещали под высокий вакуум, получая изопропил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид (3,06 г, 101%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (s, 3H), 4,96 (p, J= 6,2 Гц, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,22 (d, J= 6,2 Гц, 6H).

Получение изопропил-2-метил-2-(((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (соединение О).



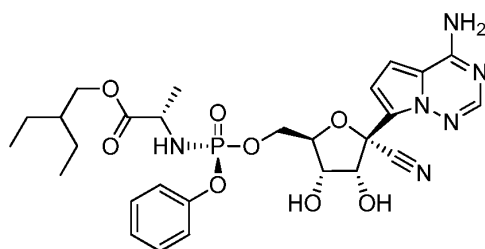
Вносили фенилдихлорфосфат (0,83 мл, 5,58 ммоль) и изопропил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид (1,01 г, 5,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли ТЭА (1,61 мл, 11,45 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре. Через 2 ч по данным ^{31}P ЯМР добавление аминокислоты было завершено. Вносили п-нитрофенол (0,74 г, 5,30 ммоль), а затем добавляли ТЭА (0,81, 5,84 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться при комнатной температуре. Через 2 ч по данным ЖХ/МС реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и the TEA-HCl соли фильтровали off. Неочищенный концентрировали и очищали с помощью силикагель хроматография (0-50% EtOAc/Hex), получая соединение О (1,45г, 62%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,42 - 8,19 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 7,2$ Гц, 2H), 7,30 - 7,12 (m, 3H), 6,53 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,82 (hept, $J = 6,3$ Гц, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,09 (d, $J = 6,3$, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMCO-d_6) δ -2,84. ЖХ/МС: $t_R = 1,73$ мин, МС $m/z = 422,92$ $[\text{M}+1]$; система ЖХ: Thermo Accela 1250 УВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при скорости потока 1,8 мл/мин.

Получение изопропил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)-2-метилпропаноата (соединение 31).

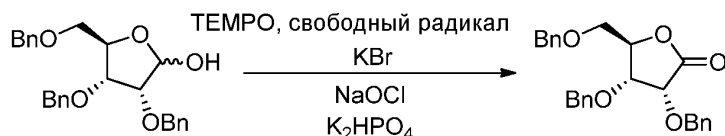


Вносили соединение 1 (66 мг, 0,23 ммоль) в NMP (2,0 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли $t\text{BuMgCl}$ (1,0M в ТГФ, 0,57 мл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор соединения О (143 мг, 0,34 ммоль), растворенного в ТГФ (1,0 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню с температурой 50°C . Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили уксусной кислотой и метанолом. Полученный неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ без модификатора, получая соединение 31 (48 мг, 37% в виде смеси диастереомеров). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,88 (m, 3H), 7,30 (td, $J = 8,5, 7,0$ Гц, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 4,5$, 1H), 6,80 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,27 (d, 6,1 Гц, 1H), 5,75 (t, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,81 (p, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,71 - 4,50 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,03 - 3,83 (m, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 6H), 1,18 - 1,04 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMCO) δ 2,47, 2,43. ЖХ/МС: $t_R = 1,08$ мин, МС $m/z = 575,06$ $[\text{M}+1]$; система ЖХ: Thermo Accela 1250 УВЭЖХ; система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100Å, 50×3,00 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0 мин-2,4 мин 2-100% ACN, 2,4 мин-2,80 мин 100% ACN, 2,8 мин-2,85 мин 100%-2% ACN, 2,85 мин-3,0 мин 2% ACN при скорости потока 1,8 мл/мин.

Пример 35. (S)-2-этилбутил-2-(((S)-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)((фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (32).

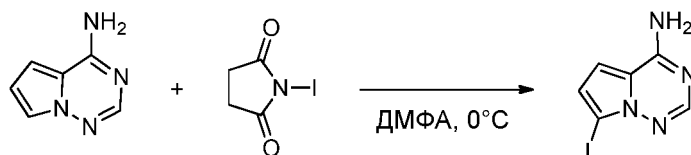


Получение (S)-2-этилбутил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата описано ниже.
Получение (3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-она.



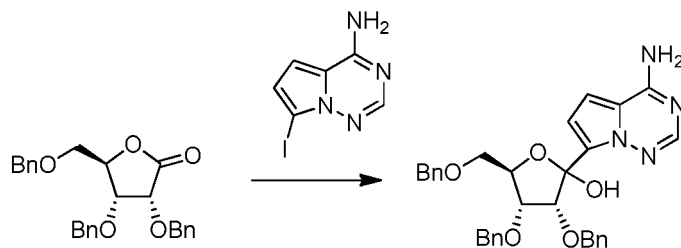
(3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ол (15,0 г) объединяли с МТБЭ (60,0 мл), KBr (424,5 мг), водным раствором K_2HPO_4 (2,5М, 14,3 мл) и ТЕМПО (56 мг). Данную смесь охлаждали до примерно 1°C. Порциями медленно вносили водный раствор гипохлорита натрия (7,9 мас. %) до полного израсходования исходного материала по данным крахмал/иодидного теста. Слои разделяли и водный слой подвергали экстракции МТБЭ. Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении, получая указанный продукт в виде твердого вещества.

Получение (4-амино-7-иодпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина).



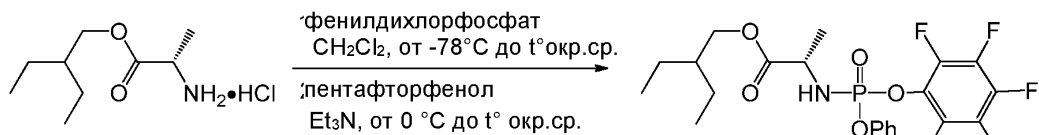
К холодному раствору 4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (10,03 г; 74,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70,27 г) порциями добавляли N-иодсукцинимид (17,01 г; 75,6 ммоль) при поддержании температуры смеси примерно 0°C. После завершения реакции (примерно через 3 ч при примерно 0°C) реакционную смесь переносили в 1 М водный раствор гидроксида натрия (11 г NaOH и 276 мл воды), поддерживая температуру смеси примерно 20-30°C. Полученную суспензию взбалтывали при примерно 22°C в течение 1,5 ч и затем фильтровали. Твердые вещества ополаскивали водой (50 мл) и сушили при примерно 50°C под вакуумом, получая 4-амино-7-иодпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,90 (s, 1H), 7,78 (ушир. s, 2H), 6,98 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 155,7, 149,1, 118,8, 118,1, 104,4, 71,9. МС $m/z = 260,97$ [M+H].

Получение (3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-бис(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ола через (4-амино-7-иодпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина).



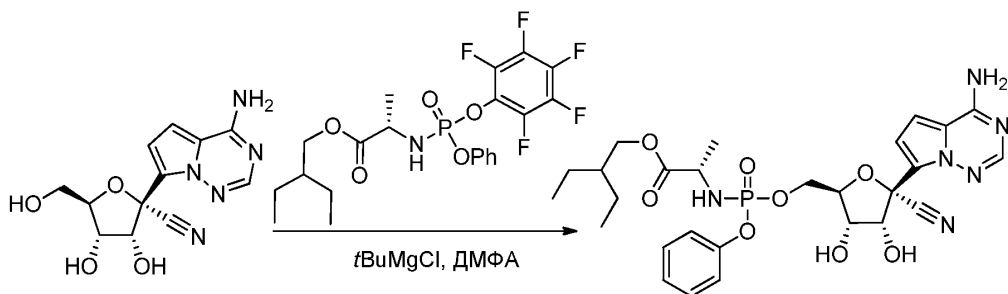
В реактор в атмосфере азота вносили иодозамещенное основание 2 (81 г) и ТГФ (1,6 л). Полученный раствор охлаждали до примерно 5°C и вносили TMSCl (68 г). Затем медленно вносили $PhMgCl$ (345 мл, 1,8 М в ТГФ), поддерживая внутреннюю температуру примерно $\leq 5^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при примерно 0°C в течение 30 мин и затем охлаждали до примерно -15°C. Медленно вносили $iPrMgCl-LiCl$ (311 мл, 1,1 М в ТГФ), поддерживая внутреннюю температуру ниже примерно -12°C. Через примерно 10 мин перемешивания при примерно -15°C реакционную смесь охлаждали до примерно -20°C и вносили раствор лактона 1 (130 г) в ТГФ (400 мл). Затем реакционную смесь встряхивали при примерно -20°C в течение примерно 1 ч и гасили AcOH (57 мл). Реакционную смесь нагревали до примерно 0°C и доводили pH до значения 7-8 с помощью водного $NaHCO_3$ (5 мас.%, 1300 мл). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (1300 мл) и разделяли органический и водный слои. Органический слой промывали 1 н. HCl (1300 мл), водным $NaHCO_3$ (5 мас. %, 1300 мл) и соевым раствором (1300 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента смеси MeOH и EtOAc позволила получить указанный продукт.

Получение ((2S)-2-этилбутил-2-((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (смесь Sp и Rp).



