(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292425 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.15

(22) Дата подачи заявки
2021.02.24

(51) Int. Cl. ***A61K 31/7076*** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01)

(54) ВЫСОКОАКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОТИВ COVID-19

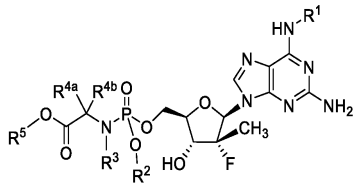
(31) **62/982,670; 62/994,206; 63/032,247; 63/039,352; 63/040,985; 63/054,680; 63/073,328; 63/146,456**
(32) **2020.02.27; 2020.03.24; 2020.05.29; 2020.06.15; 2020.06.18; 2020.07.21; 2020.09.01; 2021.02.05**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/019468**
(87) **WO 2021/173713 2021.09.02**

(71) Заявитель:
АТЕА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Соммадосси Жан-Пьер, Мусса Адель (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к применению фосфорамидатов пуриновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемых солей, вводимых в эффективном количестве для лечения или профилактики COVID-19, инфекции, вызванной вирусом SARS CoV-2, у хозяина, например у человека, нуждающемуся в этом.



202292425 A1

202292425 A1

ВЫСОКОАКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОТИВ COVID-19

Описание

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Для настоящей заявки испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США № 62/982670, поданной 27 февраля 2020 г.; предварительной заявкой США № 62/994206, поданной 24 марта 2020 г.; предварительной заявкой США № 63/032247, поданной 29 мая 2020 г.; предварительной заявкой США № 63/039352, поданной 15 июня 2020 г.; предварительной заявкой США № 63/040985, поданной 18 июня 2020 г.; предварительной заявкой США № 63/054680, поданной 21 июля 2020 г.; предварительной заявкой США 63/073328, поданной 1 сентября 2020 г.; а также предварительной заявкой США 63/146456, поданной 5 февраля 2021 г. Эти заявки полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к применению отдельных пуриновых нуклеотидов и их фармацевтически приемлемых солей, обладающих эффективной активностью и удобством дозирования, для лечения или профилактики вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, у хозяина, как правило, человека, нуждающегося в этом.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В декабре 2019 года в г.Ухане, Китай, у ряда пациентов была диагностирована пневмония. У этих пациентов проявлялись симптомы, сходные со вспышкой SARS (тяжелого острого респираторного синдрома) в 2002-2003 гг. В январе 2020 года причину инфекции идентифицировали как новый коронавирус, который был назван коронавирусом-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), а вызываемое им заболевание названо коронавирусным заболеванием 2019 (COVID-19). Это потенциально тяжелое, а иногда и смертельное заболевание быстро распространилось по всему миру. 11 Марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 глобальной пандемией.

У большинства пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, появляются легкие, похожие на простуду симптомы, включая лихорадку, кашель, утомляемость, одышку, мышечные боли и потерю вкуса и/или обоняния. Эти симптомы обычно исчезают при оказании минимальной медицинской помощи в течение нескольких недель. Однако иногда симптомы сохраняются в течение нескольких месяцев. Вирус может вызвать долговременное поражение легких, сердца и головного мозга. Кроме того, у некоторых пациентов, в частности у пожилых людей, лиц с ослабленным иммунитетом или лиц с сопутствующими заболеваниями, вирус может вызывать тяжелые симптомы, которые приводят к госпитализации, необходимости искусственной вентиляции легких и/или смерти.

SARS-CoV-2 представляет собой коронавирус (CoV), относящийся к порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Coronavirinae*, представляющему собой оболочечный вирус с позитивно-смысловым одноцепочечным РНК-геномом. SARS-CoV-2 имеет размер, составляющий приблизительно 30 тысяч оснований, что является одним из крупнейших известных РНК геномов. Родственные коронавирусы включают коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Однако SARS-CoV-2 имеет только 79,5% общего генома с SARS-CoV и поэтому считается новым бета-коронавирусом, заражающим человека (Zhou et al.

Nature 2020, 579, 270), а также демонстрирует, по сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV, более высокую скорость передачи от человека к человеку (Huang et al., Lancet 2000, 395, 497), что делает его особенно опасным и сложным для сдерживания. CoV часто возникают как энзоотические инфекции, которые преодолевают видовой барьер между животным и человеком, и прогрессируют, вызывая природно-очаговые заболевания у человека (Lau et al., PNAS 2005, 102, 14040-5; Rest et al., Infect Genet Evol. 2003, 3, 219–25). Межвидовые скачки позволили CoV, такому как SARS CoV и CoV ближневосточного респираторного синдрома (MERS), проявиться в качестве обладающих вирулентностью вирусов человека (Schoeman and Fielding, Virology 2019, 16, 69). Аналогичным образом секвенирование генома показало, что, на уровне всего генома, SARS-CoV-2 на 96% идентичен коронавирусу летучих мышей (Zhou et al. Nature 2020, 579, 270) и, следовательно, наиболее вероятно произошел от летучих мышей.

SARS-CoV-2 проникает в клетки человека путем связывания с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (hACE2). Шипы-гликопротеины на поверхности оболочки вируса связываются с рецептором ACE2, а затем трансмембранная сериновая протеаза человека 2 расщепляет и активирует шиповидный белок, что позволяет SARS-CoV-2 проникать в клетку посредством эндоцитоза или прямого слияния с мембраной хозяина. Luan et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020: 527, 165; Hoffman, M. et al. Cell, 2020, 181, 271; Yang et al. Int. J. Biol. Sci. 2020, 16, 1724.).

После проникновения внутрь клетки транскрипция и репликация SARS-CoV-2 опосредуются многосубъединичным полимеразным комплексом. Каталитической субъединицей комплекса является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), известная как nsp12. Хотя выделенная субъединица nsp12 сама по себе способна проводить полимеразную реакцию, присутствие кофакторов nsp7 и nsp8 значительно повышает эффективность полимеразной реакции (Ahn et al. Arch Virol. 2012, 157, 2095; Subissi et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 2014, 111, E3900).

В апреле 2020 года была определена кристаллическая структура nsp-12 SARS-CoV-2 в комплексе с nsp-7 и nsp-8 (Gao et al. Science 2020, 368:779-782). Структура nsp12 содержит полимеразный С-концевой домен RdRp, который соединен с N-концевым доменом удлинения, называемым нидовирусным RdRp-ассоциированным нуклеотидилтрансферазным доменом (NiRAN). Этот домен NiRAN, который является консервативным у всех нидовирусов, способных демонстрировать активность нуклеотидилирования, характеризуется α- и β-укладками, состоящими из восьми α-спиралей и пятицепочечного β-листа (Gao et al. Science 2020, 368:779- 782). С-концевой домен был охарактеризован как домен, похожий на “сложенную чашечкой кисть правой руки” с субдоменами в виде пальцев, большого пальца и ладони.

Поскольку вирус SARS-CoV-2 распространился по всему миру, он продемонстрировал высокую скорость мутации, и ряд мутировавших форм вируса циркулирует в общемировом масштабе. Эти мутации могут оказывать влияние на способность вируса вызывать инфекции, а также на скорость ее передачи. Например, в Соединенном Королевстве идентифицировали вариант B.1.1.7, который осенью 2020 года был назван Управлением общественного здравоохранения Англии Вариантом, вызывающим озабоченность 202012/01. Этот вариант имеет восемь мутаций в области шипа. Имеются данные о том, что этот вариант распространяется быстрее и легче, а также может ассоциироваться с повышенным риском смерти. В Южной Африке были идентифицированы другие варианты, B.1.351 и 501Y.V2. Оба варианта имеют некоторые общие с вариантом B.11.7 мутации, включая мутацию N501Y. В Бразилии также идентифицировали вариант, известный как P.1, который содержит мутации, которые могут оказать влияние на способность вируса распознаваться антителами. По этой причине важно разработать методы лечения, способные лечить мутировавшие формы вируса, в частности формы с мутациями в шиповидном белке.

