

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292307 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.28

(22) Дата подачи заявки
2021.04.16

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГА НУКЛЕОЗИДА ИЛИ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА, СОДЕРЖАЩЕГО АНАЛОГ НУКЛЕОЗИДА

(31) 202010313870.X; 202010568329.3;
202011035065.1

(32) 2020.04.20; 2020.06.19; 2020.09.27

(33) CN

(86) PCT/CN2021/087928

(87) WO 2021/213288 2021.10.28

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ИНСТИТУТ ОФ
МАТЕРИЯ МЕДИКА, ЧАЙНИЗ
АКАДЕМИ ОФ САЕНСИЗ; УХАНЬ
ИНСТИТУТ ОФ ВИРОЛОДЖИ,
ЧАЙНИЗ АКАДЕМИ ОФ САЕНС;
СИНЬЦЗЯН ТЕХНИКАЛ
ИНСТИТУТ ОФ ФИЗИКС ЭНД
КЕМИСТРИ, ЧАЙНИЗ АКАДЕМИ
ОФ САЕНСИЗ; ВИГОНВИТА ЛАЙФ
САЙЕНСИЗ КО., ЛТД. (CN)

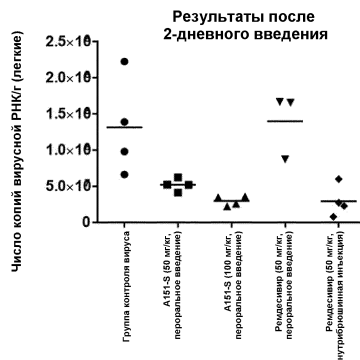
(72) Изобретатель:

Се Юаньчао, Сяо Гэнфу, Хэ Ян, Чжан
Лэйке, Айса Хаджи Акбер, Цзян
Хуалян, Шэнь Цзиншань (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к противовирусному применению аналогов нуклеозидов. В частности, настоящее изобретение относится к вариантам применения аналогов нуклеозидов и их фармацевтической композиции в качестве (а) ингибиторов для ингибирования репликации коронавирусов, вирусов гриппа, респираторно-синцитиальных вирусов, вирусов Flaviviridae, вирусов Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV); и/или (b) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения и облегчения заболеваний, вызванных инфекциями коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV). С помощью аналогов нуклеозидов согласно настоящему изобретению можно лечить и/или предотвращать и облегчать респираторную инфекцию, пневмонию (COVID-19) и другие родственные заболевания, вызванные инфекцией нового коронавируса 2019.



202292307

A1

A1

202292307

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНОЛОГА НУКЛЕОЗИДА ИЛИ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА, СОДЕРЖАЩЕГО АНАЛОГ НУКЛЕОЗИДА

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области медицины и, в частности, относится к противовирусному применению аналога нуклеозида или комбинированного состава, содержащего аналог нуклеозида.

10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Подавляющее большинство острых инфекционных заболеваний представляют собой вирусные инфекционные заболевания; как заболеваемость, так и показатель смертности от вирусных инфекционных заболеваний являются высокими. Вирусы представляют собой группу патогенных микроорганизмов, которые чрезвычайно малы, не обладают независимым метаболизмом и существуют паразитическим образом. Существуют различные типы вирусов. В настоящее время обнаружено много очень инфекционных и патогенных вирусов. Эти вирусы часто вызывают локальные или даже глобальные вспышки инфекционных заболеваний и чрезвычайно вредны для человеческого общества, такие как вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирус парагриппа, вирус атипичной пневмонии (SARS), вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS), вирус Эбола и т.п. Некоторые вирусы также могут инфицировать животных, вызывая различные заболевания от легких до тяжелых, в то время как животные также становятся источником инфекции этих вирусов, что делает людей беззащитными перед ними.

Коронавирусы принадлежат к Nidovirale, Coronaviridae и коронавирусу (Coronavirus) и представляют собой большую группу вирусов с одноцепочечной положительной РНК, которые широко распространены в природе и могут вызывать респираторные, пищеварительные и неврологические заболевания у человека и животных. В соответствии с филогенетическим деревом коронавирусы могут быть разделены на четыре рода: α , β , γ и δ , при этом коронавирусы рода β могут быть дополнительно разделены на четыре независимые подгруппы A, B, C и D.

До апреля 2020 г. новый коронавирус (SARS-CoV-2) вызвал более чем 100000 смертей, что привело к другому очень серьезному глобальному

событию в области общественного здравоохранения после пандемии испанского гриппа в 1918 г. SARS-CoV-2, вирус атипичной пневмонии (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) принадлежат к коронавирусам рода β , и в настоящее время эти три вируса стали

5 наиболее патогенными коронавирусами для людей.

В настоящее время отсутствуют специфичные вакцины и противовирусные лекарственные средства против тяжелой пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Эти инфекционные заболевания серьезно влияют на жизни и здоровье людей, поэтому существует неотложная

10 потребность в разработке противовирусных лекарственных средств с благоприятным действием. Разработка низкотоксичных и высокоэффективных противовирусных лекарственных средств против коронавируса SARS-CoV-2 для удовлетворения клинических потребностей пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, имеет большое социальное значение внутри

15 страны и за рубежом.

Коронавирус также может инфицировать многих млекопитающих, включая летучих мышей, свиней, собак, кошек, мышей, крупный рогатый скот, лошадей, верблюдов и т.д. Большинство этих вирусов принадлежат родам α и β . Вирус эпидемической диареи свиней (PEDV) представляет собой тип

20 коронавируса, который может вызывать острые кишечные инфекционные заболевания у свиней. Могут быть инфицированы свиньи всех возрастов, в частности, наиболее серьезному влиянию подвергаются молочные поросята и новорожденные поросята, и индустрия аквакультуры часто несет большие потери из-за вспышки PEDV.

Респираторная вирусная инфекция является наиболее распространенным и наиболее существенным вирусным инфекционным заболеванием в клинике, которое ежегодно вызывает большое число смертей в мире. Помимо коронавируса вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа и т.п. также могут вызывать инфекцию дыхательных путей и

30 приводить к пневмонии, являясь ключевыми летальными агентами, угрожающими жизни и здоровью людей.

Подводя итог, в данной области существует неотложная потребность в разработке ингибиторов для ингибирования вирусной репликации, которые будут применяться для лечения родственных заболеваний, вызванных

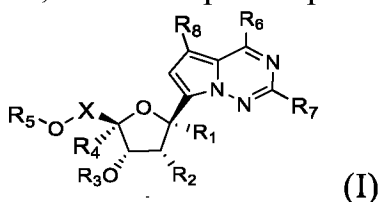
35 вирусной инфекцией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является обеспечение активного ингредиента, который может эффективно ингибировать вирусную репликацию, и его нового применения при заболеваниях, связанных с вирусными инфекциями.

В частности, согласно настоящему изобретению предложено применение аналогов нуклеозидов, имеющих формулу (I), и их композиций в борьбе с вирусами (например, коронавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом *Flaviviridae*, вирусом *Filoviridae* и/или вирусом эпидемической диареи свиней), в частности, с новым коронавирусом (SARS-CoV-2).

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство,



где

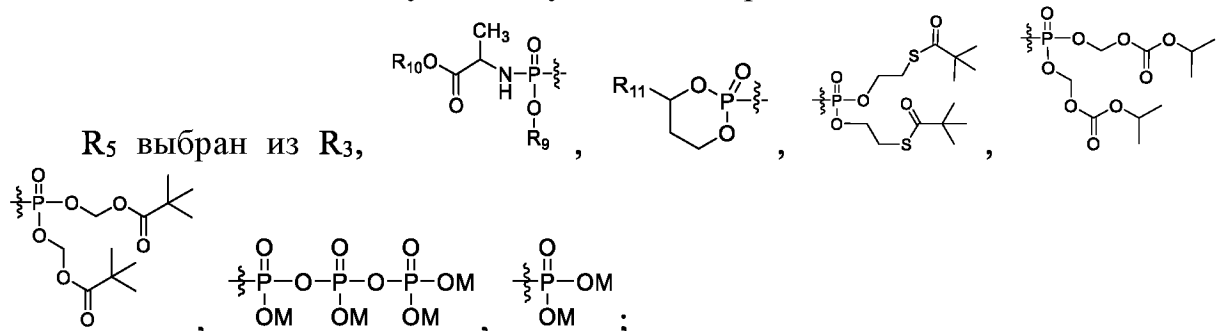
R_1 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азидо, амина, амина, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} ацила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, амина, замещенного C_{1-6} алканоилом, галогенированного C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, галогенированного C_{3-6} циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, цианометила ($-CH_2CN$), гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато ($-SCN$), цианато ($-OCN$);

R_2 выбран из водорода, галогена, OR_3 , циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

R_3 выбран из водорода, C_{1-20} алканоила, амина- C_{1-20} алканоила, C_{1-6} алкил амина- C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, α -аминокислоты, и карбоксил α -аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C_{1-6} алкила, галогенированного C_{1-6} алкила, азидо- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алканоила, C_{2-6}

алкенокси, C₂₋₆ алкинилокси, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкила, амино, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;



5 R₆ выбран из amino, гидроксид, галоген, циано, цианато, тиоцианато, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, NHON, NHCOR₁₂, NHOCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

R₇ выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, метила, NHCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

10 R₈ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, карбамоила, карбамоила, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкоксиамидо, C₁₋₆ алкоксикарбонила, гидроксид, гидроксид, C₁₋₆ алкила, amino, amino, замещенного C₁₋₆ алканойлом, amino, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила;

X выбран из -CH₂-, -CD₂-, -CHD-;

15 R₉ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

R₁₀ выбран из C₁₋₁₈ алкила, метилена, C₆₋₂₀ арила;

R₁₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

20 R₁₂ выбран из C₁₋₂₀ алкила;

каждый M независимо выбран из водорода, металла, -NH₄ или протонированных органических аминов;

25 Согласно другому предпочтительному варианту реализации каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 50%; предпочтительно каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 80%; более предпочтительно каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 90%; наиболее предпочтительно каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 95%.

30

R₉ выбран из C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила; и/или

R₁₀ выбран из C₁₋₁₈ алкила, метиленC₆₋₂₀ арила; и/или

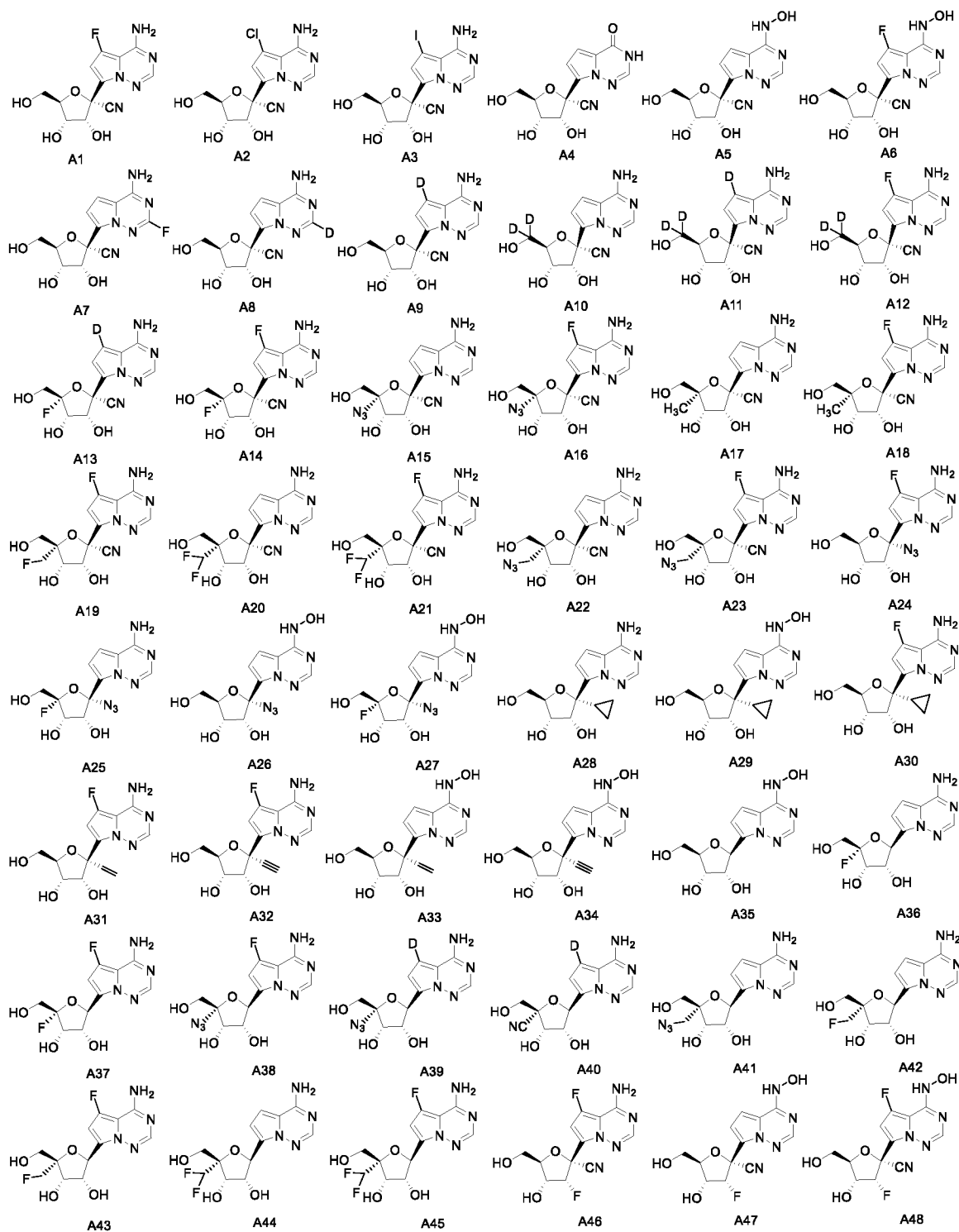
R₁₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила; и/или

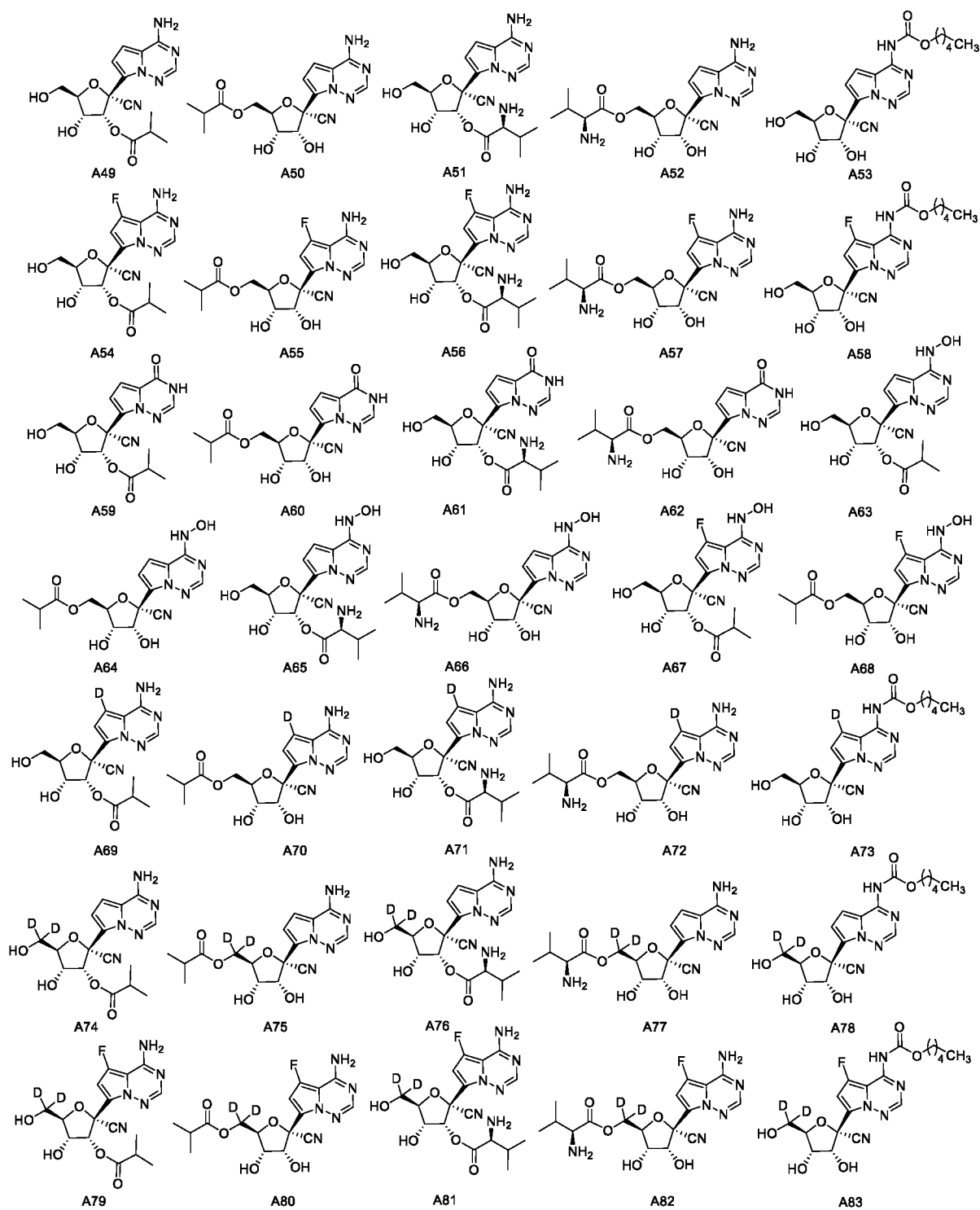
5 R₁₂ выбран из C₁₋₂₀ алкила; и/или

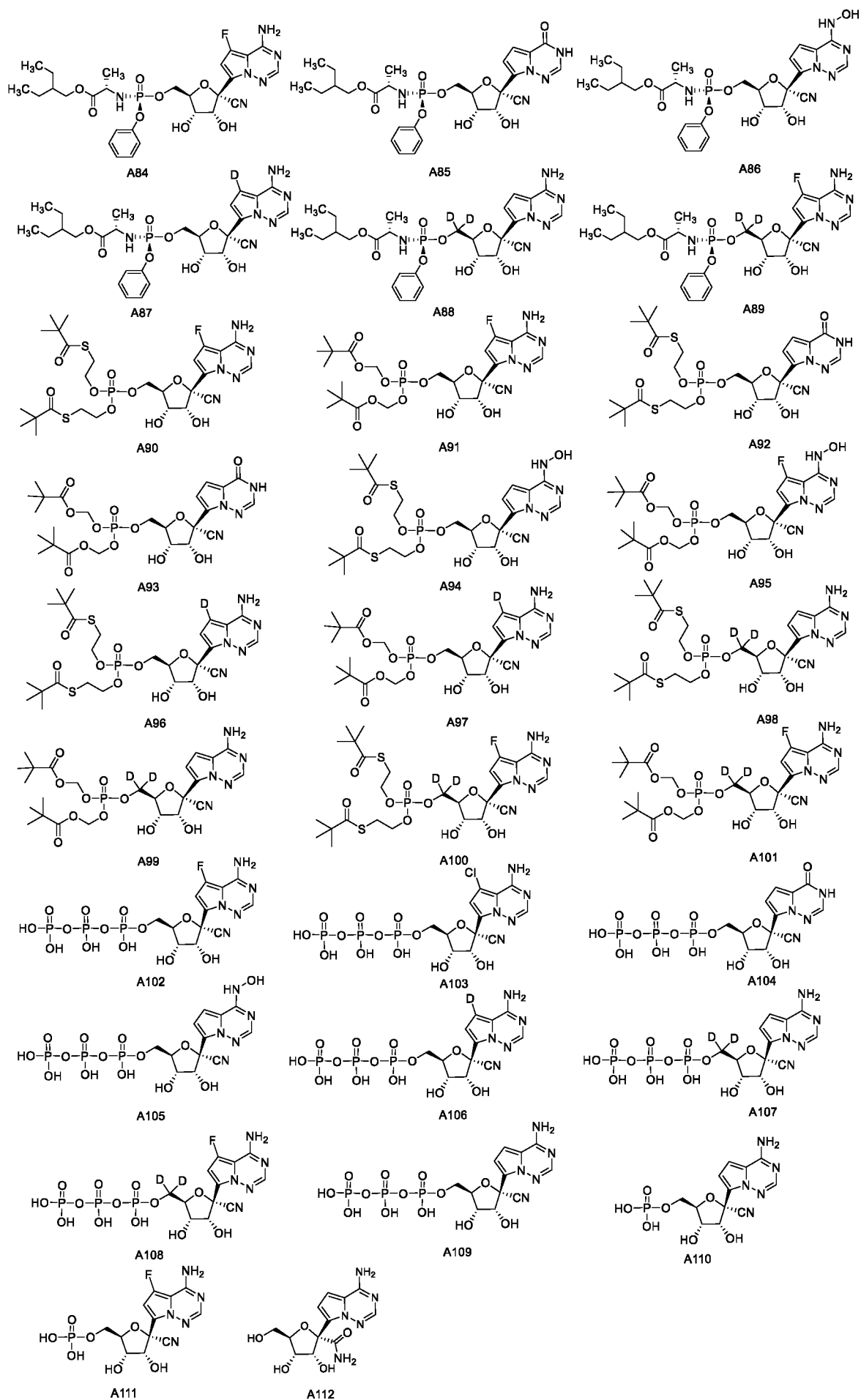
каждый М независимо выбран из водорода, цинка, магния, кальция, натрия, калия, NH₄, протонированного триметиламина, протонированного триэтиламина, протонированного три-н-бутиламина.

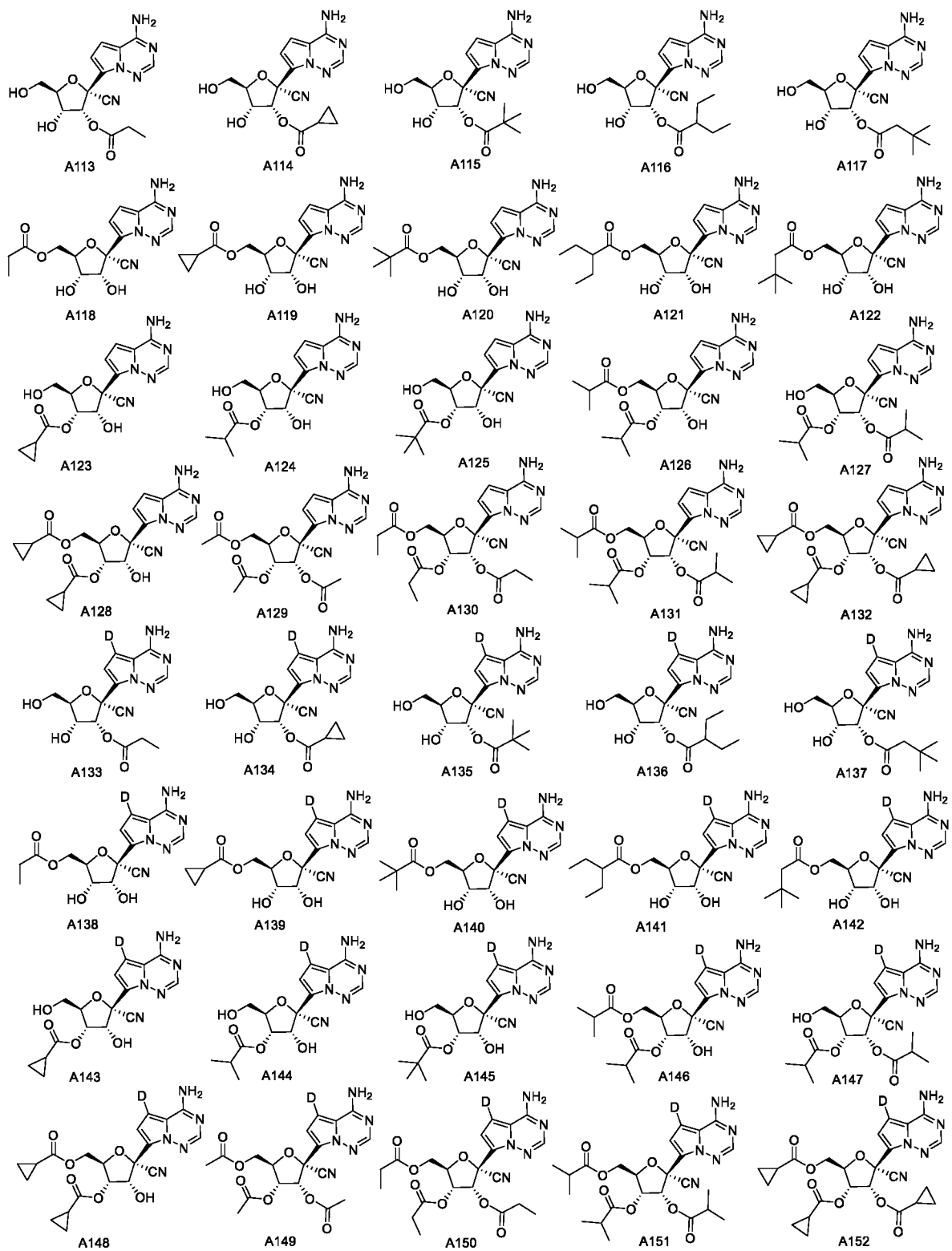
10 Согласно другому предпочтительному варианту реализации каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и X независимо представляет собой конкретные соответствующие группы в каждом соединении из примеров (таком как любое из соединений A1-A221).

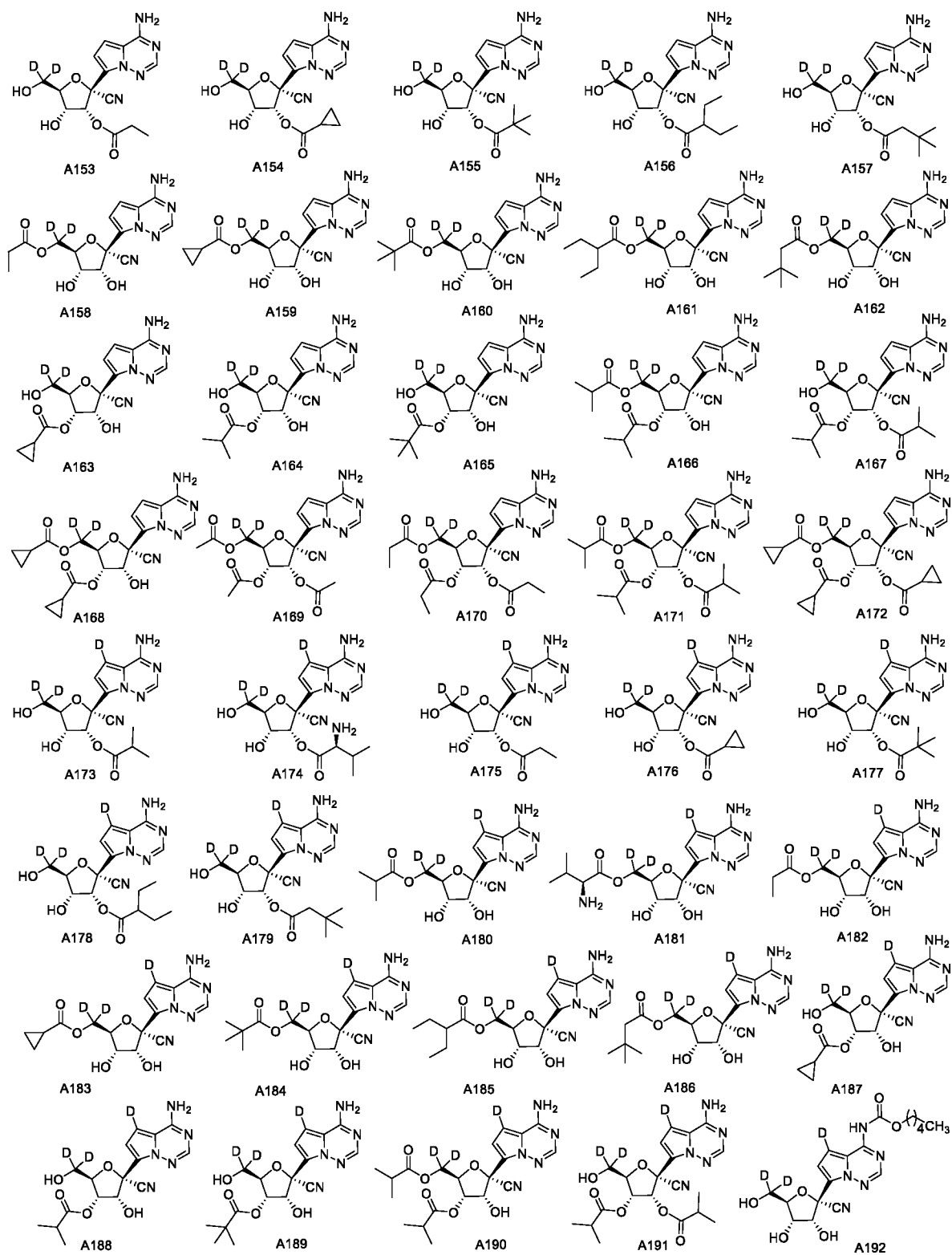
15 Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) представляет собой любое из соединений A1-A221, имеющих следующую структуру, или их комбинацию:

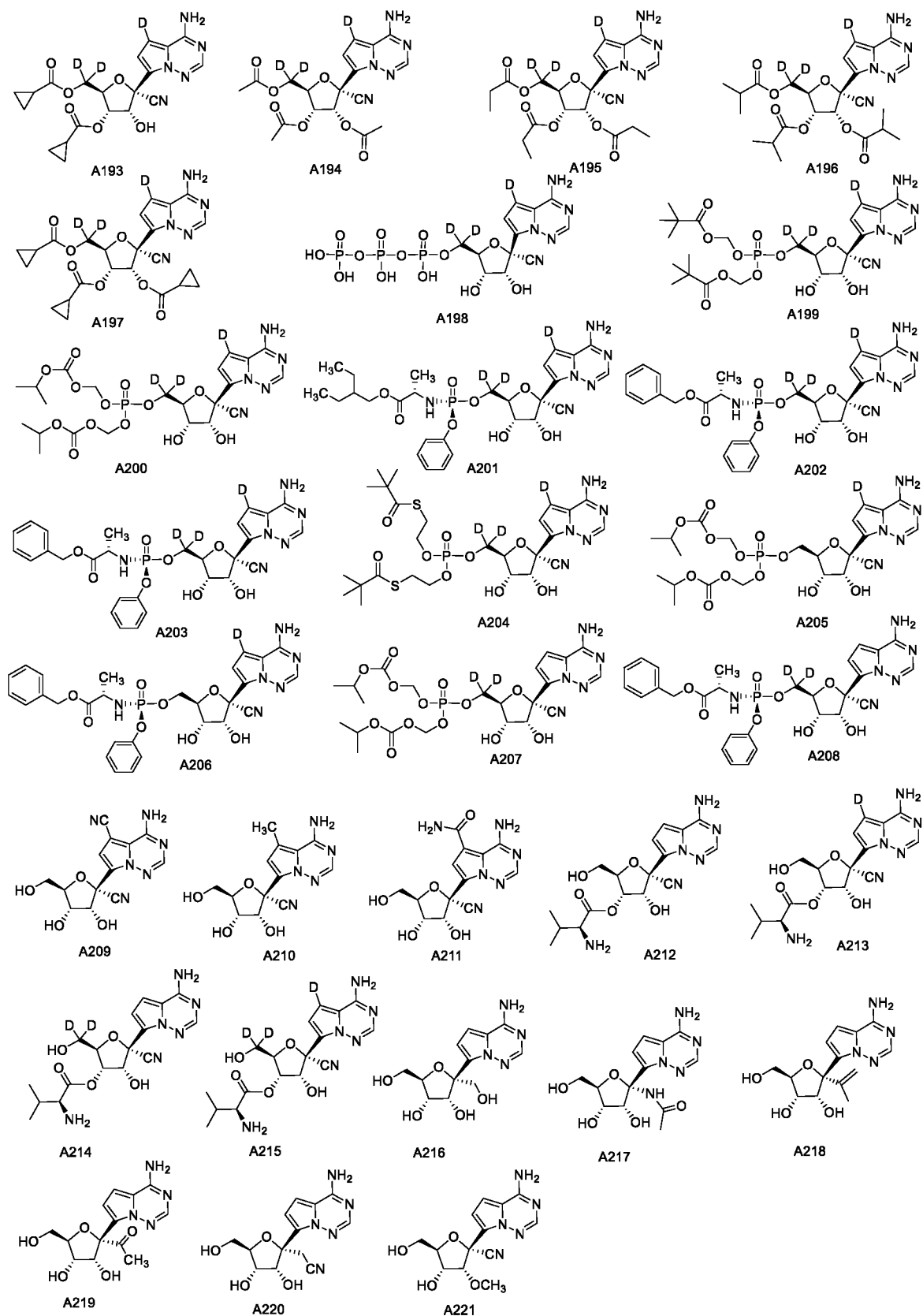




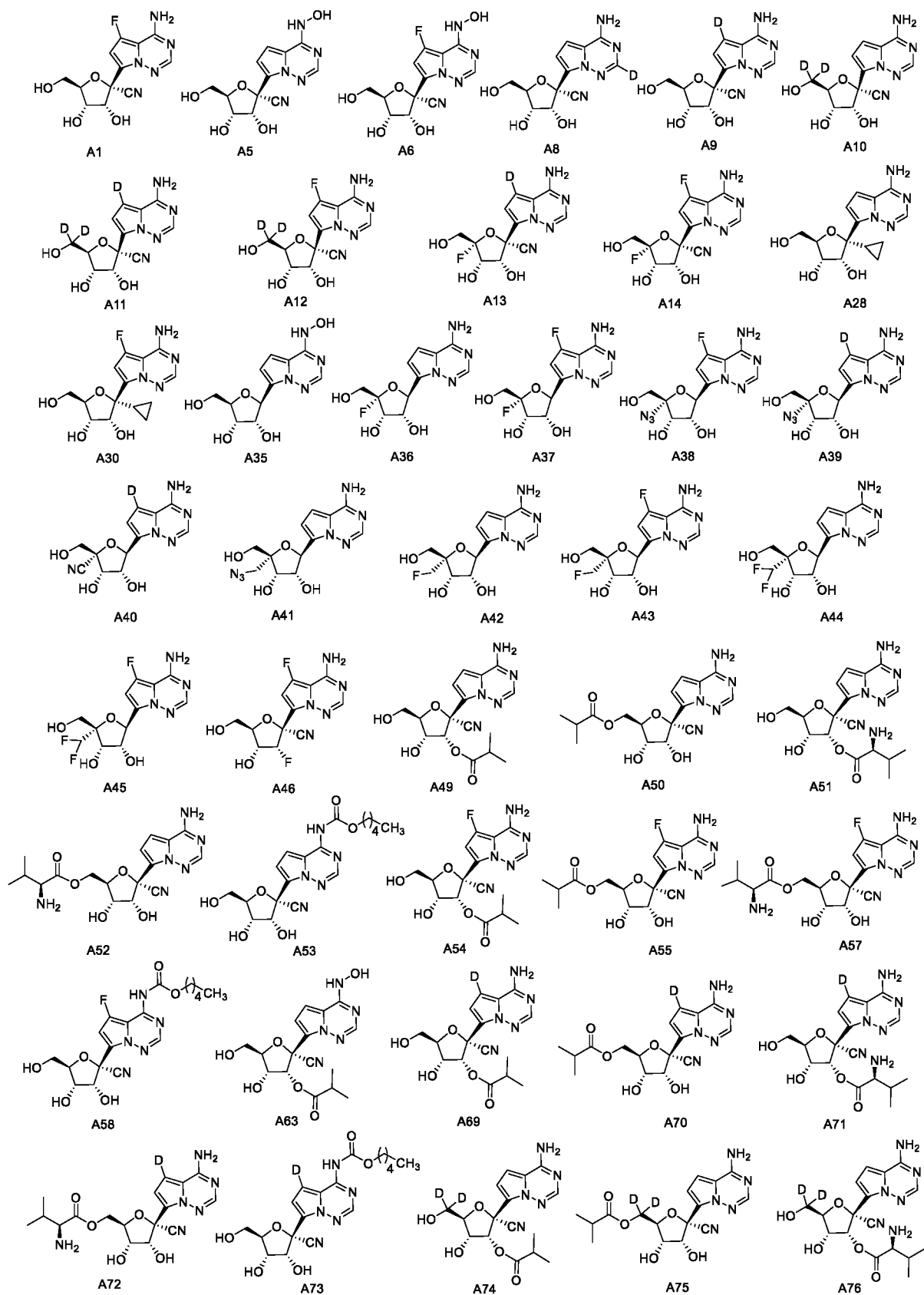


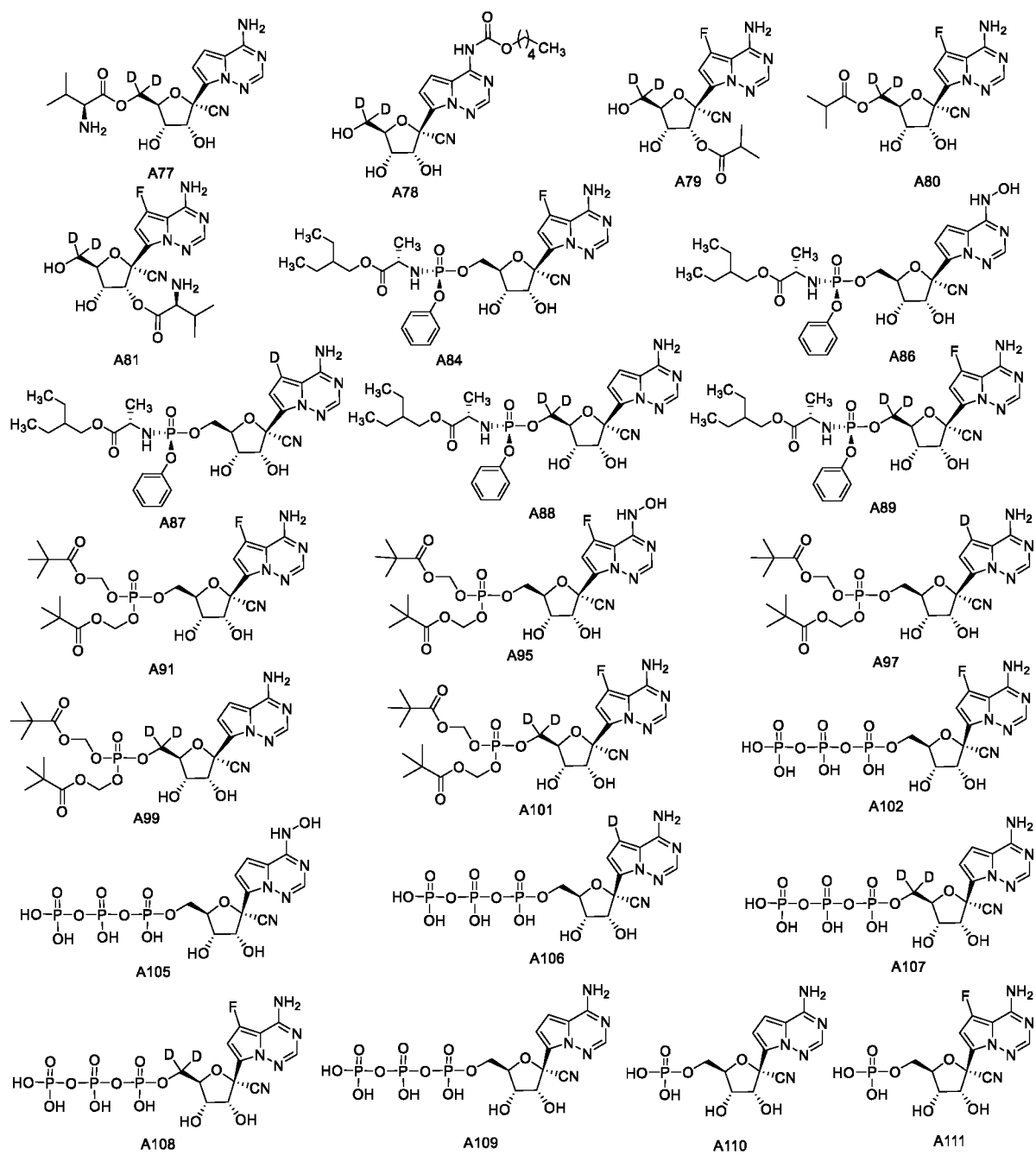


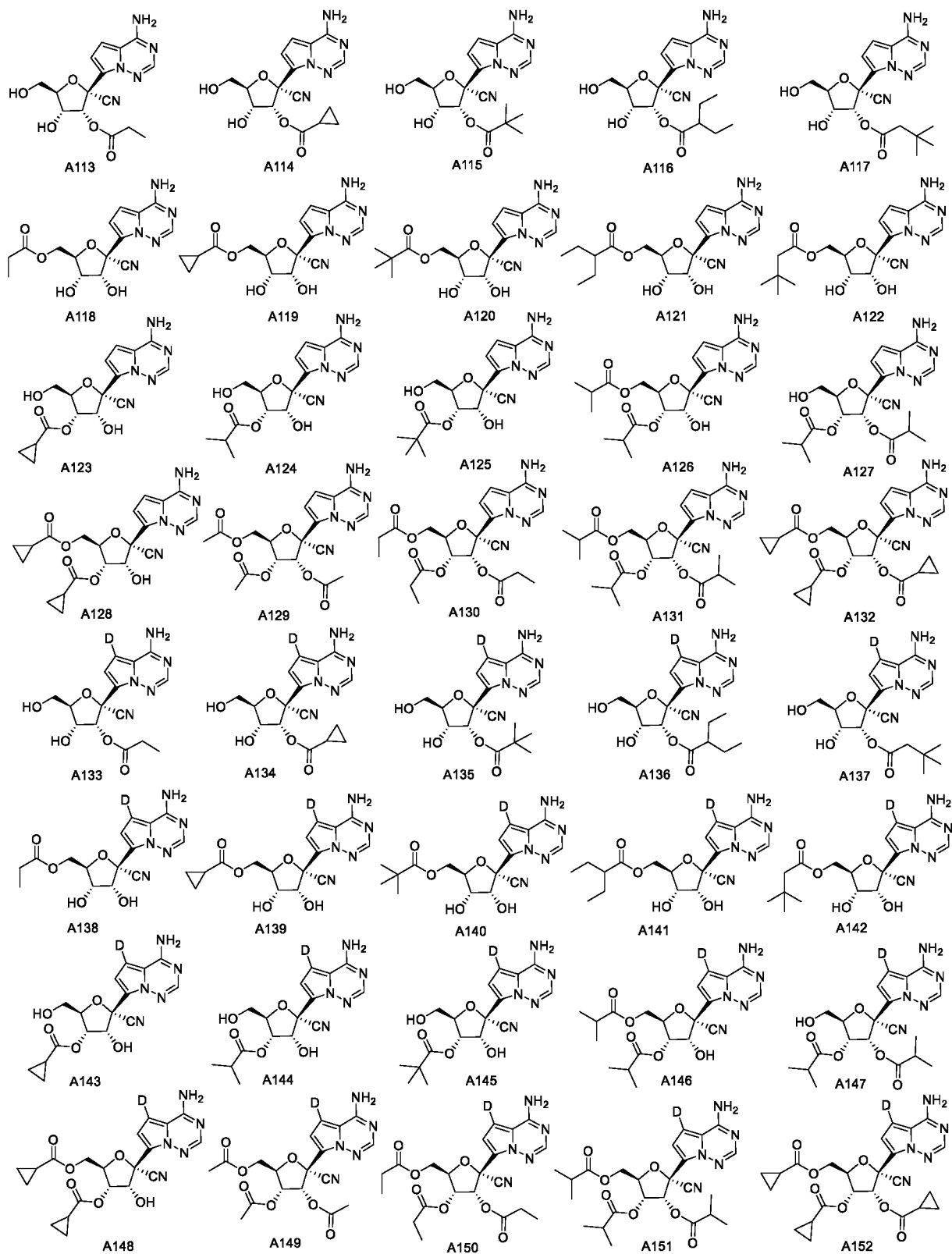


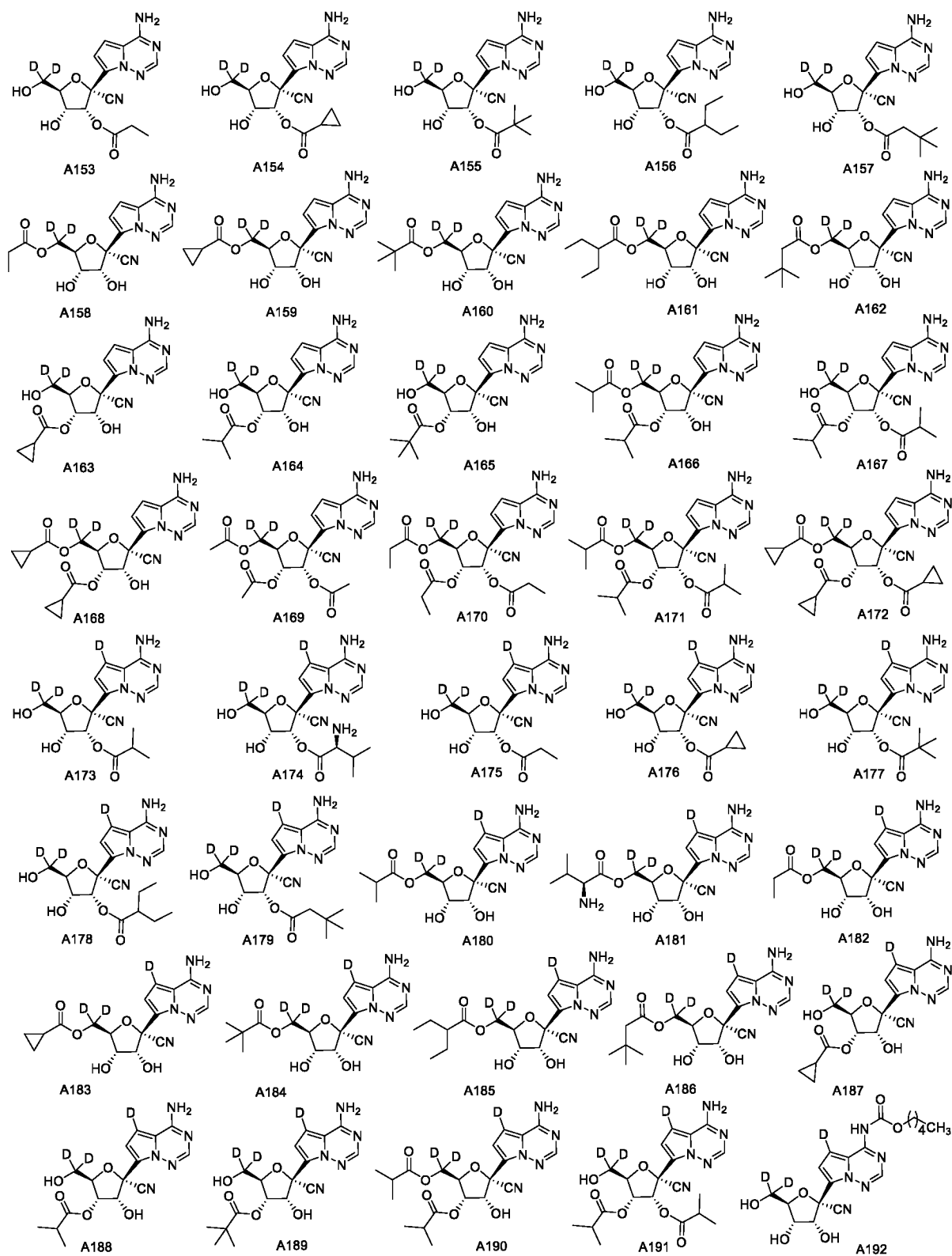


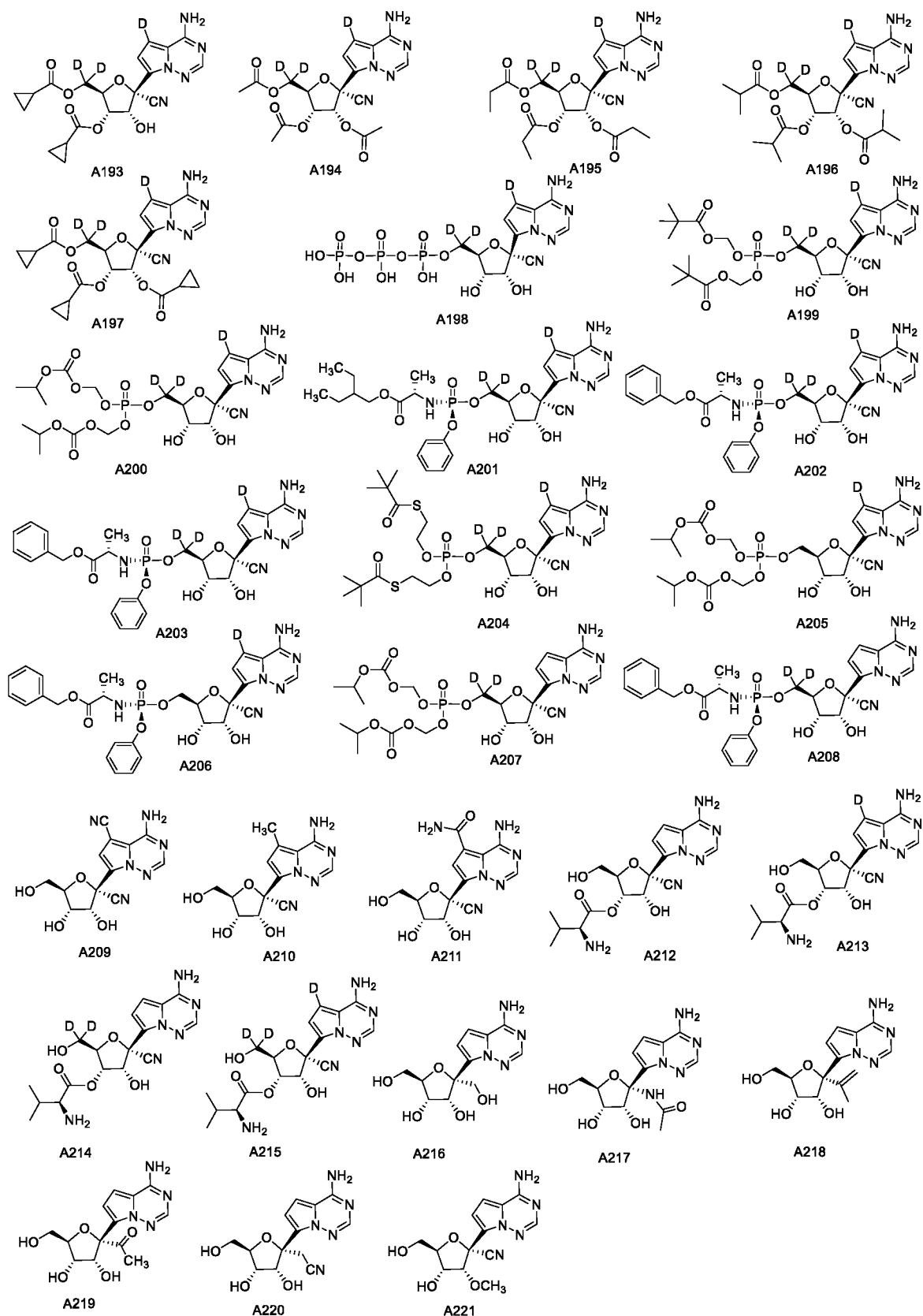
Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:







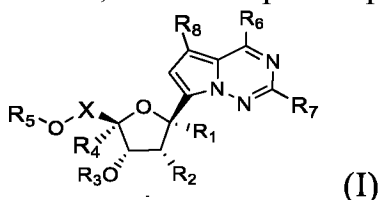




Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединения формулы (I) выбрано из группы, состоящей из: соединения A1, A9, A10, A11, A12, A49, A50, A51, A52, A53, A69, A70, A71, A72, A74, A75, A76, A77, A84, A87, A102, A106, A107, A108, A109, A124, A131, A138, A140, A144, A146,

A147, A151, A164, A171, A173, A174, A180, A181, A188, A196, A198, A209, A212, A213, A214, A215, A216, A221 или их комбинации.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложено применение активного ингредиента или состава, содержащего указанный активный ингредиент, причем указанный активный ингредиент представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



в которых

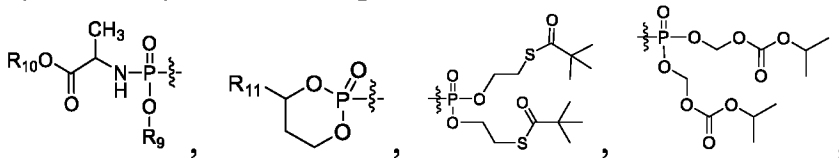
R_1 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азидо, amino, amino, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} ацила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, amino, замещенного C_{1-6} алканоилом, галогенированного C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, галогенированного C_{3-6} циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, цианометила ($-CH_2CN$), гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато ($-SCN$), цианато ($-OCN$);

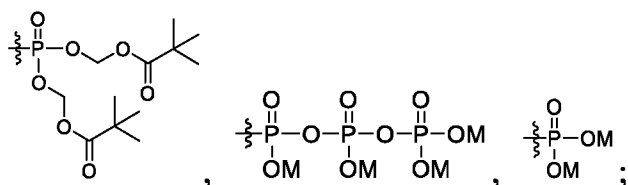
R_2 выбран из водорода, галогена, OR_3 , циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

R_3 выбран из водорода, C_{1-20} алканоила, amino C_{1-20} алканоила, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила, α -аминокислоты, и карбоксил α -аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C_{1-6} алкила, галогенированного C_{1-6} алкила, азидо C_{1-6} алкила, циано C_{1-6} алкила, гидроксид C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алканоила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила, amino C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;

R_5 выбран из R_3 ,





R_6 выбран из amino, гидроксид, галоген, циано, цианато, тиоцианато, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $NHON$, $NHCOR_{12}$, $NHOCOR_{12}$, $NHCOOR_{12}$;

R_7 выбран из водорода, дейтерия, галоген, amino, метила, $NHCOR_{12}$,
5 $NHCOOR_{12}$;

R_8 выбран из водорода, дейтерия, галоген, циано, карбамоила, карбамоила, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкоксиамидо, C_{1-6} алкоксикарбонила, гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила, amino, amino, замещенного C_{1-6} алканойлом, amino, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси,
10 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

X выбран из $-CH_2-$, $-CD_2-$, $-CHD-$;

R_9 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-20} арила, 5-15-членного гетероарила;

R_{10} выбран из C_{1-18} алкила, метилена C_{6-20} арила;

15 R_{11} выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-20} арила, 5-15-членного гетероарила;

R_{12} выбран из C_{1-20} алкила;

каждый M независимо выбран из водорода, металла, NH_4 или протонированных органических аминов;

20 и активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (a) ингибиторов для ингибирования вирусной репликации; и/или (b) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с вирусными инфекциями.

25 Согласно другому предпочтительному варианту реализации каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 50%; предпочтительно каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 80%; более предпочтительно каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет
30 обогащение дейтерием по меньшей мере 90%; наиболее предпочтительно каждое положение, указанное как дейтерий (D), имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 95%.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации указанный

активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации коронавируса; и/или (б) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с коронавирусными инфекциями.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации респираторно-синцитиального вируса (РСВ); и/или (б) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с инфекциями респираторно-синцитиального вируса (РСВ).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации вируса гриппа; и/или (б) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с инфекциями вируса гриппа.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации вируса *Flaviviridae*; и/или (б) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с инфекциями вируса *Flaviviridae*.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации вируса *Filoviridae*; и/или (б) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с инфекциями вируса *Filoviridae*.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации вируса эпидемической диареи свиней (PEDV); и/или (б) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с инфекциями вируса эпидемической диареи свиней (PEDV).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный

ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования репликации нового коронавируса (SARS-CoV-2); и/или (b) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с

5 инфекциями нового коронавируса (SARS-CoV-2).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации вирус выбран из:

(1) коронавируса, инфицирующего людей: коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), нового коронавируса 2019 (2019-nCoV

10 или SARS-CoV-2), коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV);

(2) коронавируса, вызывающего обычную простуду: коронавирус, вызывающий обычную простуду, предпочтительно выбран из группы, состоящей из коронавируса человека OC43, коронавируса человека 229E,

15 коронавируса человека NL63, коронавируса человека HKUL;

(3) респираторно-синцитиального вируса человека (PCV);

4) вируса гриппа человека: вируса гриппа А, вируса гриппа В и вируса гриппа С;

(5) вируса Flaviviridae: вируса гепатита С (ВГС), вируса Денге (DENV),

20 вируса Зика (Zika);

(6) вируса Filoviridae: вируса Марбург (MBV) и вируса Эбола (EBV);

(7) коронавируса, инфицирующего других млекопитающих: вируса эпидемической диареи свиней (PEDV).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации родственные

25 заболевания, вызванные вирусами, выбраны из группы, состоящей из

(D1) обычной простуды, симптоматической инфекции с высоким риском, инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, вызванных инфекцией коронавируса человека;

(D2) обычной простуды, симптоматической инфекции с высоким риском,

30 инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, вызванных инфекцией респираторно-синцитиального вируса человека (PCV);

(D3) обычной простуды, симптоматической инфекции с высоким риском, инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, вызванных инфекцией вируса гриппа человека;

35 (D4) хронического гепатита С и его осложнений, вызванных вирусом гепатита С (ВГС);

(D5) лихорадки Денге и ее осложнений, вызванных вирусом Денге (DENV);

(D6) инфекции и ее осложнений, вызванных вирусом Зика (Zika);

(D7) геморрагической лихорадки и ее осложнений, вызванных вирусом Марбург (MBV) и вирусом Эбола (EBV);

(D8) новой коронавирусной пневмонии (коронавирусное заболевание 2019), вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19);

(D9) эпидемической диареи свиней, вызванной вирусом эпидемической диареи свиней (PEDV);

10 (D10) любой комбинации указанных выше заболеваний.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации родственные заболевания, вызванные инфекцией нового коронавируса 2019, выбраны из группы, состоящей из инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, или их комбинации.

15 Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) представляет собой любое из соединений A1-A221 или их комбинацию.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации активный ингредиент представляет собой аналог нуклеозида, выбранный из следующей группы, или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:

соединения A1, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A28, A30, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A57, A58, A63, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A84, A86, A87, A88, A89, A91, A95, A97, A99, A101, A102, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A131, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221 или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединения формулы (I) выбрано из группы, состоящей из: соединения A1, A9, A10, A11, A12, A49, A50, A51, A52, A53, A69, A70, A71, A72, A74, A75, A76, A77, A84, A87, A102, A106, A107, A108, A109, A124, A131, A138, A140, A144, A146, A147, A151, A164, A171, A173, A174, A180, A181, A188, A196, A198, A209, A212, A213, A214, A215, A216, A221 или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации составы (или фармацевтические композиции, содержащие соединения) могут дополнительно содержать другие противовирусные агенты.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации другие противовирусные агенты дополнительно содержат дополнительные компоненты, выбранные из группы, состоящей из:

ремдесивира (GS-5734), фавипиравира, галидесивира, GS-441524, NHC (EIDD-1931), EIDD-2801, GC-376, лопинавира, ритонавира, нелфинавира; хлорохина, гидроксихлорохина, циклоспорина, карримицина, байкалина, байкалеина, форситозида, хлорогеновой кислоты, эмолина, микофеноловой кислоты, микофенолата мофетила, нафтохина, циклесонида, рибавирина, пенцикловира, лефлуномида, терифлуномида, нафамостата, нитазоксанида, дарунавира, арбидола, камостата, никлозамида, барицитиниба, руксолитиниба, дазатиниба, саквинавира, беклабувира, симепревира, паливизумаба, мотавизумаба, RSV-IGIV (РеспиГам (RespiGam®)), MEDI-557, A-60444 (RSV-604), MDT-637, BMS-433771, или их фармацевтически приемлемых солей или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации фармацевтическая композиция, содержащая соединение, дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного другого терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из кортикостероидов, модуляторов трансдукции противовоспалительного сигнала, агонистов β 2-адренорецепторов, бронходилататоров, антихолинергических агентов, муколитических агентов, гипертонического солевого раствора и других лекарственных средств для лечения вирусных инфекций; или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации состав представляет собой фармацевтическую композицию.

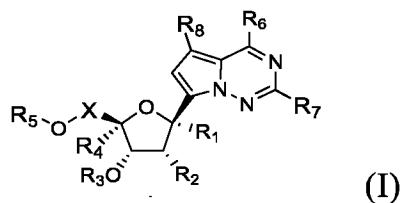
Согласно другому предпочтительному варианту реализации состав (или фармацевтическая композиция) включает пероральный состав и

непероральный состав.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации состав включает порошок, гранулу, капсулу, инъекцию, ингаляцию, настойку, жидкость для полости рта, таблетку, буккальную таблетку или погружную пиллюлю.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

(a1) первый активный ингредиент, причем указанный первый активный ингредиент представляет собой соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



где

R_1 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азидо, амина, амина, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} ацила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, амина, замещенного C_{1-6} алканоилом, галогенированного C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, галогенированного C_{3-6} циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, цианометила ($-CH_2CN$), гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато ($-SCN$), цианато ($-OCN$);

R_2 выбран из водорода, галогена, OR_3 , циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

R_3 выбран из водорода, C_{1-20} алканоила, амина- C_{1-20} алканоила, C_{1-6} алкил амина- C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, α -аминокислоты, и карбоксил α -аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C_{1-6} алкила, галогенированного C_{1-6} алкила, азидо- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алканоила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, амина- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкиламина- C_{1-6} алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;

циклесонида, рибавирина, пенцикловира, лефлуномида, терифлуномида, нафамостата, нитазоксанида, дарунавира, арбидола, камостата, никлозамида, барицитиниба, руксолитиниба, дазатиниба, саквинавира, беклабувира, симепревира, паливизумаба, мотавизумаба, RSV-IGIV (РеспиГам (RespiGam®)), MEDI-557, A-60444(RSV-604), MDT-637, BMS-433771, или их фармацевтически приемлемых солей или их комбинации;

и/или указанный второй активный ингредиент выбран из группы, состоящей из бронходилататоров и кортикостероидов для лечения инфекций дыхательных путей, при этом указанный кортикостероид включает дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, фторметолон, фторметолона ацетат, лотепреднол, лотепреднола этабонат, гидрокортизон, преднизолон, флудрокортизон, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, бетаметазон, беклометазона дипропионат, метилпреднизолон, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флунизолид, флуоктин-21-бутилат, флуметазон, флуметазона пивалат, будесонид, галобетазола пропионат, мометазона фуруат, флутиказона пропионат и циклезонид; или их фармацевтически приемлемые соли.

и/или указанный второй активный ингредиент выбран из группы, состоящей из цинка, финголимода, витамина С, олмесартана медоксомила, валсартана, лозартана, талидомида, глицирризиновой кислоты, артемизинина, дигидроартемизинина, артесуната, артемизона, азитромицина, эсцина, напроксена, или их комбинации.

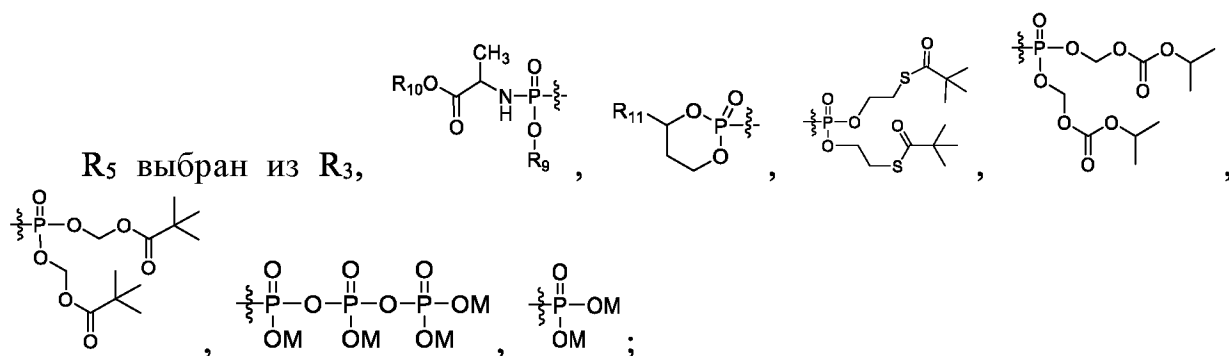
Согласно другому предпочтительному варианту реализации в соединении формулы (I)

R₁ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азида, метила, хлорметила, фторметила, этенила, этинила, циклопропила, карбамоила, гидроксиметила, метоксила, формила, гуанила;

R₂ выбран из галогена, циано, амино, формила, OR₃;

R₃ выбран из водорода, C₁₋₂₀ алканоила, α-аминокислоты, и карбоксил α-аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи; предпочтительно α-аминокислота выбрана из аланина, валина, изолейцина, триптофана, фенилаланина;

R₄ выбран из водорода, дейтерия, галогена, азида, циано, метила, хлорметила, фторметила, дифторметила, этенила, этинила, циклопропила, гидроксиметила, азидометила (-CH₂N₃), формила, ацетила, формамидо, ацетамидо;



R_6 выбран из amino, гидрокси, галогена, циано, метиламино ($-\text{NH}_2\text{CH}_3$), NHON , NHCOR_{12} , NHOCOR_{12} , NHCOOR_{12} ;

5 R_7 выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino;

R_8 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, карбамоила, N-метилкарбамоила ($\text{CH}_3\text{NHCO}-$), метила, этила, этинила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, гидрокси, гидроксиметила, гидроксиэтила, метокси, этокси, формила, ацетила, формамидо, ацетамидо, метоксикарбониламино ($\text{CH}_3\text{OCONH}_2-$), этоксикарбониламино ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCONH}_2-$), метоксикарбонилокси ($\text{CH}_3\text{OCO}-$), этоксикарбонилокси ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}-$);

X выбран из CH_2 , CD_2 , $-\text{CHD}-$;

R_9 выбран из C_{6-20} арила, 5-15-членного гетероарила;

R_{10} выбран из C_{1-18} алкила, метилен C_{6-20} арила;

15 R_{11} выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-20} арила, 5-15-членного гетероарила;

R_{12} выбран из C_{1-20} алкила; и/или

20 каждый M независимо выбран из водорода, цинка, магния, кальция, натрия, калия, NH_4 , протонированного триметиламина, протонированного триэтиламина, протонированного три-n-бутиламина.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) представляет собой любое из соединений A1-A221 или их комбинацию.

25 Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений A1, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A28, A30, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A57, A58, A63, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A84, A86, A87, A88, A89, A91, A95, A97, A99, A101, A102, A105, A106, A107, A108, A109,

30 A110, A111, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A131, A132, A133, A134,

A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221 или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения A1, A9, A10, A11, A12, A49, A50, A51, A52, A53, A69, A70, A71, A72, A74, A75, A76, A77, A84, A87, A102, A106, A107, A108, A109, A124, A131, A138, A140, A144, A146, A147, A151, A164, A171, A173, A174, A180, A181, A188, A196, A198, A209, A212, A213, A214, A215, A216, A221 или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации второй активный ингредиент выбран из группы, состоящей из (Y1) ингибиторов РНК-репликазы (например, ремдесивира (GS-5734), фавипиравира, галидесивира, GS-441524, NHC, EIDD-2801); (Y2) лопинавира; (Y3) ритонавира; (Y4) фавипиравира; (Y5) хлорохина, гидроксихлорохина или их фармацевтически приемлемых солей (например, фосфата хлорохина), (Y6) нелфинавира; (Y7) любой комбинации указанных выше Y1-Y6.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации фармацевтическую композицию применяют для ингибирования репликации коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации лекарственное средство применяют для ингибирования репликации нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2).

Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции в соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения для получения (а) ингибиторов, которые ингибируют репликацию коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV); и/или (b) лекарственных средств для лечения и/или

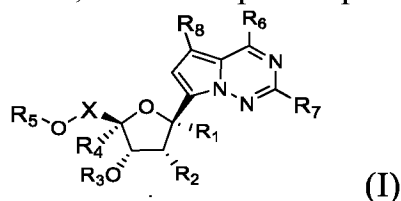
предотвращения, облегчения родственных заболеваний, вызванных инфекцией коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации для получения (a) ингибиторов для ингибирования репликации нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2); и/или (b) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с инфекциями нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2).

Согласно пятому аспекту настоящего изобретения предложен способ ингибирования вирусной репликации, включающий этапы:

приведения первого активного ингредиента или состава, содержащего первый активный ингредиент, в контакт с вирусом, что ингибирует репликацию вируса;

причем указанный первый активный ингредиент представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



где

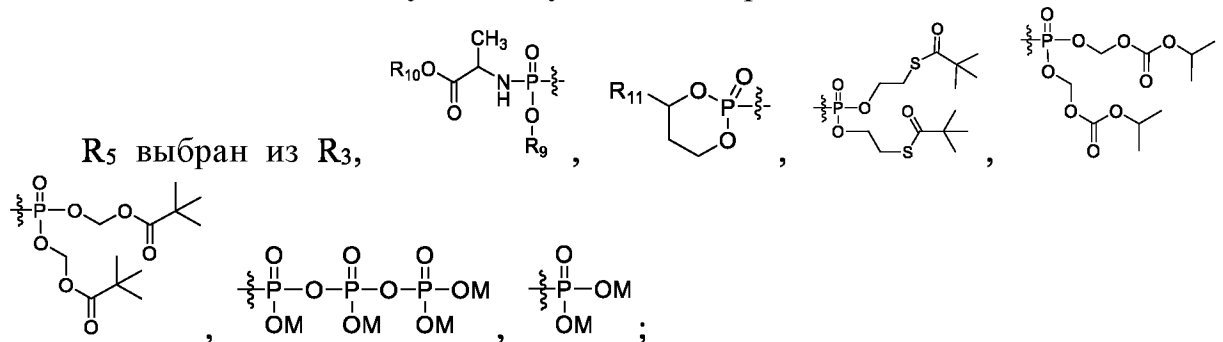
R₁ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азида, амина, амина, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ ацила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, амина, замещенного C₁₋₆ алканоилом, галогенированного C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкенокси, C₂₋₆ алкинилокси, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, галогенированного C₃₋₆ циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, цианометила (-CH₂CN), гуанила, гуанидила, карбамида, тиоцианата (-SCN), цианата (-OCN);

R₂ выбран из водорода, галогена, OR₃, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила;

R₃ выбран из водорода, C₁₋₂₀ алканоила, аминок₁₋₂₀ алканоила, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆ алканоила, C₁₋₆ алкоксиC₁₋₆ алкила, α-аминокислоты, и карбоксил α-аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи; предпочтительно α-аминокислота выбрана из

аланина, валина, изолейцина, триптофана, фенилаланина;

R₄ выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C₁₋₆ алкила, галогенированного C₁₋₆ алкила, азидоC₁₋₆ алкила, цианоC₁₋₆ алкила, гидроксисC₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алканоила, C₂₋₆ алкенокси, C₂₋₆ алкинилокси, C₁₋₆ алкоксисC₁₋₆ алкила, аминокC₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆ алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;



R₆ выбран из amino, гидроксис, галогена, циано, цианато, тиоцианато, C₁₋₆ алкоксис, C₁₋₆ алкиламино, NHON, NHCOR₁₂, NHOCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

R₇ выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, метила, NHCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

R₈ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, карбамоила, карбамоила, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкоксиамидо, C₁₋₆ алкоксикарбонила, гидроксис, гидроксисC₁₋₆ алкила, amino, amino, замещенного C₁₋₆ алканоилом, amino, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ C₁₋₆ алкоксис, алкенила, C₂₋₆ алкинила;

X выбран из CH₂, CD₂, -CHD-;

R₉ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

R₁₀ выбран из C₁₋₁₈ алкила, метиленаC₆₋₂₀ арила;

R₁₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

R₁₂ выбран из C₁₋₂₀ алкила;

каждый M независимо выбран из водорода, металла, NH₄ или протонированных органических аминов;

Согласно другому предпочтительному варианту реализации вирус выбран из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae, вируса эпидемической диареи свиней и их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации вирус

представляет собой новый коронавирус 2019 (SARS-CoV-2).

Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) представляет собой любое из соединений A1-A221 или их комбинацию.

5 Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения A1, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A28, A30, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A57, A58, A63, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A84, A86, A87,
10 A88, A89, A91, A95, A97, A99, A101, A102, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A131, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158,
15 A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218,
20 A219, A220, A221 или их комбинации.

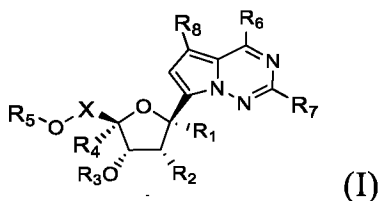
Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения A1, A9, A10, A11, A12, A49, A50, A51, A52, A53, A69, A70, A71, A72, A74, A75, A76, A77, A84, A87, A102, A106, A107, A108, A109, A124, A131, A138, A140, A144, A146,
25 A147, A151, A164, A171, A173, A174, A180, A181, A188, A196, A198, A209, A212, A213, A214, A215, A216, A221 или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации способ представляет собой способ *in vitro*.

30 Согласно другому предпочтительному варианту реализации способ является нетерапевтическим и недиагностическим.

Согласно шестому аспекту настоящего изобретения предложен способ (a) ингибирования вирусной репликации и/или (b) лечения и/или предотвращения, облегчения родственных заболеваний, вызванных вирусной инфекцией,
35 включающий этапы введения безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, или его

кристаллогидрата, или его сольвата, или его пролекарства субъекту, нуждающемуся в этом:



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и X определены в первом аспекте настоящего изобретения.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации субъект представляет собой млекопитающее (такое как человек).

Следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения указанные выше технические признаки настоящего изобретения и технические признаки, конкретно описанные ниже (например, в примерах), могут быть объединены друг с другом с получением нового или предпочтительного технического решения. В связи с ограничениями по объему, это не будет повторяться в настоящем документе.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показан статус репликации вирусной РНК после введения в течение 2 дней в примерах согласно настоящему изобретению, в которых установлена группа вирусного контроля, группа A151-S перорально в дозе 50 мг/кг, группа A151-S перорально в дозе 100 мг/кг, группа ремдесивира перорально в дозе 50 мг/кг и группа ремдесивира путем внутривенной инъекции в дозе 50 мг/кг. На фиг. 2 показан статус репликации вирусной РНК после введения в течение 5 дней в примерах согласно настоящему изобретению, в которых установлена группа вирусного контроля, группа A151-S перорально в дозе 50 мг/кг, группа A151-S перорально в дозе 100 мг/кг, группа ремдесивира перорально в дозе 50 мг/кг и группа ремдесивира путем внутривенной инъекции в дозе 50 мг/кг.

На фиг. 3 показан статус репликации вирусной РНК после введения в течение 5 дней в примерах согласно настоящему изобретению, в которых установлена группа вирусного контроля и группа A151-S в дозе 100 мг/кг путем внутривенной инъекции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

После обширных и углубленных исследований и благодаря большому числу скринингов авторы настоящего изобретения неожиданно впервые разработали класс активных ингредиентов, которые могут эффективно ингибировать репликацию вируса. Экспериментальные результаты демонстрируют, что активный ингредиент согласно настоящему изобретению может эффективно ингибировать репликацию и жизнеспособность нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2) и других вирусов, и, таким образом, может применяться для ингибирования репликации коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней. Настоящее изобретение выполнено на этой основе.

В частности, в настоящем изобретении описано применение аналогов нуклеозидов формулы (I) и их композиций в борьбе с вирусами, например, коронавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом Flaviviridae, вирусом Filoviridae и/или вирусом эпидемической диареи свиней. Аналоги нуклеозидов формулы (I) обладают превосходным ингибирующим действием на репликацию SARS-CoV-2 и других вирусов и имеют хорошую перспективу клинического применения.

ТЕРМИНЫ

В настоящем документе «активное соединение согласно настоящему изобретению», «активный ингредиент согласно настоящему изобретению», «аналог нуклеозида согласно настоящему изобретению» и «активное соединение, ингибирующее репликацию коронавируса согласно настоящему изобретению» используются взаимозаменяемо и относятся к аналогам нуклеозидов, обладающим превосходной ингибирующей активностью в отношении репликации коронавируса, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, или его сольваты, или его пролекарства, или его комбинации.

В настоящем документе «состав согласно настоящему изобретению» относится к составу, содержащему активное соединение согласно настоящему изобретению.

В настоящем документе термин «содержать» или его варианты, такие как «содержит» или «содержащий» и т. д., следует понимать как содержащий указанные элементы или компоненты, не исключая другие элементы или другие компоненты.

В настоящем документе термины «новый коронавирус», «2019-nCoV» или «SARS-CoV-2» могут использоваться взаимозаменяемо. 2019-nCoV представляет собой седьмой коронавирус, который, как известно, инфицирует людей и вызывает новую коронавирусную пневмонию (COVID-19), которая является одним из серьезных инфекционных заболеваний, угрожающих здоровью людей во всем мире.