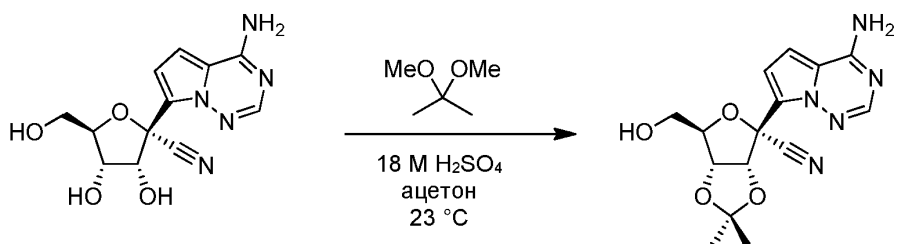
Гидрохлорид 2-этилбутилового эфира L-аланина (5,0 г, 23,84 ммоль) объединяли с метиленхлоридом (40 мл), охлаждали до примерно -78°C и добавляли фенилдихлорфосфат (3,65 мл, 23,84 ммоль). Добавляли триэтиламин (6,6 мл, 47,68 ммоль) в течение примерно 60 мин при примерно -78°C и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до примерно 0°C и добавляли пентафторфенол (4,4 г, 23,84 ммоль). Добавляли триэтиламин (3,3 мл, 23,84 ммоль) в течение примерно 60 мин. Смесь перемешивали в течение примерно 3 ч при температуре окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, несколько раз промывали водным раствором карбоната натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента EtOAc и гексана (от 0 до 30%). Содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении, получая (2S)-2-этилбутил-2-(((перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 - 7,32 (m, 4H), 7,30 - 7,17 (m, 6H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 4H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 1,59 - 1,42 (m, 8H), 1,40 - 1,31 (m, 8H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Гц, 12H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, хлороформ-d) δ -1,52. ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -153,63, -153,93 (m), -160,05 (td, $J = 21,9, 3,6$ Гц), -162,65 (qd, $J = 22,4, 20,5, 4,5$ Гц). МС $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение указанного в заголовке соединения (смесь Sp и Rp).



Объединяли указанный нуклеозид (29 мг, 0,1 ммоль), фосфонамид (60 мг, 0,12 ммоль) и N,N-диметилформамид (2 мл) при температуре окружающей среды. Медленно добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1M в ТГФ, 0,15 мл). Через примерно 1 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водным раствором лимонной кислоты (5 мас. %), насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента метанола и CH_2Cl_2 (от 0 до 5%). Содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении, получая указанный продукт.

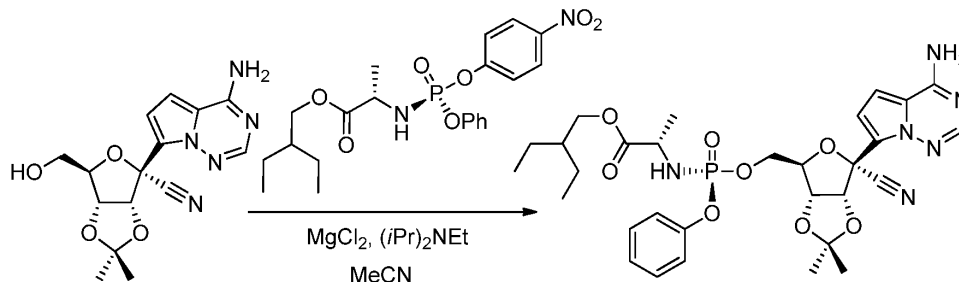
Получение (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила.



К смеси (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила (5,8 г, 0,02 моль), 2,2-диметоксипропана (11,59 мл, 0,09 моль) и ацетона (145 мл) при температуре окружающей среды добавляли серную кислоту (18 M, 1,44 мл). Полученную смесь нагревали до примерно 45°C . Примерно через 30 мин смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли бикарбонат натрия (5,8 г) и воду (5,8 мл). Через 15 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в этилацетат (150 мл) и воду (50 мл). Водный слой подвергали экстракции этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,40 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,7, 3,3$ Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 1,71

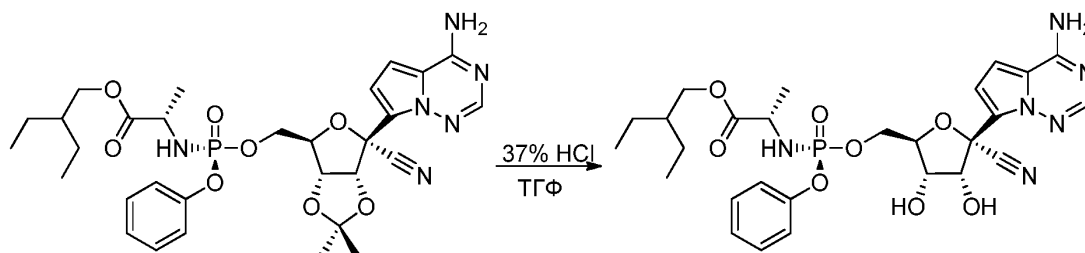
(s, 3H), 1,40 (s, 3H). MC m/z = 332,23 [M+1].

Получение (2S)-2-этилбутил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата.



Объединяли ацетонитрил (100 мл) с (2S)-2-этилбутил-2-((((4-нитрофенокси)(фенокси)фосфорил)-амино)пропаноатом (9,6 г, 21,31 ммоль), спиртом в качестве субстрата (6,6 г, 0,02 моль), хлоридом магния (1,9 г, 19,91 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь встряхивали в течение примерно 15 мин и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (8,67 мл, 49,78 ммоль). Примерно через 4 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), охлаждали до примерно 0°C и объединяли с водным раствором лимонной кислоты (5 мас. %, 100 мл). Органическую фазу промывали водным раствором лимонной кислоты (5 мас. %, 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл), водным раствором карбоната калия (10 мас. %, 2×100 мл) и насыщенным водным солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили с помощью сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 5,34 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,98 (dd, J = 6,6, 3,5 Гц, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 10,9, 5,7 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 10,9, 5,7 Гц, 1H), 3,83 (dq, J = 9,7, 7,1 Гц, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,36 - 1,21 (m, 7H), 0,86 (t, J = 7,4 Гц, 6H). MC m/z = 643,21 [M+1].

Получение (S)-2-этилбутил-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (соединение 32).



Соединение 32

Неочищенный ацетонид (12,85 г) объединяли с тетрагидрофураном (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вносили в тетрагидрофуран (100 мл), охлаждали до примерно 0°C и медленно добавляли концентрированную HCl (20 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После того как исходный ацетонид был израсходован по данным анализа, проведенного посредством ВЭЖХ, добавляли воду (100 мл), а затем водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл). Полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (100 мл), органическую фазу промывали водным насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента метанола и этилацетата (от 0 до 20%). Содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении, получая указанный продукт.

В. Противовирусная активность.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам подавления вирусных инфекций, включающим стадию воздействия на образец или субъекта, при предположительной необходимости такого подавления, с применением композиции согласно настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения образцы, предположительно содержащие вирус, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы; культуры тканей или клеток; биологические образцы, такие как образцы биологического материала (кровь, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость, слезы, мокрота, слюна, образцы тканей и тому подобное); лабораторные образцы; образцы продуктов питания, воды или воздуха; образцы биопродуктов, такие как экстракты клеток, в частности рекомбинантные клетки, синтезирующие желаемый гликопротеин; и тому подобное. Как правило, предполагается, что образец будет содержать организм, который вызывает вирусную инфекцию, часто патогенный организм, такой как опухолевый вирус. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органический растворитель/вода. Образцы включают живые организмы, такие как люди, и искусственные материалы, такие как культуры клеток.

Если желательно, противовирусная активность соединения согласно настоящему изобретению после применения композиции может быть обнаружена любым способом, включая прямые и косвенные способы обнаружения такой активности. Предусмотрены количественные, качественные и полуколичественные способы обнаружения такой активности. Как правило, применяют один из способов скрининга, описанных выше, однако применимы также любые другие способы, такие как наблюдение физиологических свойств живого организма.

Противовирусная активность соединения согласно настоящему изобретению может быть измерена с использованием известных стандартных протоколов скрининга. Например, противовирусная активность соединения может быть измерена с использованием следующих общих протоколов.

Вirus	Линия клеток	Формат планшета	Число клеток	МЗ (БОЕ/клетку)	Инкубирование (дней)	Регистрируемый показатель	Значения
Хунин	Vero	96	20000	0,003	5 - 7	окрашивание нейтральным красным	
Хунин	HeLa	384 или 96	2000	0,3	2	HCS	EC50
Ласса	HeLa	384 или 96	2000	0,3	2	HCS	

HCS: многопараметрическая визуализация (high-content imaging)

HeLa: эпителиальные клетки Hela (карцинома шейки матки)

Пример 36. Исследования противовирусной активности в отношении вируса Ласса и вируса Хунин и цитотоксичности.