История создания терапевтических средств для лечения коронавирусных заболеваний человека иллюстрирует комплексность и сложность проблемы. Несмотря на то, что вирусы были обнаружены в 2012 и 2003 годах соответственно, отсутствовали коммерческие вакцины или лекарственные средства, одобренные для MERS-CoV и SARS-CoV.

Отсутствие утвержденного лечения в сочетании с высоким уровнем смертности, легкостью и скоростью передачи подчеркивает необходимость разработки эффективного противовирусного препарата против COVID-19.

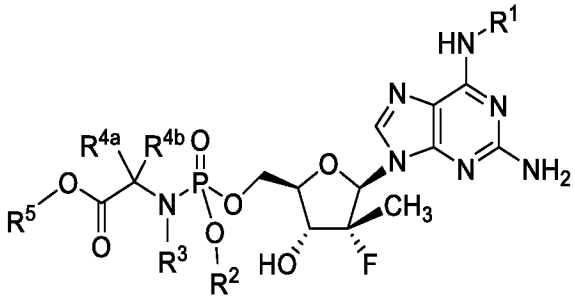
Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение композиций и способов для лечения и профилактики вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19.

Сущность настоящего изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает лечение вируса SARS-CoV-2 у хозяина, которому требуется такое лечение, включающее введение эффективного количества соединения отдельных пуриновых нуклеотидов, как далее описано в настоящем документе, с целью эффективного лечения, предупреждения или профилактики вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19. Эти пуриновые нуклеотиды демонстрируют целенаправленную активность против вируса.

Кроме того, и это является важным, что эти соединения можно вводить нуждающемуся в этом хозяину, например, человеку, с применением простой твердой лекарственной формы для перорального применения, которую можно удобно принимать дома или, обычно, вне медицинского учреждения без необходимости парентерального введения или госпитализации. Если желательно или целесообразно, активные соединения, описанные в настоящем документе, могут альтернативно вводиться парентерально или перорально в медицинском учреждении. Терапия может применяться для лечения заболевания в легкой, средней или тяжелой формах.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят в эффективном количестве хозяину, как правило, человеку с COVID-19, нуждающемуся в таком лечении, или хозяину, подверженному риску заражения или повторного заражения SARS-CoV-2, то есть в качестве профилактического средства (причем термин “профилактический” означает полное предотвращение или минимизацию приобретенной инфекции в сравнении с заболеванием без такого профилактического лечения), где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_3-$_7$циклоалкил или арил (включая фенил и нафтил) и согласно альтернативному варианту осуществления R^2 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил);

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила (включая метил, этил, пропил и изопропил) и C_3-$_7$циклоалкила; и

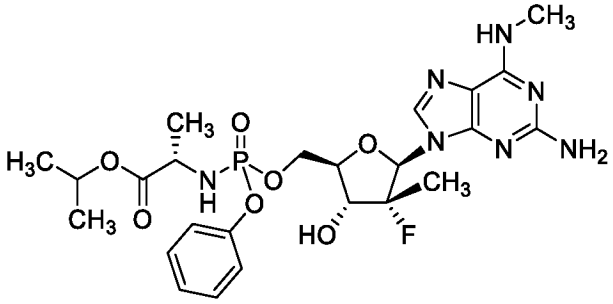
R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_1-$_6$галогеналкил или C_3-$_7$циклоалкил и согласно альтернативному варианту осуществления R^5 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

Неограничивающие примеры C_1-C_6алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, втор-бутил, изобутил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$ и $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$. Неограничивающие примеры C_3-C_6циклоалкила включают циклопропил, CH_2-циклопропил, циклобутил и CH_2-циклобутил.

Неограничивающий пример арил(C_1-C_4алкил)- представляет ссобой бензил. Неограничивающий пример арила представляет собой фенил.

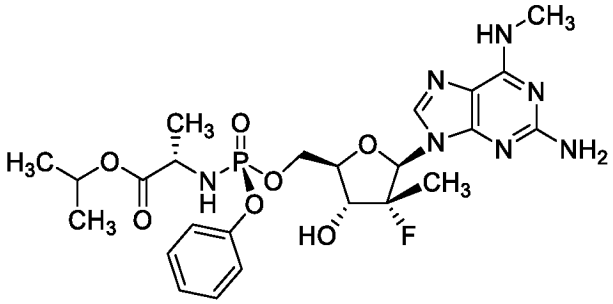
Согласно одному варианту осуществления вирус SARS-CoV-2 является вирусом дикого типа. Согласно другому варианту осуществления у вируса SARS-CoV-2 происходит естественная или индуцированная лекарственным средством мутация, например, но этим не ограничиваясь, мутация в вирусном белке, выбранном из оболочечного (E) белка, мембранного (M) белка, шиповидного (S) белка, nsp1, nsp2, nsp3, nsp4, nsp5, nsp 6, nsp7, nsp8, nsp9, nsp10, nsp12, nsp13, nsp14, nsp15, nsp16, ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 и ORF10.

Неограничивающим примером соединения формулы I является соединение **1** или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят хозяину, которому требуется такое лечение, например, человеку, инфицированному SARS-CoV-2, или хозяину, подверженному риску заражения вирусом SARS-CoV-2, т.е. в качестве профилактического средства.

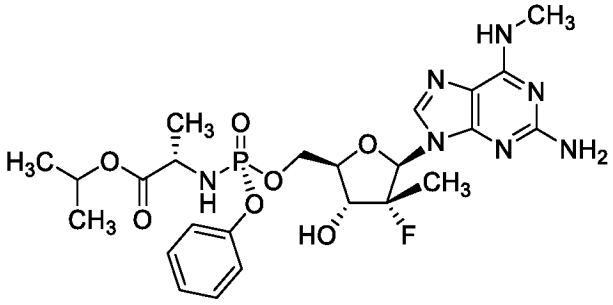


Соединение 1

Соединение **1** изображено выше без учета стереохимии при атоме фосфора, который является хиральным. Соединение **1** может применяться либо без учета стереохимии при атоме фосфора, либо в фосфорно-рацемической форме, либо с любым желаемым соотношением R- и S-энантиомеров фосфора соединения, включая энантиомерно обогащенные (т.е. у которых отсутствует до, по меньшей мере, 90%, 95%, 98%, 99% или даже 100% противоположный энантиомер, которые фактически представляют собой диастереомеры, поскольку в молекуле присутствуют несколько хиральных атомов углерода). Соединение **1A** представляет собой S-энантиомер, а соединение **1B** представляет собой R-энантиомер.