В настоящем документе «галоген» обычно относится к фтору, хлору, брому и йоду; предпочтительно фтору, хлору или брому; более предпочтительно фтору или хлору.

В настоящем документе термины «C_n-C_m» и «C_{n-m}» могут быть использованы взаимозаменяемо и означают наличие от *n* до *m* атомов углерода.

В настоящем документе термин «C₁-C₆ алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей 1-6 атомов углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1-этилпропил, изопентил, неопентил, изогексил, 3-метилпентил или н-гексил, предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил или трет-бутил.

Галогенированный C₁-C₆ алкил относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей 1-6 атомов углерода, замещенных одним или более одинаковыми или различными атомами галогена; такой как трифторметил, фторметил, дифторметил, хлорметил, бромметил, дихлорфторметил, хлорэтил, бромпропил, 2-хлорбутил или пентафторэтил и т.п.

C₁-C₆ алкокси относится к неразветвленному или разветвленному алкокси, содержащему 1-6 атомов углерода; например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентилокси, изопентилокси, неопентилокси, изогексилокси, 3-метилпентилокси или н-гексилокси и т.п.; предпочтительно метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси или трет-бутокси; C₁-C₆ алканоил относится к неразветвленному или разветвленному алканоилу, содержащему 1-6 атомов углерода, например, формилу, ацетилу, пропионилу, бутирилу, изобутирилу, валериолу, трет-бутирилу или гексаноилу и т.п.

Амино, замещенный C₁₋₆ алкилом, означает, что атомы водорода в амино замещены одним или более C₁-C₆ алкилами, например, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т.п.

Амино, замещенный C₁₋₆ алканоилом, означает, что атомы водорода в амино замещены одним или более C₁-C₆ алкилами, например, -NHCOCH₃, -

$\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ и т.п.

$\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил относится к неразветвленной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей 1-3 двойные связи и 2-6 атомов углерода, включая как *цис*-, так и *транс*-конфигурации; например, винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1,3-бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 3,3-диметил-1-пропенил или 2-этил-1-пропенил и т.п.

$\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил относится к неразветвленному или разветвленному алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода, такому как этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 2-пентинил, 2-пентинил или 2-гексинил и т.п.

$\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеноксид относится к неразветвленному или разветвленному алкеноксиду, содержащему 1-3 двойные связи и 2-6 атомов углерода, такому как винилоксид, 1-пропенилоксид, 1-метил-1-пропенилоксид, 2-метил-1-пропенилоксид, 1-пентенилоксид, 1,3-пентадиенилоксид или 2-пентенилоксид и т.п.

$\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилоксид относится к неразветвленному или разветвленному алкинилоксиду, содержащему 2-6 атомов углерода, такому как этинилоксид, 2-пропинилоксид, 2-бутинилоксид, 3-бутинилоксид, 1-метил-2-пропинилоксид, 2-пентинилоксид, 2-пентинилоксид или 2-гексинилоксид и т.п.

Амино C_{1-20} алканойл означает, что атом углерода неразветвленного или разветвленного алканойла, содержащего 1-20 атомов углерода, присоединен к аминной группе; например, $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и т.п.

C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алканойл означает, что атом азота аминной группы, замещенного C_{1-6} алкилом, присоединен к некарбонильному атому углерода неразветвленного или разветвленного алканойла, содержащего 1-6 атомов углерода, например, $-\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ и т.п.

C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил означает, что атом кислорода неразветвленного или разветвленного алкоксида, содержащего 1-6 атомов углерода, присоединен к атому углерода C_{1-6} алкила, например, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и т.п.

Амино C_{1-6} алкил означает, что атом углерода неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего 1-6 атомов углерода, присоединен к аминной группе; например, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и т.п.

Карбамоил, замещенный C_{1-6} алкилом, означает, что атом водорода на

карбамоиле замещен одним или двумя одинаковыми или разными C₁-C₆ алкилами; например, -CONHMe, -CONHEt, -CON(Me)Et, -CONEt₂ или -CONMe₂ и т.п.

5 Гидроксис₁₋₆ алкил означает, что атом углерода неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего 1-6 атомов углерода, присоединен к гидроксигруппе; например, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH или -CH₂CH(CH₃)CH₂OH и т.п.

10 C₁₋₆ алкоксиамидо означает, что атом кислорода неразветвленного или разветвленного алкокси, содержащего 1-6 атомов углерода, присоединен к карбонилу амидо, например, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₃ и т.п.

C₁₋₆ алкоксикарбонил означает, что атом кислорода неразветвленного или разветвленного алкокси, содержащего 1-6 атомов углерода, присоединен к карбонилу, такому как -COOCH₃, -COOCH₂CH₃ и т.п.

15 **Коронавирус**

Коронавирус (CoV) принадлежит к *Coronaviridae* из *Nidovirales* и представляет собой оболочечный вирус с положительной цепью РНК, его подсемейство включает четыре рода α, β, δ и γ.

20 Из известных в настоящее время коронавирусов, инфицирующих людей, HCoV-229E и HCoV-NL63 принадлежат к роду альфа-коронавирусов, и HCoV-OC43, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 относятся к роду бета-коронавирусов. SARS-CoV-2 также известен как 2019-nCoV.

25 Высокопатогенный коронавирус, «тяжелый острый респираторный синдром» (SARS-CoV) и «ближневосточный респираторный синдром» (MERS-CoV), которые вспыхнули в 2003 и 2012 годах, соответственно, относятся к роду бета-коронавирусов. Новый коронавирус (SARS-CoV-2), который привел к вспышке в конце 2019 г., имеет примерно 80% сходства с SARS-CoV и 40% сходства с MERS-CoV, и также относится к роду бета-коронавирусов.

30 Геном этого типа вируса представляет собой положительную смысловую одноцепочечную РНК, один из РНК-вирусов, имеющих самый большой геном; кодирующую репликазу, шиповидный белок, белок оболочки, собирающий оболочку белок и нуклеокапсидный белок и т.п. На начальной стадии репликации вируса геном транслируется в две пептидные цепи из тысяч аминокислот, а именно полипротеин-предшественник, а затем белок-предшественник разрезается протеазой с получением неструктурных белков
35 (таких как РНК-полимераза и геликаза) и структурных белков (таких как

шиповидный белок) и вспомогательного белка.

Вирус гриппа

Вирус гриппа кратко называют вирусом гриппа. Распространенные вирусы гриппа делятся на типы А, В, С и D. Вирус гриппа может вызывать инфекцию и заболеваемость у многих видов животных, таких как человек, домашняя птица, свиньи, лошади, летучие мыши и т.п., и является патогеном заболеваний человека и животных, таких как человеческий грипп, птичий грипп, свиной грипп и лошадиный грипп.

Клинические симптомы, вызванные вирусом гриппа, включают острую сильную лихорадку, генерализованную боль, значительную усталость и респираторные симптомы. Человеческий грипп в основном вызван вирусом гриппа А и вирусом гриппа В. Вирус гриппа А часто претерпевает антигенные вариации, которые могут быть дополнительно разделены на H1N1, H3N2, H5N1, H7N9 и другие подтипы.

Респираторно-синцитиальный вирус

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ, кратко - синцитиальный вирус, также относится к *Paramyxoviridae*) является наиболее распространенным патогеном, вызывающим вирусную пневмонию у детей, и может вызывать интерстициальную пневмонию.

РСВ сходен с вирусом парагриппа, а размер частиц вируса составляет примерно 150 нм, что немного меньше, чем у вируса парагриппа, и представляет собой РНК-вирус.

Вирус Flaviviridae

Вирусы *Flaviviridae* представляют собой тип РНК-вируса, в основном инфицирующего млекопитающих, включая три рода вирусов, а именно: флавивирус, пестивирус и гепатит С. Вирус лихорадки Денге (DENV) и вирус Зика (Zika) относятся к флавивирусу и переносятся комарами. Инфекция вируса Денге может вызывать очевидные симптомы лихорадки и боли, и тяжелыми симптомами лихорадки Денге являются головная боль, тошнота, рвота, потеря сознания и даже шок. Симптомы инфекции вируса Зика (Zika) сходны с лихорадкой Денге и обычно легкие. Вирус гепатита С (ВГС) принадлежит к гепацивирусу, который является возбудителем хронического гепатита С, и может привести к циррозу печени и раку печени.

Вирус Filoviridae

Filoviridae в настоящее время включает три рода, а именно вирус Эбола, вирус Марбург и вирус Кзива. Как вирус Марбурга, так и вирус Эбола могут вызвать тяжелую геморрагическую лихорадку. После инфекции у людей будет наблюдаться сильная лихорадка и симптомы кровотечения, которые в дальнейшем приведут к шоку, органной недостаточности и даже смерти.

Вирус эпидемической диареи свиней (PEDV)

Вирус эпидемической диареи свиней (PEDV) принадлежит к коронавирусам из Coronaviridae. Эпидемическая диарея свиней является острым кишечным инфекционным заболеванием у поросят и откармливаемых свиней, вызванным вирусом PEDV.

Вирус PEDV непосредственно попадает в тонкий кишечник после инфицирования полости рта и носа. Репликация вируса PEDV может происходить в цитоплазме ворсинчатого эпителия тонкого кишечника и толстой кишки. PEDV может вызвать диарею, относящуюся к осмотической диарее. Обезвоживание, вызванное тяжелой диареей, является основной причиной смерти больных свиней.

Активные соединения и активные ингредиенты согласно настоящему изобретению

Согласно настоящему изобретению предложены активные ингредиенты, способные эффективно ингибировать репликацию коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV), в частности, нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2).

Согласно настоящему изобретению активные ингредиенты выбраны из аналогов нуклеозидов формулы (I) в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения, или их фармацевтически приемлемых солей, или их пролекарства, или их комбинации, или их кристалла, или их сольвата.

Предпочтительные аналоги нуклеозидов имеют структуру соединений, полученных в примерах, или их фармацевтически приемлемых солей, или их пролекарств, или их комбинаций, или их кристаллов, или их сольватов, в частности, любого из соединений A1-A221, или их комбинации.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения A1, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A28, A30, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A57, A58, A63, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A84, A86, A87,

A88, A89, A91, A95, A97, A99, A101, A102, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A131, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221 или их комбинации.

Эксперименты показывают, что активные ингредиенты согласно настоящему изобретению могут эффективно ингибировать репликацию нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2), что предотвращает, лечит и/или облегчает заболевания, связанные с SARS-CoV-2.

В настоящем документе «активные соединения согласно настоящему изобретению» и «активные соединения, ингибирующие репликацию вируса, согласно настоящему изобретению» используются взаимозаменяемо и относятся к соединениям, обладающим превосходной ингибирующей активностью в отношении репликации вируса, включая аналоги нуклеозидов формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, или их кристалл, или их сольваты.

Следует понимать, что активные ингредиенты согласно настоящему изобретению включают соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры или рацематы или их пролекарства. Следует понимать, что активные ингредиенты согласно настоящему изобретению также включают кристаллические формы, аморфные соединения, дейтерированные соединения и т.п. активных соединений согласно настоящему изобретению.

«Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой обычную нетоксичную соль, образованную в результате реакции активного соединения согласно настоящему изобретению с неорганической кислотой или органической кислотой. Например, обычные нетоксичные соли могут быть получены путем взаимодействия активного соединения согласно настоящему изобретению с неорганическими кислотами или органическими кислотами. Неорганическая кислота включает соляную кислоту, бромистоводородную

кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, аминосульфоновую кислоту и фосфорную кислоту и т. п., и органическая кислота включает лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, уксусную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, трифторуксусную кислоту, стеариновую кислоту, палмевую кислоту, гидроксималеиновую кислоту, фенилуксусную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, глутаминовую кислоту, аскорбиновую кислоту, п-аминобензолсульфоновую кислоту, 2-ацетоксибензойную кислоту и изетионовую кислоту и т.п.; или сложные эфиры, образованные активным соединением согласно настоящему изобретению с пропионовой кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, молочной кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, аспарагиновой кислотой или глутаминовой кислотой, и сложные эфиры дополнительно образуют натриевую соль, цинковую соль, калиевую соль, кальциевую соль, алюминиевую соль или аммониевую соль с неорганическим основанием; или сложные эфиры, образованные активным соединением согласно настоящему изобретению с лизином, аргинином, орнитином, и сложные эфиры дополнительно образуют соответствующую соль неорганической кислоты с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, фтористоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой или фосфорной кислотой, или дополнительно образуют соответствующие соли органической кислоты с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, пикриновой кислотой, метансульфоновой кислотой или этансульфоновой кислотой; или 1-4 фосфатные группы в молекуле активного соединения согласно настоящему изобретению образуют соли с 1-4 молекулами органических аминов, включая, но не ограничиваясь ими, монофосфатную соль триметиламина, монофосфатную соль триэтиламина, монофосфатную соль три-н-бутиламина, трифосфатную соль триметиламина, трифосфатную соль триэтиламина, трифосфатную соль три-н-бутиламина.

Кроме того, активный ингредиент согласно настоящему изобретению является особенно подходящим для применения с другими противовирусными

лекарственными средствами или противокоронавирусными лекарственными средствами. Другие иллюстративные противовирусные лекарственные средства или противокоронавирусные лекарственные средства включают (но не ограничиваются ими): интерферон, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (например, ремдесивир (GS-5734), фавипиравир, галидесивир, GS-441524, NHC, EIDD-2801), ингибитор протеазы 3CL (например, GC-376), лопинавир, ритонавир, нелфинавир; хлорохин (Sigma-C6628), гидроксихлорохин, циклоспорин, карримизин, байкалин, байкалеин, форситозид, хлорогеновую кислоту, эмодин, микофеноловую кислоту, микофенолат мофетил, нафтохин, циклезонид, рибавирин, пенцикловир, лефлуномид, терифлуномид, нафамостат, нитазоксанид, дарунавир, арбидол, камостат, никлозамид, барицитиниб, руксолитиниб, дазатиниб, саквинавир, беклабувир, симепревир, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (РеспиГам (RespiGam®)), MEDI-557, A-60444 (RSV-604), MDT-637, BMS-433771, или их фармацевтически приемлемые соли или их комбинации. Интерферон содержит одно или более из следующего: интерферон α -2a, интерферон α -2b, интерферон α -n1, интерферон α -n3, интерферон β -1a и интерферон β -1b.

Дополнительные активные терапевтические агенты для лечения респираторных симптомов и последствий инфекции также можно применять в комбинации с соединениями формулы (I). Другие агенты предпочтительно вводят перорально или путем прямой ингаляции. Например, другие предпочтительные дополнительные терапевтические агенты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения инфекций дыхательных путей, включают, но не ограничиваются ими, бронходилататоры и кортикостероиды.

Глюкокортикоиды, впервые внедренные в качестве терапевтических средств против астмы в 1950 г. (Carruyer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), остаются наиболее эффективными и стабильно эффективными терапевтическими средствами для лечения заболевания, но их механизмы действия не до конца понятны (Morris, J.Allergy Clin. Immunol.,75(1Pt)1-13,1985). К сожалению, терапия пероральными глюкокортикоидами связана с далеко идущими нежелательными побочными эффектами, такими как концентрическое ожирение, гипертензия, глаукома, непереносимость глюкозы, ускоренное образование катаракты, потеря костных минералов и психологические эффекты, все из которых ограничивают их использование в качестве долгосрочных терапевтических агентов (Goodman and Gilman, 10th

edition, 2001). Решение против системных побочных эффектов заключается в доставке стероидных лекарственных средств непосредственно в очаги воспаления. Были разработаны ингаляционные кортикостероиды (ICS) для облегчения тяжелых побочных эффектов пероральных стероидов.

- 5 Неограничивающие примеры кортикостероидов, которые можно применять в комбинации с соединениями формулы (I), представляют собой дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, фторметолон, фторметолон ацетат, лотепреднол, лотепреднола этабонат, гидрокортизон, преднизолон, флудрокортизон, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, бетаметазон, беклометазона дипропионат, метилпреднизолон, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флунизолид, флуоктин-21-бутилат, флуметазон, флуметазона пивалат, будесонид, галобетазола пропионат, мометазона фуруат, флутиказона пропионат и циклезонид; или их фармацевтически приемлемую соль.
- 10

- Другие противовоспалительные агенты, действующие посредством механизма противовоспалительного каскада, также можно применять в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения вирусных респираторных инфекций. Применение «модуляторов передачи противовоспалительных сигналов» (называемых в настоящем документе AISTM), таких как ингибиторы фосфодиэстеразы (например, специфичные в отношении PDE-4, PDE-5 или PDE-7), ингибиторы фактора транскрипции (например, блокирующие NFκB посредством ингибирования IKK) или ингибиторы киназы (например, блокирующие P38MAP, JNK, PI3K, EGFR или Syk), является логическим путем отсечения воспаления, поскольку мишенями этих малых молекул является ограниченное число общих внутриклеточных путей, тех путей передачи сигнала, которые являются ключевыми точками противовоспалительных терапевтических вмешательств (см. обзор P.J. Barnes, 2006). Эти неограничивающие дополнительные терапевтические агенты включают (2-диметиламиноэтил)-амид 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (ингибитор MAP-киназы P38 ARRY-797); 3-циклопропилметокси-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-дифторметоксибензамид (ингибитор PDE-4, рофлумастан); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фенил-этил]-пиридин (ингибитор PDE-4, CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-пиридил)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфонил)амино]-1-дибензофуранамид (ингибитор PDE-4, омистер); N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (ингибитор
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

PDE-4, AWD12-281); (3,5-дихлор-1-оксипиридин-4-ил)-амид 8-метокси-2-трифторметилхинолин-5-карбоновой кислоты (ингибитор PDE-4, Sch351591); 4-[5-(4-фторфенил)-2-(4-метилсульфинилфенил)-1H-имидазол-4-ил]-пиридин (ингибитор P38, SB-203850); 4-[4-(4-фторфенил)-1-(3-фенилпропил)-5-пиридин-4-ил-1H-имидазол-2-ил]-бутан-3-ин-1-ол (ингибитор P38, RWJ-67657); 2-диэтиламиноэтил-4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-циклогексанкарбоксилат (пролекарство 2-диэтил-этилкарбоксилата хиломиласта (Cilomilast), ингибитор PDE-4); (3-хлор-4-фторфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-ил-пропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (гефитиниб, ингибитор EGFR); и 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-иламино)-фенил]-бензамид (иматиниб, ингибитор EGFR).

Комбинации бронходилататоров, включая ингаляционные β 2-адренергические агонисты, такие как формотерол, сальбутамол или салметерол, и соединения формулы (I), также являются подходящей, но не ограничивающей, комбинацией для применения при лечении респираторных вирусных инфекций.

Комбинации ингаляционных бронходилатационных β 2-адренергических агонистов, таких как формотерол или салметерол, и ICS, также применяют для лечения как бронхиального стеноза, так и воспаления. Комбинации этих ICS и β 2-адренергических агонистов вместе с соединениями формулы (I) также являются подходящей, но не ограничивающей, комбинацией для применения при лечении респираторных вирусных инфекций.

Антихолинергические агенты имеют потенциальное применение для лечения или предотвращения легочного бронхиального стеноза, таким образом, их можно применять в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения вирусных респираторных инфекций. Эти антихолинергические агенты включают, но не ограничиваются ими, антагонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M3), которые показали терапевтическую эффективность у людей для контроля холинергических свойств при ХОБЛ (Witek, 1999); (1-метилпиперидин-4-илметил)-амид 1-{4-гидрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фторфенил)-пропионил]-пирролидин-2-карбонил}-пирролидин-2-карбоновой кислоты; 3-[3-(2-диэтиламиноацетокси)-2-фенил-пропионилокси]-8-изопропил-8-метил-8-азония-бицикло[3.2.1]октан (N,N-диэтилглициновый сложный эфир или соль ипратропия); 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир 1-циклогексил-

3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоновая кислота (солифенацин); 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир 2-гидроксиметил-4-метилсульфинил-2-фенилмасляной кислоты (реватропат); 2-{1-[2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-этил]-пирролидин-3-ил}-2,2-дифенилацетамид (дарифенацин); 4-азабициклопентан-1-ил-2,2-дифенил-бутирамид (бузепид); 7-[3-(2-диэтиламиноацетокси)-2-фенилпропионил-9-этил-9-метил-3-окса-9-азкатион-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (N,N-диэтилглициновый сложный эфир или соль окситропия); 7-[2-(2-диэтиламиноацетокси)-2,2-дитиофен-2-ил-ацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азкатион-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (N,N-диэтилглициновый сложный эфир или соль бромида тиотропия); 2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-метил-фенилдиметиламиноацетат (N,N-диметилглициновый сложный эфир или соль толтеролина); 3-[4,4-бис-(4-фторфенил)-2-оксо-имидазолин-1-ил]-1-метил-1-(2-оксо-2-пиридин-2-ил-этил)-пирролидин; 1-[1-(3-фторбензил)-пиперидин-4-ил]-4,4-бис-(4-фторфенил)-имидазолин-2-он; 1-циклооктил-3-(3-метокси-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)-1-фенил-пропан-2-ин-1-ол; 3-[2-(2-диэтиламиноацетокси)-2,2-дитиофен-2-ил-ацетокси]-1-(3-феноксипропил)-1-азкатион-бицикло[2.2.2]октан (N,N-диэтилглициновый сложный эфир или соль бромида аклидиния); или 1-метил-1-(2-феноксиэтил)-пиперидин-4-иловый сложный эфир (2-диэтиламиноацетокси)-дитиофен-2-ил-уксусной кислоты.

Кроме того, поскольку инфекция SARS-CoV-2 может вызывать острое поражение легких, активный ингредиент согласно настоящему изобретению является особенно подходящим для применения в комбинации с лекарственными средствами, способными улучшать острое поражение легких.

Иллюстративные лекарственные средства включают, но не ограничиваются перечисленными, цинк, финголимод, витамин С, олмесартан медоксомил, валсартан, лозартан, талидомид, глицирризиновую кислоту, артемизинин, дигидроартемизинин, артесунат, артемизон, азитромицин, эсцин, напроксен или их комбинацию. Цинк включает, но не ограничивается ими, сульфат цинка, глициргетат цинка и глюконат цинка.

Активный ингредиент согласно настоящему изобретению может ингибировать инфекционную активность нового коронавируса, такого как SARS-CoV-2. Таким образом, если активный ингредиент согласно настоящему изобретению вводят или дозируют, инфекцию нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2) можно ингибировать, а затем достичь противовирусного эффекта.

Соединения формулы (I) также могут быть в комбинации с муколитическими агентами для лечения как инфекции, так и симптомов инфекции дыхательных путей. Неограничивающим примером муколитического лекарственного средства является амброксол. Сходным образом, соединения формулы (I) также могут быть в комбинации с отхаркивающим средством для лечения как инфекции, так и симптомов инфекции дыхательных путей. Неограничивающим примером отхаркивающего средства является гвайфенезин.

Атомизированный гипертонический солевой раствор используется для улучшения немедленной и долгосрочной очистки малых дыхательных путей у пациентов с заболеванием легких (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Соединения формулы (I) также можно комбинировать с атомизированным гипертоническим солевым раствором, в частности, если инфекция вируса *Paramyxoviridae* осложнена бронхиолитом. Комбинация соединений формулы (I) и гипертонического солевого раствора также может включать любой из дополнительных агентов, описанных выше. В предпочтительном аспекте используют примерно 3% атомизированный гипертонический солевой раствор.

Также можно комбинировать любое из соединений согласно настоящему изобретению с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированная терапия может быть введена в виде одновременного или последовательного режима. При последовательном введении комбинация может быть введена в виде двух или более введений.

Совместное введение соединения согласно настоящему изобретению с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами обычно означает одновременное или последовательное введение соединения согласно настоящему изобретению с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами, таким образом, у пациента присутствуют терапевтически эффективные количества соединения согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных активных терапевтических агентов.

Совместное введение включает введение единичной дозы соединения согласно настоящему изобретению до или после введения единичной дозы одного или более дополнительных активных терапевтических агентов, например, введение соединения согласно настоящему изобретению в течение

нескольких секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных активных терапевтических агентов. Например, сначала может быть введена единичная доза соединений согласно настоящему изобретению, а затем единичная доза одного или более дополнительных активных терапевтических агентов в течение секунд или минут. В качестве альтернативы, сначала может быть введена единичная доза одного или более других терапевтических агентов, а затем единичная доза соединения согласно настоящему изобретению в течение секунд или минут. В некоторых случаях может потребоваться, чтобы сначала была введена единичная доза соединения согласно настоящему изобретению, а затем единичная доза одного или более дополнительных активных терапевтических агентов после периода в несколько часов (например, 1-12 часов). В других случаях может потребоваться, чтобы сначала была введена единичная доза одного или более дополнительных активных терапевтических агентов, а затем единичная доза соединения согласно настоящему изобретению после периода в несколько часов (например, 1-12 часов).

Комбинированная терапия может обеспечивать «синергизм» и «синергический эффект», то есть эффект при совместном применении активных ингредиентов превышает суммирование эффектов при отдельном применении соединений. Синергический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) совместно изготавливают и одновременно вводят или доставляют в форме комбинированных составов; (2) поочередно вводят или параллельно доставляют в виде отдельных составов; или (3) доставляют с помощью некоторых других режимов введения. Синергические эффекты могут быть достигнуты при доставке в альтернативной терапии, когда соединения вводят или доставляют поочередно, например, в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или путем различных инъекций с использованием отдельных шприцев. Как правило, во время альтернативной терапии эффективное количество каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е. непрерывно, в то время как при комбинированных способах лечения два или более активных ингредиентов в эффективной дозе вводят вместе. Синергическое противовирусное действие означает противовирусное действие, превышающее прогнозируемое чистое кумулятивное действие отдельных соединений в комбинации.

Согласно еще одному варианту реализации предложен способ ингибирования вирусной РНК-полимеразы в клетке, включающий воздействие

на инфицированную вирусом клетку эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или пролекарства (например, сложного эфира), что ингибирует вирусную РНК-полимеразу.

5 Согласно еще одному варианту реализации предложен способ ингибирования вирусной РНК-полимеразы в клетке, включающий воздействие на инфицированную вирусом клетку эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или пролекарства (например, сложного эфира) и по меньшей мере одного
10 дополнительного активного терапевтического агента, что ингибирует вирусную РНК-полимеразу.

Согласно еще одному варианту реализации предложен способ ингибирования вирусной РНК-полимеразы в клетке, включающий воздействие на инфицированную вирусом клетку эффективного количества соединения
15 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или пролекарства (например, сложного эфира) и по меньшей мере одного выбранного дополнительного активного терапевтического агента.

Согласно еще одному варианту реализации предложен способ лечения респираторных вирусных инфекций у человека или других млекопитающих, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или
20 его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или пролекарства (например, сложного эфира) человеку или другим млекопитающим.

Согласно еще одному варианту реализации предложен способ лечения респираторных вирусных инфекций у человека или других млекопитающих, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или
25 его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или пролекарства (например, сложного эфира) и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента, что ингибирует вирусную РНК-полимеразу.

30 Согласно еще одному варианту реализации предложен способ лечения респираторных вирусных инфекций у человека или других млекопитающих, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или пролекарства (например, сложного эфира) и по меньшей мере одного дополнительного
35 активного терапевтического агента.

Фармацевтические композиции и применения

Согласно настоящему изобретению также предложено применение смеси одного или более активных соединений согласно настоящему изобретению для ингибирования репликации вируса или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарств в качестве активного ингредиента для получения, лечения и/или предотвращения, облегчения респираторных инфекций, пневмонии и других родственных заболеваний, вызванных инфекцией вирусов, таких как коронавирус, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и/или вирус эпидемической диареи свиней (PEDV) (в частности, 2019-nCoV).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат активный ингредиент в массовом соотношении 0,001-99 масс.%. В предпочтительном соотношении активные соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента составляют от 0,1 масс.% до 90 масс.% или от 1 масс.% до 50 масс.% от общей массы, а остальные представляют собой фармацевтически приемлемые носители, разбавители или растворы или солевые растворы.

При необходимости один или более фармацевтически приемлемых носителей могут быть добавлены к лекарственному средству согласно настоящему изобретению. Носители содержат обычные разбавители, вспомогательные вещества, наполнители, связывающие агенты, смачивающие агенты, разрыхлители, усилители абсорбции, поверхностно-активные вещества, адсорбционные носители, смазывающие агенты и т.п. в области фармацевтики.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть в различных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, сиропы, растворы, суспензии и аэрозоли и т.д., и могут храниться в подходящих твердых или жидких носителях или разбавителях и в подходящем устройстве для дезинфекции для инъекции или капельной инфузии.

Различные лекарственные формы фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с обычными способами получения в области фармацевтики. Единица дозы состава обычно содержит 0,05-1000 мг активных соединений согласно настоящему изобретению. Предпочтительно единица дозы состава содержит 1-500 мг активных соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в клинических условиях у млекопитающих,

включая людей и животных, и могут быть введены через рот, нос, кожу, легкие или желудочно-кишечный тракт. Наиболее предпочтительным является пероральное введение. Наиболее предпочтительная суточная доза составляет 0,01-400 мг/кг массы тела, однократное введение, или 0,01-200 мг/кг массы тела в разделенных дозах. Независимо от любого способа введения, оптимальная дозировка для индивидуума должна быть определена на основании конкретного лечения. Обычно начинают с малой дозы и постепенно увеличивают дозу до тех пор, пока не будет найдена наиболее подходящая доза.

Лекарственные средства или ингибиторы согласно настоящему изобретению можно вводить различными отличающимися путями, такими как введение в организм, например, в мышечные, внутрикожные, подкожные, венозные или слизистые ткани, с помощью инъекции, спрея, назальных, глазных капель, осмоса, абсорбционно-, физически- или химически-опосредуемых способов; или могут быть смешаны или обволакиваться другими веществами и вводиться в организм.

Обычно активный ингредиент согласно настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие его, можно вводить в виде единичной дозы. Пути введения могут представлять собой кишечное или парентеральное введение, например, пероральное, внутривенное, внутримышечное, подкожное, назальное, через слизистую оболочку полости рта, глаз, легкие и дыхательные пути, кожу, влагалище, прямую кишку и т.п.

Лекарственная форма для введения может представлять собой жидкую лекарственную форму, твердую лекарственную форму или полутвердую лекарственную форму. Жидкая лекарственная форма может представлять собой растворы (включая истинные растворы и коллоидные растворы), эмульсии (включая тип O/W, тип W/O и множественную эмульсию), суспензии, инъекции (включая инъекции воды, инъекции порошка и инфузии), глазные капли, назальные капли, лосьоны и линименты и т.п.; твердая лекарственная форма может представлять собой таблетки (включая обычные таблетки, таблетки, покрытые кишечнорастворимым покрытием, буккальные таблетки, диспергируемые таблетки, жевательные таблетки, шипучие таблетки и перорально распадающиеся таблетки), капсулы (включая твердые капсулы, мягкие капсулы и капсулы, покрытые кишечнорастворимым покрытием), гранулы, порошки, пеллеты, погружные пилюли, суппозитории, пленки, пластыри, аэрозоли (ингаляции порошка), спреи и т.п.; полутвердые лекарственные формы могут представлять собой мази, гели, горячий компресс

и т.п.

Активный ингредиент согласно настоящему изобретению может быть получен в виде обычного препарата, а также может быть получен в виде препарата с замедленным высвобождением, препарата с контролируемым высвобождением, нацеленного препарата и различных систем доставки лекарственного средства на основе микрочастиц.

Чтобы изготовить активный ингредиент согласно настоящему изобретению в виде таблеток, обычно могут быть использованы различные вспомогательные вещества, известные в данной области техники, включая разбавители, связывающие агенты, смачивающие агенты, разрыхлители, смазывающие агенты и агенты, способствующие скольжению. Разбавители могут представлять собой крахмал, декстрин, сахарозу, глюкозу, лактозу, маннит, сорбит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, сульфат кальция, гидрофосфат кальция, карбонат кальция и т.п.; смачивающие агенты могут представлять собой воду, этанол, изопропанол и т.п.; связывающие агенты могут представлять собой крахмальную суспензию, декстрин, сироп, мед, раствор глюкозы, микрокристаллическую целлюлозу, суспензию аравийской слизи, желатиновую суспензию, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, акриловую смолу, карбомер, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и т.п.; разрыхлители могут представлять собой сухой крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, сшитый поливинилпирролидон, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, бикарбонат натрия и лимонную кислоту, сложный эфир полиоксиэтиленсорбита и жирной кислоты, додецилсульфонат натрия и т.п.; смазывающие агенты и агенты, способствующие скольжению, могут представлять собой порошок талька, диоксид кремния, стеарат, винную кислоту, жидкий парафин, полиэтиленгликоль и т.п.

Таблетки также могут быть дополнительно изготовлены в виде покрытых оболочкой таблеток, таких как таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, или двухслойные таблетки и многослойные таблетки.

Для изготовления единицы введения в виде капсулы активный ингредиент согласно настоящему изобретению можно смешать с разбавителем, агентами,

способствующими скольжению; и смесь непосредственно помещают в твердую капсулу или мягкую капсулу. Активные компоненты также можно сначала приготовить в виде гранул или пеллетов с разбавителями, связывающими агентами и разрыхлителями, а затем поместить в твердые капсулы или мягкие капсулы. Вид каждого из разбавителей, связывающих агентов, смачивающих агентов, разрыхлителей и агентов, способствующих скольжению, используемых для получения таблеток согласно настоящему изобретению, также может быть использован для получения капсул согласно настоящему изобретению.

Для получения активного ингредиента согласно настоящему изобретению в виде инъекции в качестве растворителя можно использовать воду, этанол, изопропанол, пропиленгликоль или их смесь, и может быть добавлено соответствующее количество солюбилизатора, сорастворителя, модулятора pH и модулятора осмотического давления, которые являются обычными в данной области техники. Солюбилизаторы или сорастворители могут представлять собой полуксамер, лецитин, гидроксипропил- β -циклодекстрин; pH-модулятор может представлять собой фосфат, ацетат, соляную кислоту, гидроксид натрия и т.п.; модулятор осмотического давления может представлять собой хлорид натрия, маннит, глюкозу, фосфат, ацетат и т.п. Например, маннит и глюкозу и т.п. можно дополнительно добавлять в качестве пропантов для получения инъекционного лиофилизированного порошка.

Кроме того, при необходимости к фармацевтическим составам могут быть добавлены красители, консерванты, специи, ароматизаторы или другие добавки.

Активный ингредиент или композицию согласно настоящему изобретению можно принимать отдельно или в комбинации с другими терапевтическими лекарственными средствами или симптоматическими лекарственными средствами.

Когда активный ингредиент согласно настоящему изобретению обладает синергическим эффектом с другими терапевтическими лекарственными средствами, дозу следует корректировать в соответствии с фактической ситуацией.

Основные преимущества настоящего изобретения включают:

(a) Активные соединения согласно настоящему изобретению могут эффективно ингибировать репликацию SARS-CoV-2, респираторно-

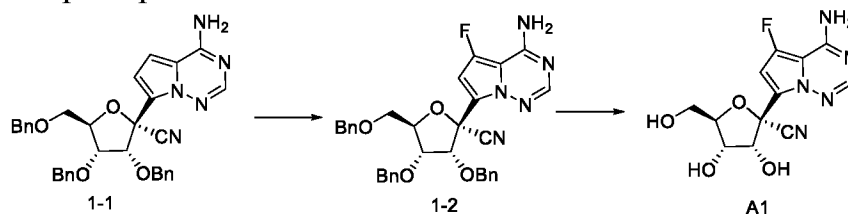
синцитиального вируса человека (PCV), коронавируса OC43 человека (HCoV OC43), вируса эпидемической диареи свиней (PEDV), вируса Зика (Zika), вируса лихорадки Денге (DENV) и других вирусов с низким значением EC₅₀ и противовирусными характеристиками широкого спектра.

5 (b) Активные соединения согласно настоящему изобретению обладают низкими токсическими побочными эффектами (цитотоксичность CC₅₀ > 10 мкМ) и обладают хорошими лекарственными свойствами, это свидетельствует о том, что аналоги нуклеозидов согласно настоящему изобретению имеют хорошую перспективу получения лекарственных средств в области лечения вирусных
10 инфекционных заболеваний, в частности, борьбы с новой коронавирусной пневмонией.

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже в комбинации с конкретными вариантами реализации. Следует понимать, что эти примеры
15 используются только для иллюстрации и не для ограничения объема настоящего изобретения. Экспериментальные способы без конкретных условий в следующих примерах обычно соответствуют обычным условиям или условиям, предложенным производителем. Если не указано иное, проценты и части указаны по массе.

20

Получение Примера 1: Синтез соединения A1

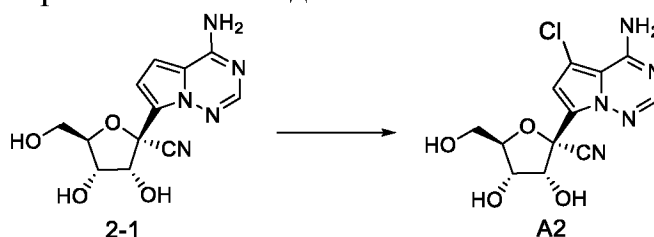


Соединение 1-1 синтезировали способом, описанным в литературе (Nature. 2016, 531, 381-385). Соединение 1-1 (1,5 г, 2,67 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (30 мл) с последующим добавлением бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло[2.2.2]октана (Selectfluor, 1,13 г, 3,2 ммоль, 1,2 экв.) и бикарбоната натрия (0,67 г, 8,0 ммоль, 3 экв.). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3-4 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный
25 раствор добавляли в воду (120 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 1-2 в виде грязно-белого твердого вещества (0,43 г, 28% выход). ¹H ЯМР (500
30

МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (brs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 – 7,20 (m, 16H), 6,59 (s, 1H), 4,92 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,85 – 4,78 (m, 2H), 4,57 – 4,46 (m, 4H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 4,12 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 11,2, 3,2 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 11,2, 4,3 Гц, 1H).