Измеряли противовирусную активность соединения 1, соединения 9 и соединения 32 в отношении вируса Ласса (LASV) и вируса Хунин (JUNV). Все исследования, проводимые с вирусом дикого типа, выполняли в помещении с уровнем биологической безопасности 4 (BSL-4) в Институте медицинских исследований инфекционных болезней армии США (USAMRIID). Противовирусные исследования, проведенные с аттенуированным штаммом JUNV, проводили в Университете штата Юта в лаборатории с BSL-2. Противовирусные исследования в отношении вируса Ласса проводили на клетках HeLa. Противовирусные исследования в отношении вируса Хунин проводили на клетках Vero и HeLa.

Противовирусные исследования проводили в 384- или 96-луночных планшетах в помещении с BSL-4 с использованием системы многопараметрической визуализации для количественного определения вирусного антигена в качестве меры репликации вируса. Контроль "без вируса" (столбец 2) и контроль "1% ДМСО" (столбец 3) были включены в каждый планшет для определения 0% и 100% сигнала репликации вируса, соответственно. Первичные антитела, применяемые для обнаружения вирусных антигенов, представляли собой mm L52-161-6 против GP; LASV и mm Y-GQC03BF11 против GP; JUNV, а в качестве вторичного детектирующего антитела применяли DyLight 488 IgG против иммуноглобулинов мыши. Первичное антитело разводили в 1000 раз в блокирующем буфере (1×ФСБ с добавлением 3% BCA) и добавляли в каждую лунку аналитического планшета. Аналитические планшеты инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Первичное антитело удаляли и клетки промывали 3 раза 1×ФСБ. Вторичное антитело разводили в 1000 раз в блокирующем буфере и добавляли в каждую лунку аналитического планшета. Аналитические планшеты инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Ядра окрашивали с применением Draq5 (Biostatus, Shepshed Leicestershire, UK, № по каталогу DR05500), разведенного в 1×ФСБ. Изображения клеток были получены с использованием конфокального микроскопа Perkin Elmer Opera (Perkin Elmer, Уолтем, Массачусетс) с использованием сухого объектива с 10-кратным увеличением для накопления пяти изображений на лунку. Вирусспецифический антиген количественно определяли путем измерения испускания флуоресценции при длине волны 488 нм, а ядра количественно определяли путем измерения испускания флуоресценции при длине волны 640 нм. Значения Z' для всех противовирусных исследований составляли >0,3.

Подавление в процентах рассчитывали для каждой исследуемой концентрации относительно контролей с 0% и 100% подавления, а значение EC₅₀ для каждого соединения определяли с помощью нелинейной регрессии как эффективную концентрацию соединения, которая подавляла репликацию вируса на 50%.

Пример 37. Исследование вируса Хунин-Vero.

Клетки Vero или Vero E6 высевали в 96-луночные планшеты в количестве 20000 клеток на лунку в 100 мкл MEM+2% ФБС. Соединения, разведенные в ДМСО, смешивали со 120 мкл MEM+2% ФБС. 100 мкл каждого исследуемого соединения переносят в 2 лунки 96-луночного планшета. Добавляют 20 мкл раствора вируса в MEM+20% ФБС таким образом, что конечные исследуемые концентрации составляют 47, 4,7, 0,47, 0,047 мкМ, а множественность заражения составляла 0,003 БОЕ/клетку. Исследуемые планшеты инкубировали до тех пор, пока необработанные контроли вирусов не достигали максимального цитопатического эффекта (CPE) (от 5 до 7 дней). Затем планшеты окрашивают красителем нейтральным красным в течение 2 ч, затем элюируют буфером цитрат/этанол и считывают на спектрофото-

метре при 540 нм. Значение EC_{50} рассчитывают с помощью регрессионного анализа в виде концентрации исследуемого соединения, необходимой для снижения вызванного вирусом CPE на 50%, измеренного с помощью окрашивания нейтральным красным.

Пример 38. Исследование вируса Хунин-HeLa.

Клетки HeLa высевали в количестве 2000 клеток на лунку в 384-луночные планшеты и добавляли соединения в аналитические планшеты, как описано в разделе 3.2.1. Аналитические планшеты переносили в помещение с BSL-4 и инфицировали 0,3 БОЕ на клетку JUNV, что приводило к тому, что ~50% клеток экспрессировали вирусный антиген в течение 48 ч. Аналитические планшеты инкубировали в течение 48 ч, и репликацию вируса количественно определяли с помощью иммунного окрашивания с применением антител, которые распознавали вирусные гликопротеины.

Пример 39. Исследование вируса Ласса.

Клетки HeLa высевали в количестве 2000 клеток на лунку в 384-луночный планшет и добавляли соединения в аналитические планшеты, как описано в разделе 3.2.1. Аналитические планшеты переносили в помещение с BSL-4 и инфицировали 0,1 БОЕ на клетку LASV, что приводило к тому, что >60% клеток экспрессировали вирусный антиген в течение 48 ч. Аналитические планшеты инкубировали в течение 48 ч, и репликацию вируса количественно определяли с помощью иммунного окрашивания с применением антител, которые распознавали вирусные гликопротеины.

Таблица 2: противовирусные исследования в отношении вируса Ласса и вируса.

Таблица 2. Противовирусная активность соединений 1, 9, и 32 в отношении аренавирусов *in vitro*

Исследование	EC_{50} (мкМ)			EC_{90} (мкМ)		
		HCS	HCS		HCS	HCS
Вирус	Хунин	Хунин	Ласса	Хунин	Хунин	Ласса
Линия клеток	Vero	HeLa	HeLa	Vero	HeLa	HeLa
Соединение 1	> 47,19	н/о	н/о	>47	н/о	н/о
Соединение 9	> 47	0,49	2,0	>47	1,25	4,21
Соединение 32	н/о	0,47	1,65	н/о	1,26	3,31

н/о не определено

JUNV = вирус Хунин, LASV = вирус Ласса

Пример 40. Исследования противовирусной активности в отношении MERS-CoV и SARS-CoV и цитотоксичности.

Противовирусную активность соединения 9 и соединения 32 измеряли в отношении вируса MERS (MERS-CoV) и вируса SARS (SARS-CoV).

Противовирусные исследования проводили в USAMRIID и Университете Северной Каролины в Чапел-Хилл.

Пример 41. Противовирусные исследования в отношении MERS-CoV (USAMRIID).

Клетки Vero E6 высевали в 384-луночные планшеты и добавляли серийные разведения соединения 32 или соединения 9 в аналитические планшеты прямым титрованием с использованием цифрового дозатора HP D300 (Hewlett-Packard, Пало-Альто, Калифорния). Планшеты переносили в помещение с BSL-4 и инфицировали MERS-CoV (штамм Jordan N3) при множественности заражения 0,5 бляшкообразующих единиц (БОЕ) на клетку. Инфицированные культуры инкубировали в течение 48 ч. Уровень репликации вируса в обработанных соединением и контрольных, обработанных носителем, культурах определяли путем количественного определения уровня вирусспецифического антигена после иммунного окрашивания антителом против белка шипов (S) MERS-CoV. Первичное антитело (40069-RP02 rб - HCoV-EMC /2012 spike(S) protein) разводили в 1000 раз в блокирующем буфере (1×фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с 3% БСА) и добавляли в каждую лунку аналитического планшета. Аналитические планшеты инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Первичное антитело удаляли и клетки промывали 3 раза 1×ФСБ. Вторичное детектирующее антитело представляло собой IgG против иммуноглобулинов кролика, конъюгированный с Dylight488 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, № по каталогу 405310). Вторичное антитело разводили в 1000 раз в блокирующем буфере и добавляли в каждую лунку аналитического планшета. Аналитические планшеты инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Ядра окрашивали с применением Draq5 (Bioss, Shephed Leicestershire, UK, № по каталогу DR05500), разведенного в 1×ФСБ. Клетки контрастно окрашивали с применением CellMask Deep Red (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, № по каталогу C10046) для усиления обнаружения цитоплазматического компартмента. Изображения клеток были получены с использованием конфокального микроскопа Perkin Elmer Opera (Perkin Elmer, Waltham, MA) с использованием сухого объектива с 10-кратным увеличением для накопления 5 изображений на лунку. Вирусспецифический антиген количественно определяли путем измерения испускания флуоресценции при длине волны 488 нм, а ядра количественно определяли путем измерения испускания флуоресценции при длине волны 640 нм. Анализ

многопараметрической визуализации проводили для количественного определения процента инфицированных клеток и жизнеспособности клеток. Анализ зависимости ответа от дозы для определения значений EC_{50} проводили с использованием программного обеспечения GeneData Screener, использующего алгоритм Левенберга-Марквардта (Levenberg-Marquardt) для стратегии подбора аппроксимирующей кривой.

Пример 42. Противовирусные исследования в отношении MERS-CoV и SARS-CoV.