Соединение 1A

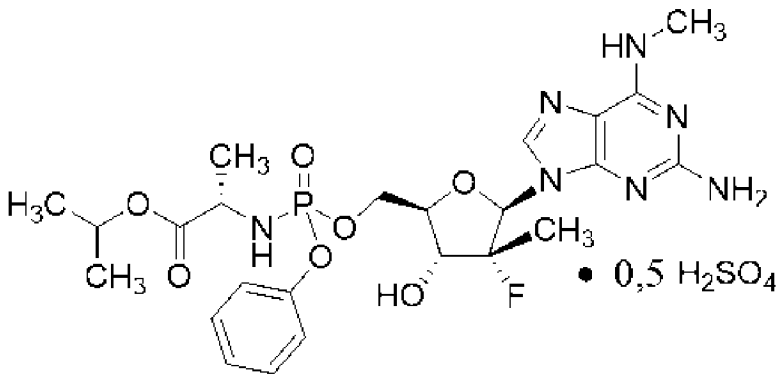


Соединение 1B

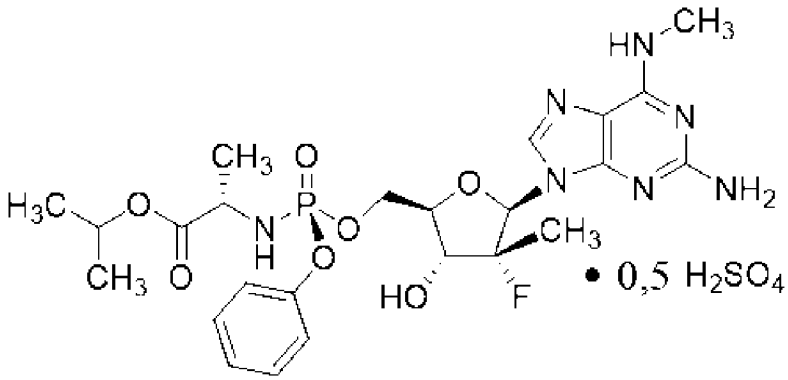
Соединение **1**, включая соединение **1A** и соединение **1B**, является мощными ингибитором COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Как описано в примере 5 и примере 6, соединение **1A** демонстрирует значение EC_{90} 0,64 мкМ против SARS-Cov-2 в клетках HAE (эпителиальных клетках дыхательных путей человека). Исследование с применением клеток HAE представляет собой модель легких *in vitro* и является репрезентативной системой репликации SARS-CoV-2. Также неожиданно было обнаружено, что при воздействии на нормальные первичные эпителиальные клетки бронхов и носовой полости эффективно образуется активный трифосфатный метаболит соединения **1A**. Как описано в примере 7, когда соединение **1A** инкубировали в эпителиальных клетках носовой полости и бронхов человека, время полужизни активных видов трифосфата превышало 1,5 суток как в эпителиальных клетках носовой полости, так и в эпителиальных клетках бронхов. Этот факт нельзя было предсказать заранее, и это особенно важно при лечении пациентов с ранними стадиями инфекции, когда вирус в высокой степени концентрируется в клетках носовой полости и бронхов.

Представленные в настоящем документе данные показывают, что соединение концентрируется в большей степени в легких, чем в печени, причем ранее представленные данные подтверждают, что соединения также преимущественно концентрируются в большей степени в печени, чем в сердце (см., например, пример 19 заявки PCT PCT/US2018/016301). В совокупности эти данные подтверждают, что соединение концентрируется в целевом органе, в большей степени в легких, чем в печени или сердце, снижая токсичность.

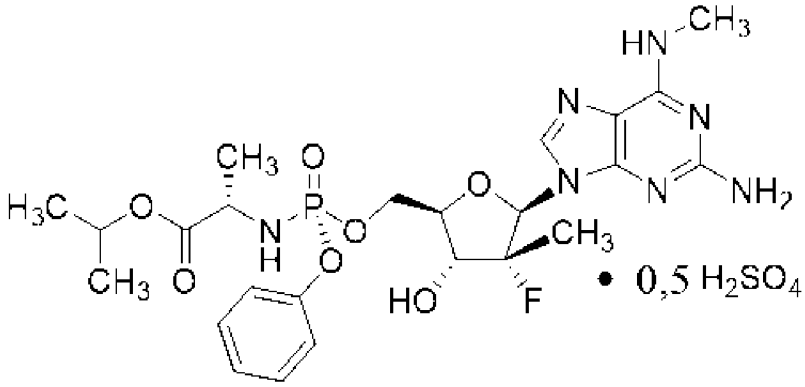
Согласно одному варианту осуществления соединение **1**, например, соединение **1A** или соединение **1B**, или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят в эффективном количестве хозяину, например, человеку, нуждающемуся в таком лечении, зараженному вирусом SARS-CoV-2, или хозяину, подверженному риску заражения вирусом SARS-CoV-2, т.е. в качестве профилактического средства. Согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль, показанную ниже как соединение **2**, соединение **2A** и соединение **2B**:



Соединение 2



Соединение 2A



Соединение 2B

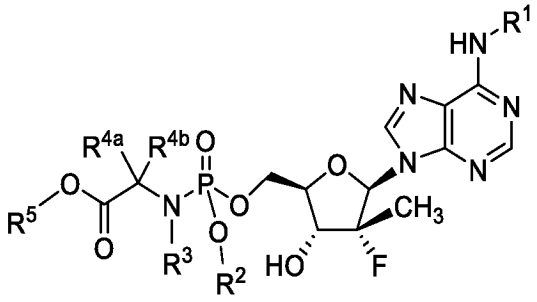
Как описано в примере 8, соединение **2A** вводили приматам, не являющимся человеком, а также определяли внутриклеточную концентрацию активных видов трифосфатов в клетках легких, почек и печени. Неожиданно активный метаболит трифосфата концентрируется в легких в большей степени, чем в печени (таблица 8), и период полувыведения активного метаболита в легких составляет 9,4 часа (фиг. 7A). Это является важным, потому что COVID-19 обычно проявляется как респираторное заболевание. После перорального введения 30 мг/кг соединения **2A** два раза в сутки концентрация активных форм трифосфата в легких фактически в 1,6 раза выше, чем в печени.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут ингибировать инфекцию SARS-CoV-2 благодаря уникальному механизму действия, который обеспечивает высокую селективность. Репликация вируса CoV опосредуется субъединицей РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) nsp12, которая активируется кофакторами nsp7 и nsp8. Как рассмотрено в примере 6, существует 30-кратная разница в активности соединения **1A** против SARS-CoV-2 и MERS-CoV, даже несмотря на то, что MERS-CoV и другие CoV, такие как SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, не демонстрируют существенных структурных различий в

активном центре RdRp. Это говорит о том, что ингибирование полимеразы не является единственным компонентом дифференциальной активности против этих вирусов.

COVID-19 представляет собой острую вирусную инфекцию, при которой противовирусные препараты могут быть эффективными на первой стадии инфекции, когда вирусная нагрузка максимальна и происходит быстрая репликация вируса первоначально в клетках полости носа, горла и легких. Обеспечение сильнодействующим, безопасным пероральным противовирусным препаратом, назначаемым пациентам, инфицированным SARS-CoV-2 на ранних стадиях заболевания, обладает потенциалом для предотвращения клинического заболевания, минимизации долговременного поражения и ослабления пандемии COVID-19. Как описано выше, было показано, что выбранные соединения по настоящему изобретению способны концентрироваться в большей степени в легких, чем в печени. Это является предпочтительным с терапевтической точки зрения при лечении пациентов на первых стадиях инфекции патогеном SARS-CoV-2, когда желательно предотвратить или уменьшить вирусное поражение на поздних стадиях. Более высокие концентрации в легких, чем в сердце и печени также являются терапевтически предпочтительными для лечения пациентов на более поздних стадиях инфекции.

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы II в эффективном количестве для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула II

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_3-$_7$циклоалкил или арил (включая фенил и нафтил) и согласно альтернативному варианту осуществления R^2 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

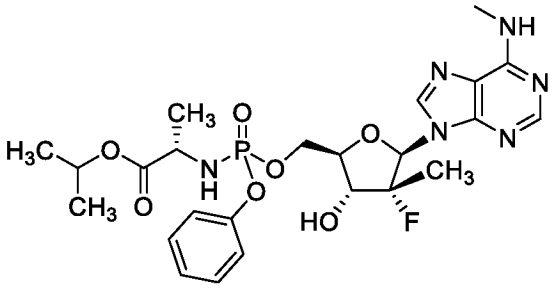
R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил);

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила (включая метил, этил, пропил и изопропил) и C_3-$_7$циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_1-$_6$галогеналкил или C_3-$_7$циклоалкил и согласно альтернативному варианту осуществления R^5 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

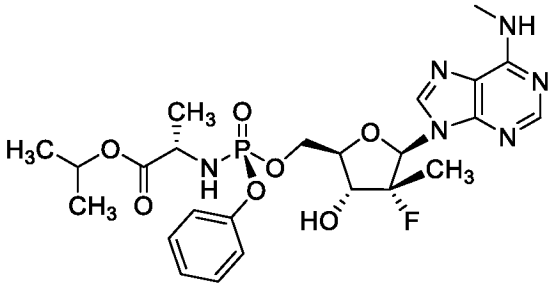
Согласно одному варианту осуществления соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят в эффективном количестве хозяину, которому требуется такое лечение, инфицированному вирусом SARS-CoV-2, или хозяину, подверженному риску заражения или повторного заражения SARS-CoV-2, т.е. в качестве профилактического средства.