- 5 Соединение 1-2 (0,25 г, 0,43 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл), охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 1 М трибромид бора в дихлорметане (1,72 мл, 1,72 ммоль, 4,0 экв.). После добавления смесь нагревали естественным образом до -40°C и дополнительно перемешивали в течение 2 часов при этой температуре. Реакцию контролировали с помощью ТСХ до ее завершения.
- 10 После охлаждения до -60°C по каплям последовательно добавляли метанол (0,2 мл) и триэтиламин (0,52 г, 5,16 ммоль, 12 экв.). После добавления растворитель удаляли путем выпаривания с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество добавляли к метанолу (2 мл) и этилацетату (10 мл), перемешивали и затем фильтровали для удаления белых нерастворимых веществ. Фильтрат
- 15 концентрировали и отделяли на пластинах для препаративной ТСХ с получением соединения А1 в виде грязно-белого твердого вещества (49 мг, 37% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41 (brs, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,23 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 1H), 3,71 – 3,64
- 20 (m, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H). МС m/z = 310,1 [M + 1]⁺.

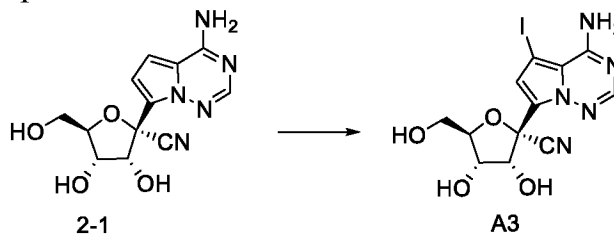
Получение Примера 2: Синтез соединения А2



- Соединение 2-1 синтезировали в соответствии со способом, описанным в литературе (Nature. 2016, 531, 381-385). Соединение 2-1 (291 мг, 1,0 ммоль)
- 25 добавляли к N,N-диметилформамиду (5 мл), затем добавляли N-хлорсукцинимид (245 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и трифторуксусную кислоту (24 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и проводили реакцию при 50°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в смешанный раствор сульфита натрия и карбоната натрия и фильтровали с
- 30 получением соединения А2 в виде белого твердого вещества (185 мг, 57% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 (brs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,09 (brs, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,92 (t, J = 5,6 Гц,

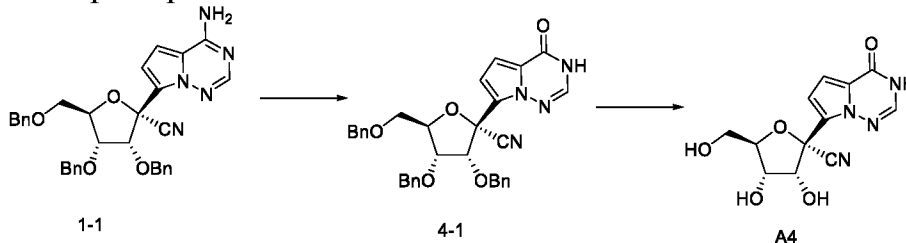
1H), 4,52 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H). МС $m/z = 326,0$ $[M + 1]^+$.

Получение Примера 3: Синтез соединения А3



5 Соединение 2-1 (291 мг, 1,0 ммоль) добавляли к *N,N*-диметилформамиду (5 мл), затем добавляли *N*-йодсукцинимид (245 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и трифторуксусную кислоту (24 мг, 0,2 ммоль) и проводили реакцию при 50°С в течение 1 часа. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в смешанный раствор сульфита натрия и карбоната натрия и фильтровали с получением соединения А3 в виде белого твердого вещества
10 (200 мг, 48% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,98 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,21 (brs, 1H), 5,20 (brs, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H). МС $m/z = 418,0$ $[M + 1]^+$.

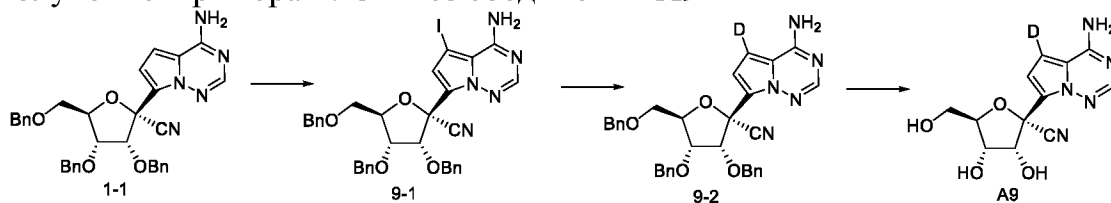
15 Получение Примера 4: Синтез соединения А4



Соединение 1-1 (350 мг, 0,62 ммоль) добавляли к 80% водному раствору уксусной кислоты (10 мл) и охлаждали до 0°С. Порциями добавляли нитрит натрия (856 мг, 12,4 ммоль, 20 экв.). После добавления температуру поддерживали в течение 5 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем постепенно нагревали до 90°С и перемешивали в течение 4 часов при той же температуре. ТСХ показала, что превращение сырья было завершено. Добавляли воду (5 мл) и толуол (15 мл) и отделяли органический слой. Водный слой снова экстрагировали толуолом.
20 Органические фазы объединяли. Органическую фазу последовательно промывали водой, водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем высушивали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 4-1 в виде светло-желтого пенообразного твердого вещества (345 мг).

В защитной атмосфере азота продукт 4-1, полученный на предыдущей стадии, растворяли в дихлорметане (3 мл), охлаждали до -35°C и по каплям добавляли 1 М трихлорид бора в дихлорметане (2,1 мл, 2,1 ммоль). Добавление завершали примерно за 10 минут. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут и медленно добавляли метанол (0,3 мл). После добавления поддерживали температуру в течение 20 минут, затем реакционный раствор концентрировали с последующим добавлением н-гептана (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали небольшим количеством н-гептана с получением желтого твердого вещества (255 мг). Твердое вещество кипятили с обратным холодильником в метаноле (0,75 мл) и воде (0,1 мл) в течение 30 минут. Добавляли активный уголь (12 мг), смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали небольшим количеством метанола. Фильтрат выпаривали досуха. Добавляли небольшое количество этилацетата, полученное твердое вещество суспендировали и фильтровали с получением соединения А4 в виде светло-желтого твердого вещества (85 мг, 44% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,91 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,14 (brs, 1H), 5,22 (brs, 1H), 4,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,62 (dd, $J = 12,2, 3,4$ Гц, 1H), 3,49 (dd, $J = 12,2, 4,6$ Гц, 1H). МС $m/z = 293,0$ $[\text{M} + 1]^+$, $m/z = 291,0$ $[\text{M} - 1]^-$.

Получение Примера 5: Синтез соединения А9



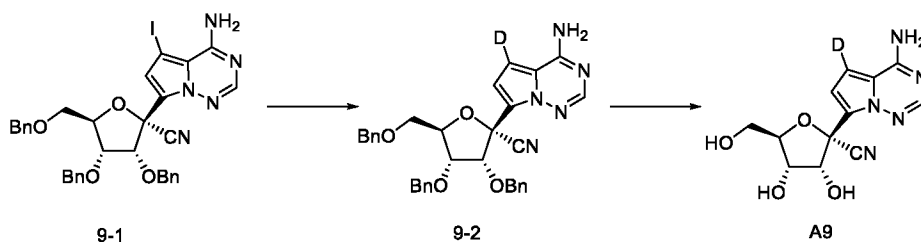
Соединение 1-1 (561 мг, 1,0 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (5 мл), йод (508 мг, 2 ммоль, 2 экв.) добавляли порциями и реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что оставалось исходное вещество. Реакционный раствор добавляли к смешанному раствору сульфита натрия и карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 9-1 в виде белого твердого вещества (400 мг, 58% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (s, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 15H), 6,86 (s, 1H), 4,91 (d, J

= 11,7 Гц, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 2H), 4,50 (q, $J = 12,0$ Гц, 4H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 1H), 3,72 (dd, $J = 11,2, 2,8$ Гц, 1H), 3,59 (dd, $J = 11,2, 4,1$ Гц, 1H).

Соединение 9-1 (69 мг, 0,1 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) с последующим добавлением триметилхлорсилана (24 мг, 0,22 ммоль, 2,2 экв.) на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем охлаждали до -10°C и добавляли 3,0 М бромид метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (74 мкл, 0,22 ммоль, 2,2 экв.). После добавления смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь охлаждали до -20°C , добавляли 1,3 М хлорид изопропилмагния, хлорид лития в тетрагидрофуране (0,1 мл, 0,13 ммоль, 1,3 экв.) и дополнительно перемешивали в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли дейтероксид (0,2 мл). После перемешивания в течение 15 минут реакционный раствор добавляли в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, 15 высушивали над безводным сульфатом натрия и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 9-2 в виде белого твердого вещества (28 мг, 50% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,65 (s, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 15H), 6,84 (s, 1H), 4,95 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,74 (q, $J = 11,9$ Гц, 2H), 4,57 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,53–4,43 (m, 4H), 4,11 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,73 (dd, $J = 10,9, 4,1$ Гц, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,9, 4,5$ Гц, 1H). 20

Соединение 9-2 (90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и по каплям добавляли 1,0 М трихлорид бора в дихлорметане (0,56 мл, 0,56 ммоль) при -60°C . После добавления смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному раствору 25 добавляли метанол (0,1 мл) с последующим добавлением триэтиламина для доведения pH до 7-8. Реакционный раствор концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А9 в виде грязно-белого твердого вещества (15 мг, 50% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 – 7,78 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,91 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,64 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 1H). МС $m/z = 293,0$ $[\text{M} + 1]^+$. 30

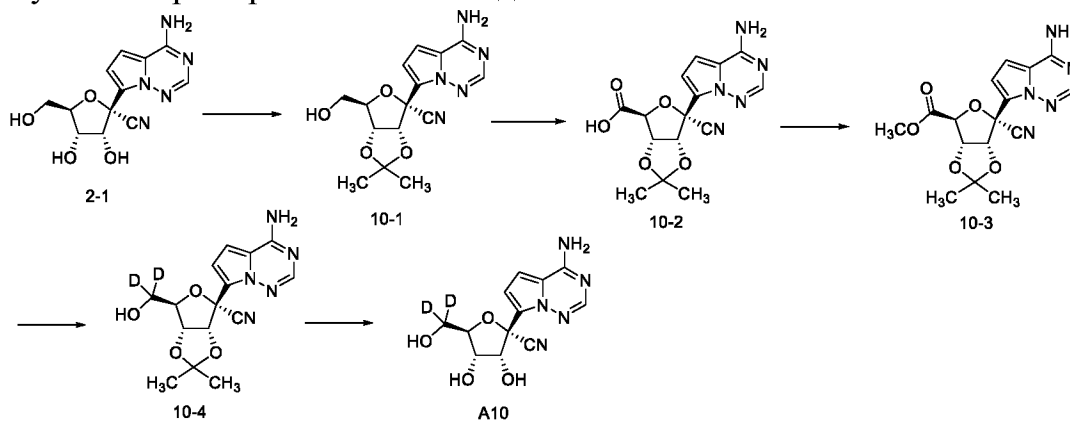
Получение Примера 6: Синтез соединения А9



Соединение 9-1 (69 мг, 0,1 ммоль) добавляли к смешанному раствору сухого тетрагидрофурана (5 мл) и дейтероксида (1 мл). После концентрирования раствора досуха снова добавляли сухой тетрагидрофуран (5 мл) и дейтероксид (1 мл) с последующим добавлением комплекса дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (8 мг, 0,01 ммоль) и тетраметилэтилендиамина (3 мг, 0,02 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 10 минут и порциями добавляли бородейтерид натрия (21 мг, 0,5 ммоль). Спустя 2 часа ТСХ показала, что сырье полностью вступило в реакцию. Реакционный раствор добавляли в воду и экстрагировали этилацетатом. Отделяли органическую фазу. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 9-2 в виде белого твердого вещества (30 мг, 53% выход) с показателем дейтерирования не менее 97%.

В соответствии со способом синтеза примера 5 с соединения 9-2 (90 мг, 0,16 ммоль) снимали защиту с получением соединения A9 в виде грязно-белого твердого вещества (15 мг, 50% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,01 – 7,79 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,91 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,65 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 1H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 156,08, 148,32, 124,35, 117,82, 116,94, 111,16, 85,92, 79,04, 74,72, 70,56, 61,43. Показатель дейтерирования составил не менее 97%, МС $m/z = 293,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 7: Синтез соединения A10



Соединение 2-1 (0,5 г, 1,72 ммоль) добавляли к ацетону (10 мл) с последующим последовательным добавлением 2,2-диметоксипропана (0,89 г, 8,6 ммоль, 5 экв.) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,59 г, 3,1 ммоль, 1,8 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при 45°С в течение 2 часов, и ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали и выпаривали с получением соединения 10-1 в виде белого твердого вещества (0,33 г, 58% выход).

Соединение 10-1 (0,25 г, 0,75 ммоль) добавляли к ацетонитрилу/воде (об./об. = 1/1, 15 мл) с последующим последовательным добавлением ТЕМРО (0,047 г, 0,3 ммоль, 0,4 экв.), диацетата йодбензола (1,06 г, 3,3 ммоль, 4,4 экв.) и бикарбоната натрия (0,25 г, 3 ммоль, 4,0 экв.). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 5 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в 0,5 М раствор гидроксида натрия (20 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органическую фазу отбрасывали, и pH водного слоя доводили до 4-5 с помощью разбавленной соляной кислоты (2 М). Раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 10-2 в виде белого твердого вещества (0,23 г, 89% выход).

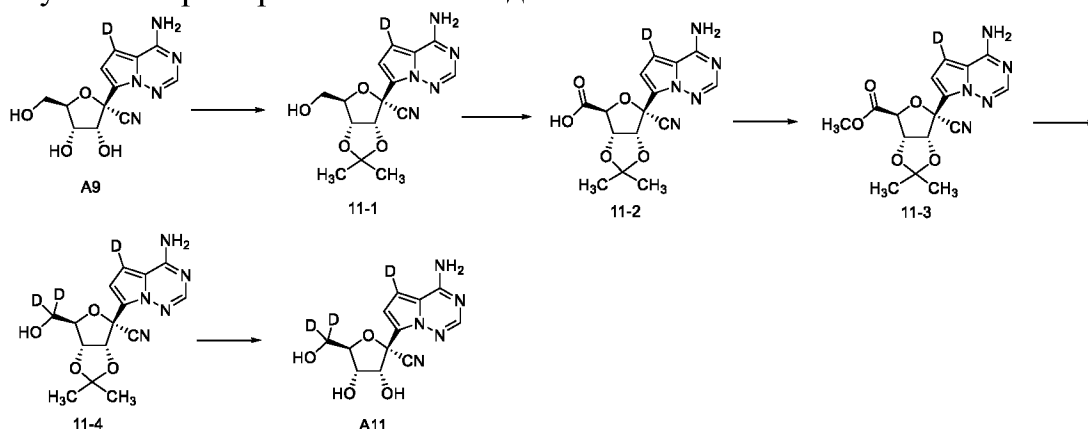
Продукт 10-2 (0,18 г, 0,52 ммоль), полученный на предыдущей стадии, добавляли к тетрагидрофурану и метанолу (8 мл, 1:1) и по каплям добавляли 2 М триметилсилилдиазометан в н-гексане (1,2 мл, 2,4 ммоль, 4,5 экв.) при комнатной температуре. После добавления реакцию проводили при комнатной температуре, и через 1 час реакция была завершена. К реакционному раствору по каплям добавляли уксусную кислоту до прекращения образования пузырей. Растворитель удаляли путем выпаривания, а остаток отделяли на пластинках для препаративной ТСХ с получением соединения 10-3 в виде белого твердого вещества (0,11 г, 59% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,06 – 7,88 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,37 (dd, *J* = 6,1, 2,2 Гц, 1H), 4,92 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Соединение 10-3 (0,10 г, 0,28 ммоль) добавляли к безводному тетрагидрофурану (4 мл) и дейтерированному метанолу (1 мл). Затем добавляли бордейтерид натрия (0,047 г, 1,12 ммоль, 4 экв.) на ледяной бане. После

добавления реакцию проводили при комнатной температуре, и через 1 час ТСХ показала, что реакция была завершена. Разбавленную соляную кислоту добавляли к реакционному раствору по каплям до прекращения образования пузырей. Реакционный раствор концентрировали и разделяли на пластинах для препаративной ТСХ с получением соединения 10-4 в виде белого твердого вещества (0,06 г, 64% выход).

Продукт 10-4, полученный на предыдущей стадии (60 мг, 0,18 ммоль), добавляли к тетрагидрофурану (2 мл), затем по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту (0,4 мл), и реакцию проводили при 40°C до завершения реакции. К реакционному раствору добавляли раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока pH не становился нейтральным. Затем смесь экстрагировали тетрагидрофураном. Отделяли органическую фазу, высушивали и выпаривали досуха с получением грязно-белого твердого вещества. Полученное твердое вещество добавляли к этилацетату, перемешивали в течение 0,5 часа, фильтровали и высушивали с получением соединения A10 в виде белого твердого вещества (34 мг, 64% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 – 7,82 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,66 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 156,10, 148,35, 124,35, 117,81, 117,01, 111,26, 101,27, 85,80, 79,04, 74,70, 70,54. Показатель дейтерирования составил 99%, МС $m/z = 294,0$ [$M + 1$] $^+$.

Получение Примера 8: Синтез соединения A11



Соединение A9 (1,17 г, 4,0 ммоль, с показателем дейтерирования не менее 97%) добавляли к ацетону (20 мл) с последующим последовательным добавлением 2,2-диметоксипропана (2,08 г, 20,0 ммоль, 5 экв.) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1,37 г, 7,2 ммоль, 1,8 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов. Появилось

много осадков, и ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали и растворитель удаляли путем выпаривания с получением соединения 11-1 в виде

5 белого твердого вещества (0,86 г, 65% выход).

Соединение 11-1 (0,225 г, 0,68 ммоль) добавляли к ацетонитрилу/воде (об./об. =1/1, 10 мл) с последующим последовательным добавлением ТЕМРО (0,02 г, 0,14 ммоль, 0,2 экв.), диацетата йодбензола (0,66 г, 2,04 ммоль, 3,0 экв.) и бикарбоната натрия (0,17 г, 2,04 ммоль, 3,0 экв.). После добавления смесь

10 перемешивали при комнатной температуре в течение 4-5 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в водный раствор КОН (0,5 М, 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Водный слой отделяли, затем доводили рН до 4-5 с помощью разбавленной соляной кислоты (2 М) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические слои

15 объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного соединения 11-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Неочищенное соединение 11-2 (0,68 ммоль, на основе 100% выхода) добавляли к тетрагидрофурану/метанолу (об./об. =1/1, 8 мл), и триметилсилилдиазометан в н-гексане (2 М, 1,36 мл, 4,0 экв.) добавляли по

20 каплям при комнатной температуре. После добавления реакцию проводили при комнатной температуре, и через 30 минут реакция была завершена. К реакционному раствору по каплям добавляли уксусную кислоту до прекращения образования пузырей. Реакционный раствор выпаривали досуха и добавляли этилацетат (20 мл). После промывания насыщенным бикарбонатом

25 натрия (10 мл × 2), органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 11-3 в виде белого твердого вещества (0,06 г, 24% выход для двух стадий).

Соединение 11-3 (0,06 г, 0,17 ммоль) добавляли к дейтерированному

30 метанолу/тетрагидрофурану (об./об.=1/5, 6 мл), и NaBD₄ (0,028 г, 0,68 ммоль, 4 экв.) добавляли на ледяной бане. После добавления смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре, и через 1-2 часа реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли к смешанной жидкости этилацетат/вода (20 мл/20 мл). Органический слой отделяли, и водный слой

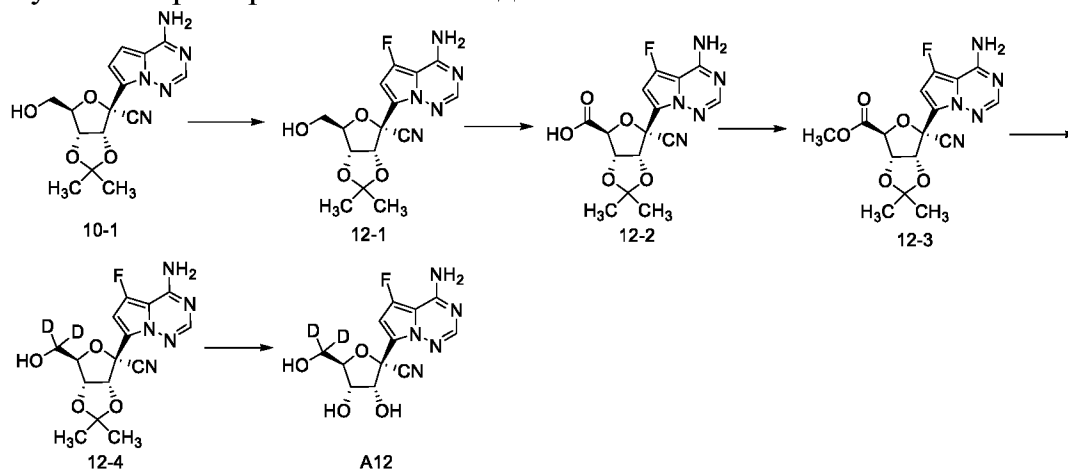
35 снова экстрагировали один раз этилацетатом (20 мл). Этилацетатные слои объединяли и выпаривали досуха. Полученный продукт добавляли к метанолу

(10 мл) и по каплям добавляли разбавленную соляную кислоту (1 М) для доведения рН раствора до 2-3. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов, и рН доводили до нейтрального с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия.

- 5 Добавляли смешанный раствор этилацетата/воды (20 мл/20 мл). Отделяли органическую фазу. Водный слой снова подвергали однократной экстракции этилацетатом (20 мл). Органические слои объединяли, высушивали, концентрировали и отделяли на пластинах для препаративной ТСХ с силикагелем с получением соединения 11-4 в виде белого твердого вещества
- 10 (0,05 г, 89% выход).

- 11-4 (0,05 г, 0,15 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (1,5 мл), а затем на ледяной бане по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту (0,3 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. рН
- 15 реакционного раствора доводили до нейтрального 1 М водным раствором NaOH на ледяной бане. Тетрагидрофуран удаляли путем выпаривания, и смесь фильтровали. Остаток на фильтре последовательно суспендировали с дистиллированной водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл), затем фильтровали и высушивали с получением соединения A11 в виде белого твердого вещества
- 20 (0,03 г, 68% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 – 7,76 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,18 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,67 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), $m/z = 295,0$ $[\text{M} + 1]^+$. Показатели дейтерирования для этих двух положений составляли не менее 97 процентов, соответственно.

- 25 Получение Примера 9: Синтез соединения A12



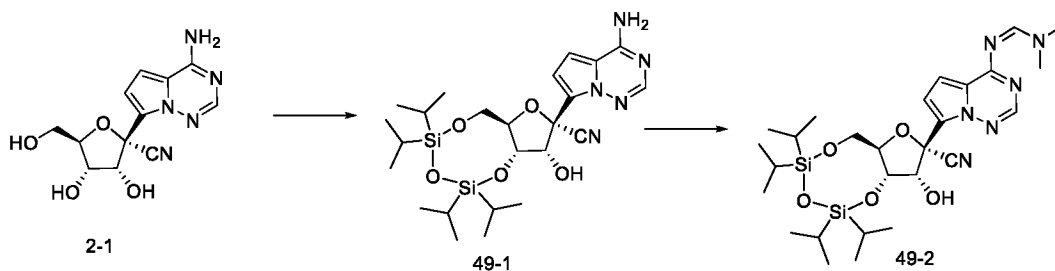
Соединение 10-1 (662 мг, 2,0 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (15 мл) с последующим добавлением бикарбоната натрия (336 мг, 4 ммоль, 2 экв.) и бис

(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (850 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, и ТСХ показала, что некоторое количество исходного материала оставалось. К реакционному раствору добавляли этилацетат (50 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 12-1 в виде грязно-белого твердого вещества (140 мг, 20% выход).

Соединение 12-1 (140 мг, 0,4 ммоль) добавляли к смешанному раствору ацетонитрила и воды (6 мл, 1:1) с последующим последовательным добавлением диацетата йодбензола (515 мг, 1,6 ммоль, 4 экв.), бикарбоната натрия (135 мг, 1,6 ммоль, 4 экв.) и ТЕМРО (25 мг, 0,16 ммоль, 0,4 экв.) при комнатной температуре. Реакция была завершена примерно через 3 часа. К реакционному раствору добавляли водный раствор гидроксида натрия (10 мл, 224 мг, 10 экв.). Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу отбрасывали. 2 М разбавленную соляную кислоту добавляли в водную фазу, доводили pH до 4-5, и подвергали трехкратной экстракции этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали и выпаривали с получением соединения 12-2 в виде грязно-белого твердого вещества (116 мг, 80% выход).

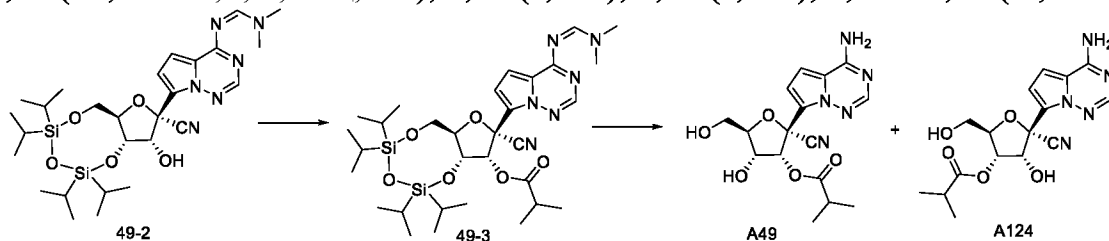
Соединение 12-2 (116 мг, 0,32 ммоль) добавляли к смешанному раствору тетрагидрофурана и метанола (4 мл, 1:1) с последующим медленным добавлением 2 М триметилсилилдиазометана в н-гексане (0,48 мл, 0,96 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ, и если сырье оставалось, можно было добавить соответствующее количество триметилсилилдиазометана до завершения реакции. К реакционному раствору по каплям добавляли уксусную кислоту до прекращения образования пузырей. Растворитель удаляли путем выпаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 12-3 в виде белого твердого вещества (105 мг, 87% выход).

Продукт 12-3 (105 мг, 0,28 ммоль), полученный на предыдущей стадии, добавляли к безводному тетрагидрофурану (2 мл) с последующим добавлением дейтерированного метанола (0,5 мл) и бородейтерид натрия (35 мг, 0,84 ммоль, 3 экв.) добавляли порциями в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь продолжали перемешивать в течение 5 часов, и ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному раствору добавляли этилацетат (0,5 мл). Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения 12-4 в виде белого



Соединение 2-1 (2,2 г, 7,6 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (20 мл) с последующим добавлением имидазола (3,1 г, 45,6 ммоль, 6 экв.) и по каплям добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (2,9 г, 9,5 ммоль, 1,2 экв.) на ледяной бане. После добавления реакцию проводили при комнатной температуре, и через 4 часа реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в воду (120 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 49-1 в виде белого твердого вещества (3,2 г, 80% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,99 – 7,82 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,56 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,22 – 4,09 (m, 3H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 1,09 – 0,76 (m, 28H).

Соединение 49-1 (1,2 г, 2,2 ммоль) добавляли к толуолу (20 мл) с последующим добавлением диметилацеталя N,N-диметилформамида (0,52 г, 4,4 ммоль, 2 экв.), и реакцию проводили при 50°C. Реакция была завершена примерно через 3 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл) и воду (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным рассолом, высушивали и выпаривали с получением соединения 49-2 в виде белого твердого вещества (1,2 г, 92% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,59 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,93 (dd, $J = 13,3, 2,4$ Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,09 – 0,87 (m, 28H).

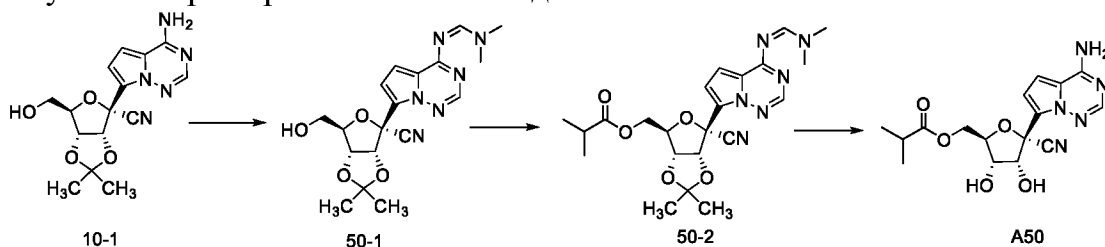


Соединение 49-2 (294 мг, 0,5 ммоль) добавляли к дихлорметану (6 мл) с последующим последовательным добавлением триэтиламина (101 мг, 1 ммоль, 2 экв.), DMAP (12 мг, 0,1 ммоль, 0,2 экв.) и изобутирилхлорида (85 мг, 0,8 ммоль, 1,6 экв.) при комнатной температуре. Реакцию проводили в течение

ночи, и ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дихлорметан. Органический слой отделяли, затем высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 49-3 в виде белого пенообразного твердого вещества (240 мг, 72% выход).

Продукт 49-3 (240 мг, 0,36 ммоль), полученный на предыдущей стадии, добавляли к тетрагидрофурану (5 мл) с последующим добавлением 1 М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,72 мл, 0,72 ммоль). Через 1 час реакция была завершена. К реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Отделяли органический слой. Органическую фазу высушивали и выпаривали досуха с получением масла. Масло добавляли к тетрагидрофурану (6 мл) с последующим добавлением воды (0,5 мл) и трифторуксусной кислоты (205 мг, 1,8 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединений A49 и A124. Доля A124 составляла более 95%, и в результате перекристаллизации в изопропилацетате получали A124 в виде белого твердого вещества (80 мг, 61% выход для двух стадий). Для полученного соединения A124: ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 – 7,84 (m, 3H), 6,94 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 5,07 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,01 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Гц, 3H). МС m/z = 362,0 $[M + 1]^+$.

Получение Примера 12: Синтез соединения A50



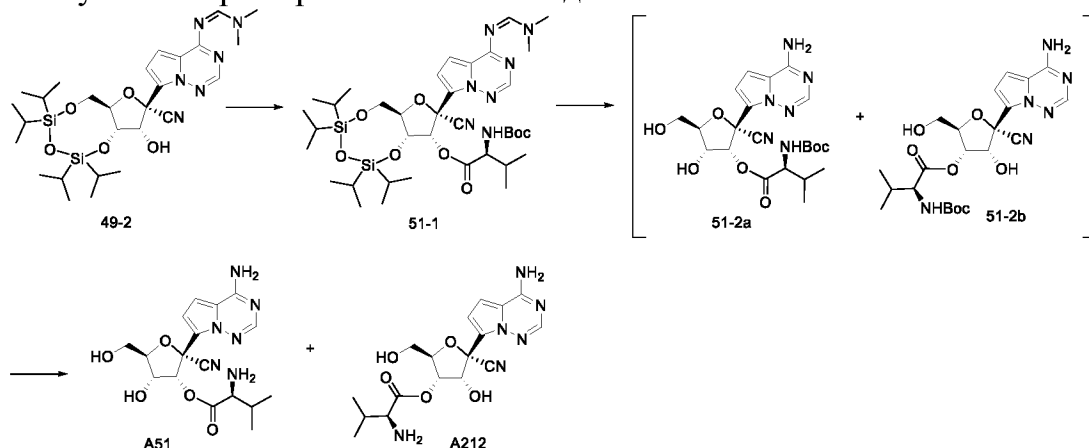
Соединение 10-1 (0,664 г, 2,0 ммоль) добавляли к толуолу (10 мл) с последующим добавлением диметилацетата N,N-диметилформамида (0,47 г, 4,0 ммоль, 2,0 экв.). После добавления реакцию проводили при 60°C в течение 2-3 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. Растворитель удаляли путем выпаривания с получением соединения 50-1 в виде желтого твердого

вещества (0,65 г, 84% выход).

Продукт 50-1 (0,2 г, 0,52 ммоль), полученный на предыдущей стадии, добавляли к дихлорметану (10 мл) с последующим последовательным добавлением триэтиламина (0,1 г, 1,0 ммоль, 2 экв.), DMAP (0,012 г, 0,10 ммоль, 0,2 экв.) и изобутирилхлорида (0,083 г, 0,78 ммоль, 1,5 экв.). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в 1 М разбавленную соляную кислоту (10 мл). Затем смесь экстрагировали дихлорметаном и отделяли органическую фазу. Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл), высушивали и концентрировали с получением соединения 50-2 в виде грязно-белого твердого вещества (0,2 г, 84% выход).

Соединение 50-2 (0,1 г, 0,22 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл) с последующим добавлением по каплям концентрированной соляной кислоты (0,6 мл) на ледяной бане. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что небольшое количество сырья осталось. Реакционный раствор добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Отделяли органическую фазу. Органическую фазу высушивали, концентрировали и разделяли на пластинах для препаративной ТСХ с получением соединения A50 в виде белого твердого вещества (13 мг, 16% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,00 – 7,80 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,39 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,70 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,32 (dd, $J = 12,0, 2,9$ Гц, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,18 (dd, $J = 12,0, 5,3$ Гц, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H). МС $m/z = 362,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

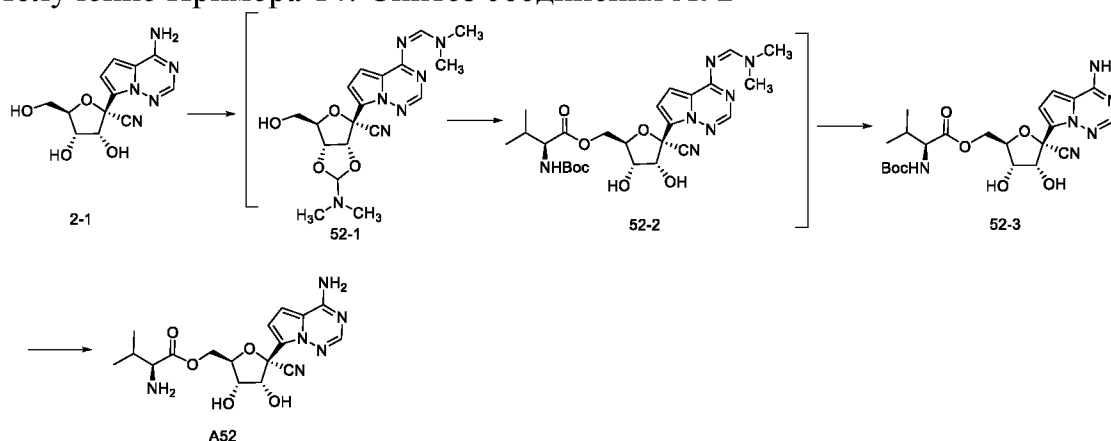
Получение Примера 13: Синтез соединения A51 и A212



- Соединение 49-2 (260 мг, 0,44 ммоль) и **Вос-L-валин** (115 мг, 0,53 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к дихлорметану (10 мл) с последующим последовательным добавлением **НОВТ** (89 мг, 0,66 ммоль, 1,5 экв.), **EDCI** (169 мг, 0,88 ммоль, 2 экв.) и **DMAP** (214 мг, 1,76 ммоль, 4 экв.), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). После перемешивания в течение 5 минут органическую фазу отделяли, промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 51-1 в виде белого твердого вещества (260 мг, 75% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,57 (dd, $J = 9,2, 4,9$ Гц, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 3H), 3,95 (dd, $J = 13,8, 2,8$ Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 9H), 1,10 – 0,86 (m, 34H).
- Соединение 51-1 (180 мг, 0,23 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (4 мл) с последующим добавлением 1 М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,46 мл, 0,46 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час реакция была завершена. К реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали и выпаривали досуха с получением масла. Масло растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) с последующим добавлением воды (0,5 мл) и трифторуксусной кислоты (131 мг, 1,15 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединений 51-2a и 51-2b. Доля 51-2b составила более 90%, и в результате дальнейшей перекристаллизации получали чистый 51-2b в виде белого твердого вещества (70 мг, 62% выход для двух стадий). Для полученного соединения 51-2b: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,08 – 7,87 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,19 – 5,14 (m, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 5,03 – 4,98 (m, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Гц, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 9H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
- Соединение 51-2b (42 мг, 0,086 ммоль) добавляли к насыщенному раствору хлористого водорода-метанола (4 мл). После перемешивания при 35°C

в течение 2 часов ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали и добавляли метил-трет-бутиловый эфир. Смесь перемешивали и фильтровали с получением соединения A212 в виде дигидрохлоридной соли, белого твердого вещества (45 мг, 81% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,50 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,52 (dd, J = 5,8, 3,2 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,83 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 1,18 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 1,17 (d, J = 4,2 Гц, 3H). МС m/z = 391,1 $[\text{M} + 1]^+$. Если со смеси 51-2a и 51-2b (доля 51-2a составляла 5-10%), полученной на предыдущей стадии, непосредственно снимали защиту, могла быть получена смесь A51 и A212, и содержание A51 составляло примерно 10%.