Культуры клеток НАЕ, выделенные из ткани легких, культивировали в течение 6 недель на границе раздела водной и воздушной сред, что способствует дифференцировке. Апикальные поверхности культур НАЕ промывали за 24 ч и за 1 ч до инфицирования $1 \times \text{ФСБ}$ в течение >1 ч при 37°C . Рекombинантный MERS-CoV, экспрессирующий красный флуоресцентный белок (MERS-CoV RFP), и SARS-CoV, экспрессирующий зеленый флуоресцентный белок (SARS-CoV GFP), использовали для апикального инфицирования дифференцированных культур НАЕ при множественности заражения 0,1 БОЕ на клетку. Для инфицирования культур НАЕ удаляли апикальные промывки, добавляли вирусный инокулят и инокулированные культуры инкубировали при 37°C в течение 2,5 ч. Инокулят удаляли, а апикальные поверхности культур НАЕ промывали 3 раза 500 мкл $1 \times \text{ФСБ}$ для удаления остаточного вируса. Пять трехкратных серийных разведений соединения 9, начиная с 10 мкМ, готовили в трех повторностях и добавляли к среде НАЕ ALI на базолатеральную сторону культуры примерно за 30 мин до инфицирования. Репликацию вируса оценивали с помощью флуоресцентной визуализации культур клеток после 48-часового инкубирования. Помимо этого, репликацию вируса количественно определяли путем измерения продукции инфекционного вируса в апикальных промывках НАЕ с помощью анализа бляшкообразования на монослоях клеток Vero и путем количественного определения продукции вирусной РНК относительно общей РНК клетки методом ПЦР в реальном времени.

Таблица 3: противовирусные исследования в отношении MERS.

Таблица 3. Противовирусная активность соединения 32 в отношении коронавирусов *in vitro*

	EC_{50} (мкМ)
Исследование	
Вирус	MERS-CoV
Линия клеток	Vero
Соединение 9	0,46
Соединение 32	0,58

MERS = ближневосточный респираторный синдром

Пример 43. Исследование MERS-CoV и SARS-CoV методом ПЦР в реальном времени.

Через 48 ч после инфицирования первичные культуры НАЕ из противовирусных исследований, описанных выше, собирали в 500 мкл тризола. РНК очищали с использованием набора Direct-zol RNA MiniPrep (Zymo Research Corporation, Ирвайн, Калифорния, США). Первую цепь кДНК получали для каждого образца с использованием Superscript III (Life Technologies, Гранд Айленд, Нью-Йорк, США) с инкубацией при 55°C . После получения первой цепи кДНК количественно определяли ORF1 (геномная РНК) и ORF8 или ORF9 (субгеномная РНК MERS-CoV и SARS-CoV, соответственно) методом ПЦР в реальном времени с использованием следующих праймеров: MERS-CoV: Leader прямой (5'- GAA TAG CTT GGC TAT CTC AC -3'), обратный ORF1 (5'- CAC AAT CCC ACC AGA CAA -3'), обратный ORF8 (5'- TTG TTA TCG GCA AAG GAA AC -3'); и SARS-CoV: Leader прямой (5'- AGC CAA CCA ACC TCG ATC TCT TGT -3'), обратный ORF1 (5'- TGA CAC CAA GAA CAA GGC TCT CCA -3'), обратный ORF9 (5'- ATT GGT GTT GAT TGG AAC GCC CTG -3'). Считывания нормализовали по ГАФДГ с использованием следующих праймеров: прямой ГАФДГ (5'-TGC ACC ACC AAC TGC TTA GC -3') и обратный ГАФДГ (5'- GGC ATG GAC TGT GGT CAT GAG -3'). Результаты выражают в виде $\log_{10}$ кратности изменений количества копий вирусной РНК, кодирующей ORF1 и ORF8 (MERS-CoV)/, и РНК, кодирующей ORF9 (SARS-CoV), в обработанных или необработанных клетках с использованием метода $\Delta\Delta Ct$ {10431}.

Пример 44. Эффективность *in vitro* на клетках Calu-3 2B4.

За 48 ч до инфицирования клетки Calu-3 2B4 высевали в 96-луночный планшет с черными стенками и прозрачным дном в количестве 5×10^4 клеток/луноку. За 24 ч до инфицирования культуральную среду заменяли 20 мМ стоковый раствор соединения 32 последовательно разводили в 100% ДМСО с 3-кратным шагом для получения серии разведений из 10 точек. MERS-nLUC разводили в DMEM 10% ФБС и 1% антибиотиков/антимикробов для достижения множественности заражения (M_3), составляющей 0,08. Клетки инфицировали в трех параллельных экспериментах на каждое разведение лекарственного средства в течение 1 ч, после чего вирус отсасывали, культуры промывали один раз и добавляли свежую среду, содержащую лекарственное средство или носитель. Через 48 ч после инфицирования репликацию вируса количественно определяли на планшетном спектрофотометре Spectramax (Molecular Devices) с помощью набора для люциферазного анализа Nano-luciferase assay (Promega) в соответствии с протоколом производителя. Для контроля со 100% подавления разбавленный MERS-nLUC подвергали действию коротковолнового ультрафиолетового излучения (LLC, Апланд, Калифорния) в течение 6 мин для подавления

способности вируса к репликации. Для контроля с 0% подавления клетки инфицировали в присутствии носителя. Концентрацию ДМСО поддерживали постоянной во всех условиях, равной 0,05% по объему (об./об.). Значения из трех параллельных лунок на каждое условие усредняли и сравнивали с контрольными значениями для получения значения процента подавления для каждого разведения лекарственного средства. Значение EC_{50} определяли как концентрацию, при которой наблюдали снижение репликации вируса на 50%. Данные анализировали с использованием GraphPad Prism 6.0 (Ла Хойя, Калифорния). Значения EC_{50} и CC_{50} рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием уравнения зависимости ответа от дозы (изменяемый наклон) (четырепараметрическое логистическое уравнение): $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{-(LogEC_{50} - X) \times \text{коэффициент Хилла}})$. Значения "Bottom" и "Top" определены минимальным и максимальным значениями Y. Коэффициент Хилла является параметром, используемым для определения крутизны кривой зависимости ответа от дозы. Значения EC_{50} и CC_{50} рассчитывали как среднее из двух-четырёх независимых экспериментов.

Таблица 4. Противовирусная активность соединения 1 и соединения 32 в отношении MERS-CoV и SARS-CoV и цитотоксичности

	EC_{50} (мкМ) ¹		CC_{50} (мкМ)
	MERS	SARS	
Соединение 1	0,46 (HAE) - - (Calu-3)	0,22 (HAE) - - (Calu-3)	>100 (HAE) >100 (Calu-3)
Соединение 32	0,074 (HAE) 0,03 (Calu-3)	0,069 (HAE) 0,01 (Calu-3)	>10 (HAE) >10 (Calu-3)

¹ Все значения представляют собой средние из >3 независимых экспериментов

HAE = эпителиальные клетки дыхательных путей человека

Calu-3 = линия эпителиальных клеток легких человека Calu-3 (Calu3-2B4)

Проводили исследования HAE от трех доноров.

Пример 45. Оценка действия соединения 32 против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) при подкожном введении мышам с дефицитом эстеразы (Ces1c-/-).

У самцов и самок мышей (25-28 недель) генетически удаляли карбоксилэстеразу 1C (Ces1c-/-) (Jackson Laboratories stock 014096). Мышей (Ces1c-/-) использовали, поскольку грызуны демонстрируют высокие уровни активности карбоксилэстеразы в плазме относительно других видов животных, уменьшая период полувыведения соединения 32 из плазмы. Генетическая делеция карбоксилэстеразы 1C улучшает стабильность соединения 32 в плазме с получением фармакокинетических профилей, аналогичных тем, которые наблюдают у людей и других видов животных.

Схема исследования отражена в табл. 4. Исследования эффективности проводили в лаборатории с уровнем биологической безопасности животных 3 (ABSL3). Все работы проводились в соответствии с протоколами, одобренными Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию при Университете Северной Каролины в Чапел-Хилл в соответствии с принципами, установленными Ассоциацией по аттестации и аккредитации содержания лабораторных животных (AAALAC) и Министерством сельского хозяйства США (USDA).

Таблица 4. Схема эксперимента (подкожная инъекция)

Группа	Кол-во самцов/самок	Лечение	Доза соединения 32 (мг/кг)	Интервалы и длительность	Заражение
1	6/6	Носитель	0	два раза в день, дни 1-5	SARS-CoV
2	4/4	Соединение 32 в	25	два раза в день, дни 1-5	
		носителя			
3	6/6	Соединение 32 в носителя	50	один раз в день, дни 1-5	Без вируса
4	1/2	Носитель	0	два раза в день, дни 1-5	
5	2/1	Соединение 32 в носителя	25	два раза в день, дни 1-5	

Группу 1 (носитель), группу 2 (соединение 32, 25 мг/кг два раза в день) и группу 3 (соединение 32, 50 мг/кг один раз в день) анестезировали кетамин/ксилазином и подвергали воздействию 10^4 БОЕ SARS-CoV/50 мкл интраназальным путем. Группу 4 (носитель) и группу 5 (соединение 32, 25 мг/кг два раза в день) оставляли неинфицированными и использовали в качестве контролей для оценки плетизмографии всего тела. Носитель содержал 12% сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в воде (с

HCl/NaOH) при pH 5,0). В 0 день животных подвергали воздействию вируса. На 2 и 5 дни после инфицирования группы животных подвергали эвтаназии передозировкой изофлурана, и большую левую долю легкого помещали в 2 мл пробирку с заворачивающейся крышкой с 1 мл DPBS со стеклянными шариками и замораживали при -80°C до анализа бляшкообразования. Нижнюю правую долю помещали в 10% забуференный формалин и хранили при 4°C до гистологического анализа.