Неограничивающий пример соединения формулы II представляет собой соединение **3** или его фармацевтически приемлемую соль.

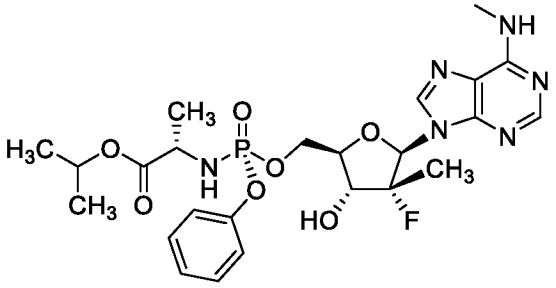


Соединение 3

Согласно одному варианту осуществления соединение **3** или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят в эффективном количестве хозяину, которому требуется такое лечение, инфицированному вирусом SARS-CoV-2, или хозяину, подверженному риску заражения вирусом SARS-CoV-2, т.е. в качестве профилактического средства. Соединение **3** можно применять в фосфорно-рацемической форме или с любым желаемым соотношением R- и S-энантиомеров фосфора в соединении, включая энантиомерно обогащенное вещество вплоть до чистых энантиомеров. Соединение **3A** представляет собой S-энантиомер, а соединение **3B** представляет собой R-энантиомер.

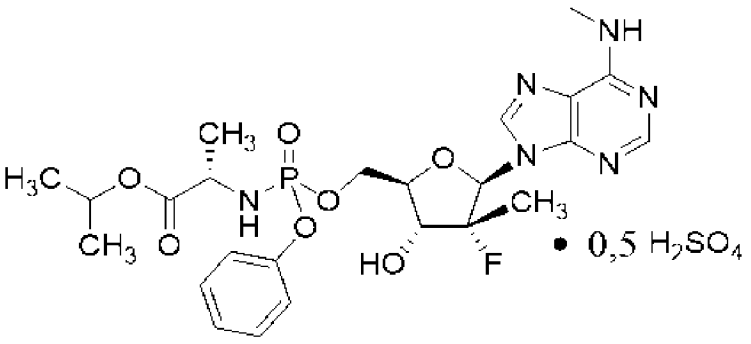


Соединение 3A

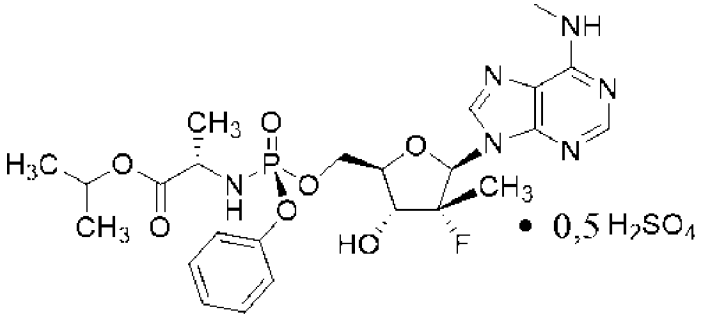


Соединение 3B

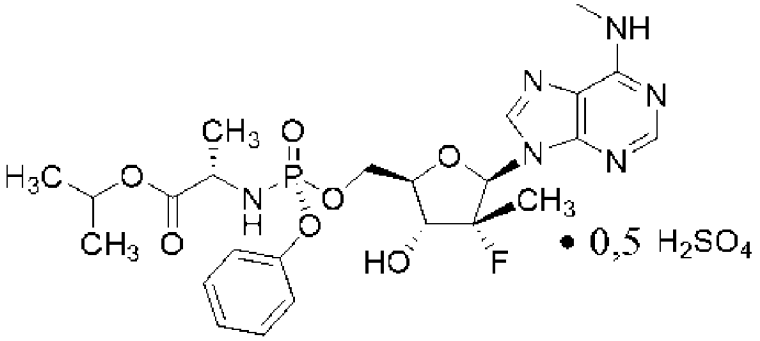
Дополнительный неограничивающий пример формулы II включает соединение **4**. Альтернативные конфигурации соединения **4** включают соединение **4A** и соединение **4B**. Согласно одному варианту осуществления соединение **4**, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят в эффективном количестве хозяину, которому требуется такое лечение, инфицированному вирусом SARS-CoV-2, или хозяину, подверженному риску заражения, то есть в качестве профилактического средства.



Соединение 4

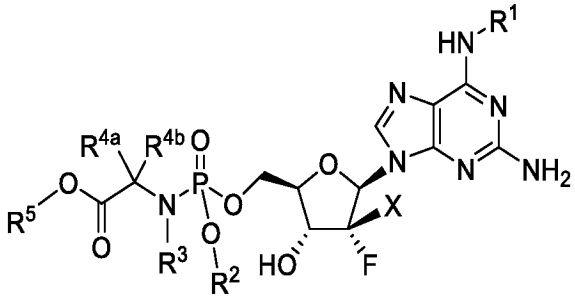


Соединение 4A



Соединение 4B

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



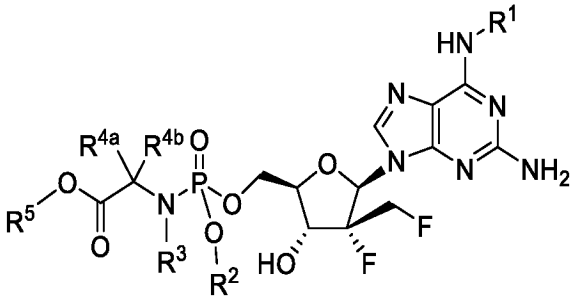
Формула III

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

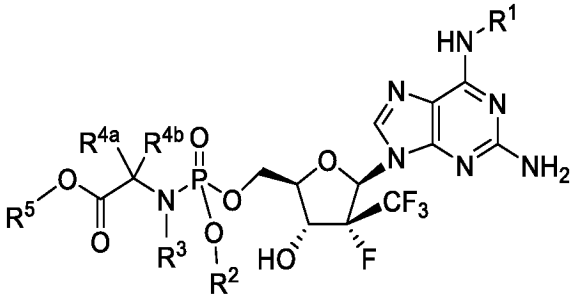
X выбран из C_1-C_3галогеналкила (включая C_1-$_3$фторалкил и C_1-$_3$хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила и C_1-C_3гидроксиалкила; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

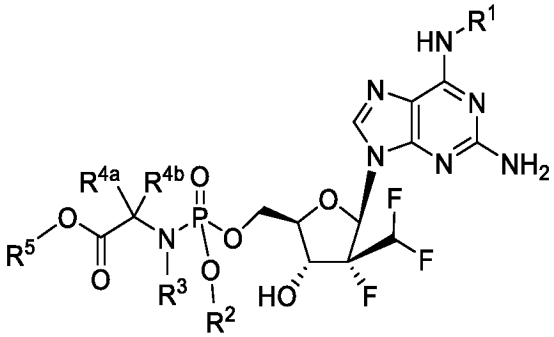
Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы IIIa, формулы IIIb, формулы IIIc, формулы IIId, формулы IIIe или формулы IIIf:



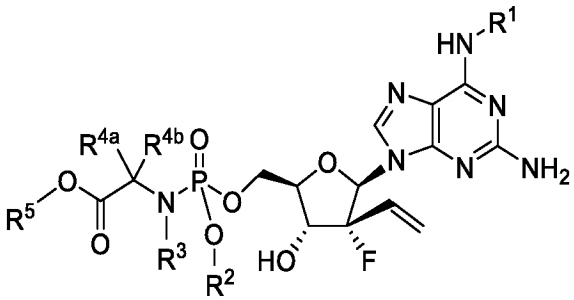
Формула IIIa



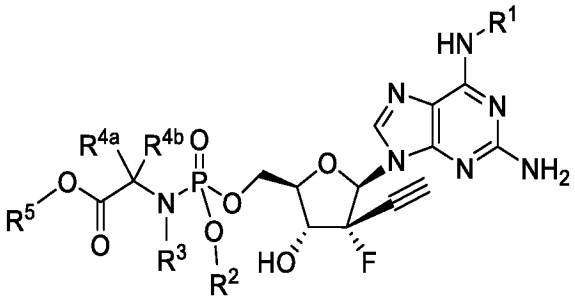
Формула IIIb



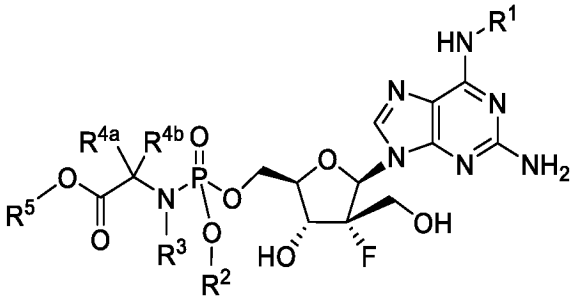
Формула IIIc



Формула IIId

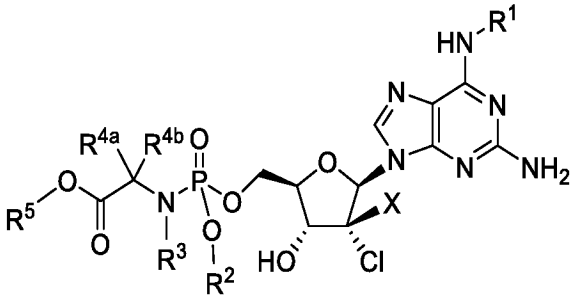


Формула IIIe



Формула IIIf

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы IV в эффективном количестве для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



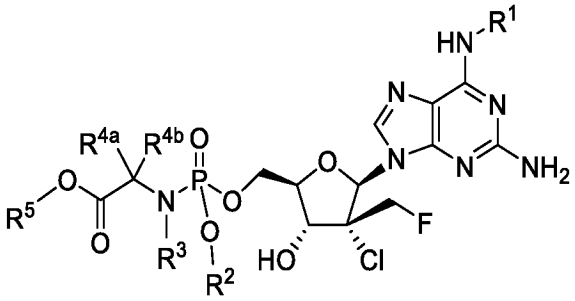
Формула IV

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

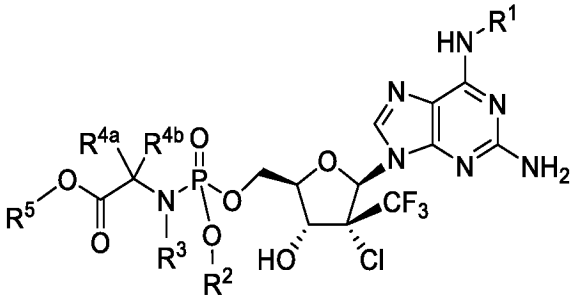
X выбран из C_1-C_3галогеналкила (включая C_1-$_3$фторалкил и C_1-$_3$хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила и C_1-C_3гидроксиалкила; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

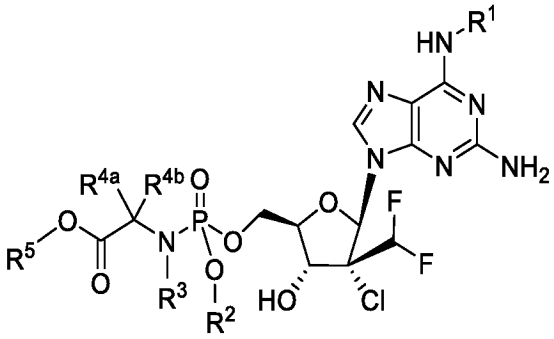
Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы IVa, формулы IVb, формулы IVc, формулы IVd, формулы IVe или формулы IVf:



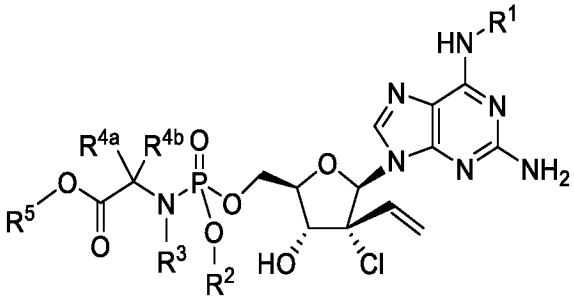
Формула IVa



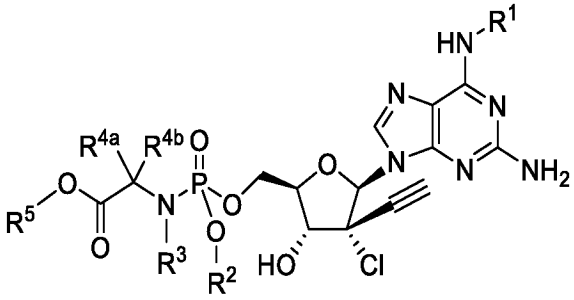
Формула IVb



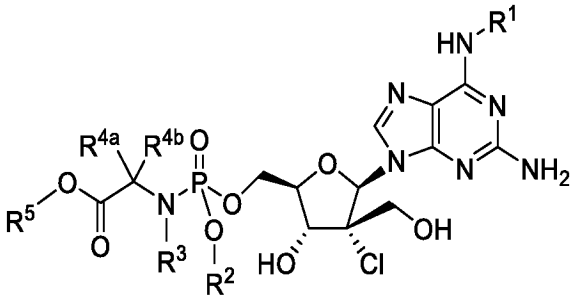
Формула IVc



Формула IVd

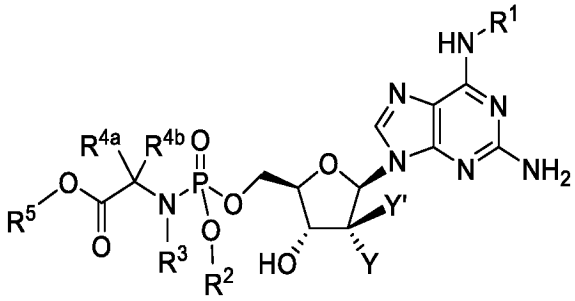


Формула IVe



Формула IVf

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы V в эффективном количестве для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



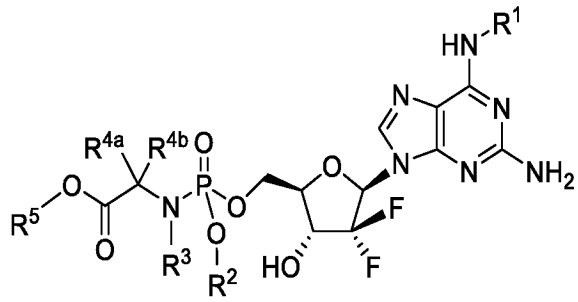
Формула V

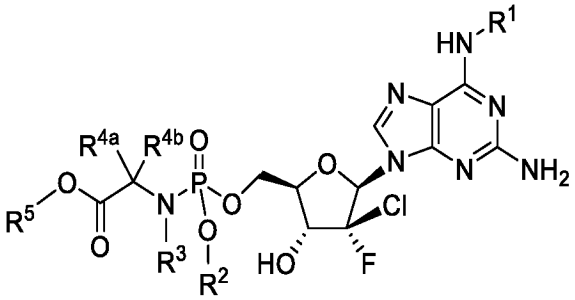
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