Получение Примера 14: Синтез соединения A52



Соединение 2-1 (291 мг, 1,0 ммоль) добавляли к пиридину (8 мл), и пиридин удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Процесс повторяли один раз. Затем снова добавляли пиридин (8 мл) и диметилацеталь N,N-диметилформамида (477 мг, 4,0 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакцию проводили в защитной атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали с получением соединения 52-1 в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

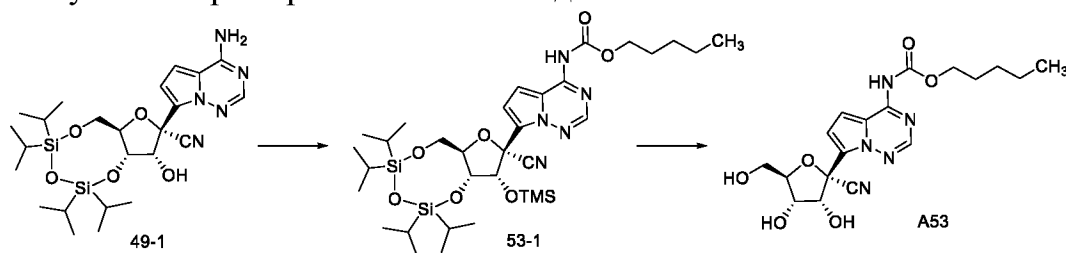
Вос-L-валин (304 мг, 1,4 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (203 мг, 1,5 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (422 мг, 2,2 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли 52-1 в дихлорметане (1 мл), полученный на предыдущей стадии, и 4-диметиламинопиридин (684 мг, 5,4 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали; добавляли метанол и снова

концентрировали с получением масла. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 52-2 в виде масла, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Соединение 52-2 растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли 85% гидрат гидразина (236 мг, 4,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционный раствор добавляли в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 52-3 в виде белого твердого вещества (104 мг, 21% выход для трех стадий). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,98 – 7,83 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 2H), 3,94 – 3,90 (m, 1H), 3,89 – 3,85 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,82 (t, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Соединение 52-3 (104 мг, 0,21 ммоль) добавляли к насыщенному раствору хлористого водорода-метанола (5 мл). Смесь перемешивали при 36°C. Реакция была завершена через 1 час. Реакционный раствор концентрировали, а затем добавляли изопропиловый эфир. Твердое вещество осаждали и фильтровали с получением соединения A52 в виде дигидрохлоридной соли, белого твердого вещества (80 мг, 82% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J = 12,1, 7,4$ Гц, 1H), 4,54 (dd, $J = 12,1, 2,8$ Гц, 1H), 4,45 (td, $J = 7,5, 2,7$ Гц, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 1,08 (d, $J = 1,9$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J = 1,8$ Гц, 3H). MS $m/z = 391,1$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 15: Синтез соединения A53



Соединение 49-1 (150 мг, 0,28 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) с последующим добавлением пиридина (265 мг, 3,35 ммоль, 12 экв.) и затем добавляли триметилхлорсилан (93 мг, 0,86 ммоль) на ледяной бане. Смесь

перемешивали в течение 30 минут, и ТСХ показала, что сырье было полностью израсходовано. К реакционному раствору добавляли н-пентилхлорформиат (120 мг, 0,8 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов на ледяной бане. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному

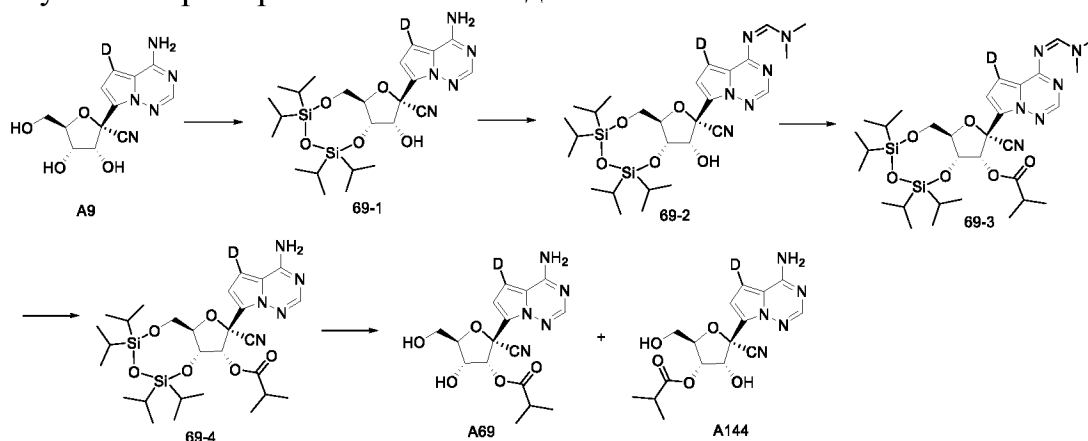
5 раствору добавляли дихлорметан и воду. Органический слой отделяли, последовательно промывали разбавленной соляной кислотой и рассолом, высушивали и концентрировали с получением 200 мг неочищенного 53-1 в виде бесцветного масла. Масло добавляли к тетрагидрофурану (2 мл) с последующим добавлением по каплям 1 М фторида тетрабутиламмония в

10 тетрагидрофуране (0,2 мл, 0,2 ммоль) при комнатной температуре. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут, и ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A53 в виде белого твердого вещества (55

15 мг, 48% выход для двух стадий). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,23 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,90 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,61 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,18 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,10 – 4,04 (m, 1H), 3,95 (q, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,47 (m, 1H), 1,71 – 1,61 (p, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 4H), 0,89

20 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). МС $m/z = 406,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 16: Синтез соединения A69 и A144



Соединение A9 (879 мг, 3,01 ммоль, с показателем дейтерирования не менее 97%) добавляли к N,N-диметилформамиду (15 мл) с последующим

25 добавлением имидазола (819 мг, 12,03 ммоль, 4 экв.), а затем по каплям добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (1,32 г, 4,21 ммоль, 1,4 экв.) на ледяной бане. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре, и через 1 час реакция была завершена. Реакционный

раствор выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и суспендировали в петролейном эфире с получением соединения 69-1 в виде белого твердого вещества (1,29 г, 80% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,04 – 7,78 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,56 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 3H), 3,91 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,08 – 0,86 (m, 28H).

Соединение 69-1 (1,10 г, 2,07 ммоль) добавляли к толуолу (20 мл) с последующим добавлением диметилацетата N,N -диметилформамида (370 мг, 3,11 ммоль, 1,5 экв.) и проводили реакцию при 45°C. Реакция завершалась примерно через 30 минут. Растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл) и воду (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали и выпаривали с получением соединения 69-2 в виде белого твердого вещества (1,12 г, 92% выход).

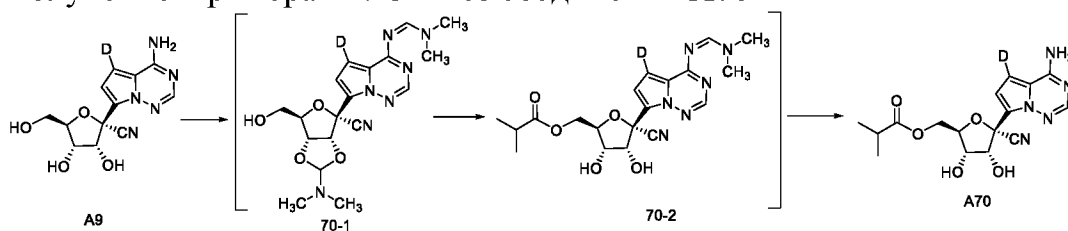
Соединение 69-2 (614 мг, 1,04 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл) с последующим последовательным добавлением триэтиламина (210 мг, 2,08 ммоль, 2 экв.), изобутирилхлорида (166 мг, 1,56 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (127 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре. Реакция завершалась примерно через 1 час. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дихлорметан. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 69-3 в виде белого пенообразного твердого вещества (494 мг, 72% выход).

Соединение 69-3 (350 мг, 0,53 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (8 мл) с последующим добавлением 85% гидрата гидразина (125 мг, 2,12 ммоль, 4 экв.) и затем перемешивали при комнатной температуре. Реакция была завершена примерно через 30 минут. Реакционный раствор добавляли в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия, соответственно, высушивали и выпаривали с получением соединения 69-4 в виде белого твердого вещества (289 мг, 90% выход).

Соединение 69-4 (289 мг, 0,48 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (10 мл) с последующим добавлением 1 М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,48 мл, 0,48 ммоль, 1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре. Реакция была завершена примерно через 30 минут. Реакционный

раствор добавляли в воду и экстрагировали изопропилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия, соответственно, высушивали и выпаривали с получением соединений A69 и A144. Доля A144 в продукте составляла более 95%. Продукт суспендировали в смеси н-гептан/изопропанол (1:1), затем фильтровали и высушивали с получением чистого соединения A144 в виде белого твердого вещества (121 мг, 70% выход). Для полученного соединения A144: ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,06 – 7,85 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 5,21 (dd, $J = 5,7, 3,3$ Гц, 1H), 5,08 – 5,04 (m, 1H), 4,99 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,26 (q, $J = 3,7$ Гц, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175,92, 156,13, 148,45, 123,24, 117,50, 117,27, 111,60, 84,59, 78,30, 73,14, 72,69, 61,25, 33,81, 19,18, 19,08. MS $m/z = 363,0 [\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 17: Синтез соединения A70



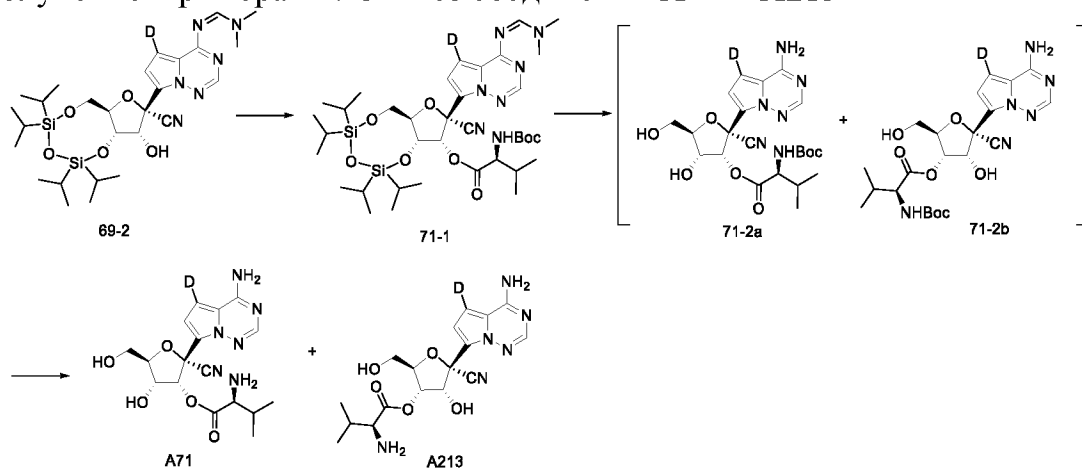
Соединение A9 (145 мг, 0,5 ммоль, с показателем дейтерирования не менее 97%) добавляли к пиридину (5 мл), и пиридин удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Процесс повторяли один раз. Затем снова добавляли пиридин (5 мл) и добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (240 мг, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию проводили в защитной атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали с получением промежуточного соединения 70-1 в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 70-1, полученное на предыдущей стадии, растворяли в пиридине (5 мл) с последующим последовательным добавлением 4-диметиламинопиридина (6 мг, 0,05 ммоль) и изобутирилхлорида (80 мг, 0,75 ммоль). Через 3 часа добавляли метанол. Растворитель удаляли путем выпаривания с получением промежуточного соединения 70-2 в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 70-2, полученное на предыдущей стадии, добавляли к ацетонитрилу (5 мл) с последующим добавлением гидрата

гидразина (176 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А70 в виде белого твердого вещества (80 мг, 44% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,01 – 7,79 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,32 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,30 (dd, $J = 12,1, 2,9$ Гц, 1H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 4,17 (dd, $J = 12,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,95 (q, $J = 5,9$ Гц, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 2,9$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J = 2,9$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176,36, 156,06, 148,40, 123,99, 117,40, 117,00, 110,61, 81,78, 79,50, 74,49, 70,65, 63,40, 33,63, 19,19, 19,11. МС $m/z = 363,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 18: Синтез соединения А71 и А213



Соединение 69-2 (160 мг, 0,27 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) с последующим последовательным добавлением **Boc-L-Val** (82 мг, 0,38 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (55 мг, 0,41 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (113 мг, 0,59 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (132 мг, 1,08 ммоль) на ледяной бане. После добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали; добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 71-1 в виде белого твердого вещества (158 мг, 74% выход).

Соединение 71-1 (158 мг, 0,20 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) с

последующим добавлением 85% гидрата гидразина (71 мг, 1,20 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа к реакционному раствору добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества.

5 Полученное белое твердое вещество добавляли к тетрагидрофурану (8 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (14 мг, 0,24 ммоль) и 1 М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,24 мл, 0,24 ммоль) на ледяной бане.

10 После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали, добавляли воду и экстрагировали изопропилацетатом. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным рассолом, высушивали

15 над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный продукт суспендировали в петролейном эфире, фильтровали и высушивали с получением соединений 71-2a и 71-2b. Доля 71-2b составляла более 90%, и в результате дальнейшей перекристаллизации получали чистый 71-2b в виде белого твердого вещества (60 мг, 61% выход для двух стадий). Для полученного

20 соединения 71-2b: ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,07 – 7,86 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,50 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,17 (dd, J = 5,8, 3,6 Гц, 1H), 5,07 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,01 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 1,45 – 1,36 (m, 9H), 0,93 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,90 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

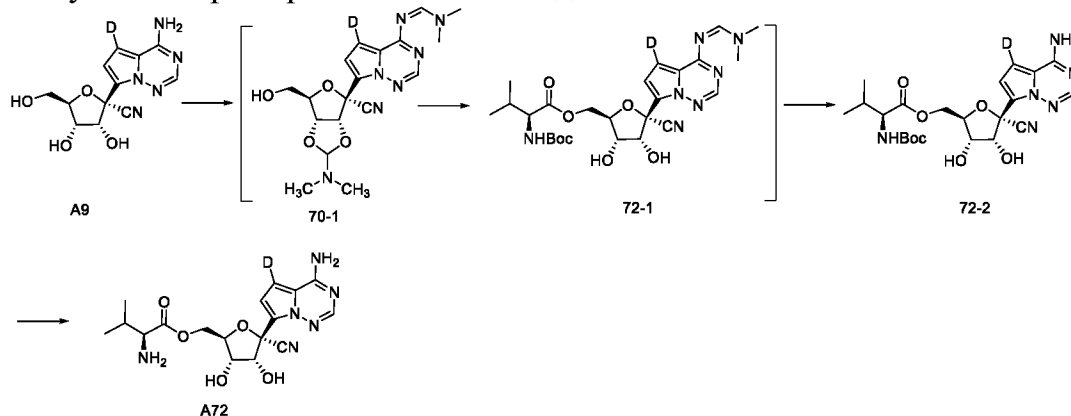
25 Соединение 71-2b (60 мг, 0,12 ммоль) добавляли к насыщенному раствору хлористого водорода-метанола (5 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов, и ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали и остаток суспендировали в метил-трет-бутиловом эфире с

30 получением соединения A213 в виде дигидрохлорида, белого твердого вещества (45 мг, 81% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 1,18 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 1,17 (d, J = 4,3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, метанол- d_4) δ 167,48, 148,78, 135,20, 128,58, 115,31, 113,58, 113,19, 84,12, 77,64, 74,29, 73,56, 60,15, 57,64,

35 28,91, 16,63, 16,32. MS m/z = 392,1 $[\text{M} + 1]^+$. Если со смеси 71-2a и 71-2b, полученной на предыдущей стадии, непосредственно снимали защиту, могла

быть получена смесь A71 и A213, и содержание A71 составляло примерно 10%.

Получение Примера 19: Синтез соединения A72



Соединение A9 (350 мг, 1,2 ммоль) добавляли к пиридину (10 мл), и пиридин удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Процесс повторяли один раз. Затем снова добавляли пиридин (10 мл) и добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (596 мг, 5,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию проводили в защитной атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали с получением промежуточного соединения 70-1 в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

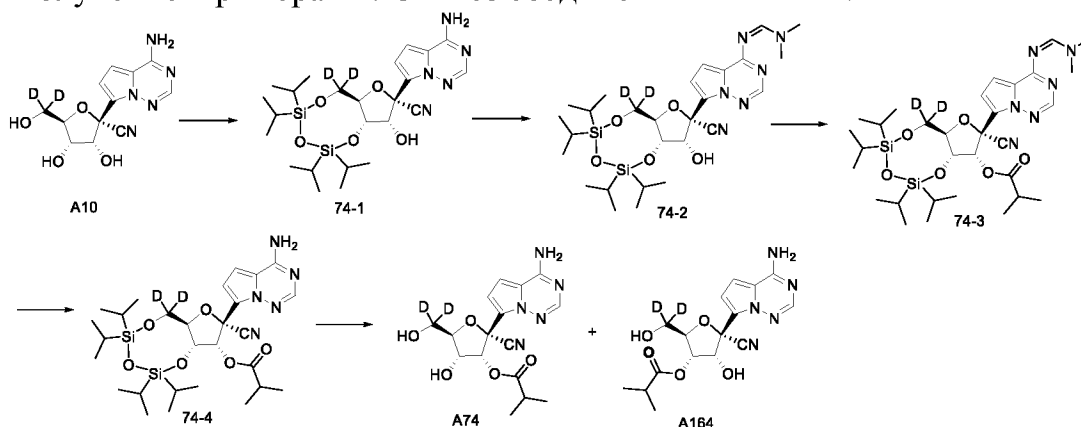
Вос-L-валин (369 мг, 1,7 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (243 мг, 1,8 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (498 мг, 2,6 ммоль) добавляли к дихлорметану (15 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли промежуточное соединение 70-1 в дихлорметане (2 мл), полученное на предыдущей стадии, и 4-диметиламинопирдин (733 мг, 6,0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали; добавляли метанол и снова концентрировали с получением масла. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения 72-1 в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 72-1 растворяли в ацетонитриле (10 мл) с последующим добавлением 85% гидрата гидразина (283 мг, 4,8 ммоль). После проведения реакции при комнатной температуре в течение 3 часов реакционный раствор добавляли в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным рассолом, высушивали

над безводным сульфатом натрия, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 72-2 в виде белого твердого вещества (195 мг, 33% выход для трех стадий). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,01 – 7,80 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,69 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,21 (m, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,89 – 3,85 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 9H), 0,81 (t, J = 7,1 Гц, 6H).

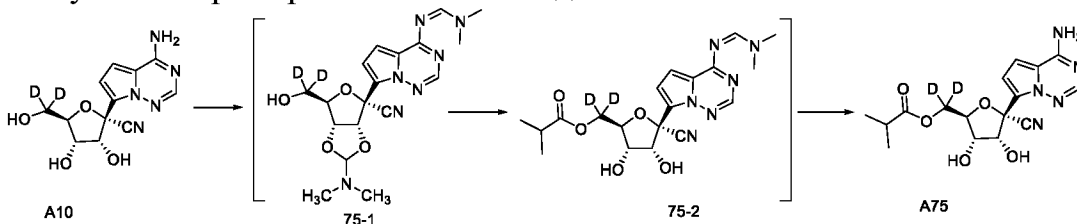
Соединение 72-2 (100 мг, 0,2 ммоль) добавляли к насыщенному раствору хлористого водорода-метанола (5 мл). Смесь перемешивали при 36°C в течение 1 часа, и реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали и добавляли изопропиловый эфир. Твердое вещество осаждали и фильтровали с получением соединения А72 в виде гидрохлорида, белого твердого вещества (74 мг, 80% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,75 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,62 (dd, J = 12,1, 7,4 Гц, 1H), 4,54 (dd, J = 12,1, 2,8 Гц, 1H), 4,45 (td, J = 7,5, 2,8 Гц, 1H), 4,05 – 4,01 (m, 2H), 2,34 – 2,28 (m, 1H), 1,08 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 2,3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, метанол- d_4) δ 168,15, 148,61, 135,04, 129,77, 114,70, 113,28, 112,57, 80,77, 79,53, 74,42, 70,17, 64,81, 57,56, 29,19, 16,48, 16,32. МС m/z = 392,0 $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 20: Синтез соединения А74 и А164



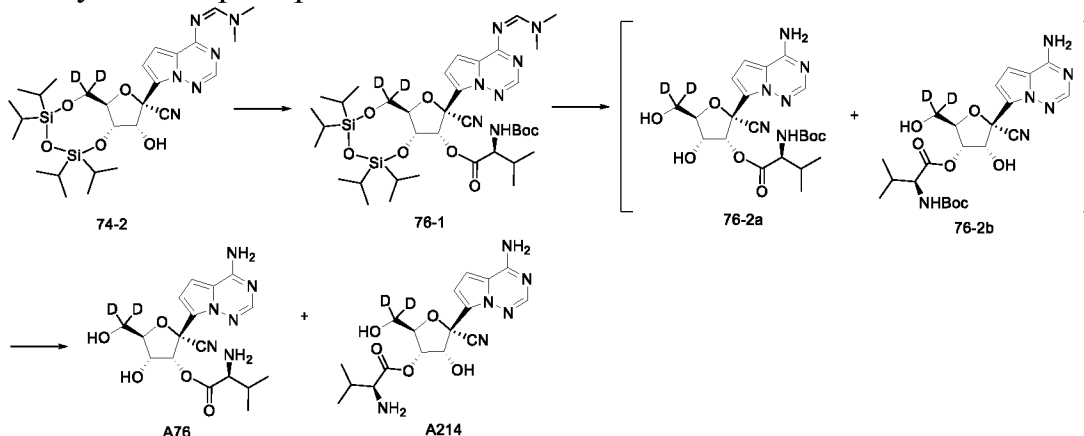
В соответствии со способом синтеза для соединения А144, с А10 (176 мг, 0,6 ммоль, с показателем дейтерирования 99%) в качестве исходного вещества, соединение А74 и А164 синтезировали в пять стадий, и в результате дальнейшей перекристаллизации получали чистый А164 в виде белого твердого вещества (139 мг, общий выход 64%). Для соединения А164: ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,07 – 7,83 (m, 3H), 6,92 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,01 – 4,97 (m, 1H), 4,25 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 1,17 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Гц, 3H). МС m/z = 364,0 $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 21: Синтез соединения A75



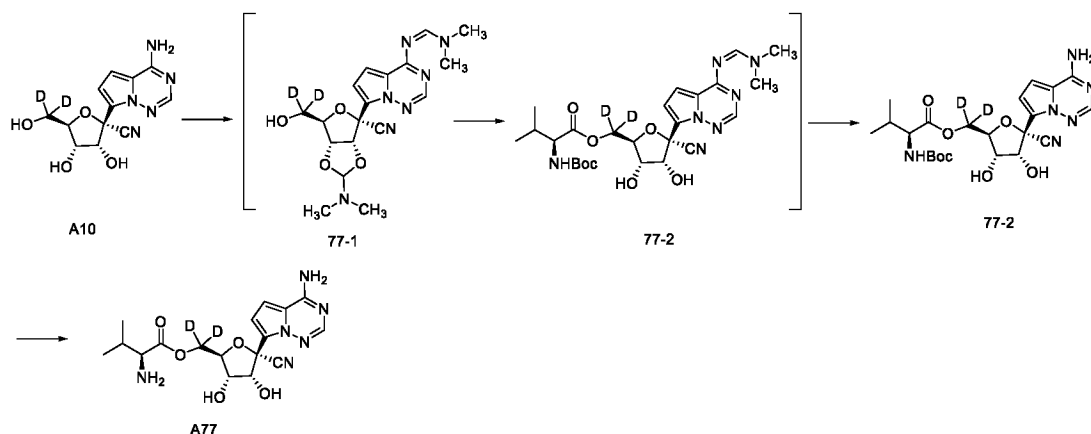
В соответствии со способом синтеза для соединения A70, с A10 (176 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A75 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (109 мг, общий выход 50%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 – 7,82 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,39 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,97 (q, $J = 5,8$ Гц, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 2,5$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 2,5$ Гц, 3H). МС $m/z = 364,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 22: Синтез соединения A76 и A214



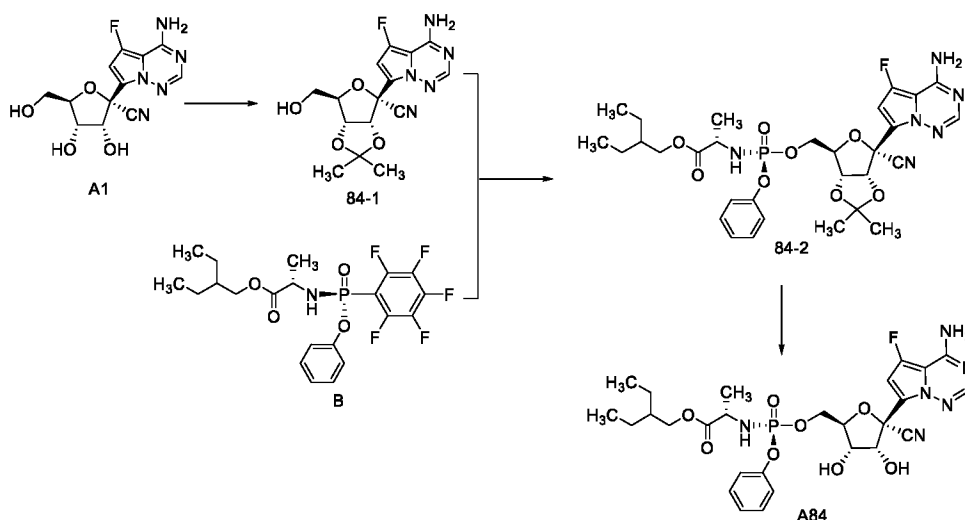
В соответствии со способом синтеза для соединения A213, с 74-2 (295 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A214 получали в три стадии в виде дигидрохлоридной соли, белого твердого вещества (97 мг, общий выход 42%). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5,53 (dd, $J = 5,8, 3,1$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H). МС $m/z = 393,0$ $[\text{M} + 1]^+$. Если со смеси 76-2a и 76-2b, полученной на второй стадии, непосредственно снимали защиту, могла быть получена смесь A76 и A214, и содержание A76 составляло примерно 10%.

Получение Примера 23: Синтез соединения A77



В соответствии со способом синтеза для соединения A72, с A10 (1,0 ммоль, 293 мг) в качестве исходного вещества, соединение A77 получали в четыре стадии в виде дигидрохлоридной соли, белого твердого вещества (107 мг, 5, общий выход 23%). МС $m/z = 393,0 [M + 1]^+$.

Получение Примера 24: Синтез соединения A84



Соединение A1 (49 мг, 0,16 ммоль) добавляли к ацетону (3 мл) с последующим добавлением 2,2-диметоксипропана (83 мг, 0,8 ммоль, 5 экв.) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.). После добавления смесь нагревали до 40°C, перемешивали в течение 2 часов, и ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью препаративной ТСХ с получением соединения 84-1 в виде белого твердого вещества (27 мг, 48% выход).

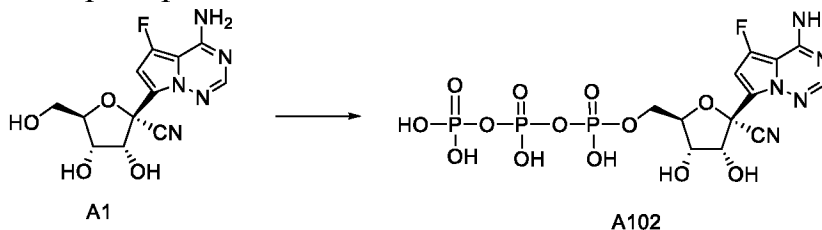
Соединение 84-1 (27 мг, 0,077 ммоль) добавляли к безводному тетрагидрофурану (3 мл) с последующим добавлением по каплям 3 М бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (0,05 мл, 0,15 ммоль, 2 экв.) на

ледяной бане. После добавления смесь перемешивали в течение 5 минут; и соединение В (57 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) добавляли по каплям. После добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов, и ТСХ показала, что реакция была завершена.

- 5 Реакционный раствор добавляли в насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 84-2 в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

- 10 Продукт, полученный на предыдущей стадии, добавляли к тетрагидрофурану (2 мл) с последующим добавлением по каплям концентрированной соляной кислоты (0,4 мл) на ледяной бане. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционный раствор добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом.
- 15 Органическую фазу отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли на пластинках для препаративной ТСХ с получением соединения А84 в виде белого твердого вещества (10 мг, 21% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (brs, 1H), 7,36 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,12 – 6,02 (m, 1H), 5,39 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,56 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 1H), 4,01 – 3,77 (m, 4H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 7H), 0,80 (t, $J = 7,4$ Гц, 6H). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,82 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,06 (dd, $J = 11,0, 5,8$ Гц, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 1,53 – 1,45 (m, 1H), 1,38 – 1,30 (m, 7H), 0,89 (t, $J = 7,5$ Гц, 6H).
- 20
- 25

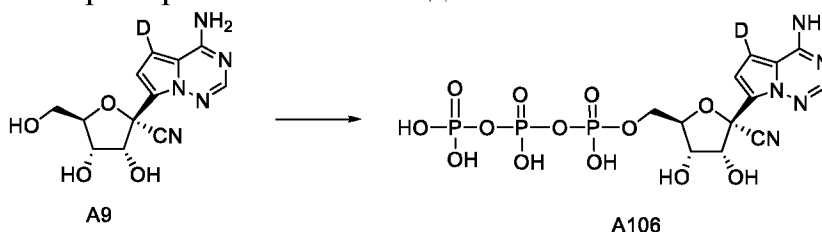
Получение Примера 25: Синтез соединения А102



- 30 Соединение А1 (62 мг, 0,2 ммоль) и 1,8-бис(диметиламино)нафталин (56 мг, 0,26 ммоль, 1,3 экв.) добавляли к триметилфосфату (3 мл) и перемешивали на ледяной бане. Медленно добавляли оксихлорид фосфора (153 мг, 1,0 ммоль, 5 экв.). Примерно через 3 часа ТСХ показала, что сырье было почти полностью израсходовано. К вышеуказанному раствору добавляли раствор пиррофосфата

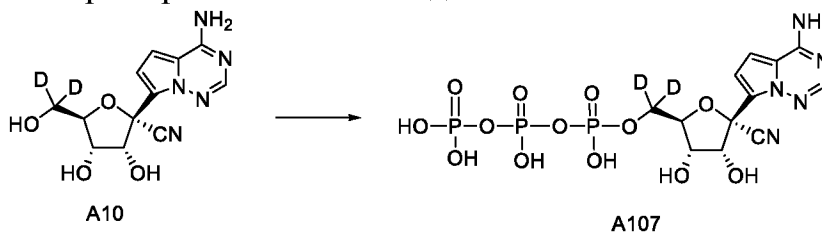
трибутиламмония (549 мг, 1,0 ммоль, 5 экв.) в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением три-н-бутиламина (222 мг, 1,2 ммоль, 6 экв.). После перемешивания на ледяной бане в течение 10 минут реакционный раствор естественным образом нагревали. Реакцию контролировали с помощью ТСХ до тех пор, пока количество продукта больше не увеличивалось. К реакционному раствору добавляли 0,5 М водный раствор бикарбоната триэтиламмония для доведения pH до 7,5, затем добавляли деионизированную воду (5 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана и этилацетата, соответственно. Органическую фазу отбрасывали. Водную фазу отделяли на гелевой колонке с получением неочищенного A102, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением A102 в виде дитриэтиламиновой соли, пенообразного твердого вещества (44 мг, 29% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,88 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,76 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,12 (q, $J = 7,3$ Гц, 12H), 1,19 (t, $J = 7,3$ Гц, 18H). ^{31}P ЯМР (202 МГц, D_2O) δ -10,89 (d), -11,46 (d), -23,19 (t). МС $m/z = 548,0$ [$\text{M} - 1$] $^-$.

Получение Примера 26: Синтез соединения A106



В соответствии со способом синтеза для соединения A102, с A9 (58 мг, 0,2 ммоль, с показателем дейтерирования не менее 97%) в качестве исходного вещества, A106 получали в виде тритриэтиламиновой соли, пенообразного твердого вещества (55 мг, 33% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,92 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,92 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,50 – 4,42 (m, 2H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,11 (q, $J = 7,3$ Гц, 18H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 27H). ^{31}P ЯМР (202 МГц, D_2O) δ -10,90 (d), -11,52 (d), -23,29 (t). МС $m/z = 531,0$ [$\text{M} - 1$] $^-$.

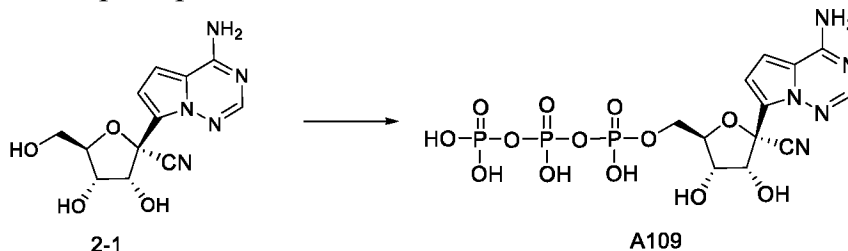
Получение Примера 27: Синтез соединения A107



В соответствии со способом синтеза для соединения A102, с A10 (59 мг, 0,2 ммоль, с показателем дейтерирования 99%) в качестве исходного материала,

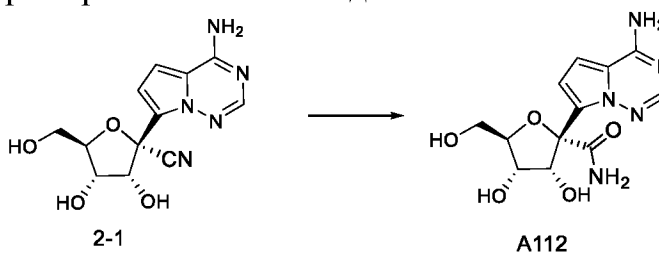
продукт A107 получали в виде тетратриэтиламиновой соли, пенообразного твердого вещества (54 мг, 29% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,97 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 2H), 3,12 (q, $J = 7,3$ Гц, 24H), 1,20 (t, $J = 7,3$ Гц, 36H). ^{31}P ЯМР (202 МГц, D_2O) δ -10,92 (d), -11,45 (d), -23,29 (t). МС $m/z = 532,0 [\text{M} - 1]^-$.

Получение Примера 28: Синтез соединения A109



Соединение 2-1 (145 мг, 0,5 ммоль) добавляли к триметилфосфату (2 мл) с последующим добавлением оксихлорида фосфора (153 мг, 1 ммоль, 2 экв.) на ледяной бане. После перемешивания в течение 3-4 часов ТСХ показала, что большое количество сырья все еще оставалось. Добавляли дополнительный оксихлорид фосфора (80 мг), и смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов на ледяной бане. К реакционному раствору добавляли суспензию пирогосфата трибутиламмония (1,1 г, 2 ммоль, 4 экв.) в ацетонитриле (2 мл) и три-н-бутиламин (741 мг, 4 ммоль, 8 экв.), и смесь продолжали перемешивать в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 1 М водный раствор бикарбоната триэтиламмония (8 мл) с последующим добавлением дистиллированной воды (8 мл) и затем перемешивали. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу отбрасывали. Водную фазу лиофилизировали и отделяли с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения A109 в виде три-н-бутиламиновой соли, белого твердого вещества (55 мг, 10% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,85 (s, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 4,89 – 4,83 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 2H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 18H), 1,60 – 1,47 (m, 18H), 1,29 – 1,17 (m, 18H), 0,79 (t, $J = 7,4$ Гц, 27H). МС $m/z = 530,0 [\text{M} - 1]^-$.

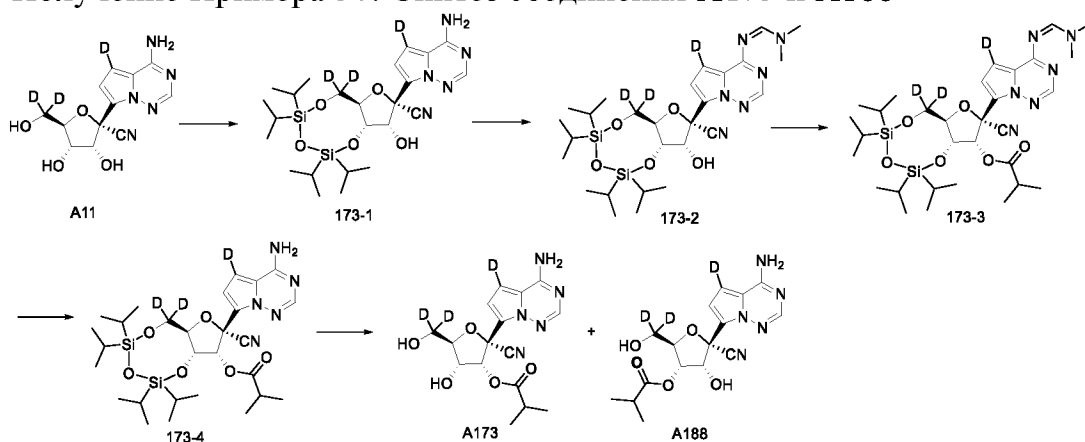
Получение Примера 29: Синтез соединения A112



Соединение 2-1 (291 мг, 1,0 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (6 мл)

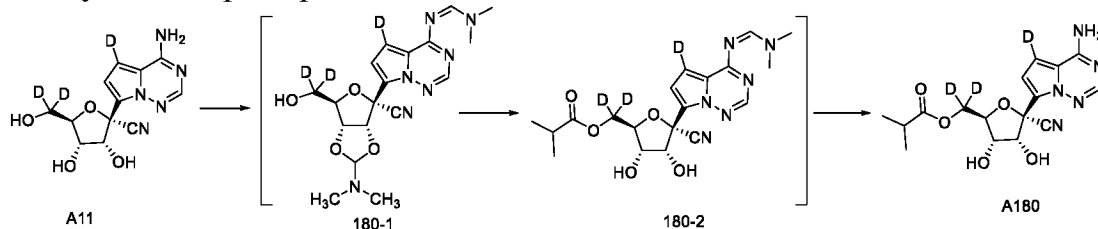
с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты (3 мл), и смесь перемешивали при 45°C. Реакцию контролировали с помощью ТСХ до ее завершения. Растворитель выпаривали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A112 в виде белого твердого вещества (168 мг, 54% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,77 (s, 1H), 7,72 (brs, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,85 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,34 – 3,29 (m, 1H). МС $m/z = 310,1$ [$M + 1$] $^+$.

10 Получение Примера 30: Синтез соединения A173 и A188



В соответствии со способом синтеза для соединения A144, с A11 (294 мг, 1,0 ммоль) в качестве исходного вещества, соединения A173 и A188 получали в пяти стадиях, и в результате дополнительной перекристаллизации получали чистый A188 в виде белого твердого вещества (91 мг, общий выход 25%). Для соединения A188: ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,07 – 7,83 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,21 (dd, $J = 5,7, 3,3$ Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,01 – 4,97 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). МС $m/z = 365,0$ [$M + 1$] $^+$.