Изменения функции легких определяли с помощью плетизмографии всего тела (WBP, Buxco lung function testing system, Data Sciences International). После 30 мин адаптации к камере плетизмографа 11 респираторных реакций и несколько контрольных показателей качества непрерывно измеряли каждые 2 с в течение 5 мин, всего 150 экспериментальных точек. Средние значения для каждого параметра определяли с помощью программного обеспечения DSI Finepoint.

Гистологический анализ проводили на фиксированных в формалине образцах и залитых парафином образцах тканей толщиной 5 мкм. Для оценки патологии легких участки окрашивали гематоксилином и эозином. Вирусный антиген в легком окрашивали с применением поликлонального антитела к нуклеокапсиду (Imgenex). Срезы маскировали для оценивающего эксперта и оценивали в отношении связанной с вирусом патологии легких, а также пространственного расположения и распространенности вирусного антигена. Изображения были получены с помощью микроскопа Olympus BX41, оснащенного камерой Olympus DP71.

Анализ вирусной бляшки использовали для количественного определения инфекционного вируса в замороженной ткани легкого. Клетки Vero E6 высевали в 6-луночные планшеты в количестве 5×10^5 клеток/луноку. Ткань легкого размораживали, гомогенизировали с помощью Roche Magnalyzer, и суспензию ткани последовательно разводили, а разведения использовали для инфицирования клеток Vero E6. Через 72 ч после инфицирования планшеты фиксировали и окрашивали, а количество бляшек определяли путем визуального осмотра.

Первичной конечной точкой для этого исследования являлась вирусная нагрузка в ткани легкого на 5 день после инфицирования. Дополнительные конечные точки включали изменения массы тела животных и функции легких. Массу тела животных при жизни регистрировали ежедневно. На -1, 1, 2, 3 и 5 дни после инокуляции проводили плетизмографию всего тела для оценки функции легких. На 5 день проводили запланированное вскрытие всех оставшихся животных; макропатология легких была оценена аттестованным ветеринарным патологом. Ткань легкого собирали для гистопатологического и вирусологического анализа.

Масса тела и вирусная нагрузка: изменения массы тела и вирусной нагрузки ткани для каждой исследуемой группы на 5 день показаны на фиг. 1, 2A и 2B. Как показано на фиг. 1, животные, получавшие соединение 32, не продемонстрировали признаков потери массы, связанной с инфекцией SARS-CoV, по сравнению с животными, получавшими носитель. Содержание инфекционного вируса измеряли в легочной ткани, собранной при вскрытии, с помощью анализа бляшкообразования. Как показано на фиг. 2A и 2B, содержание инфекционного вируса было значительно снижено у животных, получавших соединение 32, на 2 и 5 дни после инфицирования по сравнению с животными, получавшими носитель. Эти данные показывают, что соединение 32 снижает репликацию SARS-CoV в легких.

Измерение функции легких: влияние лечения с применением соединения 32 на функцию легких у мышей, инфицированных SARS-CoV, оценивали с помощью плетизмографии всего тела (WBP) (фиг. 3A-F). WBP показала повышение значений Penh (произведение длительности паузы и отношения максимальных давлений на выдохе и вдохе) у мышей, получавших носитель, что свидетельствует о том, что репликация вируса в легких усиливает сопротивление дыхательных путей. У животных, получавших либо 25 мг/кг соединения 32 два раза в день, либо 50 мг/кг соединения 32 один раз в день, значения Penh были ниже по сравнению с животными, получавшими носитель, и были более похожи на значения у ложноинфицированных животных.

У получавших носитель мышей, инфицированных SARS-CoV, длительность дыхания (длительность выдоха) или время между вдохами (конечная экспираторная пауза), измеренные с помощью WBP, увеличивались, указывая на затрудненное дыхание. Как показано на фиг. 3A-3F, эти параметры дыхания были снижены у животных, получавших соединение 32, приближаясь к значениям, полученным от ложноинфицированных животных.

Пример 46. Слепая рандомизированная контролируемая оценка действия соединения 32 против коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) при внутривенном введении макакам-резусам.

Изолят MERS-CoV HCoV-EMC/2012 использовали для заражения вирусом в испытательной лаборатории. Изолят MERS-CoV HCoV-EMC/2012 был предоставлен Отделом вирусологии Медицинского центра Эразмуса, Роттердам, Нидерланды, и размножен в клетках VeroE6 в DMEM (Sigma) с добавлением 2% (об./об.) FCS (Logan), 1 mM L-глутамин (Lonza), 50 МЕ/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Gibco). Самцы макаков-резусов, ранее не используемые в эксперименте, были случайным образом разделены на группы лечения и уравнены по массе тела.

Схема исследования отражена в табл. 5.

Таблица 5. Схема эксперимента (внутривенно)

Группа	Кол-во самцов/ самок	Лечение	Доза соединения 32 (мг/кг)	Интервалы и длительность *	Заражение
1	6/0	Носитель	0	Один раз в день, дни 1-6	MERS-CoV
2	6/0	Соединение 32 в носителе	10	Один раз в день, дни 1-6	

Всех животных подвергали действию целевой дозы 7×10^6 бляшкообразующих единиц вируса MERS-CoV, разведенного в 0,9% хлориде натрия, для инокуляции. Животных инокулировали несколькими путями, которые включали интраназальное, глазное и интратрахеальное введение. День, на который животных заражали, обозначали как день 0.

Методы контроля систематической ошибки включали экспериментальное ослепление. В частности, исследовательский персонал, который вводил соединение 32 или носитель или регулярно оценивал здоровье животных, был экспериментально ослеплен в отношении распределения по группам всех животных на протяжении фазы жизни. Неослепленный персонал, который не отвечал за оценку здоровья животных, готовил отдельные дозы из нерасфасованных готовых к использованию составов, предоставленных спонсором. Составы с носителем и соединением 32 были идентичны по внешнему виду.

В группах 1 и 2 лечение носителем один раз в день вводили в течение 7 дней, начиная с -1 дня (за один день до заражения вирусом). Каждую дозу соединения 32 или носителя вводили в виде отдельной болюсной медленной в/в инъекции в подкожную вену в объеме 2,0 мл/кг массы тела в течение 1-2 мин. Дозы вводили животным, анестезированным с применением в/м инъекции раствора, содержащего кетамин (100 мг/мл) и ацепромазин (10 мг/мл), в объеме 0,1 мл/кг массы тела. Массу каждого животного определяли на 7 день, и эти массы использовали при определении объема дозы для всех вводимых доз соединения 32 или носителя.

Первичной конечной точкой для этого исследования являлась вирусная нагрузка в ткани легких на 6 день после инфицирования. Здоровье животных контролировали по меньшей мере два раза в день на протяжении фазы жизни и фиксировали клинические признаки болезни. На -7, 0, 1, 3, 5 и 6 дни после инокуляции проводили клиническую оценку всех животных для определения массы тела, температуры тела, частоты дыхательных движений/минуту (под анестезией) и для сбора рентгенограмм, мазков из носа и горла. Цельную кровь и сыворотку собирали для анализа гематологии, биохимии и цитокинов. На 6 день проводили запланированное вскрытие всех животных; макрпатология легких была оценена (в % от легочной доли, затронутой макроскопическими поражениями) аттестованным ветеринарным патологом, и массу легких фиксировали для определения отношения масса легких/масса тела. Девятнадцать тканей собирали для гистопатологического и вирусологического анализа.

Признаки заболевания у животных, получавших носитель, были связаны с инфекцией MERS-COV. Суммарные клинические показатели были заметно выше у животных, получавших носитель, по сравнению с животными, получавшими соединение 32. Эти симптомы заболевания были менее выражены у животных, получавших соединение 32.

Масса тела и вирусная нагрузка: изменения массы тела, температуры и дыхания показаны на фиг. 4А-4С. Масса тела и температура тела заметно не изменялись в течение инфекции в присутствии или отсутствии лечения соединением 32. Частота дыхания увеличивалась в течение инфекции и, как правило, была выше на 6 день у животных, получавших носитель, по сравнению с животными, получавшими соединение 32.

Вирусная нагрузка в тканях: вирусную РНК измеряли в ткани легких и других органов, собранных при вскрытии. Изменения в концентрации вирусной РНК в тканях для каждой исследуемой группы на 6 день показаны на фиг. 5. Вирус был обнаружен во всех тканях дыхательных путей у животных, получавших носитель. Вирусная РНК в дыхательных путях была значительно снижена у животных, получавших соединение 32. Вирусная РНК была ниже предела обнаружения у получавших и не получавших лечение животных в ткани печени, селезенки, почек и мочевого пузыря. Вирусная РНК была обнаружена у всех животных в медиастинальном лимфатическом узле, но только у одного получавшего носитель животного в подчелюстном лимфатическом узле.