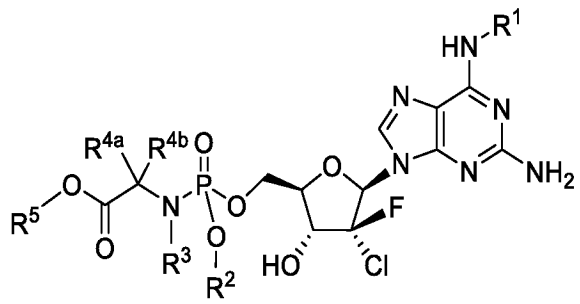
Y и Y' независимо выбраны из Cl и F; и

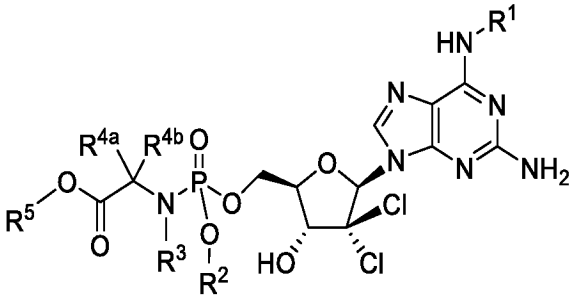
R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

Неограничивающие примеры соединения формулы V включают

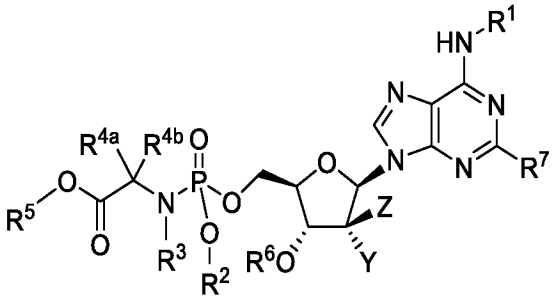








Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы VI для лечения или профилактики COVID-19 у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула VI

где

R^6 выбран из водорода, -C(O)R^{6A}, -C(O)OR^{6A}, C_{1-6}алкила и -CH_2-O-R^{6A} и согласно альтернативному варианту осуществления -C(O)N$R^{6B}R^{6C}$;

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_1-C_6галогеналкила (например, -$CHCl_2$, -CCl_3, -CH_2Cl, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F), арила и арил(C_{1-6}алкил)-, где арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила, и согласно альтернативному варианту осуществления R^{6A} выбран из C_{1-20}алкила и C_{2-20}алкенила;

R^{6B} и R^{6C} независимо выбраны из водорода, C_{1-20}алкила, C_{2-20}алкенила, арила, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарила и гетероарилалкила, где C_{1-20}алкил, C_{2-20}алкенил, арил, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарил и гетероарилалкил необязательно может быть замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкокси (но ими не ограничиваясь, метокси и этокси), гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила;

R^7 представляет собой NH_2, H или -NR^8R^9;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, -C(O)R^{6A} и -C(O)OR^{6A};

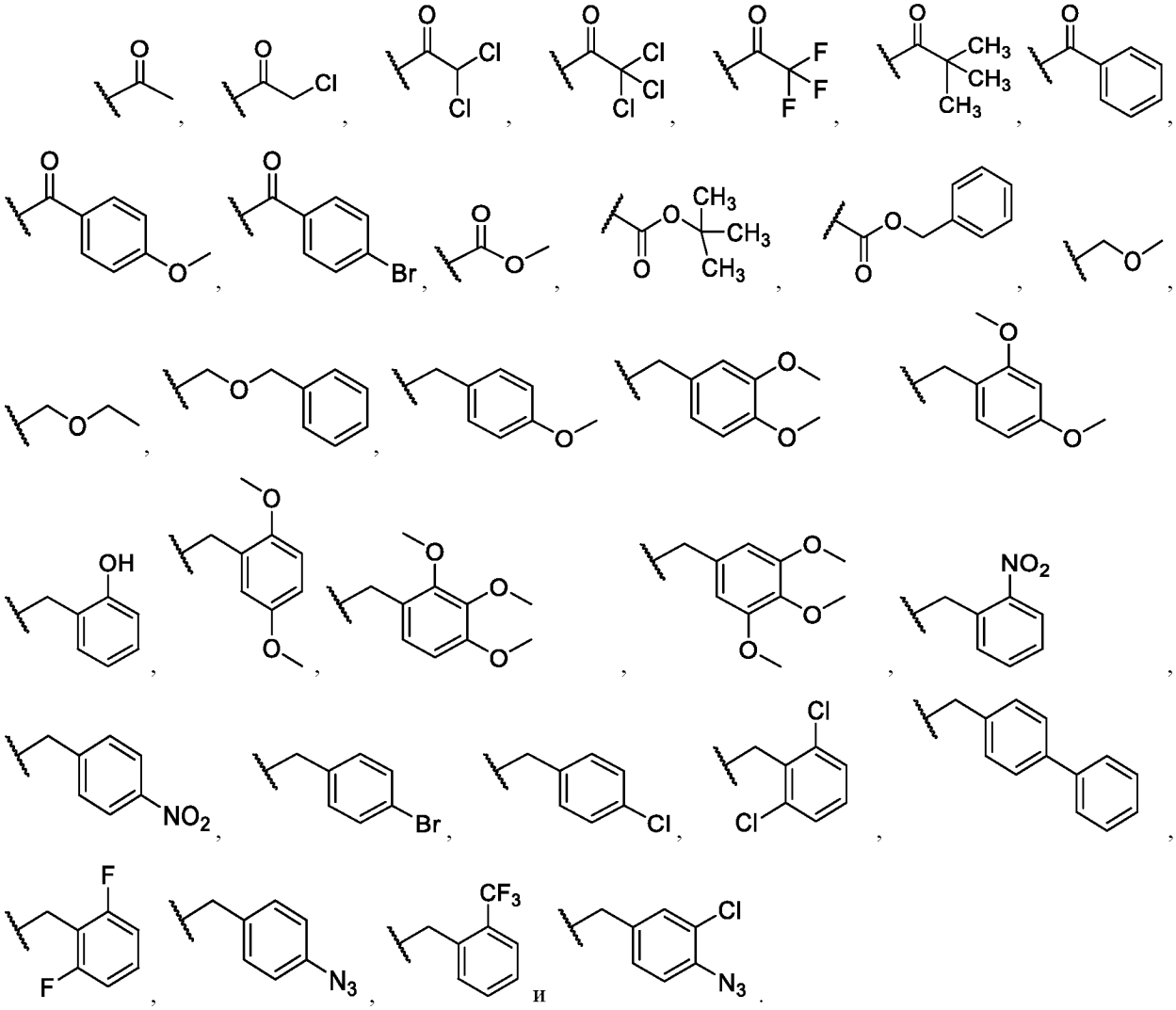
Y выбран из F и Cl;

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила (включая C_{1-3}фторалкил и C_{1-3}хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-