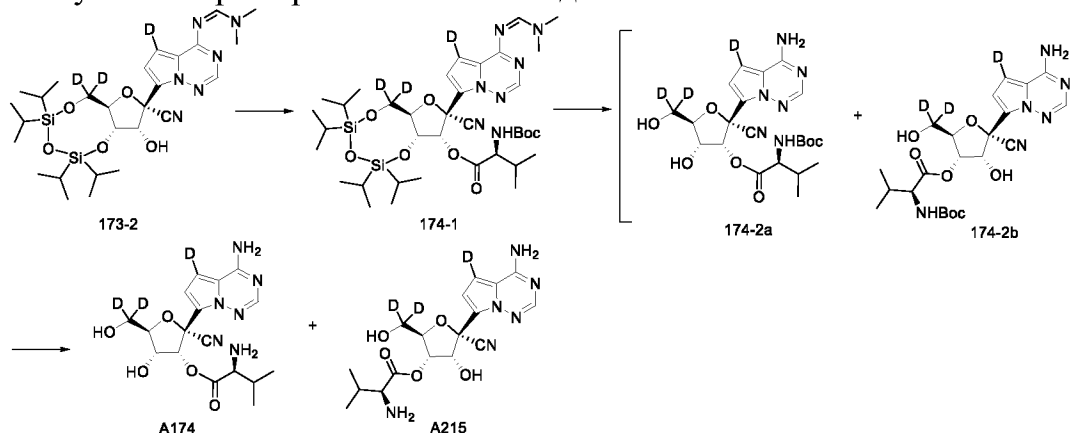
20 Получение Примера 31: Синтез соединения A180



В соответствии со способом синтеза для соединения A70, с A11 (147 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного вещества, соединения A180 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (80 мг, общий выход 44%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,03 – 7,83 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,32 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H),

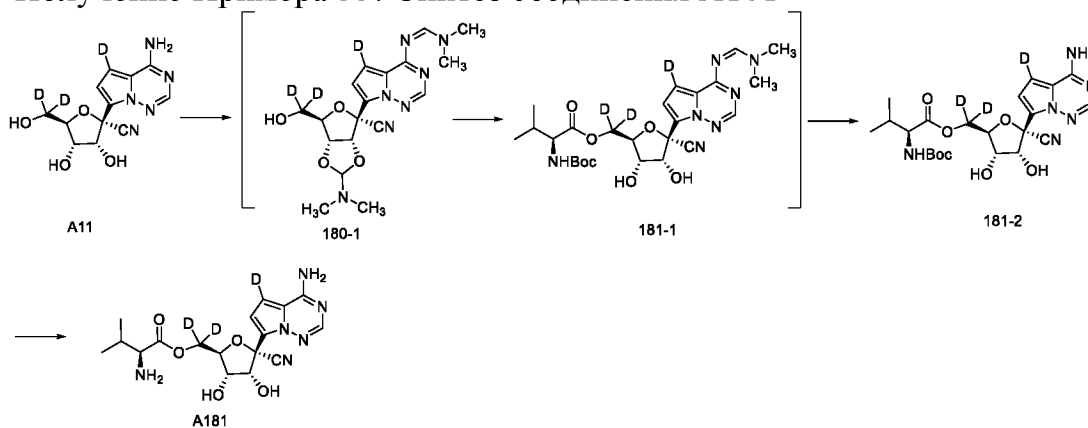
5,39 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,97 (q, $J = 5,8$ Гц, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 1,10 – 1,01 (m, 6H). МС $m/z = 365,0$ $[M + 1]^+$.

Получение Примера 32: Синтез соединения A174 и A215



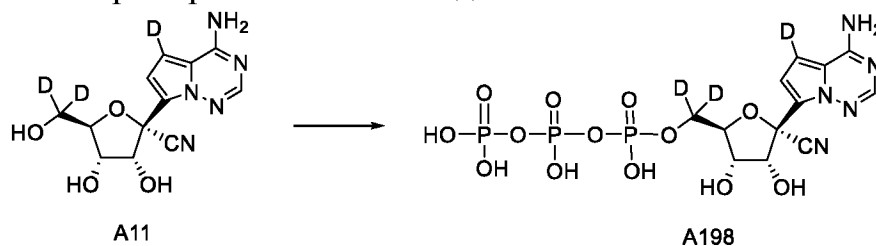
5 В соответствии со способом синтеза для соединения A213, с 173-2 (296 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A215 получали в три стадии в виде дигидрохлоридной соли, белого твердого вещества (93 мг, 40% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,53 (dd, $J = 5,8, 3,1$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H). МС $m/z = 394,0$ $[M + 1]^+$. Если со смеси 174-2a и 174-2b, полученной на второй стадии, непосредственно снимали защиту, могла быть получена смесь A174 и A215, и содержание A174 составляло примерно 10%.

Получение Примера 33: Синтез соединения A181



15 В соответствии со способом синтеза для соединения A72, с A11 (147 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A181 получали в четыре стадии в виде дигидрохлоридной соли, белого твердого вещества (75 мг, 32% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J = 12,1, 7,4$ Гц, 1H), 4,54 (dd, $J = 12,1, 2,8$ Гц, 1H), 4,45 (td, $J = 7,5, 2,8$ Гц, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 1,08 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J = 2,3$ Гц, 3H). МС $m/z = 394,0$ $[M + 1]^+$.

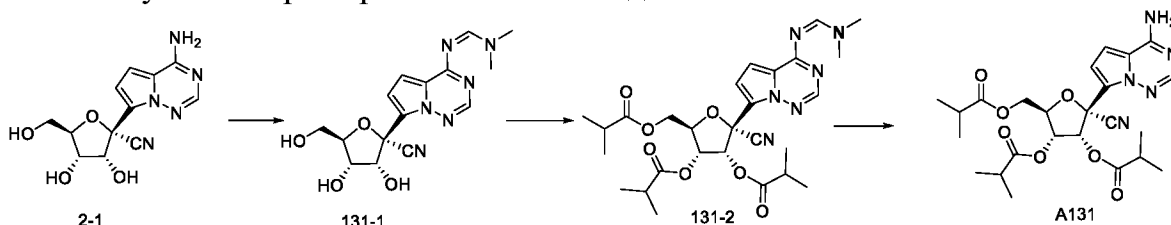
Получение Примера 34: Синтез соединения A198



В соответствии со способом синтеза для соединения A102, с A11 (59 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного вещества, A198 получали в виде

5 тритриэтиламиновой соли, пенообразного твердого вещества (59 мг, 35% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 2H), 3,07 (q, $J = 7,3$ Гц, 18H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Гц, 27H). ^{31}P ЯМР (202 МГц, D_2O) δ -10,93 (d), -11,46 (d), -23,31 (t). МС $m/z = 533,0 [\text{M} - 1]^+$.

Получение Примера 35: Синтез соединения A131



Соединение 2-1 (58 мг, 0,2 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (3 мл) с последующим добавлением диметилацетата N,N-диметилформамида (160 мг, 1,34 ммоль, 6,7 экв.). После добавления реакцию проводили при комнатной

15 температуре, и через 1 час реакция была завершена. Добавляли метанол и концентрировали реакционный раствор. Остаток суспендировали в изопропанол и толуоле с получением соединения 131-1 в виде белого твердого вещества (59 мг, 85% выход).

Соединение 131-1 (59 мг, 0,17 ммоль) добавляли к дихлорметану (5 мл) с последующим последовательным добавлением триэтиламина (138 мг, 1,36 ммоль, 8 экв.), DMAP (62 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) и изобутирилхлорида (72 мг, 0,68 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре и проводили реакцию в течение

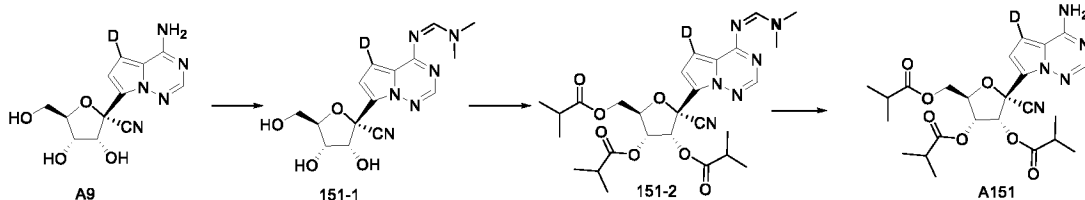
20 ночи. Реакционный раствор концентрировали с последующим добавлением этилацетата (30 мл) и воды (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и

25 насыщенным хлоридом натрия, соответственно, высушивали и выпаривали с получением соединения 131-2 в виде белого твердого вещества (85 мг, 90% выход).

Соединение 131-2 (85 мг, 0,15 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (10 мл) с последующим добавлением гидрата гидразина (30 мг, 0,60 ммоль, 4 экв.), и

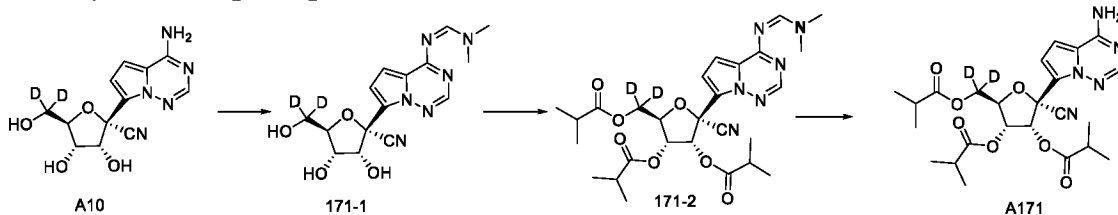
после добавления реакция завершалась примерно через 30 минут. Реакционный раствор добавляли в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия, соответственно, высушивали и выпаривали досуха. Остаток отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A131 в виде белого твердого вещества (70 мг, 93% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,04 (br, 1H), 7,96 (br, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,44 (dd, $J = 5,7, 3,7$ Гц, 1H), 4,63 (q, $J = 3,7$ Гц, 1H), 4,33 (dd, $J = 12,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J = 12,4, 4,1$ Гц, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,50 – 2,46 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,12 – 1,09 (m, 6H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). МС $m/z = 502,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 36: Синтез соединения A151



В соответствии со способом синтеза для соединения A131, с A9 (58 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A151 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (69 мг, общий выход 68%). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,04 (br, 1H), 7,96 (br, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,44 (dd, $J = 5,7, 3,7$ Гц, 1H), 4,63 (q, $J = 3,7$ Гц, 1H), 4,33 (dd, $J = 12,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J = 12,4, 4,1$ Гц, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,49 – 2,46 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,12 – 1,09 (m, 6H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175,53, 174,90, 174,13, 155,58, 148,12, 120,98, 117,17, 115,44, 110,30, 81,25, 75,81, 72,05, 70,30, 62,46, 33,20, 33,16, 33,09, 18,55, 18,46, 18,40, 18,35, 18,33, 18,18. МС $m/z = 503,0$ $[\text{M} + 1]^+$.

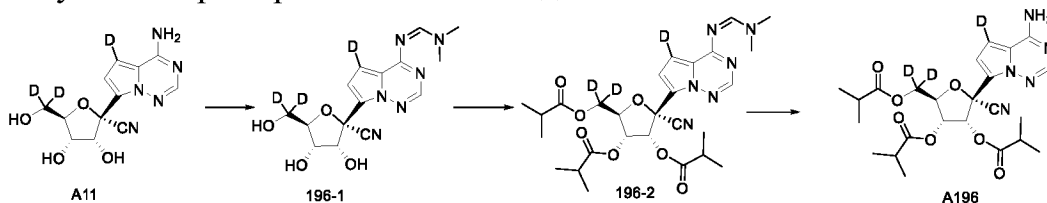
Получение Примера 37: Синтез соединения A171



В соответствии со способом синтеза для соединения A131, с A10 (59 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A171 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (70 мг, общий выход 69%). МС $m/z =$

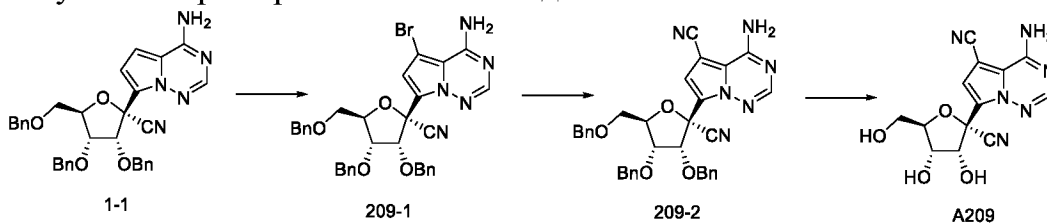
504,0 [M + 1]⁺.

Получение Примера 38: Синтез соединения A196



В соответствии со способом синтеза для соединения A131, с A11 (59 мг, 0,2 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение A196 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (59 мг, общий выход 58%). МС m/z = 505,0 [M + 1]⁺.

Получение Примера 39: Синтез соединения A209



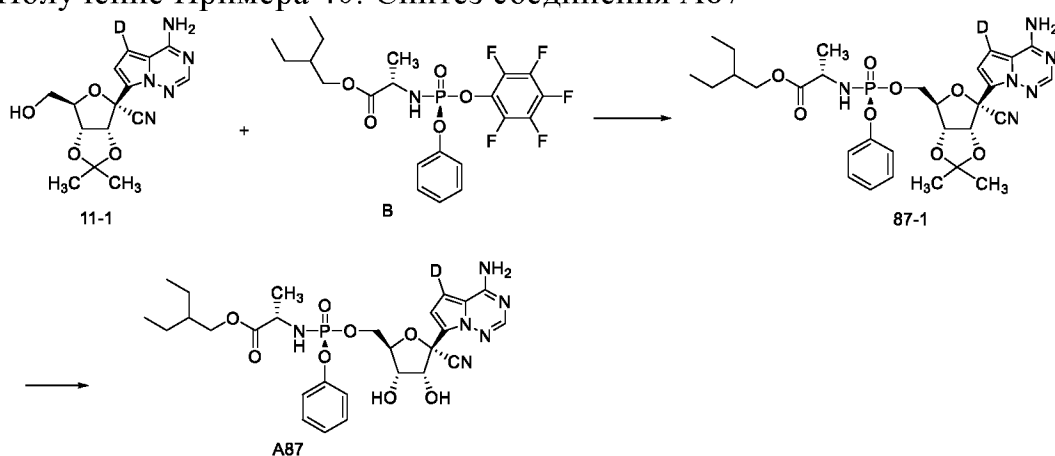
Соединение 1-1 (0,5 г, 0,89 ммоль) добавляли к ДМФА (9 мл) с последующим добавлением NBS (0,16 г, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3-4 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному раствору добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (10 мл), затем перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органические слои объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 209-1 в виде белого твердого вещества (0,5 г, 87% выход).

Соединение 209-1 (0,15 г, 0,23 ммоль) добавляли к N,N-диметилацетамиду (5 мл) с последующим последовательным добавлением Zn (2 мг, 0,031 ммоль, 0,13 экв.), Zn(CN)₂ (0,06 г, 0,51 ммоль, 2,2 экв.), NiCl₂(dppf) (0,03 г, 0,043 ммоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0,02 г, 0,02 ммоль, 0,1 экв.). После добавления реакцию проводили при 140°C в течение ночи. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор вливали в смесь этилацетат/вода (20 мл/20 мл), слои разделяли, и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органические слои объединяли, высушивали, концентрировали и разделяли на пластинках для препаративной ТСХ с получением соединения 209-2 в виде белого твердого вещества (0,1 г, 74% выход).

Соединение 209-2 (0,1 г, 0,17 ммоль) добавляли к дихлорметану (3 мл) и по каплям добавляли 1 М трихлорид бора в дихлорметане (0,7 мл, 4,1 экв.) при

-30°C. После добавления смесь перемешивали при этой же температуре в течение 1-2 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному раствору последовательно добавляли метанол (0,5 мл) и триэтиламин (0,3 мл). Полученный раствор выпаривали досуха и отделяли на пластинах для препаративной ТСХ с получением соединения A209 в виде белого твердого вещества (15 мг, 28% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,22 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,55 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,94 (q, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H), 3,57 – 3,49 (m, 1H). МС *m/z* = 317,1 [M + 1]⁺.

Получение Примера 40: Синтез соединения A87

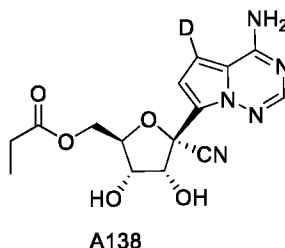


Соединение 11-1 (0,05 г, 0,15 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл) с последующим добавлением по каплям 3 М бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (0,1 мл, 0,3 ммоль) на ледяной бане. После добавления смесь перемешивали в течение 5 минут, а затем по каплям добавляли раствор соединения В (0,1 г, 0,23 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). После этого смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного соединения 87-1, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Продукт, полученный на предыдущей стадии, добавляли к тетрагидрофурану (2 мл) с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты (0,4 мл) на ледяной бане. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционный раствор добавляли в насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли,

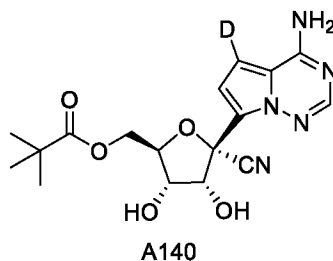
высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А87 в виде белого твердого вещества (0,03 г, 33% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (s, 1H), 7,36– 7,30 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,82 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 2H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 4,20 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 10,9, 5,8 Гц, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 1,51 – 1,44 (m, 1H), 1,37 – 1,30 (m, 7H), 0,88 (t, J = 7,5 Гц, 6H). МС m/z = 604,1 $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 41: Синтез соединения А138



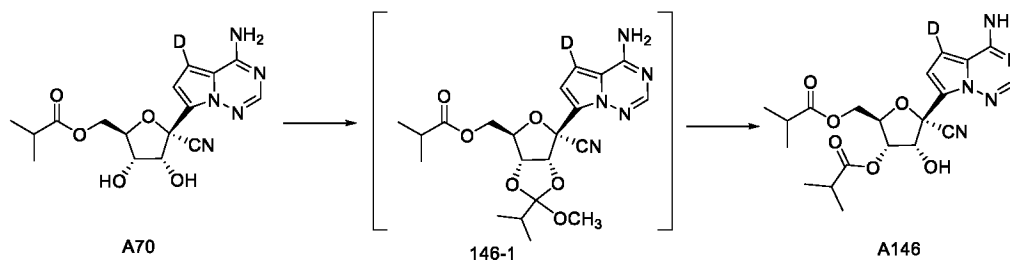
В соответствии со способом синтеза для соединения А70, с А9 (147 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного вещества, соединение А138 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (65 мг, общий выход 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,99 – 7,83 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,32 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,71 – 4,65 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 12,0, 2,8 Гц, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 12,0, 5,5 Гц, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 2,30 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Гц, 3H). МС m/z = 349,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 42: Синтез соединения А140



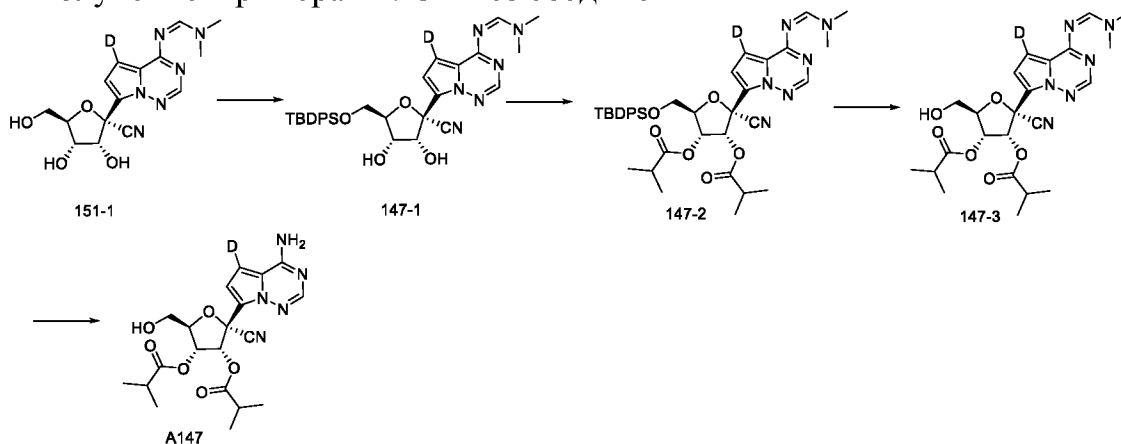
Согласно способу синтеза для А70, с А9 (147 мг, 0,5 ммоль) в качестве исходного материала, соединение А140 получали в три стадии в виде белого твердого вещества (77 мг, общий выход 41%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 – 7,80 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,32 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,70 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 2H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 1,09 (s, 9H). МС m/z = 377,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 43: Синтез соединения А146



Соединение A70 (0,18 г, 0,5 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (3 мл), затем добавляли триметилортоизобутират (0,37 г, 2,5 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C до завершения реакции. Растворитель удаляли путем выпаривания с получением нестабильного промежуточного соединения 146-1. Промежуточное соединение растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) с последующим добавлением 1 М разбавленной соляной кислоты (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Реакция была завершена примерно через 1 час. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока pH не был нейтральным, и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали и выпаривали досуха с получением неочищенного соединения A146. Неочищенный продукт перекристаллизовывали в смеси изопропанол/вода с получением белого твердого вещества (0,18 г, 82% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,05 – 7,83 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J = 5,6, 4,1$ Гц, 1H), 5,09 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,46 (q, $J = 4,3$ Гц, 1H), 4,27 (dd, $J = 12,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,23 (dd, $J = 12,2, 4,8$ Гц, 1H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС $m/z = 433,2$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 44: Синтез соединения A147



Соединение 151-1 (1,51 г, 4,34 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (15 мл) с последующим добавлением трет-бутилдифенилхлорсилана (2,39 г, 8,69 ммоль) и имидазола (1,18 г, 17,37 ммоль) на ледяной бане и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов.

К реакционному раствору добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу последовательно отделяли, промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,05 г соединения 147-1 в виде пенообразного твердого вещества.

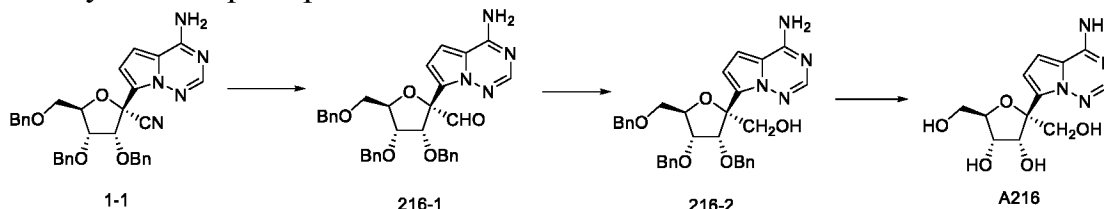
Соединение 147-1 (2,05 г, 3,50 ммоль) добавляли к дихлорметану (30 мл) с последующим добавлением триэтиламина (1,24 г, 12,26 ммоль), DMAP (0,21 г, 1,75 ммоль) и изомасляного ангидрида (1,39 г, 8,76 ммоль) при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 1 часа в защитной атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали и добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали разбавленной соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 147-2 в виде масла, которое непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

Продукт, полученный на предыдущей стадии, добавляли к тетрагидрофурану (30 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,11 г, 1,75 ммоль) и 1 М фторида тетрабутиламмония (3,5 мл, 3,5 ммоль) в тетрагидрофуране и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционный раствор добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 147-3 в виде масла.

Неочищенный 147-3, полученный на предыдущей стадии, добавляли к этанолу (20 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (4,2 г, 70 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи при 50°C в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали, а затем добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A147 в виде белого твердого вещества (0,85 г, 56% выход для 3 стадий). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 – 7,89 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H),

5,44 (dd, $J = 5,7, 3,1$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J = 6,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,41 (q, $J = 3,4$ Гц, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,09 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H). МС $m/z = 433,2$ [$M + 1$] $^+$.

5 Получение Примера 45: Синтез соединения A216



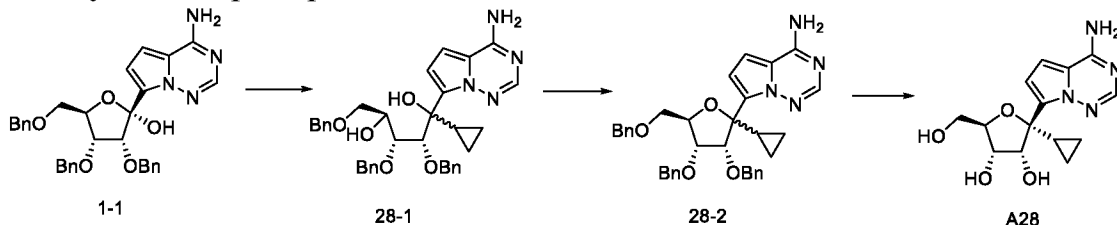
Соединение 1-1 (0,2 г, 0,36 ммоль) добавляли к дихлорметану (2 мл) с последующим медленным добавлением 1,2 М гидрида диизобутилалюминия в толуоле (0,9 мл, 1,08 ммоль) при -78°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3-4 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционному раствору по каплям добавляли этилацетат (3 мл). После добавления смесь нагревали естественным образом до комнатной температуры, затем добавляли 20% водный раствор тартрата калия (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор добавляли в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 216-1.

Соединение 216-1 (0,6 г, 1,06 ммоль) добавляли к смеси этанола (10 мл) и дихлорметана (10 мл), и NaBH_4 (0,1 г, 2,6 ммоль) добавляли порциями на ледяной бане. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Уксусную кислоту добавляли в реакционный раствор по каплям до прекращения образования пузырей. Добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 216-2 в виде белого твердого вещества (0,48 г, 80% выход).

Соединение 216-2 (0,48 г, 0,85 ммоль), муравьиную кислоту (2 мл) и 10% палладий на угле (0,06 г) последовательно добавляли к метанолу (6 мл), и через смесь пропускали водород при комнатной температуре и перемешивали при нормальном давлении в течение 16 часов, смесь фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением соединения A216 в виде белого твердого вещества (0,05 г, 20% выход).

выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,18 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,79 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,16 (dd, $J = 11,6, 6,7$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J = 11,6, 4,7$ Гц, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H). МС $m/z = 297,1$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 46: Синтез соединения A28



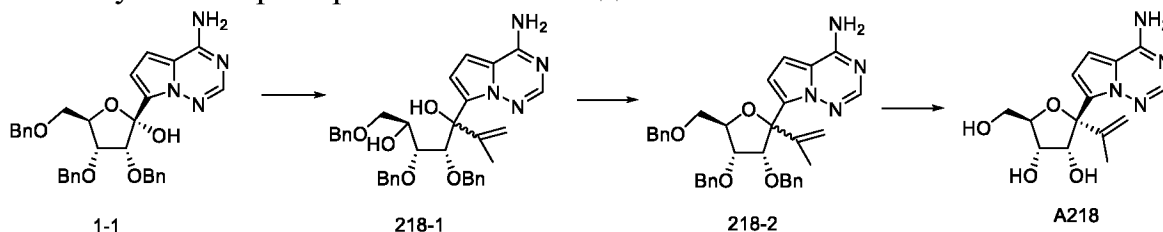
Раствор 0,5 М бромида циклопропилмагния в тетрагидрофуране (18 мл, 9 ммоль) добавляли по каплям к соединению 1-1 (0,5 г, 0,9 ммоль) на ледяной бане и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре после добавления. К реакционному раствору по каплям добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) на ледяной бане. Затем добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 28-1 в виде белого твердого вещества (0,2 г, 37% выход).

Соединение 28-1 (0,2 г, 0,34 ммоль) добавляли к дихлорметану (4 мл), и по каплям добавляли метансульфоновую кислоту (0,1 г, 1,04 ммоль) на ледяной бане. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10-12 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли к реакционному раствору до тех пор, пока значение pH не было нейтральным. Затем добавляли воду (15 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 28-2 в виде белого твердого вещества (0,1 г, 51% выход).

Соединение 28-2 (0,24 г, 0,42 ммоль), муравьиную кислоту (1 мл) и 10% палладий на угле (0,03 г) последовательно добавляли к метанолу (3 мл), пропускали водород и перемешивали при атмосферном давлении в течение 16 часов при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция была завершена. Смесь фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A28 в виде белого

твердого вещества (13 мг, 10% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,78 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,81 (dd, $J = 11,9, 2,8$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,8, 5,5$ Гц, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 0,68 – 0,52 (m, 2H), 0,28 – 0,19 (m, 1H), 0,19 – 0,08 (m, 1H). МС $m/z = 307,1$ $[\text{M} + 1]^+$.

Получение Примера 47: Синтез соединения A218



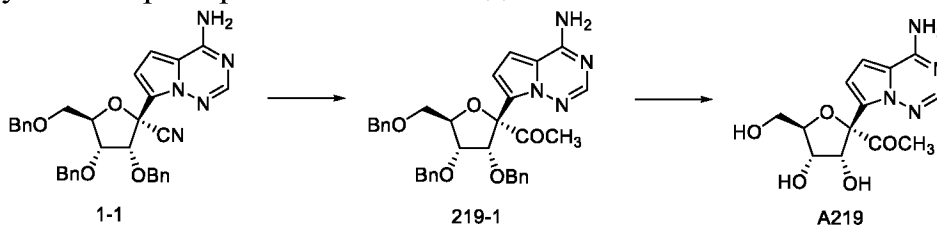
Раствор 1,0 М бромида изопропенилмагния в тетрагидрофуране (40 мл, 40 ммоль) добавляли по каплям к соединению 1-1 (2,2 г, 3,98 ммоль) на ледяной бане и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре после добавления. К реакционному раствору медленно добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл). После добавления добавляли воду (40 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения 218-1 в виде белого твердого вещества (1,6 г, 68% выход).

Промежуточное соединение 218-1 (1,6 г, 2,69 ммоль) добавляли к дихлорметану (30 мл) и медленно добавляли метансульфоновую кислоту (0,77 г, 8,01 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что реакция была завершена. Насыщенный раствор бикарбоната натрия по каплям добавляли в реакционный раствор на ледяной бане до тех пор, пока pH не был нейтральным. Добавляли воду (40 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения 218-2 в виде желтого масла (0,7 г, 45% выход).

В соответствии со способом для стадии дебензилирования в примере 5 промежуточное соединение 218-2 (0,7 г, 1,21 ммоль) подвергали взаимодействию с раствором 1,0 М BCl_3 в дихлорметане (6,0 мл, 6,0 моль) с получением продукта, который отделяли с помощью колоночной хроматографии с получением 0,025 г соединения A218 в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,82 (d, $J =$

4,5 Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 3H), 4,72 – 4,64 (m, 2H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), $m/z = 307,2$ $[M+1]^+$.

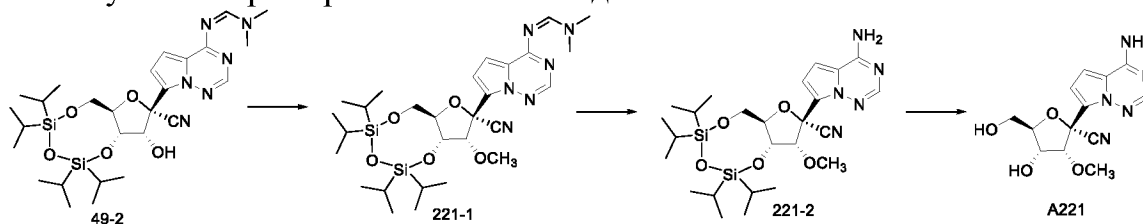
Получение Примера 48: Синтез соединения A219



Соединение 1-1 (0,56 г, 1,0 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (5 мл) с последующим добавлением по каплям 3 М бромида метилмагния в тетрагидрофуране (1,7 мл, 5,1 ммоль) на ледяной бане в защитной атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 2-3 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. Насыщенный раствор хлорида аммония (1,0 мл) добавляли по каплям на ледяной бане. Добавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 219-1 в виде белого твердого вещества (0,38 г, 66% выход).

В соответствии со способом для стадии дебензилирования в примере 5 промежуточное соединение 219-1 (0,2 г, 0,345 ммоль) подвергали взаимодействию с раствором 1,0 М BCl_3 в дихлорметане (1,7 мл, 1,7 ммоль) с получением продукта, который отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A219 в виде белого твердого вещества (0,05 г, 47% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 – 7,43 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,10 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,67 (m, 1H), 4,60 – 4,40 (m, 1H), 4,19 – 3,96 (m, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,30 (s, 3H). МС $m/z = 309,2$ $[M+1]^+$.

Получение Примера 49: Синтез соединения A221



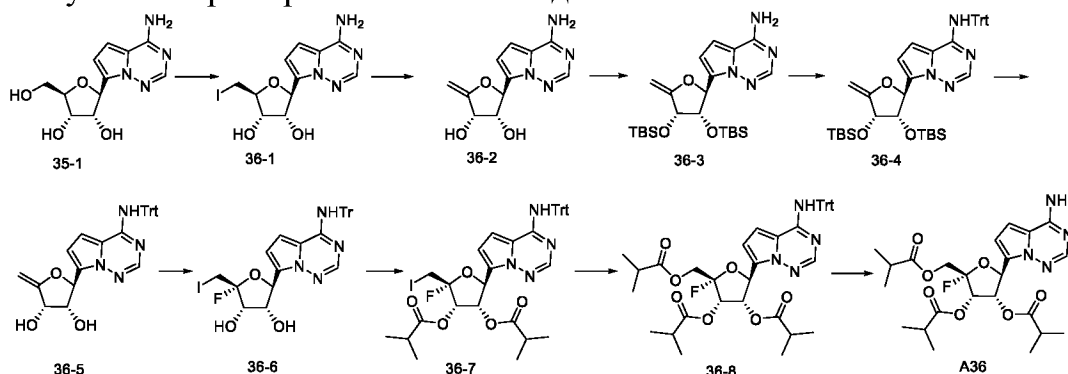
Соединение 49-2 (0,6 г, 1 ммоль) добавляли к ДМФА (10 мл), затем последовательно добавляли метилиодид (0,28 г, 2,0 ммоль) и 60% гидрид натрия (0,014 г, 2,0 ммоль) на ледяной бане. После перемешивания в течение

15 минут ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в насыщенный водный раствор хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и выпаривали досуха с получением соединения 221-1. Это промежуточное соединение применяли на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 221-1, полученное на предыдущей стадии, добавляли к ацетонитрилу (2 мл) с последующим добавлением 85% гидрата гидразина (0,24 г, 4,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор добавляли в воду (15 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали, концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 221-2 в виде белого твердого вещества (0,2 г, 37% выход для двух стадий).

Соединение 221-2 (0,2 г, 0,36 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (2 мл) с последующим добавлением 1 М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,4 мл, 0,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали и разделяли на пластинках для препаративной ТСХ с получением соединения A221 в виде белого твердого вещества (0,045 г, 41% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 – 7,78 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,30 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,94 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H). МС $m/z = 306,0$ $[\text{M}+1]^+$.

Получение Примера 50: Синтез соединения A36



Соединение 35-1 (8,4 г, 31,5 ммоль) растворяли в пиридине (85 мл) с последующим добавлением трифенилфосфина (33,1 г, 126,2 ммоль), затем нагревали до 30°C в защитной атмосфере азота и добавляли порциями йод (32,0 г, 126,2 ммоль) при температуре ниже 40°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа, и ТСХ показала, что реакция была завершена. Добавляли насыщенный

раствор тиосульфата натрия, и смесь отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-10:1) с получением соединения 36-1 (8,5 г, 72% выход).

5 Соединение 36-1 (3,0 г, 8,0 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл) с последующим добавлением DBU (2,4 г, 16,0 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Смесь отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1-10:1) с получением соединения 36-2 (600 мг, 30% выход).

10 Соединение 36-2 (200 мг, 0,8 ммоль) добавляли к ТГФ (5 мл) с последующим добавлением DBU (731 мг, 4,8 ммоль) и TBSCl (543 мг, 3,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. Добавляли метанол (1 мл) и насыщенный водный раствор лимонной кислоты (4 мл), перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным
15 рассолом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 36-3.

Неочищенное соединение 36-3 добавляли к дихлорметану (10 мл) с последующим добавлением 2,4,6-триметилпиридина (194 мг, 1,6 ммоль),
20 нитрата серебра (272 мг, 1,6 ммоль) и трифенилхлорметана (374 мг, 1,2 ммоль). После взаимодействия при комнатной температуре в течение 2 часов добавляли метанол. Реакционный раствор концентрировали и добавляли этилацетат. Раствор промывали насыщенным сульфатом меди и насыщенным хлоридом натрия, соответственно, высушивали над безводным сульфатом натрия, и
25 концентрировали с получением неочищенного соединения 36-4;

Неочищенное соединение 36-4 добавляли в ТГФ (5 мл) с последующим добавлением гидрата фторида тетрабутиламмония (508 мг, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране. Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли дополнительный гидрат фторида тетрабутиламмония (508 мг, 1,6 ммоль) в
30 тетрагидрофуране и смесь продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 36-5 в виде белого твердого вещества (84 мг, 22% выход для трех стадий);

35 Соединение 36-5 (70 мг, 0,14 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (2 мл), охлаждали до -5°C на ледяной солевой бане и добавляли тригидрофторид

триэтиламина (35 мг, 0,21 ммоль) и йодсукцинимид (36 мг, 0,15 ммоль). Реакцию проводили при той же температуре в течение 2 часов, затем смесь нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 2 часов. Добавляли смешанный раствор насыщенного бикарбоната натрия и насыщенного тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения 36-6;

Неочищенное соединение 36-6 добавляли к дихлорметану (5 мл) с последующим последовательным добавлением пиридина (114 мг, 1,4 ммоль), изомасляного ангидрида (162 мг, 1,0 ммоль) и DMAP (5 мг). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли метанол, затем концентрировали и добавляли этилацетат. Полученный раствор промывали насыщенным раствором сульфата меди и насыщенным раствором хлорида натрия, соответственно, затем концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА=20:1-10:1) с получением соединения 36-7 в виде светло-желтого твердого вещества (28 мг, 20% выход).

Соединение 36-7 (28 мг, 0,036 ммоль) добавляли к ДМФА (2 мл) с последующим добавлением 18-краун-6 (26 мг) и изобутирата натрия (35 мг, 0,32 ммоль). Реакцию проводили при 110°C в течение 18 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА=20:1-10:1) с получением 20 мг соединения 36-8 в виде светло-желтого твердого вещества.

Соединение 36-8 (100 мг, 0,14 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (3 мл) и воде (1 мл). Смесь нагревали до 85°C и после реакции в течение 10 минут сырье исчезало. К реакционному раствору добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:МеОН=100:1-50:1) с получением 50 мг соединения А36 в виде светло-желтого твердого вещества. MS m/z = 495,2 $[M+1]^+$.

Получение Примера 51: Синтез аналогов нуклеозидов

Соединения А5, А6, А8, А13, А14, А28, А30, А37, А54, А55, А57, А58, А63, А73, А78, А79, А80, А81, А86, А88, А89, А91, А95, А97, А99, А101, А105, А113, А114, А115, А116, А117, А118, А119, А120, А121, А122, А123, А125,

A126, A127, A128, A129, A130, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A139, A141, A142, A143, A145, A148, A149, A150, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A172, A175, A176, A177, A179, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A197, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A210, A211 получали в соответствии со способом получения Примеров 1-50, отличающихся использованием различных сырьевых соединений.