Вирус был обнаружен в мазках из носа и мазках из горла на 1, 3, 5 и 6 дни после инфицирования. Не наблюдали различий в вирусной нагрузке между получавшими носитель и получавшими соединение 32 животными. Вирусная РНК была обнаружена у одного получавшего носитель животного в моче, собранной на 6 день. Изменения в количестве лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов показаны на фиг. 5.

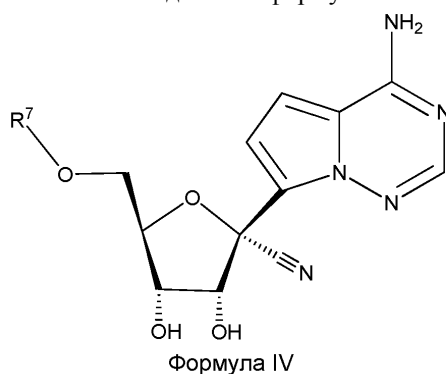
Все публикации, патенты и патентные документы, цитируемые выше в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы они были по отдельности включены посредством ссылки.

Настоящее изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты реализации и способы. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что могут быть выполнены многие вариации и модификации без отступления от сущности и объема настоящего

изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения инфекции Arenaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы IV



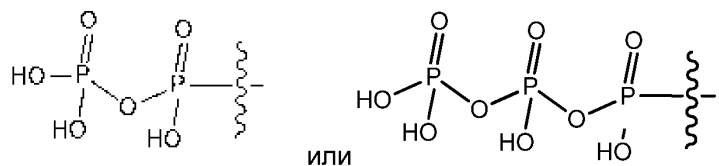
или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^7 выбран из группы, состоящей из

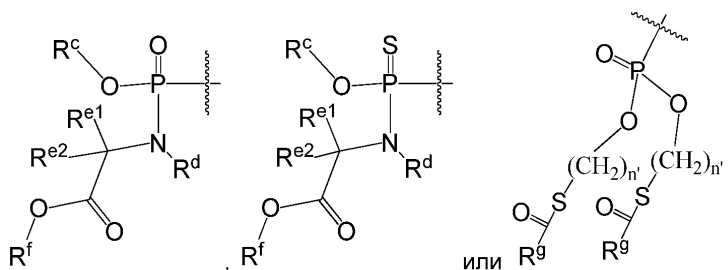
a) H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ или $-SO_2NR^{11}R^{12}$,

каждый R^{11} или R^{12} независимо представляет собой H , (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоцикллил, (C_1-C_8) алкил, (C_6-C_{20}) арил, гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или (C_6-C_{20}) арил, (C_1-C_8) алкил; или R^{11} и R^{12} совместно с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца заменен на $-O-$, $-S-$ или $-NH-$;

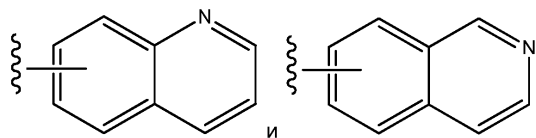
b)



c)



где



R^c выбран из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила,

R^d представляет собой H или CH_3 ;

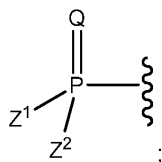
R^{e1} и R^{e2} каждый независимо представляют собой H , (C_1-C_6) алкил или бензил;

R^f выбран из H , (C_1-C_8) алкила, бензила, (C_3-C_6) циклоалкила и $-CH_2-(C_3-C_6)$ циклоалкила;

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

n' выбран из 1, 2, 3 и 4; и

d) группы формулы



где

Q представляет собой O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) или N-NR₂;

каждый R независимо представляет собой H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₆-C₂₀)арил, (C₂-C₂₀)гетероцикл или (C₆-C₂₀)арил(C₁-C₈)алкил;

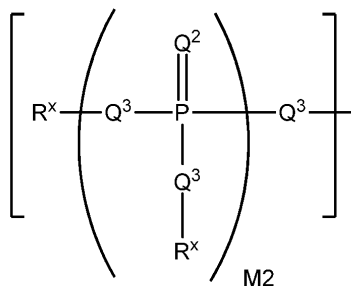
Z¹ и Z² совместно представляют собой -Q¹(C(R^y)₂)₃Q¹-; где

каждый Q¹ независимо представляет собой O, S или NR; и

каждый R^y независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Q²)R, -C(=Q²)OR, -C(=Q²)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Q¹)R, -OC(=Q²)OR, -OC(=Q²)N(R)₂, -SC(=Q²)R, -SC(=Q²)OR, -SC(=Q²)N(R)₂, -N(R)C(=Q²)R, -N(R)C(=Q²)OR, -N(R)C(=Q²)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR или Z³; или два R^y при одном атоме углерода совместно образуют карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода;

каждый Q² независимо представляет собой O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) или N-NR₂; или

Z¹ и Z² каждый независимо представляют собой группу формулы Ia



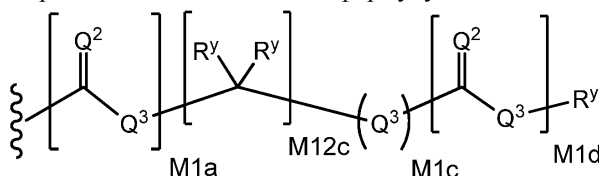
Формула Ia

где

каждый Q³ независимо представляет собой связь, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;

M2 равен 0, 1 или 2;

каждый R^x независимо представляет собой R^y или формулу



где

каждый M1a, M1c и M1d независимо равен 0 или 1;

M12c равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

Z³ представляет собой Z⁴ или Z⁵;

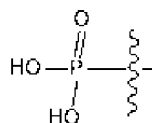
Z⁴ представляет собой R, -C(Q²)Z⁵ или -SO₂Z⁵; и

Z⁵ представляет собой (C₃-C₇)карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл;

каждый n независимо равен 0, 1 или 2;

и каждый гетероарил представляет собой пиридинил, пирролил, оксазолил, индолил, изоиндолил, пуринил, фуранил, тиенил, бензофуранил, бензотиофенил, карбазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, хинолил, изохинолил, пиридазил, пиримидил или пиразил; и

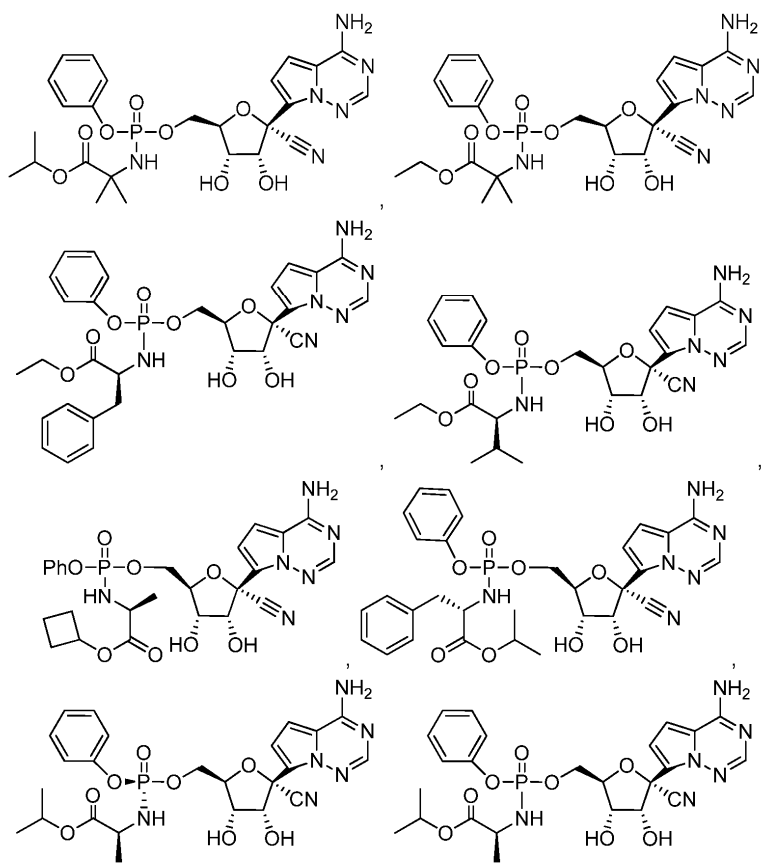
каждый гетероцикл или гетероцикл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

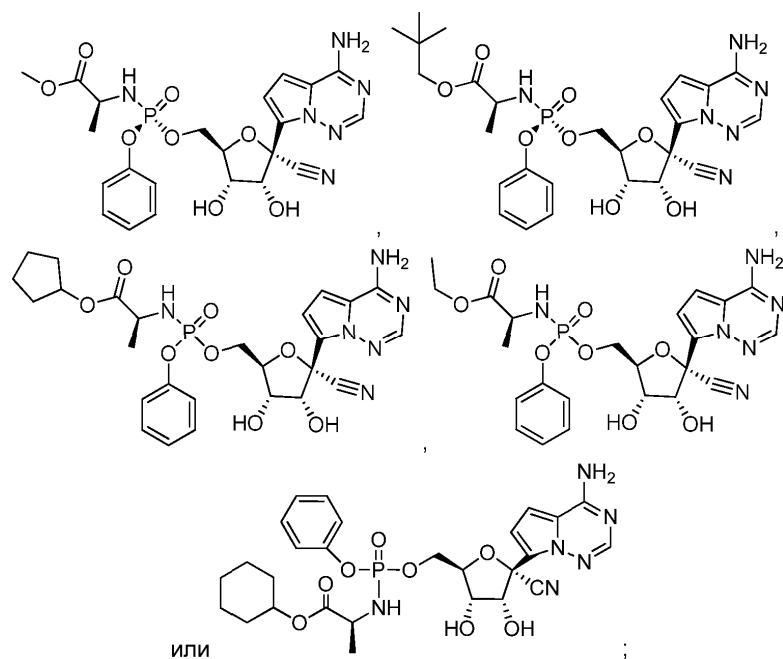


2. Способ по п.1, где R⁷ представляет собой

3. Способ по п.1, где соединение формулы IV представляет собой

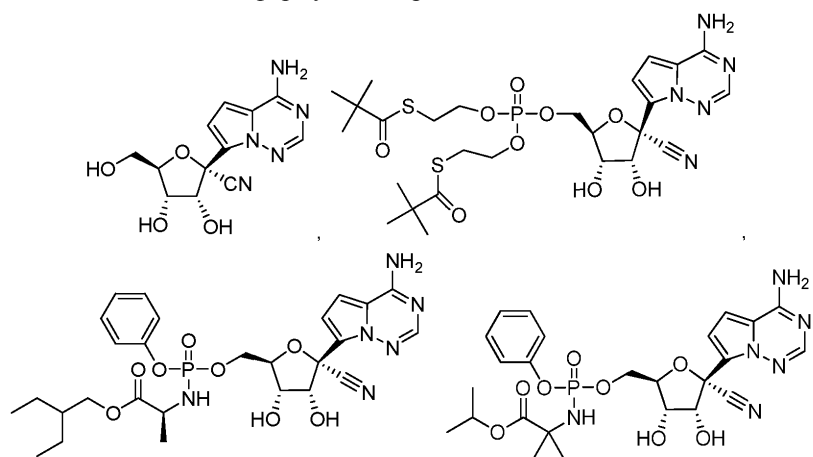
4. Способ по п.1, где соединение формулы IV представляет собой

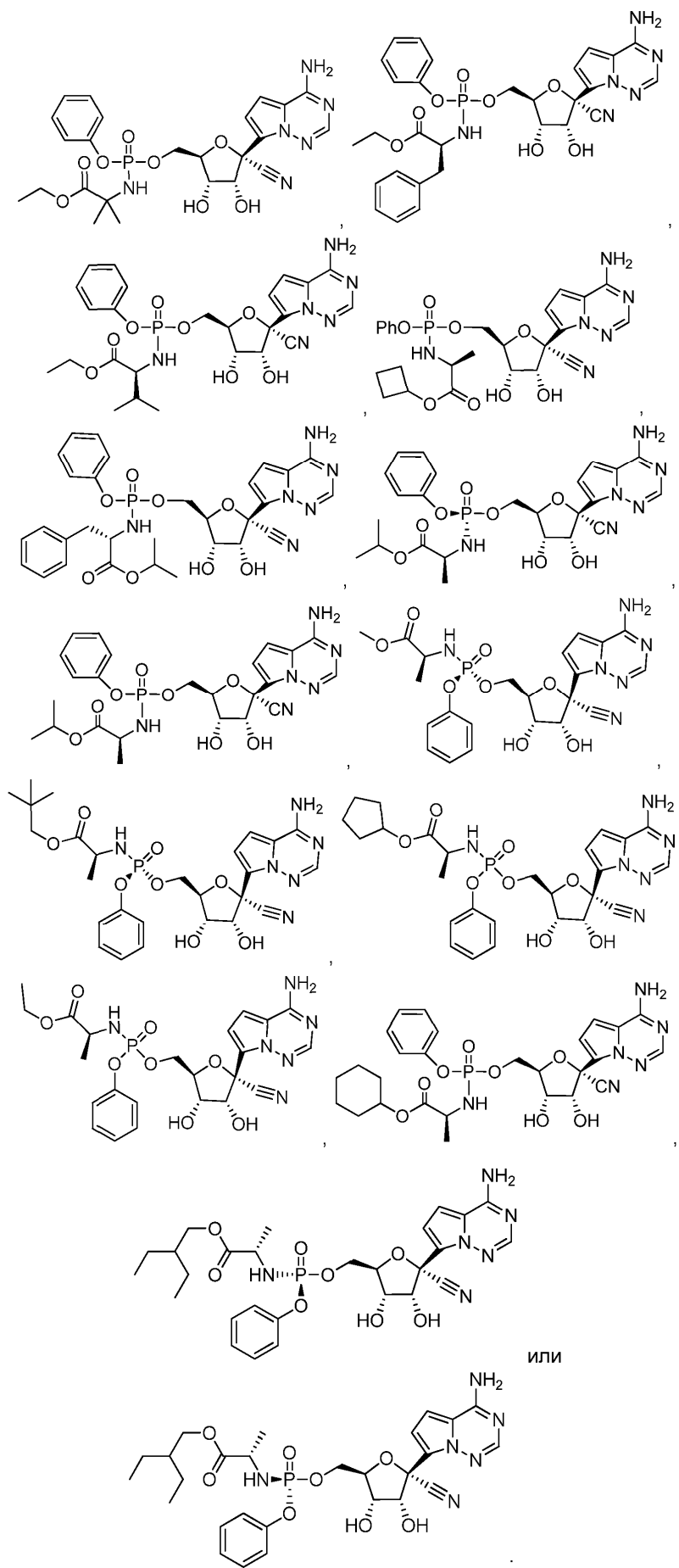




или их фармацевтически приемлемую соль.

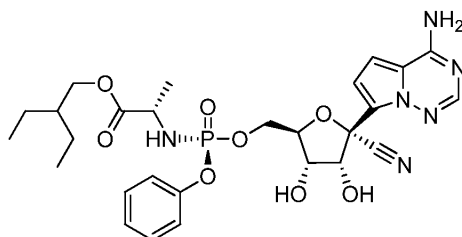
5. Способ по п.1, где соединение формулы IV представляет собой





или их фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п.5, где соединение формулы IV представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по любому из пп.1-6, дополнительно включающий введение фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

8. Способ по любому из пп.1-6, где инфекция Arenaviridae вызвана вирусом Arenaviridae.

9. Способ по любому из пп.1-6, где инфекция Arenaviridae вызвана вирусом Ласса.

10. Способ по любому из пп.1-6, где инфекция Arenaviridae вызвана вирусом Хунин.

11. Способ по любому из пп.1-6, где инфекция Arenaviridae, вызванная вирусом Ласса, вызвана штаммом, выбранным из Josiah, NL, z148, Macenta, AV и CSF.

12. Способ по любому из пп.1-6, включающий ингибирование полимеразы Arenaviridae.

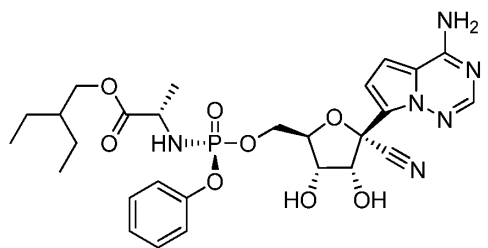
13. Применение соединения, описанного в любом из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции, вызванной вирусом Arenaviridae, у человека.

14. Применение по п.13, где инфекция, вызванная вирусом Arenaviridae, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Ласса, у человека.

15. Применение соединения, описанного в любом из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, подходящего для лечения инфекции, вызванной вирусом Arenaviridae, у человека.

16. Применение соединения, описанного в любом из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, подходящего для лечения инфекции, вызванной вирусом Ласса, у человека.

17. Способ лечения инфекции Coronaviridae у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, имеющего следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий введение фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

19. Способ по п.17 или 18, где инфекция Coronaviridae вызвана вирусом Coronaviridae.

20. Способ по п.17 или 18, где инфекция Coronaviridae вызвана вирусом Coronaviridae, выбранным из вируса тяжелого острого респираторного синдрома, коронавируса ближневосточного респираторного синдрома, 229E, NL63, OC43 и HKU1.

21. Способ по п.17 или 18, где инфекция Coronaviridae вызвана вирусом тяжелого острого респираторного синдрома.

22. Способ по п.17 или 18, где инфекция Coronaviridae вызвана коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома.