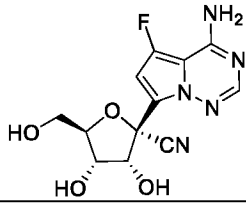
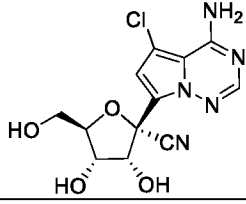
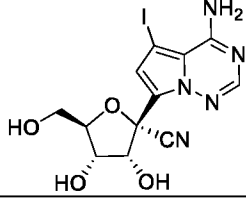
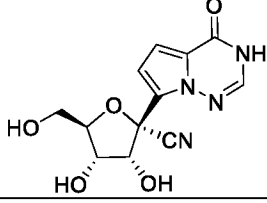
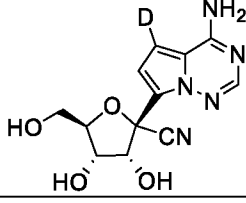
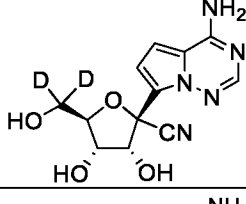
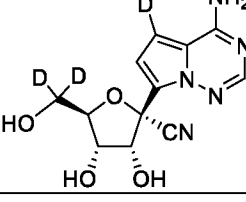
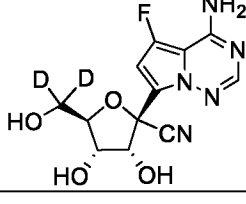
Тестовый пример 1: Исследование ингибирующего действия соединений на репликацию нового коронавируса

Определение ингибирующей активности соединений согласно настоящему изобретению на репликацию нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2): Клетки Vero E6 приобретали у ATCC, и вирус SARS-CoV-2 получали из Центра коллекций микробиологических культур Национального ресурсного вирусного центра. Клетки Vero E6 культивировали в течение ночи при плотности 5×10^4 клеток/лунку в 48-луночной планшете для культивирования клеток. Клетки предварительно обрабатывали различными концентрациями соединения согласно настоящему изобретению в течение 1 часа. Затем вирус добавляли при множественности инфекции (MOI) 0,05. Через один час смесь вируса и соединения удаляли, и клетки обрабатывали свежей средой, содержащей соединение согласно настоящему изобретению. Через 24 ч после инфекции супернатант клеток собирали и лизировали в лизирующем буфере. Число копий вируса в клеточном супернатанте количественно определяли с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени (кОТ-ПЦР).

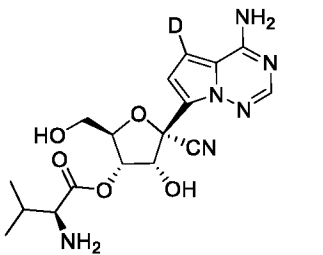
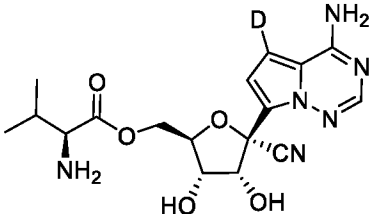
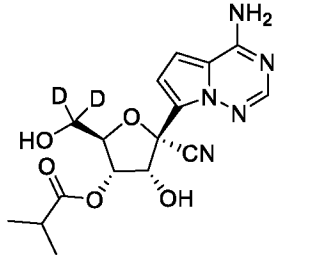
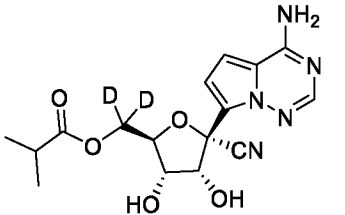
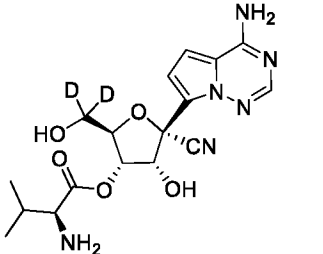
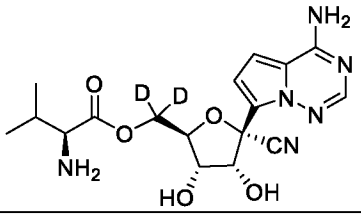
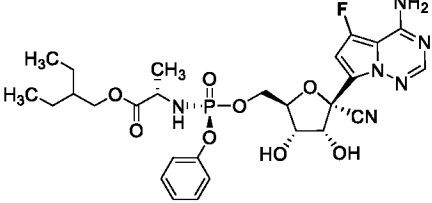
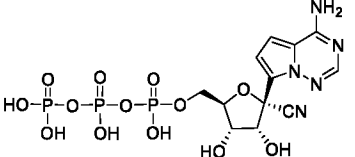
Результаты показали, что при концентрации 10 мкМ или 5 мкМ многие соединения значительно ингибировали репликацию SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой, при этом уровень ингибирования составлял > 99% против нового коронавируса. Значения EC_{50} некоторых соединений находились на низком микромолярном уровне, и их противовирусная активность была значительно лучше, чем у контрольного соединения, ремдесивира.

Значения EC_{50} и уровень ингибирования некоторых предпочтительных соединений перечислены в Таблице 1.

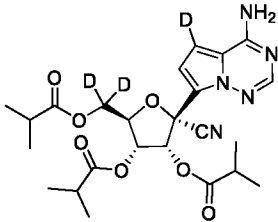
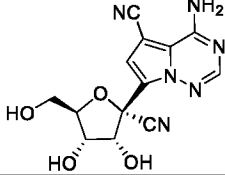
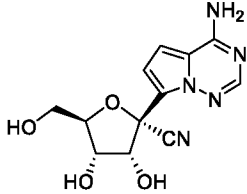
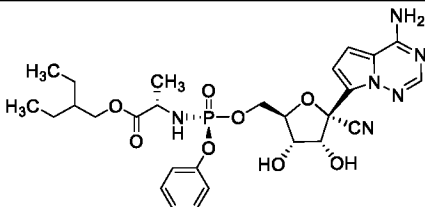
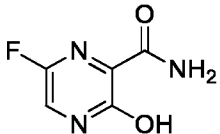
Таблица 1. Ингибирующая активность в отношении репликации нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2)

Номер соединения	Структура (свободное состояние)	Уровень ингибирования (10 мкМ)	Уровень ингибирования (5 мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)
A1		97%	80%	/
A2		<50%	/	/
A3		<50%	/	/
A4		<50%	/	/
A9		/	99%	0,44
A10		/	99%	0,43
A11		/	99%	/
A12		/	98%	/

A35		/	/	/
A124		99%	99%	0,25
A50		99%	99%	0,23
A212		99%	99%	0,11
A52		/	99%	/
A53		65%	/	/
A144		/	99%	0,24
A70		/	99%	/

A213		/	99%	0,10
A72		/	99%	
A164		/	99%	0,27
A75		/	99%	/
A214		/	99%	0,11
A77		/	99%	/
A84		82%	/	/
A109		99%	99%	0,58

A112		<50%	/	/
A131		/	99%	/
A151		/	99%	0,31
A171		/	99%	/
A188		/	99%	/
A180		/	99%	/
A215		/	99%	/
A181		/	99%	/

A196		/	99%	/
A209		/	/	/
GS-441524		/	99%	0,48
Ремдесивир		99%	65%	2,0
Фавипиравир		<20%	0%	/

Примечание: «/» означает «не определено».

Тестовый пример 2: Определение полутоксической концентрации соединений

5 В этом примере полутоксическую концентрацию (CC₅₀) соединений согласно настоящему изобретению (каждое соединение в Таблице 1) на клетках Vero E6 определяли и анализировали с использованием набора для анализа ССК8.

10 Результаты показали, что тестируемые соединения не оказывали цитотоксического действия на клетки Vero E6 при наивысшей концентрации (10 мкМ), это свидетельствует о том, что CC₅₀ соединений согласно настоящему изобретению значительно выше 10 мкМ.

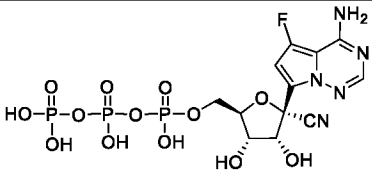
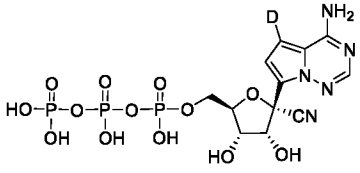
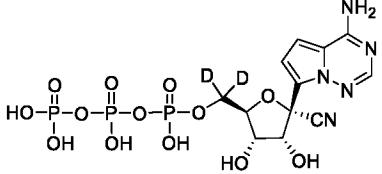
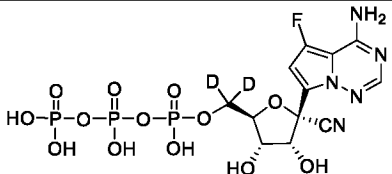
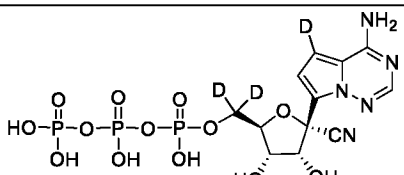
15 Тестовый пример 3: Исследование ингибирующего действия соединений на РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) нового коронавируса

В соответствии со способом, описанным в литературе (Virus Genes, 2015,

50: 498-504), ингибирующую активность соединения согласно настоящему изобретению в отношении РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) нового коронавируса 2019 (SARS-CoV-2) определяли флуоресцентным методом: после совместной инкубации раствора RdRp нового коронавируса, субстрата, раствора соединения, буферного раствора и др. в течение 1 часа добавляли флуоресцентный ДНК-связывающий краситель. Через 10 минут проводили сбор данных и определяли ингибирующую активность соединений в отношении RdRp.

Результаты показали, что некоторые соединения обладали значительной ингибирующей активностью в отношении RdRp, как показано в Таблице 2.

Таблица 2. Ингибирующая активность соединений в отношении RdRp нового коронавируса 2019

Номер соединения	Структура (свободное состояние)	IC ₅₀ (мкМ)
A102		B
A106		A
A107		A
A108		/
A198		A

A: < 1 мкМ; B: 1 мкМ ~10 мкМ; C: > 1 мкМ; «/» означает «не определено».

Тестовый пример 4. Исследование ингибирующего действия соединений на репликацию других вирусов

Ингибирующее действие соединений на репликацию респираторно-синцитиального вируса (РСВ), коронавируса человека OC43, вируса гриппа А, вируса Зика (Zika) тестировали с использованием анализа цитопатического эффекта (ЦПЭ).

5 Анализ цитопатического эффекта (ЦПЭ)

Экспериментальные клетки инокулировали в 96-луночный планшет для культивирования клеток при определенной плотности клеток и культивировали в инкубаторе (5% CO₂, 37°C) в течение ночи. На второй день добавляли соединения и вирусы. Клетки культивировали в инкубаторе в течение 3-7 дней в условиях 5% CO₂ и 33°C или 37°C, которые варьировались в зависимости от тестируемого вируса, до тех пор, пока в лунке для контроля инфекции вируса (без соединения) не наблюдали 80-95% цитопатический эффект. Затем детектировали жизнеспособность клеток каждой лунки с использованием Cell Titer-Glo или ССК-8. Если жизнеспособность клеток в лунке, содержащей соединение, была выше, чем жизнеспособность в лунке для контроля инфекции вируса, то есть ЦПЭ был снижен, это указывает на то, что соединение оказывало ингибирующее действие на тестируемый вирус. Метод тестирования цитотоксичности был аналогичен соответствующему методу тестирования противовирусной активности без инфекции вируса.

20 На противовирусную активность и цитотоксичность соединений, соответственно, указывает уровень ингибирования (%) соединений индуцированных вирусом клеточных вирусных эффектов и жизнеспособность клеток (%). Формулы расчета следующие:

25
$$\text{Уровень ингибирования (\%)} = \frac{(\text{считанное значение тестовой лунки} - \text{среднее значение вирусного контроля})}{(\text{среднее значение клеточного контроля} - \text{среднее значение вирусного контроля})} \times 100;$$

$$\text{Жизнеспособность клеток (\%)} = \frac{(\text{считанное значение тестовой лунки} - \text{среднее значение контрольной среды})}{(\text{среднее значение клеточного контроля} - \text{среднее значение контрольной среды})} \times 100;$$

30 Значение EC₅₀ и CC₅₀ рассчитывают с помощью программного обеспечения Prism, и метод аппроксимации кривой ингибирования представляет собой «log (ингибитор) в зависимости от ответа -- переменный наклон».

Тест на уменьшение числа бляшек вируса Денге

35 Клетки Vero инокулировали в 6-луночный планшет для культивирования клеток при плотности 600000 клеток на лунку и культивировали в инкубаторе

(5% CO₂, 37°C) в течение ночи. Соединения и вирусы (40-50 БОЕ/лунку) добавляли на второй день. Клетки инкубировали в инкубаторе в условии 5% CO₂ и 37°C в течение 2 ч, затем супернатант отсасывали и добавляли среду с агарозой с низкой температурой плавления, содержащую соответствующую концентрацию соединений. Клетки культивировали в инкубаторе в течение 6-7 дней в условии 5% CO₂ и 33°C или 37°C до тех пор, пока в лунке для контроля инфекции вируса (без соединения) под микроскопом не наблюдались очевидные вирусные бляшки. Клетки фиксировали 4% параформальдегидом и окрашивали кристаллическим фиолетовым. Рассчитывали число бляшек в каждой лунке.

Эксперимент по исследованию цитотоксичности проводили параллельно с противовирусным экспериментом. Клетки Vero инокулировали в 96-луночный планшет для культивирования клеток при плотности 20000 клеток на лунку и культивировали в инкубаторе (5% CO₂, 37°C) в течение ночи. Соединения (1-5 точек концентрации, одна точка) добавляли на следующий день. Клетки культивировали в инкубаторе в течение 6-7 дней в условиях 5% CO₂ и 33°C или 37°C. Затем детектировали жизнеспособность клеток каждой лунки с использованием ССК-8.

Противовирусную активность (EC₅₀ или уровень ингибирования) и цитотоксичность (CC₅₀) соединений рассчитывали с помощью того же метода, что и описанный выше.

Тест на активность против вируса эпидемической диареи свиней (PEDV)

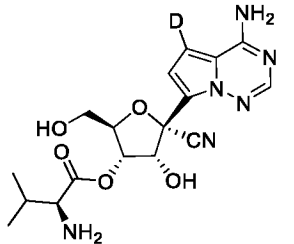
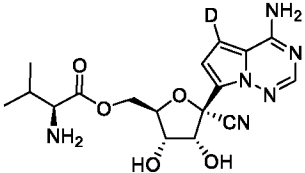
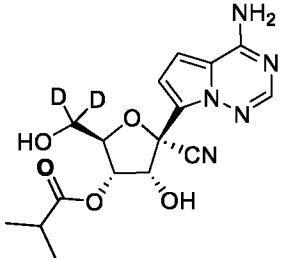
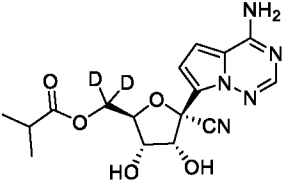
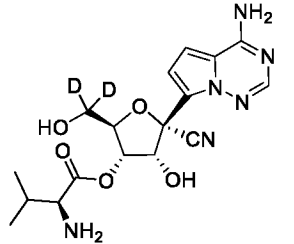
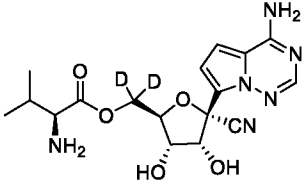
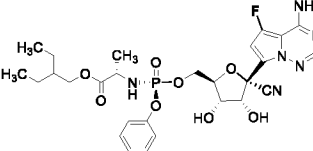
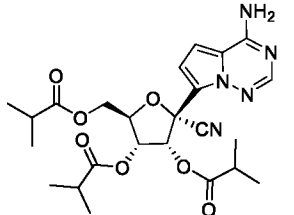
Клетки Vero отсоединяли от подложки и пассировали. Плотность клеток доводили до 1×10⁵/мл с использованием среды для роста клеток. Клетки инокулировали в 96-луночный планшет, 100 мкл/лунку, и культивировали в инкубаторе (37°C, 5% CO₂) в течение 24 часов. 96-луночный планшет извлекали; культуральную среду в лунке отбрасывали и три раза промывали 1×ФСБ. После дегидратационного центрифугирования смесь соединения (10 концентрационных точек) и вируса (0,01 MOI на лунку) добавляли в каждую лунку с 8 повторами для каждой концентрации и культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Контроль вируса и контроль клеток устанавливали одновременно. Через 36 ч собирали образцы клеток и определяли изменения содержания вируса в различных группах обработки с помощью флуоресцентной количественной ПЦР. Рассчитывали EC₅₀ соединения.

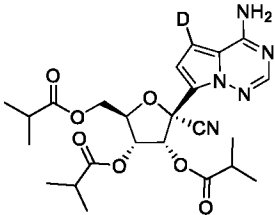
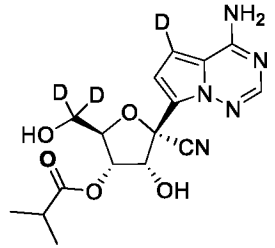
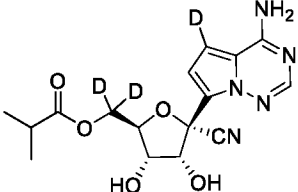
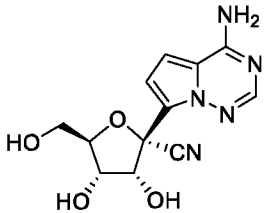
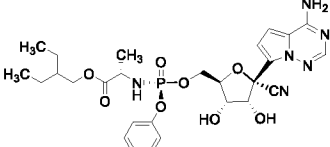
Результаты показали, что многие соединения обладают значительной противовирусной активностью против респираторно-синцитиального вируса

(PCB), коронавируса OC43 человека (HCoV OC43), вируса эпидемической диареи свиней (PEDV), вируса Зика (Zika) и вируса Денге (DENV). По сравнению с GS-441524 дейтерированные производные обладают более сильным противовирусным действием. Значения EC₅₀ некоторых предпочтительных соединений перечислены в Таблице 3 и Таблице 4.

Таблица 3. Ингибирующая активность в отношении репликации респираторно-синцитиального вируса (RSV), коронавируса человека OC43 (HCoV OC43)

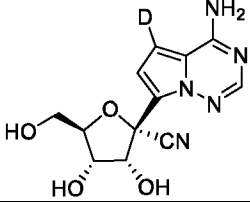
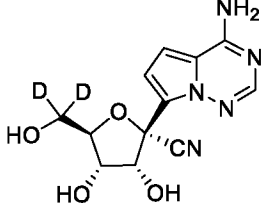
Номер соединения	Структура (свободное состояние)	RSV (HEp-2)		HCoV OC43 (Huh7)	
		EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)
A1		/	/	/	/
A9		0,56	>10	1,77	>10
A10		0,63	>10	1,98	>10
A11		0,66	>10	1,99	>10
A144		0,47	>10	1,88	>10
A70		0,58	>10	1,90	>10

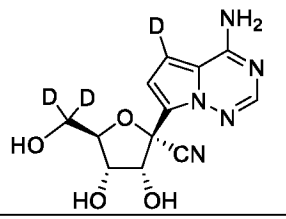
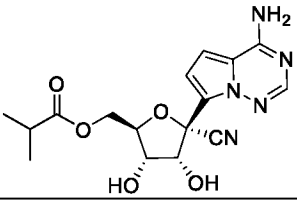
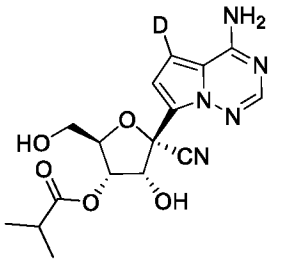
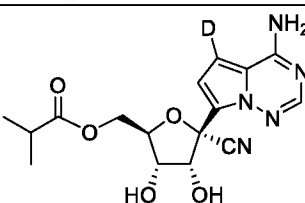
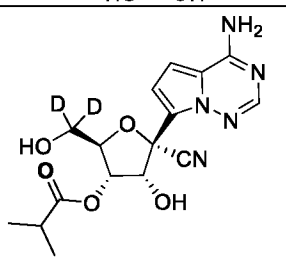
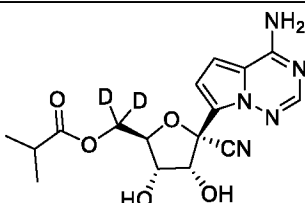
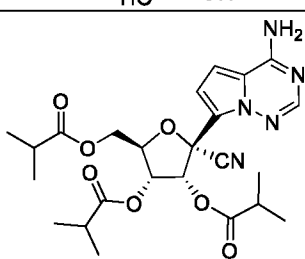
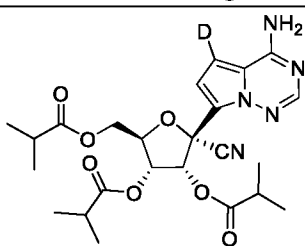
A213		0,76	>10	1,97	>10
A72		0,77	>10	/	/
A164		/	/	/	/
A75		0,49	>10	/	/
A214		/	/	/	/
A77		/	/	/	/
A84		/	/	/	/
A131		/	/	/	/

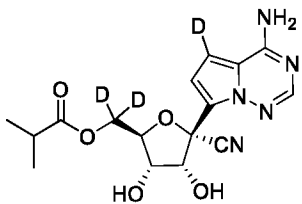
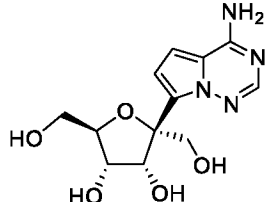
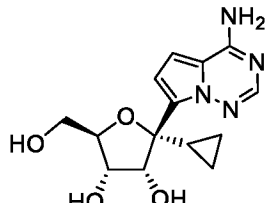
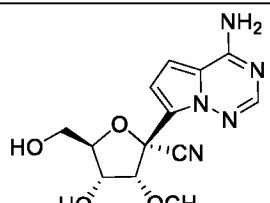
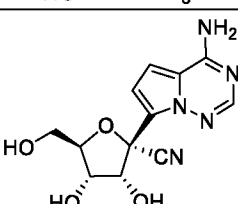
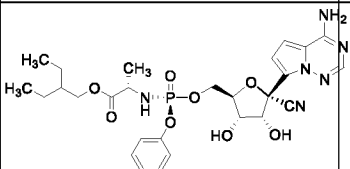
A151		0,63	>10	1,99	/
A173		0,46	>10	/	/
A180		/	/	/	/
GS-441524		0,73	>10	1,88	>10
Ремдесивир		/	/	0,021	25,7

Примечание: «/» означает «не определено».

Таблица 4. Ингибирующая активность в отношении репликации вируса эпидемической диареи свиней (PEDV), вируса Зика (Zika), вируса Денге (DENV)

Номер соединения	Структура	PEDV (Vero)	Zika (Huh7)	DENV (Vero)
		EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	5 мкМ
A9		0,016	12	100%
A10		0,006	/	/

A11		0,005	/	/
A50		0,002	/	/
A144		<0,1	/	/
A70		0,002	~27%, 5 мкМ	/
A164		/	/	/
A75		/	/	/
A131		<0,1	/	/
A151		<0,1	/	/

A180		/	/	/
A216		1,92	/	24%
A28		1,10	/	6%
A221		1,35	/	51%
GS-441524		0,026	15	/
Ремдесивир		/	/	100%
Рибавирин		/	/	17,4

Примечание: «/» означает «не определено».

Тестовый пример 5: Фармакокинетическая оценка у мышей

Экспериментальный метод:

15 самцов мышей CD-1 случайным образом разделяли на 5 групп, по 3
5 мыши для каждой группы. Перед экспериментом их не кормили 12 часов и позволяли пить воду. Через 2 часа после введения дозы животных кормили. Из них 4 группам внутрижелудочно вводили 50 мг/кг GS-441524, A9, A10 и A11, соответственно, и 30 мкл образца крови собирали из бедренной вены в пробирку с гепариновым антикоагулянтom через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа
10 после введения. 20 мкл цельной крови немедленно и точно всасывали в центрифужную пробирку, содержащую 2 мкл PhosSTOP и 7 мкл DTNB (0,5 M),

затем равномерно перемешивали и центрифугировали при 4°C. 10 мкл плазмы помещали в центрифужную пробирку, содержащую 100 мкл осадителя (метанол:ацетонитрил, 1:1, об./об.), равномерно перемешивали, центрифугировали при 4°C, затем помещали в сухой лед для временного хранения и транспортировки и замораживали при -80°C для измерения. Оставшейся группе внутривенно вводили GS-441524 (25 мг/кг), и образец крови собирали из бедренной вены через 5 мин, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 ч после введения и помещали в пробирку с гепариновым антикоагулянтом. Способ обработки был таким же, что и описанный выше.

Концентрации GS-441524, A9, A10 и A11 в плазме определяли методом ЖХ-МС-МС. 20 мкл супернатанта смешивали с 20 мкл деионизированной воды, и затем впрыскивали образец для анализа. Образцы разделяли с помощью хроматографической колонки Waters HSS T3 (2,1*50 мм, 1,8 мкм) и затем детектировали в режиме мониторинга нескольких реакций в условии положительных ионов с использованием источника ионизации электрораспылением. Линейный диапазон образцов составлял 10-30000 нг/мл.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры соединений GS-441524, A9, A10 и A11 у мышей

Соединения Параметры ФК	GS-441524 (п/о)	GS-441524 (в/в)	A9 (п/о)	A10 (п/о)	A11 (п/о)
T _{max} (ч)	0,8	-	1,2	0,8	0,7
C _{max} (нг/мл)	1826	-	3227	1764	2117
T _{1/2} (ч)	1,2	1,0	1,0	1,3	1,9
AUC(0-t) (ч*нг/мл)	4556	14513	5982	4551	5684
AUC(0-∞) (ч*нг/мл)	4616	14581	6013	4619	5754
F%	15,7%				

Тестовый пример 6: Фармакокинетическая оценка у крыс

Экспериментальный метод:

18 самцов крыс SD случайным образом разделяли на 6 групп, по 3 крысы для каждой группы. Перед экспериментом животных не кормили в течение 12 часов (не для экспериментальной группы с внутривенным введением) и позволяли пить воду. Через 4 часа после введения дозы животных кормили. Из

них 3 группам внутрижелудочно вводили 10 мг/кг А9, А146 и А151, соответственно, а оставшимся 3 группам внутривенно вводили 2 мг/кг А9, А146 и А151, соответственно. Носитель для введения представлял собой ДМСО/ЕtОН/ПЭГ300/0,9% NaCl(5/5/40/50, об./об./об./об.).

- 5 Через 5 мин (только внутривенно), 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 и 24 ч после введения 0,2 мл образца крови собирали из яремной вены в пробирки ЭДТА-К2 и центрифугировали при 11000 об./мин в течение 5 мин. Плазму отделяли и замораживали в холодильнике при -70°C для тестирования. Операцию проводили на бане с ледяной водой. Концентрацию А9 в плазме
- 10 определяли методом ЖХ-МС-МС и рассчитывали фармакокинетические параметры.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры соединений А9, А146 и А151

у крыс

Соединения Параметры ФК	А9 (п/о - 10 мг/кг)	А9 (в/в - 2 мг/кг)	А146 (п/о - 10 мг/кг)	А146 (в/в - 2 мг/кг)	А151 (п/о - 10 мг/кг)	А151 (в/в - 2 мг/кг)
T _{max} (ч)	3,0	0,08	0,25	0,08	0,5	0,1
C _{max} (нг/мл)	221	1260	576	770	498	513
T _{1/2} (ч)	3,4	2,3	2,5	1,4	2,6	1,5
AUC(0-t) (ч*нг/мл)	1336	1257	1888	779	1886	665
AUC(0-∞) (ч*нг/мл)	1726	1283	1998	821	1998	700
F%	21,3%		48,5%		56,7%	

15 Тестовый пример 7: Тест на распределение в тканях

Экспериментальный метод:

- 16 самцов мышей CD-1 случайным образом разделяли на 4 группы, по 4 мыши для каждой группы. Перед экспериментом их не кормили 12 часов и позволяли пить воду. Через 2 часа после введения дозы животных кормили. 4
- 20 группам вводили 200 мг/кг А151 (растворенного в ДМСО-этанол-ПЭГ300-солевом растворе, объемное соотношение: 5/5/40/50) путем внутрижелудочного введения. Через 1 ч, 2 ч, 4 ч и 8 ч после введения мышей анестезировали; образец крови собирали путем пункции сердца и собирали ткани печени, почки, сердца и легкого. Профиль распределения А9 в тканях
- 25 определяли с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Таблица 7. Распределение метаболита А9 в тканях после перорального введения А151 (200 мг/кг) у мышей

Органы Время	Цельная кровь нМ	Печень нмоль/кг	Почка нмоль/кг	Легкое нмоль/кг	Сердце нмоль/кг
1 ч	30820	30853	47166	31441	25648
2 ч	18261	14281	26719	12830	12927
4 ч	8754	6289	11059	5705	6256
8 ч	549	639	1220	1032	749

5 Тестовый пример 8: тест на эффективность *in vivo* против SARS-CoV-2

Эксперимент 8.1:

8-недельных мышей Balb/c разделяли на 5 групп: группа вирусного контроля (носитель: 40% ПЭГ 400 + 10% СЧ 15 + 50% ультрачистой воды), группа гидробромидной соли А151 (А151-S) при пероральном введении (50 мг/кг, 100 мг/кг), группа ремдесивира при пероральном введении (50 мг/кг), группа ремдесивира при внутрибрюшинном введении (50 мг/кг). Животных в каждой группе трансдуцировали аденовирусом, несущим ген ACE2 человека, и инфицировали новым коронавирусом через 5 дней после трансдукции. Через 1 час после инфицирования носитель, А151-S и контрольное лекарственное средство ремдесивир вводили один раз в сутки через желудочный зонд или путем внутрибрюшинной инъекции, соответственно. Мышей умерщвляли на 2-й и 5-й день после инфицирования, и ткани легких мышей брали для измерения числа копий вирусной РНК в тканях легких мышей. Копии вирусной РНК после введения в течение 2 дней и 5 дней показаны на Фиг. 1 и Фиг. 2, соответственно.

Результаты показали, что пероральное введение соединения А151-S при 50 мг/кг и 100 мг/кг может эффективно снижать количество вирусной РНК в ткани легких мыши определенным дозозависимым образом. После введения в течение 2 дней в дозе 50 мг/кг противовирусное действие А151-S при пероральном введении было лучше, чем в группе ремдесивира при пероральном введении, и после введения в течение 5 дней противовирусное действие А151-S при пероральном введении было лучше, чем в группе ремдесивира при введении путем внутрибрюшинной инъекции.

30 Эксперимент 8.2:

8-недельных мышей Balb/c разделяли на две группы: группу контроля вируса (носитель: 5% ДМСО + 5% SolutolHS15 + 90% физиологического раствора) и группу внутрибрюшинной инъекции A151-S (100 мг/кг). Животных двух групп трансдуцировали аденовирусом, несущим ген ACE2 человека.

5 A151-S вводили за один день до инфицирования новым коронавирусом и вводили один раз в сутки путем внутрибрюшинной инъекции со дня инфицирования до 4-го дня после инфицирования. Контрольную группу обрабатывали аналогичным образом. Мышей умерщвляли на 4-й день после инфицирования, и ткани легких мышей брали для детектирования числа копий
10 вирусной РНК в тканях легких мышей. Результаты показаны на Фиг. 3.

Результаты показали, что соединение A151-S, вводимое путем внутрибрюшинной инъекции, может значительно уменьшить количество вирусной РНК в ткани легких мышей, и вирусная нагрузка была снижена более чем в 30 раз по сравнению с контрольной группой.

15

Обсуждение

Соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению обладает замечательной активностью против SARS-CoV-2. В клетках Vero E6, инфицированных вирусом, иллюстративные соединения A9 (пример 6), A10
20 (пример 7), A124 (пример 11), A50 (пример 12), A212 (пример 13), A144 (пример 16), A213 (пример 18), A164 (пример 20), A214 (пример 22), A151 (пример 36) могут значительно ингибировать репликацию вируса. EC₅₀ указанных соединений представляет собой 0,44 мкМ, 0,43 мкМ, 0,25 мкМ, 0,23 мкМ, 0,11 мкМ, 0,24 мкМ, 0,10 мкМ, 0,27 мкМ, 0,11 мкМ и 0,31 мкМ,
25 соответственно, которые значительно превосходят контрольное соединение ремдесивир (EC₅₀ = 2,0 мкМ). Кроме того, A11, A12, A52, A70, A72, A75, A77, A131, A171, A180, A181, A188, A196, A215 и т.п. могут значительно ингибировать репликацию вируса в концентрации 5 мкМ с уровнем ингибирования более 98%, что значительно выше, чем таковой (65%)
30 ремдесивира в той же концентрации.

A102, A106, A107 и A198 могут значительно ингибировать активность RdRp нового коронавируса, это указывает на то, что эти соединения оказывают свое противовирусное действие путем нацеливания на RdRp.

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению также могут
35 эффективно ингибировать репликацию других вирусов, включая респираторно-синцитиальный вирус (PCV), коронавирус человека OC43 (HCoV OC43), вирус

эпидемической диареи свиней (PEDV), вирус Зика (Zika), вирус Денге (DENV). Стоит отметить, что противовирусный эффект дейтерированных соединений более очевиден.

Исследование ФК у мышей показало, что после перорального введения дейтерированных соединений A9 и A11 их воздействие в плазме было выше, чем у GS-441524, и было в 1,3 и 1,2 раза больше, чем у GS-441524, соответственно; Пероральная биодоступность A9 у крыс составляла 21,3%, и пероральная биодоступность A146 и A151 составляла 48,5% и 56,7%, соответственно, что было значительно выше, чем у A9.

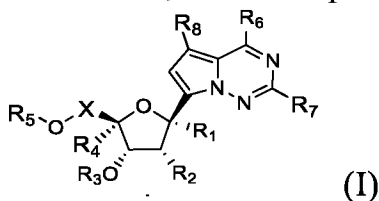
Тест распределения в тканях у мышей показал, что после перорального введения A151 в течение 1 часа концентрация метаболита A9 в печени, почке, легком и сердце была самой высокой, и A9 распределялся равномерно, без накопления в печени или почке.

Гидробромидная соль A151 (A151-S) может снижать вирусную нагрузку в легких мышей дозозависимым образом при пероральном введении один раз в сутки в модели на мышах, трансдуцированных аденовирусом, экспрессирующим ACE2 человека, который является рецептором нового коронавируса, и эффект A151-S против нового коронавируса лучше, чем эффект ремдесивира в той же дозе (50 мг/кг). Приведенные выше данные показывают, что A151-S обладает значительным эффектом против SARS-CoV-2 и является предпочтительным для перорального применения. На основании приведенных выше данных можно предположить, что соединения согласно настоящему изобретению имеют хорошую перспективу применения в качестве противовирусных агентов, в частности, агентов против нового коронавируса (SARS-CoV-2).

Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, цитируются в качестве ссылок в настоящей заявке, аналогично тому, как если бы каждый документ был процитирован по отдельности посредством ссылки. Кроме того, следует понимать, что после прочтения приведенного выше содержания настоящего изобретения специалисты в данной области техники смогут внести различные изменения или модификации в настоящее изобретение, и эти эквивалентные формы также входят в объем, определенный прилагаемой формулой изобретения настоящей заявки.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



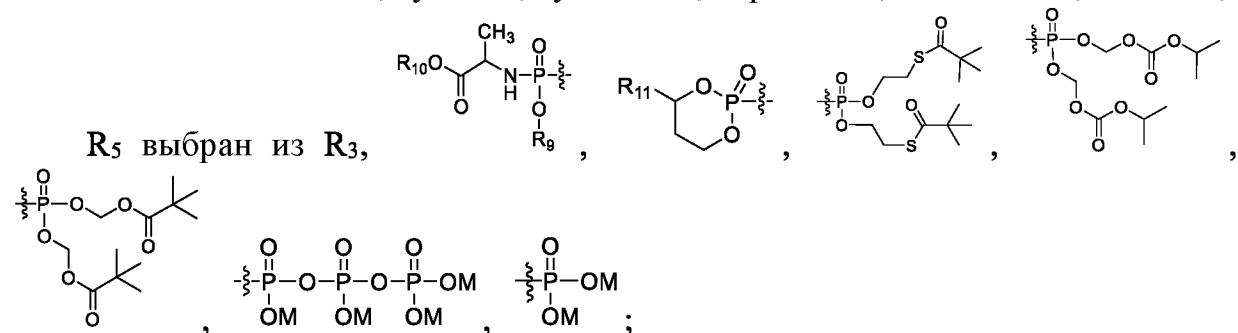
где

R_1 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азидо, амина, амина, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} ацила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, амина, замещенного C_{1-6} алканоилом, галогенированного C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, галогенированного C_{3-6} циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, цианометила ($-CH_2CN$), гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато ($-SCN$), цианато ($-OCN$);

R_2 выбран из водорода, галогена, OR_3 , циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

R_3 выбран из водорода, C_{1-20} алканоила, амина- C_{1-20} алканоила, C_{1-6} алкил амина- C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, α -аминокислоты, и карбоксил α -аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C_{1-6} алкила, галогенированного C_{1-6} алкила, азидо- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алканоила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, амина- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкиламина- C_{1-6} алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;



R_6 выбран из амина, гидрокси, галогена, циано, цианато, тиоцианато, C_{1-6}

алкокси, C₁₋₆ алкиламино, NHOH, NHCOR₁₂, NHOCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

R₇ выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, метила, NHCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

5 R₈ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, карбамоила, карбамоила, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкоксиамидо, C₁₋₆ алкоксикарбонила, гидроксид, гидроксид C₁₋₆ алкила, amino, amino, замещенного C₁₋₆ алканойлом, amino, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила;

X выбран из -CH₂-, -CD₂-, -CHD-;

10 R₉ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

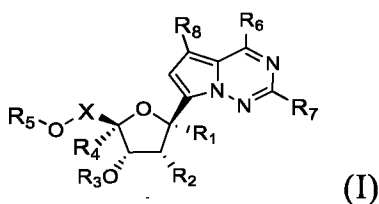
R₁₀ выбран из C₁₋₁₈ алкила, метилена C₆₋₂₀ арила;

R₁₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

15 R₁₂ выбран из C₁₋₂₀ алкила;

каждый M независимо выбран из водорода, металла, -NH₄ или протонированных органических аминов.

2. Применение активного ингредиента или состава, содержащего указанный активный ингредиент, отличающееся тем, что указанный активный
20 ингредиент представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



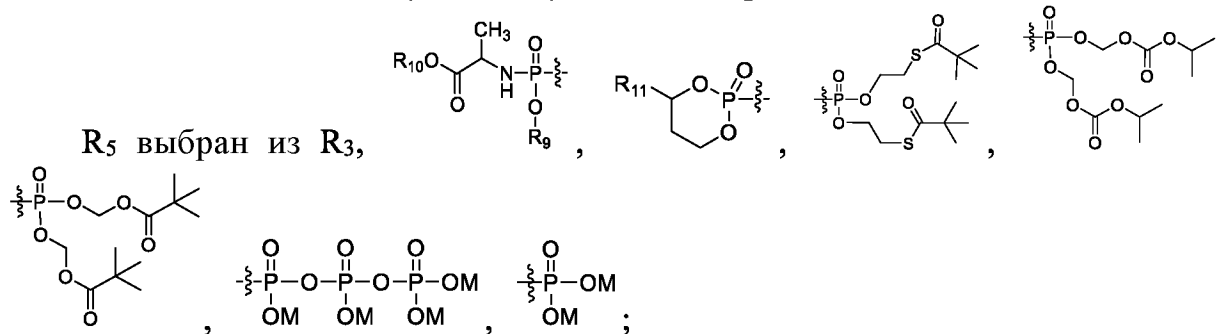
где

25 R₁ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азидо, amino, amino, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ ацила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, amino, замещенного C₁₋₆ алканойлом, галогенированного C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкенокси, C₂₋₆ алкинилокси, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, галогенированного C₃₋₆ циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила,
30 цианометила (-CH₂CN), гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато (-SCN), цианато (-OCN);

R_2 выбран из водорода, галогена, OR_3 , циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

R_3 выбран из водорода, C_{1-20} алканоила, амино C_{1-20} алканоила, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила, α -аминокислоты, и карбоксил α -аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи;

R_4 выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C_{1-6} алкила, галогенированного C_{1-6} алкила, азидо C_{1-6} алкила, циано C_{1-6} алкила, гидроксидо C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алканоила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила, амино C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;



R_6 выбран из amino, гидроксидо, галогена, циано, цианато, тиоцианато, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $NHON$, $NHCOR_{12}$, $NHOCOR_{12}$, $NHCOOR_{12}$;

R_7 выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, метила, $NHCOR_{12}$, $NHCOOR_{12}$;

R_8 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, карбамоила, карбамоила, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкоксиамидо, C_{1-6} алкоксикарбонила, гидроксидо, гидроксидо C_{1-6} алкила, amino, amino, замещенного C_{1-6} алканоилом, amino, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

X выбран из $-CH_2-$, $-CD_2-$, $-CHD-$;

R_9 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-20} арила, 5-15-членного гетероарила;

R_{10} выбран из C_{1-18} алкила, метилена C_{6-20} арила;

R_{11} выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-20} арила, 5-15-членного гетероарила;

R_{12} выбран из C_{1-20} алкила;

каждый M независимо выбран из водорода, металла, $-NH_4$ или

протонированных органических аминов;

и указанный активный ингредиент или состав, содержащий указанный активный ингредиент, применяют для получения (а) ингибиторов для ингибирования вирусной репликации; и/или (б) лекарственных средств для

5 лечения и/или предотвращения, облегчения заболеваний, связанных с вирусными инфекциями.

3. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанный вирус выбран из:

(1) коронавируса, инфицирующего людей: коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), нового коронавируса 2019 (2019-nCoV

10 или SARS-CoV-2), коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV);

(2) коронавируса, вызывающего обычную простуду: указанный коронавирус, вызывающий обычную простуду, предпочтительно выбран из группы, состоящей из: коронавируса человека OC43, коронавируса человека

15 229E, коронавируса человека NL63 и коронавируса человека HKUL;

(3) респираторно-синцитиального вируса человека (PCB);

4) вируса гриппа человека: вируса гриппа А, вируса гриппа В и вируса гриппа С;

(5) вируса Flaviviridae: вируса гепатита С (ВГС), вируса Денге (DENV),

20 вируса Зика (Zika);

(6) вируса Filoviridae: вируса Марбург (MBV) и вируса Эбола (EBV);

(7) коронавируса, инфицирующего других млекопитающих: вируса эпидемической диареи свиней (PEDV).

4. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанные родственные

25 заболевания, вызванные указанными вирусами, выбраны из группы, состоящей из

(D1) обычной простуды, симптоматической инфекции с высоким риском, инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, вызванных инфекцией коронавируса человека;

(D2) обычной простуды, симптоматической инфекции с высоким риском, инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, вызванных

30 инфекцией респираторно-синцитиального вируса человека (PCB);

(D3) обычной простуды, симптоматической инфекции с высоким риском, инфекции дыхательных путей, пневмонии и ее осложнений, вызванных

инфекцией вируса гриппа человека;

(D4) хронического гепатита С и его осложнений, вызванных вирусом гепатита С (ВГС);

5 (D5) лихорадки Денге и ее осложнений, вызванных вирусом Денге (DENV);

(D6) инфекции и ее осложнений, вызванных вирусом Зика (Zika);

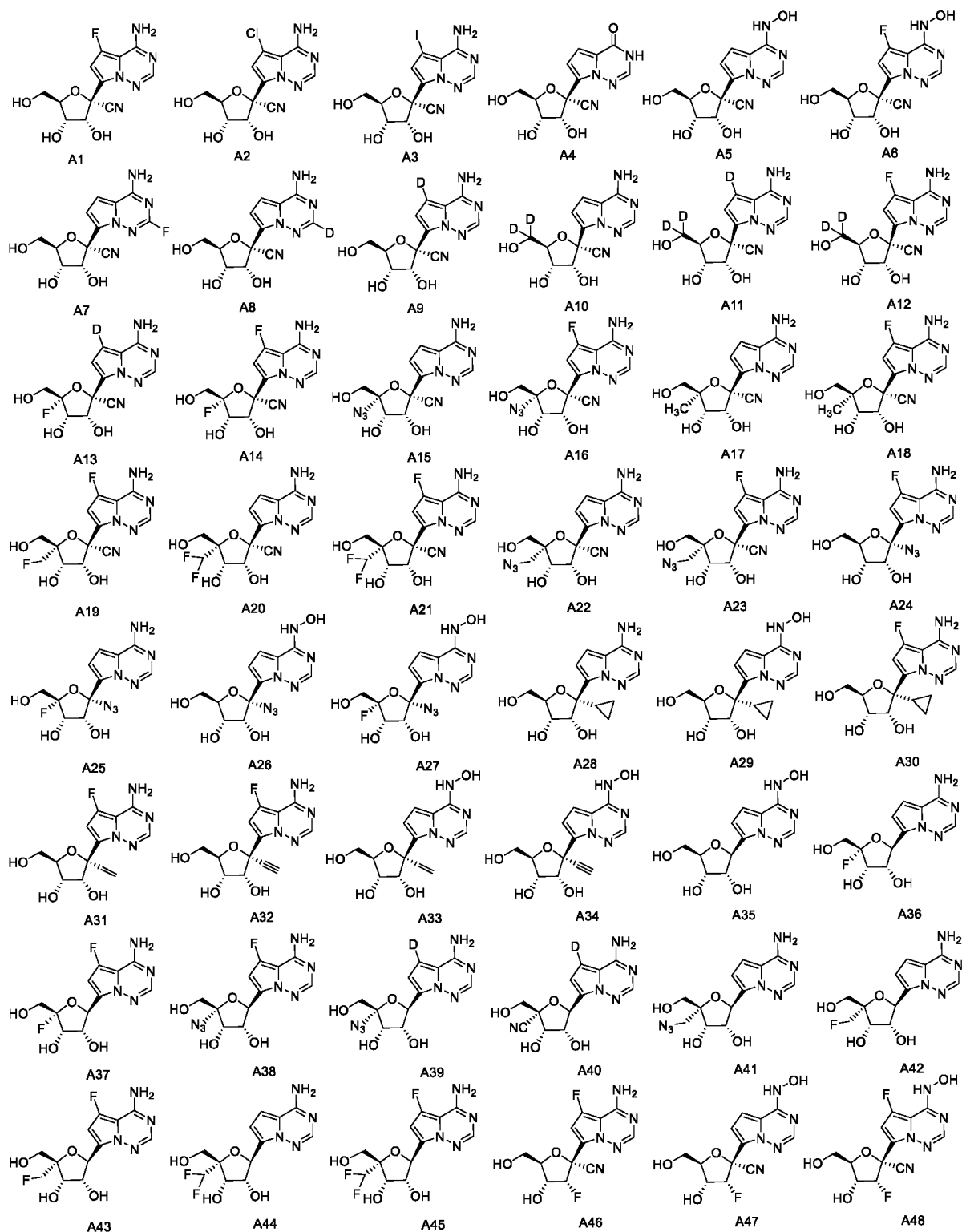
(D7) геморрагической лихорадки и ее осложнений, вызванных вирусом Марбург (MBV) и вирусом Эбола (EBV);

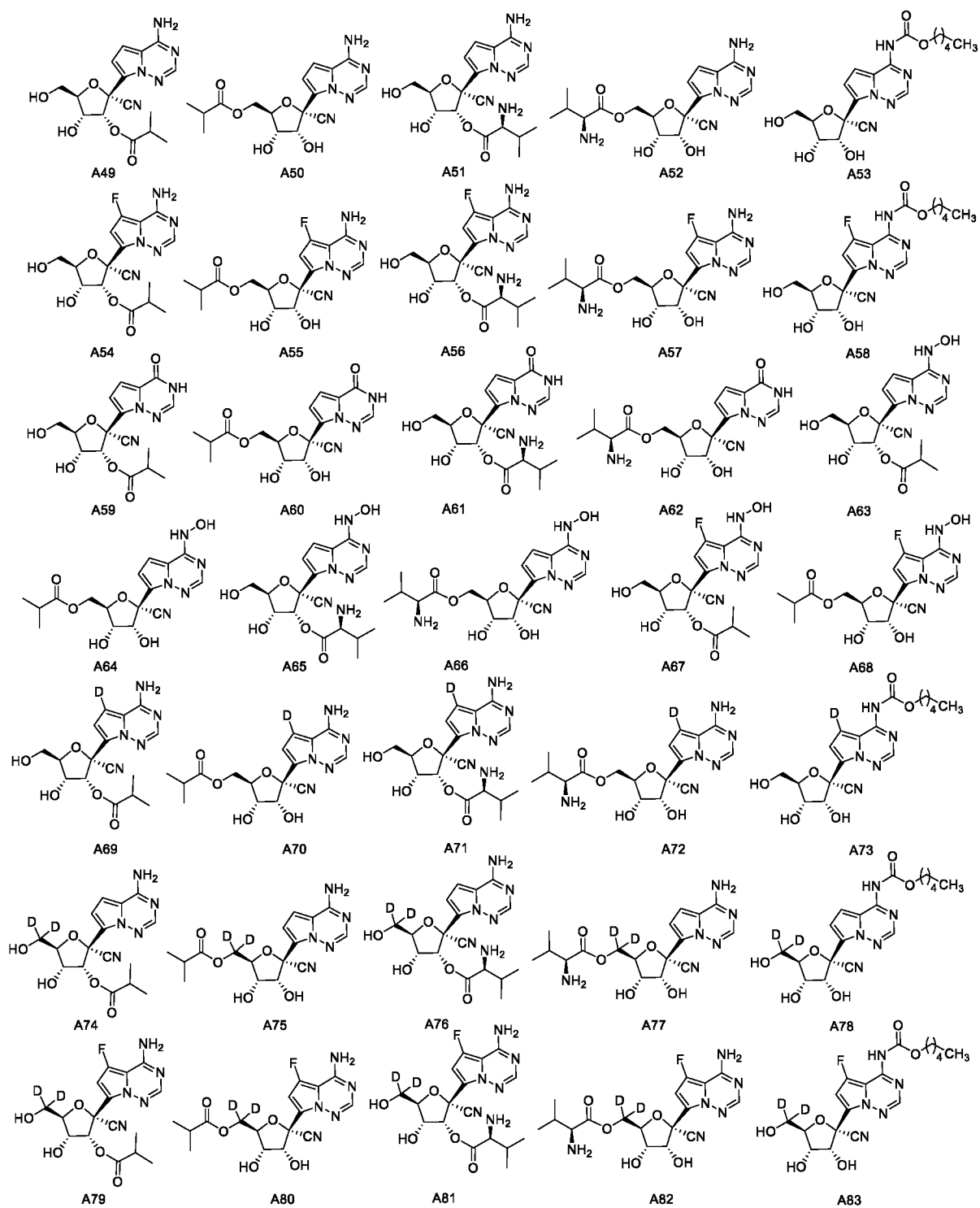
10 (D8) новой коронавирусной пневмонии (коронавирусное заболевание 2019, COVID-19), вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19);

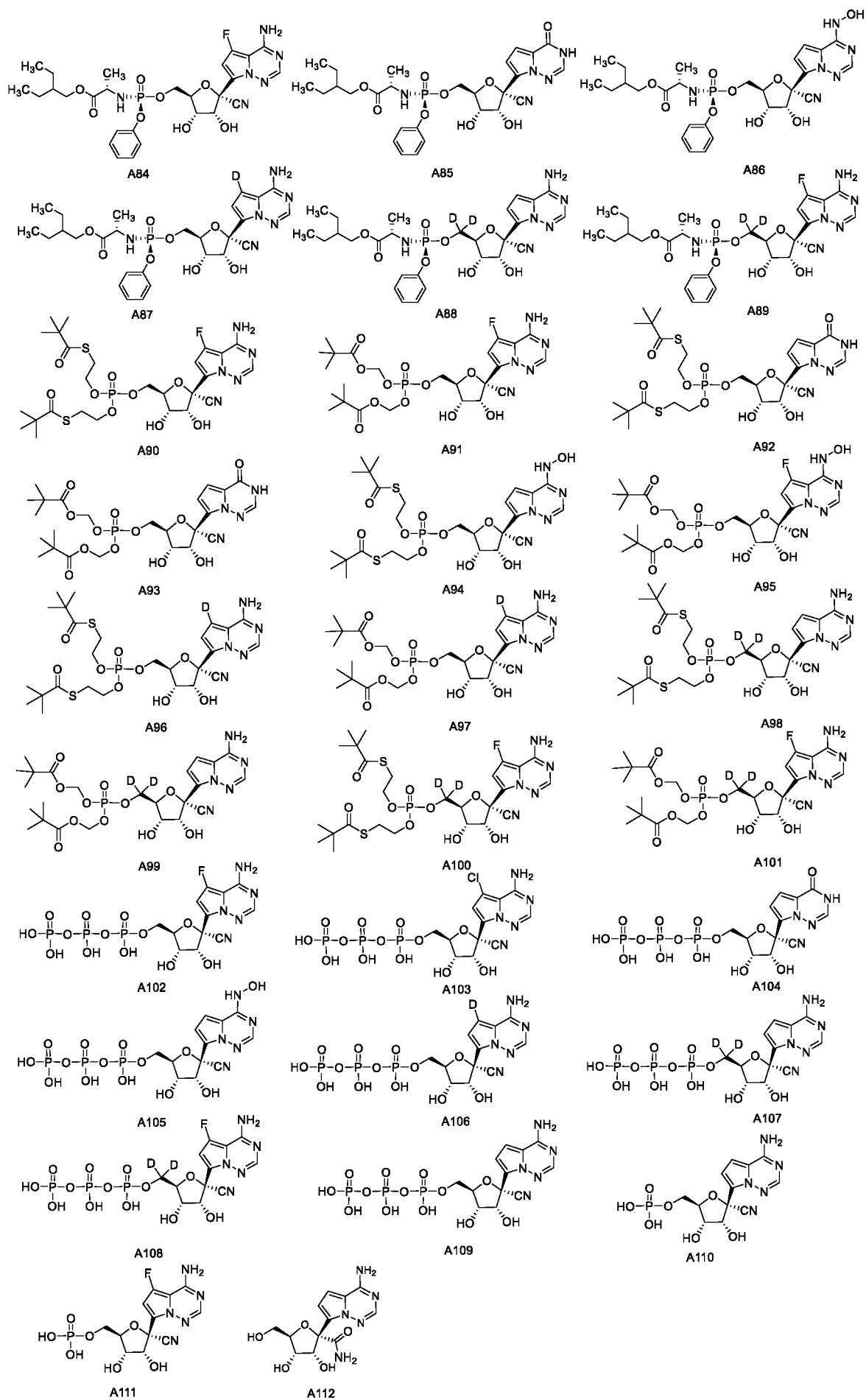
(D9) эпидемической диареи свиней, вызванной вирусом эпидемической диареи свиней (PEDV);

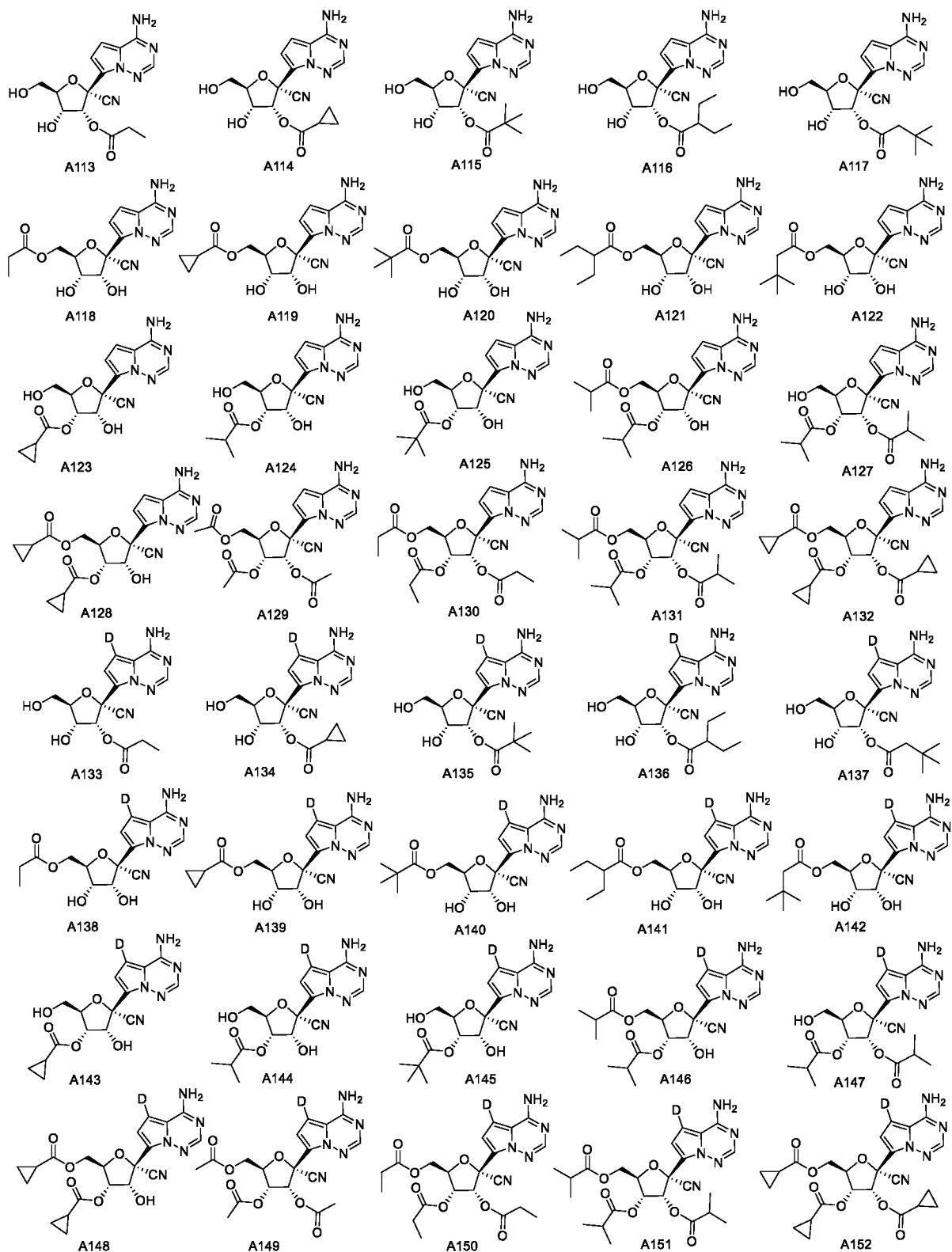
(D10) любой комбинации указанных выше заболеваний.

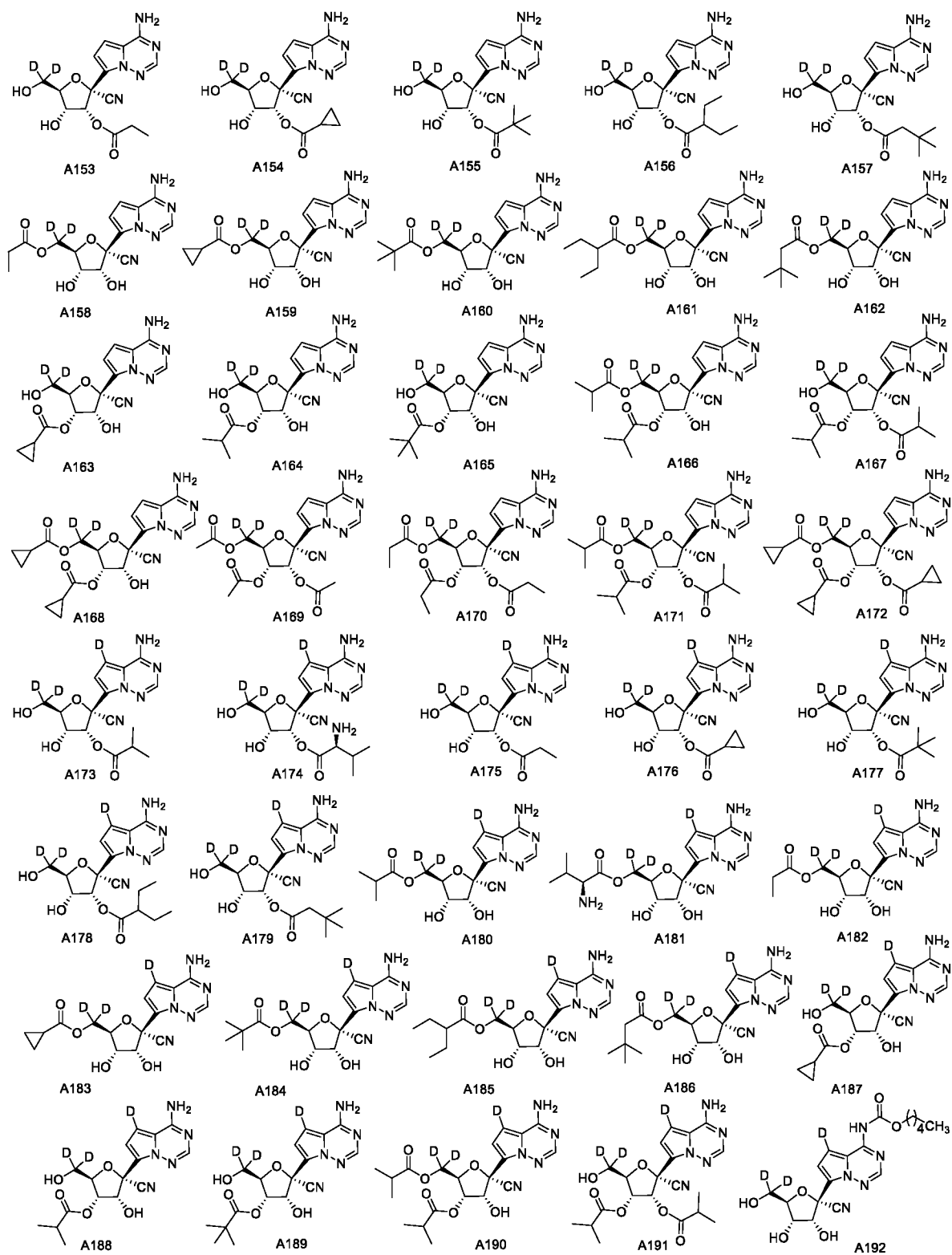
15 5. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой любое из соединений A1-A221, имеющих следующую структуру, или их комбинацию:

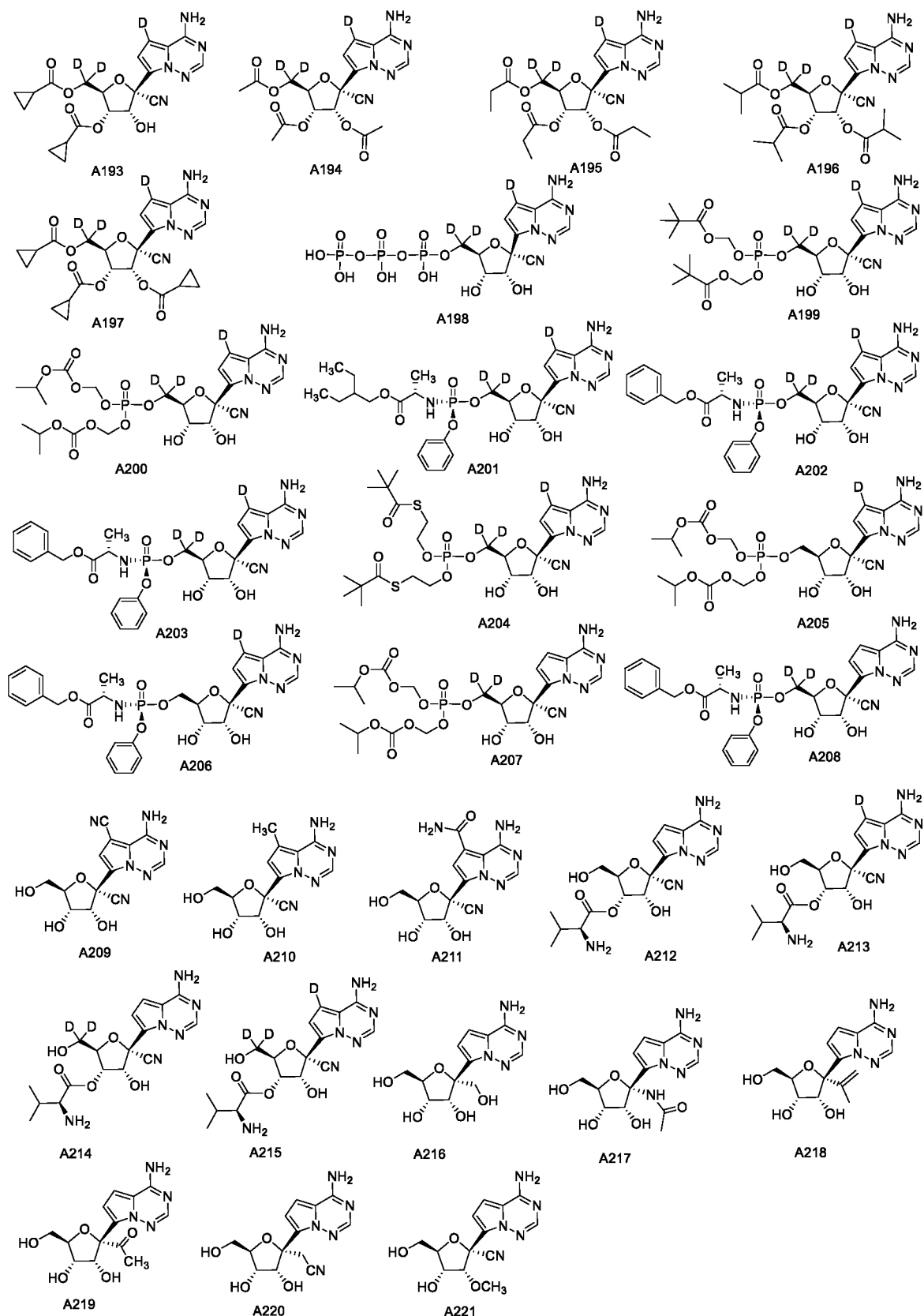












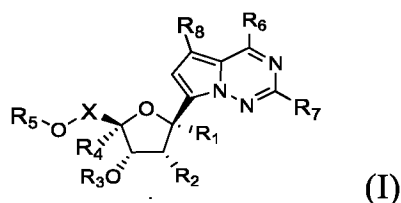
;

предпочтительно указанный активный ингредиент представляет собой аналог нуклеозида, выбранный из следующей группы, или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:

A1, A5, A6, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A28, A30, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A57, A58, A63, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A84, A86, A87, A88, A89, A91, A95, A97, A99, A101, A102, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A131, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221 или их комбинации.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая

(a1) первый активный ингредиент, причем указанный первый активный ингредиент представляет собой соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



где

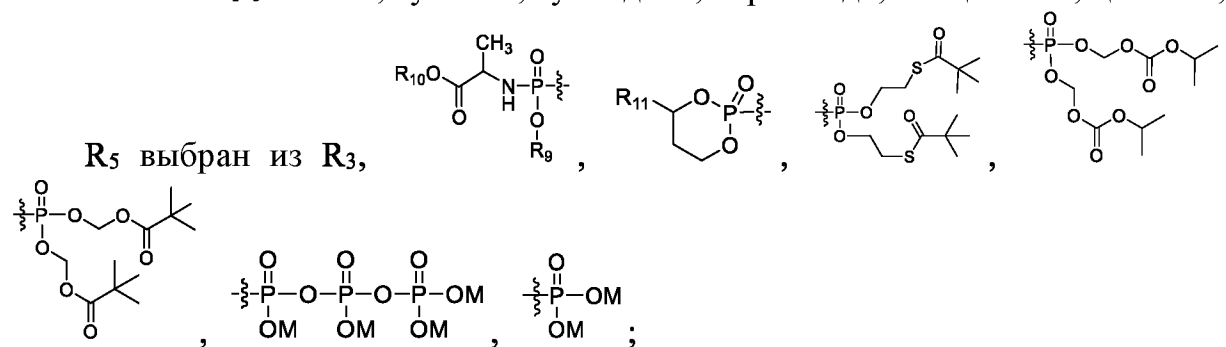
R₁ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азида, амина, амина, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ ацила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, амина, замещенного C₁₋₆ алканойлом, галогенированного C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкенокси, C₂₋₆ алкинилокси, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, галогенированного C₃₋₆ циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, цианометила (-CH₂CN), гуанила, гуанидила, карбамида, тиоцианата (-SCN), цианата (-OCN);

R₂ выбран из водорода, галогена, OR₃, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила;

R₃ выбран из водорода, C₁₋₂₀ алканойла, аминаC₁₋₂₀ алканойла, (C₁₋₆

алкил)аминоC₁₋₆ алканоила, C₁₋₆ алкоксиC₁₋₆ алкила, α-аминокислоты, и карбоксил α-аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за счет сложноэфирной связи;

R₄ выбран из водорода, дейтерия, галогена, азидо, циано, C₁₋₆ алкила, галогенированного C₁₋₆ алкила, азидоC₁₋₆ алкила, цианоC₁₋₆ алкила, гидроксисC₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алканоила, C₂₋₆ алкенокси, C₂₋₆ алкинилокси, C₁₋₆ алкоксиC₁₋₆ алкила, аминоC₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆ алкила, гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато, цианато;



R₆ выбран из amino, гидроксис, галогена, циано, цианато, тиоцианато, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, NHON, NHCOR₁₂, NHOCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

R₇ выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, метила, NHCOR₁₂, NHCOOR₁₂;

R₈ выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, карбамоила, карбамоила, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкоксиамидо, C₁₋₆ алкоксикарбонила, гидроксис, гидроксисC₁₋₆ алкила, amino, amino, замещенного C₁₋₆ алканоилом, amino, замещенного C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила;

X выбран из CH₂, CD₂, -CHD-;

R₉ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

R₁₀ выбран из C₁₋₁₈ алкила, метиленаC₆₋₂₀ арила;

R₁₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₂₀ арила, 5-15-членного гетероарила;

R₁₂ выбран из C₁₋₂₀ алкила;

каждый M независимо выбран из водорода, металла, NH₄ или протонированных органических аминов;

и (b) фармацевтически приемлемые носители.

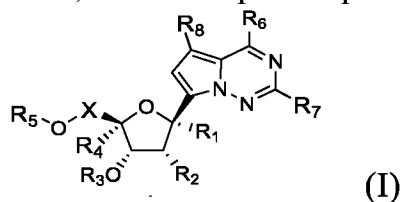
7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что

указанное соединение формулы (I) представляет собой любое из соединений A1-A221 или их комбинацию.

8. Применение фармацевтической композиции по п. 6 для получения (а) ингибиторов, которые ингибируют репликацию коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV); и/или (b) лекарственных средств для лечения и/или предотвращения, облегчения родственных заболеваний, вызванных инфекцией коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Flaviviridae, вируса Filoviridae и/или вируса эпидемической диареи свиней (PEDV).

9. Способ ингибирования репликации вируса, включающий этап приведения первого активного ингредиента или состава, содержащего указанный первый активный ингредиент, в контакт с вирусом, что ингибирует репликацию указанного вируса;

15 причем указанный первый активный ингредиент представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, или его кристаллогидрат, или его сольват, или его пролекарство:



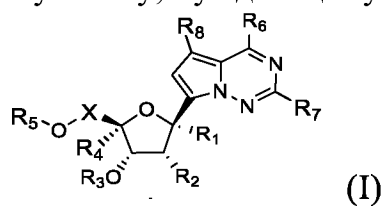
где

20 R_1 выбран из водорода, дейтерия, галогена, циано, азидо, amino, amino, замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} ацила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, amino, замещенного C_{1-6} алканоилом, галогенированного C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкенокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, галогенированного C_{3-6} циклоалкила, карбамоила, гидроксиметила, 25 цианометила ($-CH_2CN$), гуанила, гуанидила, карбамидо, тиоцианато ($-SCN$), цианато ($-OCN$);

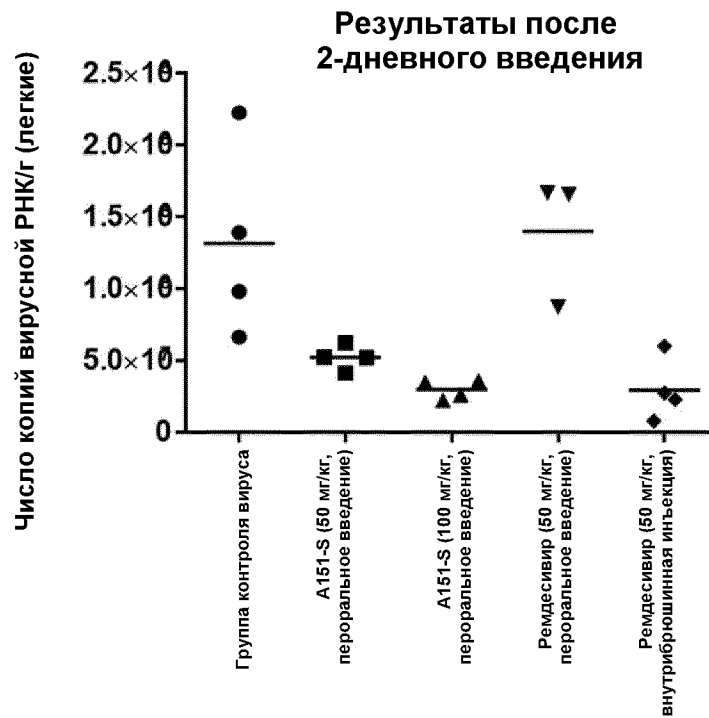
R_2 выбран из водорода, галогена, OR_3 , циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила;

R_3 выбран из водорода, C_{1-20} алканоила, amino C_{1-20} алканоила, C_{1-6} алкиламино C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила, α -аминокислоты, и карбоксил α -аминокислоты присоединен к гидроксилу на фурановом кольце за

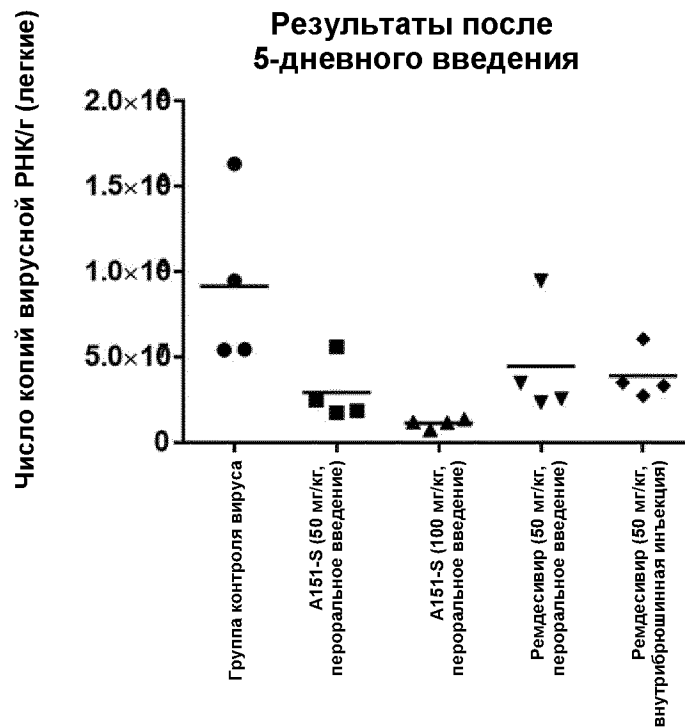
безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или его кристаллогидрата, или его сольвата, или его пролекарства субъекту, нуждающемуся в этом:



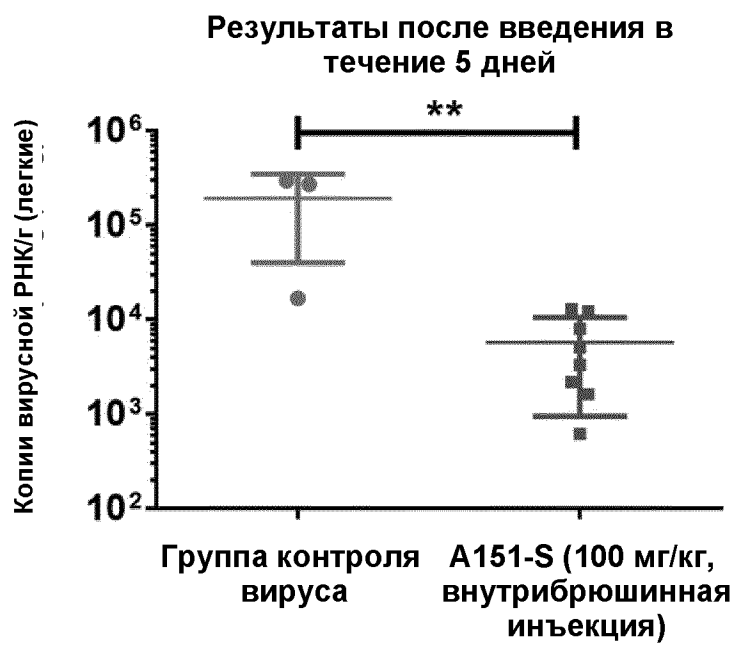
5 где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и X определены в п. 1.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3