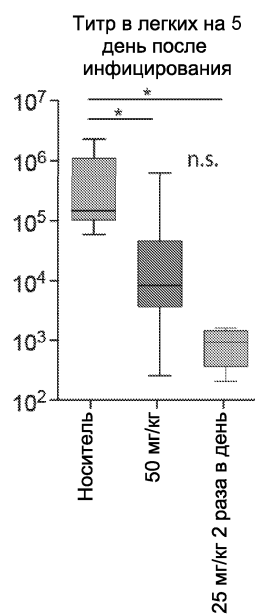
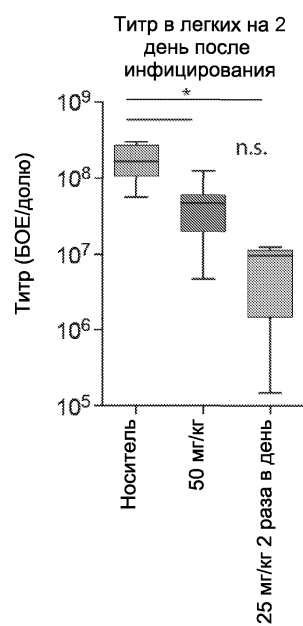
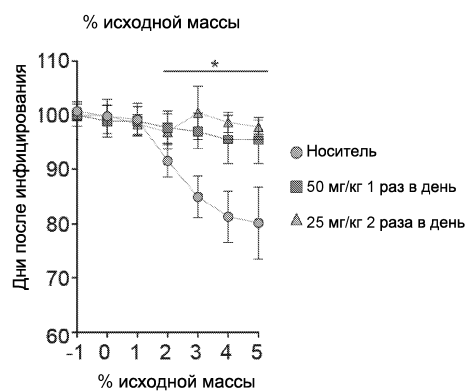
23. Способ по п.17 или 18, включающий ингибирование полимеразы Coronaviridae.

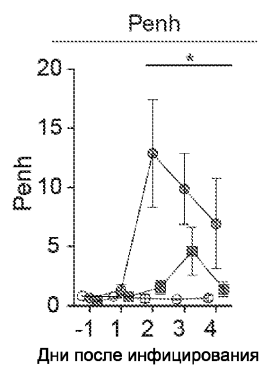
24. Применение соединения, описанного в п.17, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции, вызванной вирусом Coronaviridae, у человека.

25. Применение соединения, описанного в п.17, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции, вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома, у человека.

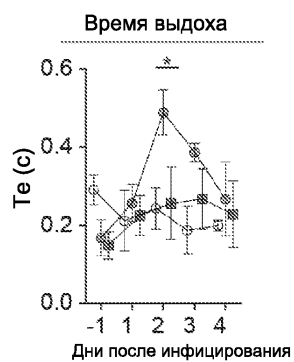
26. Применение соединения, описанного в п.17, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции, вызванной коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома, у человека.

27. Применение соединения, описанного в п.17, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, подходящего для лечения инфекции, вызванной вирусом Coronaviridae, у человека.





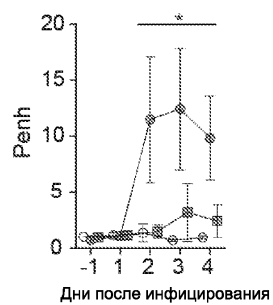
Фиг. 3А



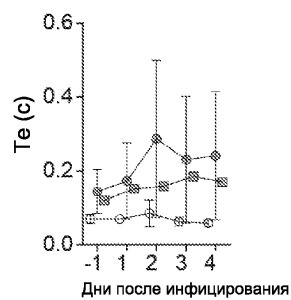
Фиг. 3В



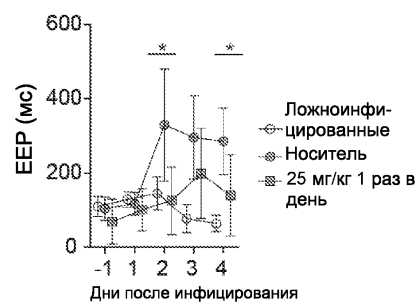
Фиг. 3С



Фиг. 3D

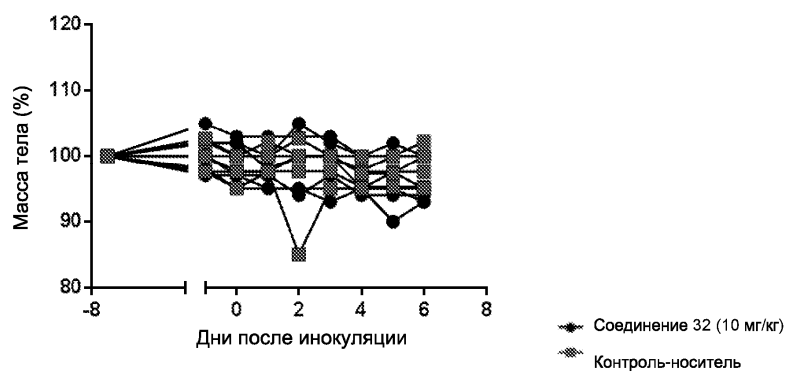


Фиг. 3Е



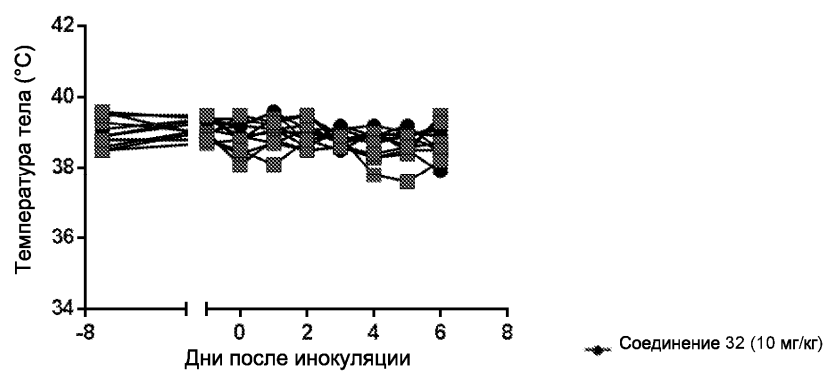
Фиг. 3F

Масса тела

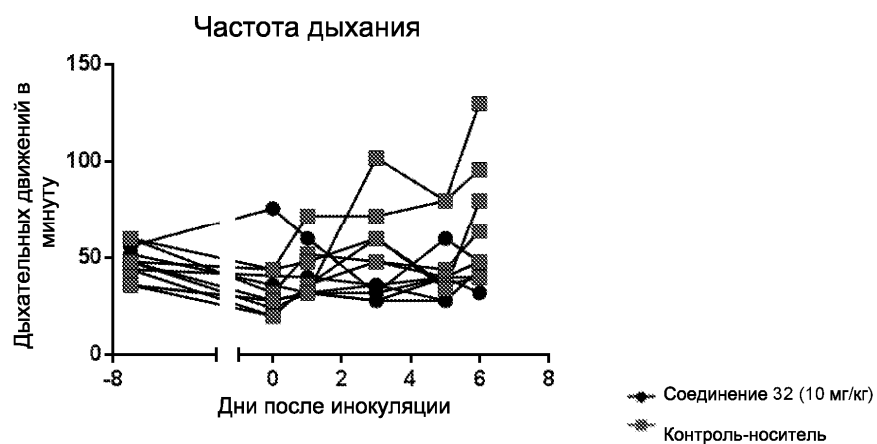


Фиг. 4А

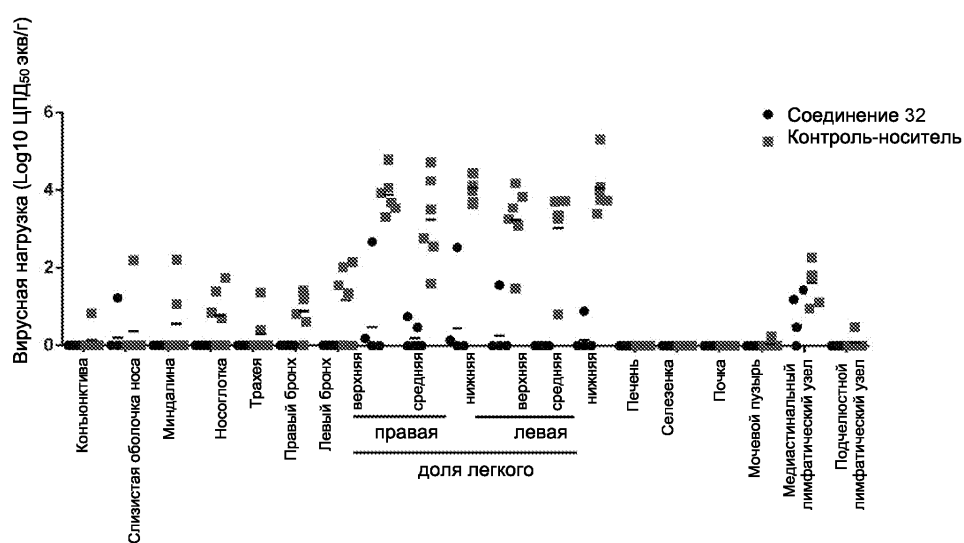
Температура тела



Фиг. 4В



Фиг. 4С



Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2