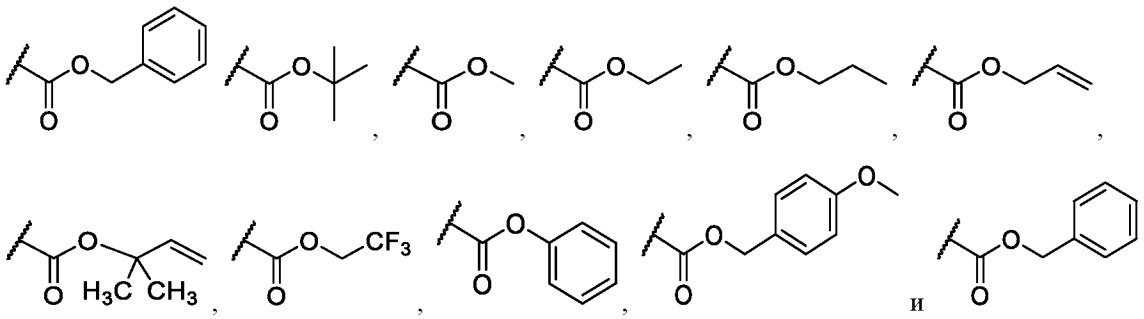
C_3гидроксиалкила и галогена (включая Cl и F), и согласно альтернативному варианту осуществления Z представляет собой C_{1-4}алкил; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

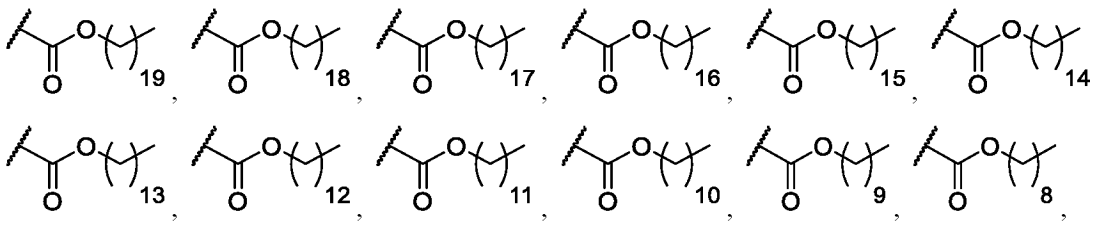
Неограничивающие примеры R^6 включают

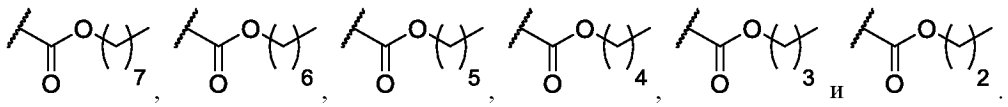


Дополнительные неограничивающие примеры R^6 включают:

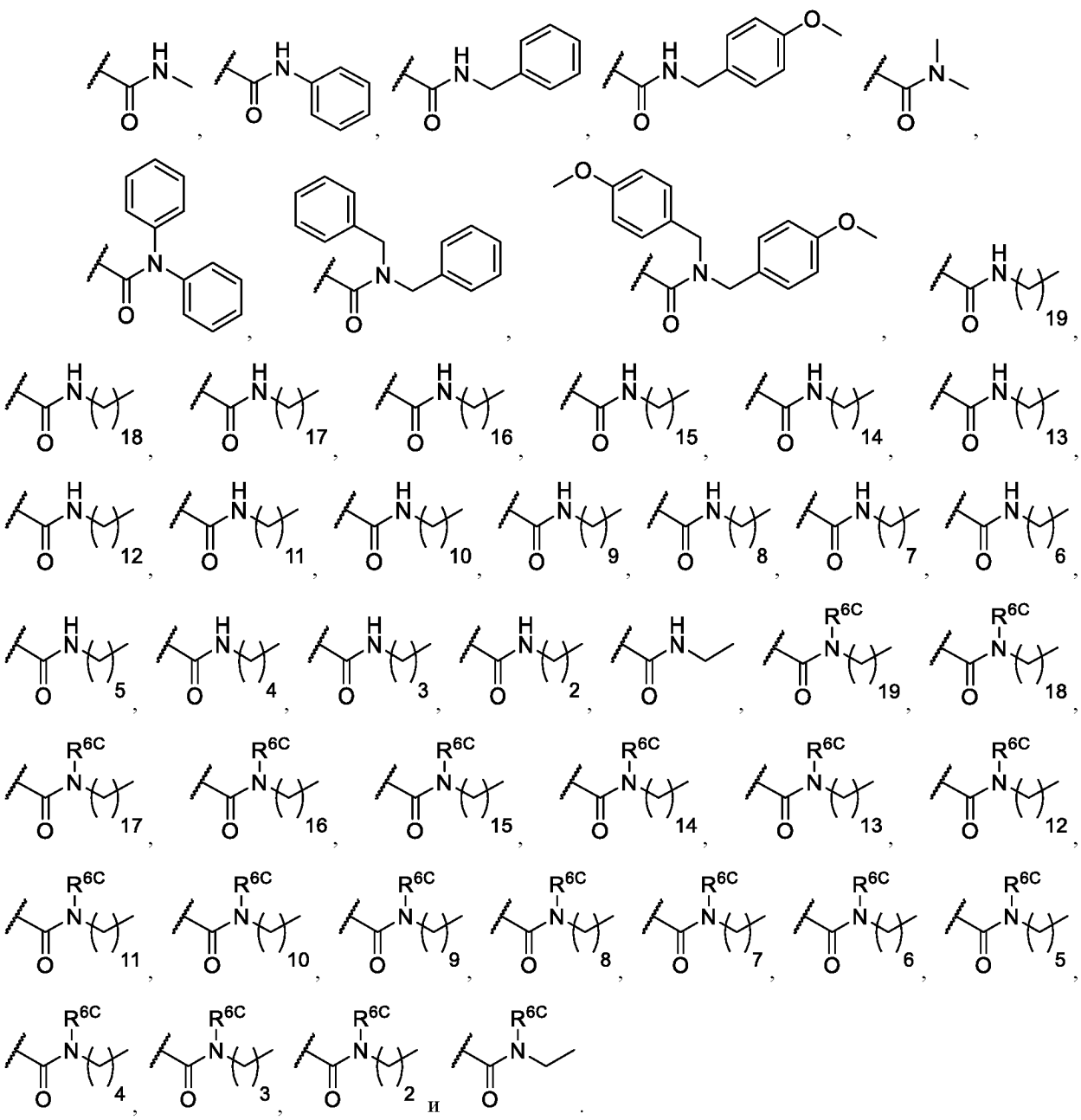


Дополнительные неограничивающие примеры R^6 включают:

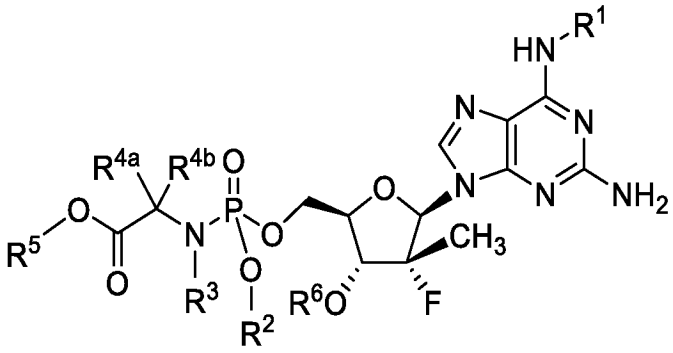


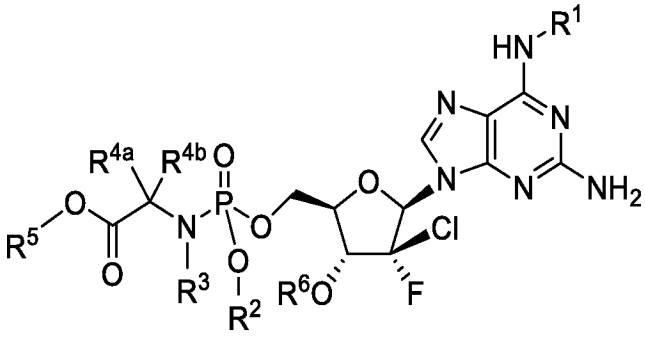


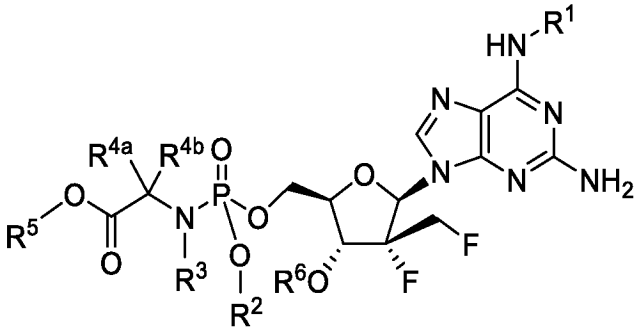
Дополнительные неограничивающие примеры R^6 включают:

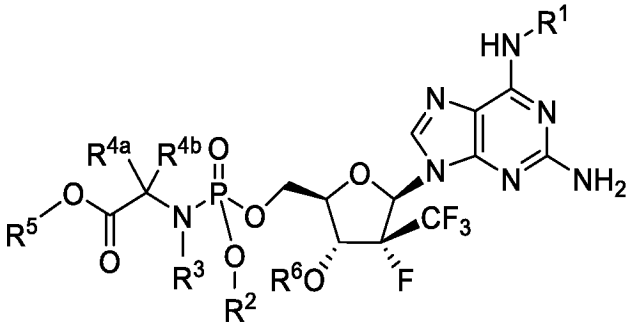


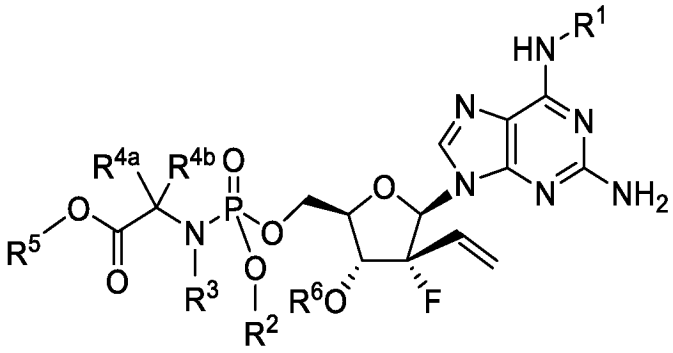
Неограничивающие примеры соединения формулы VI включают:

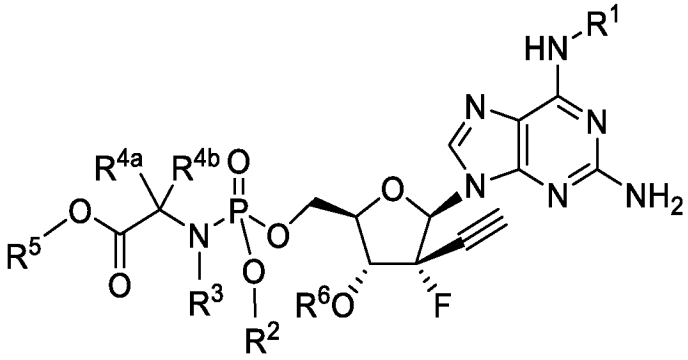


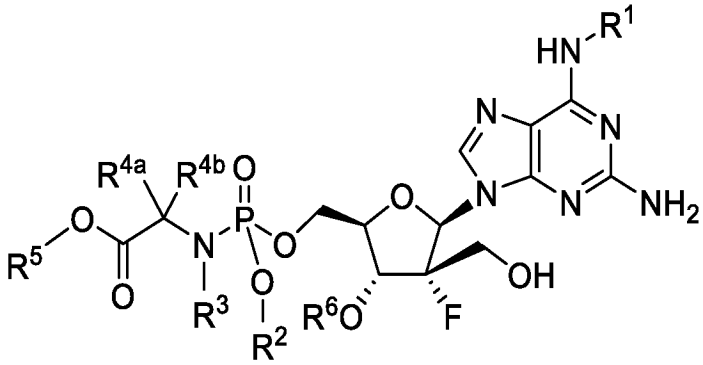


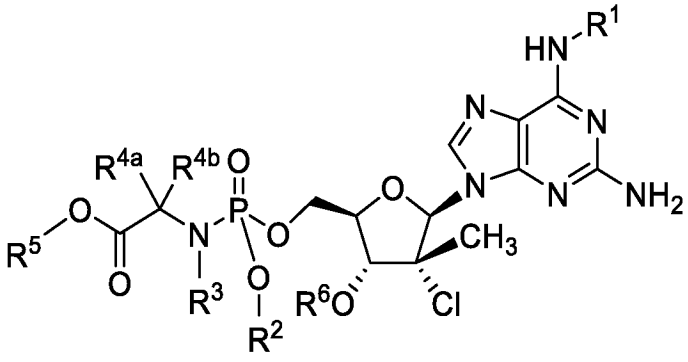


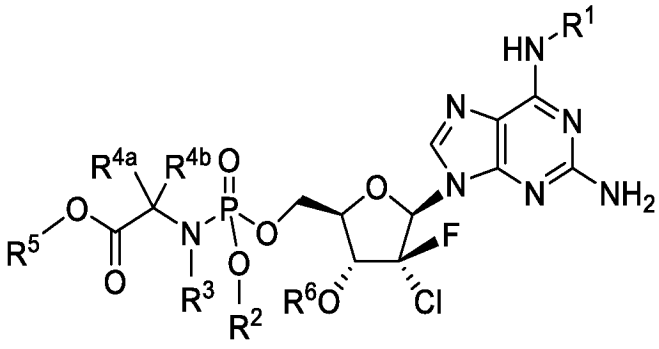


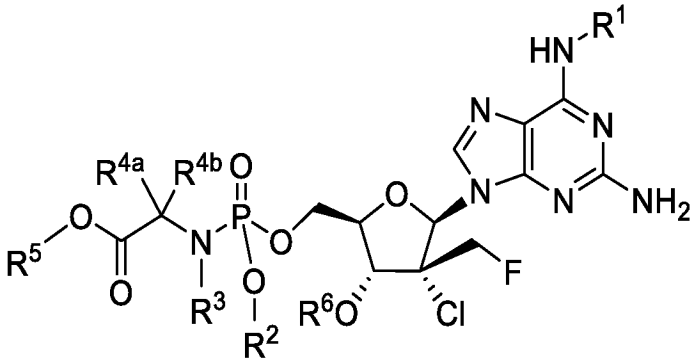


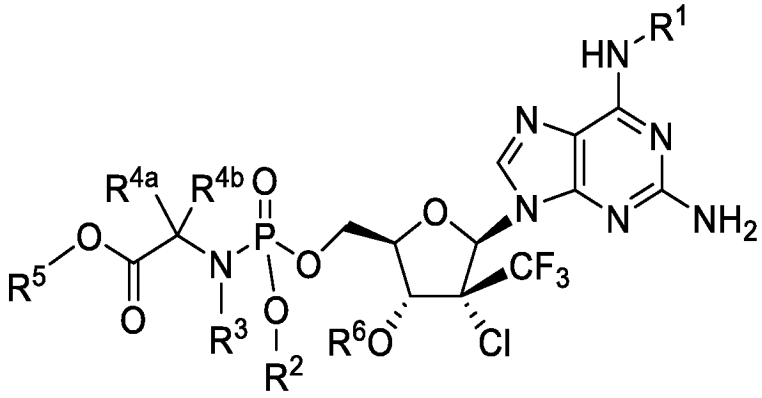


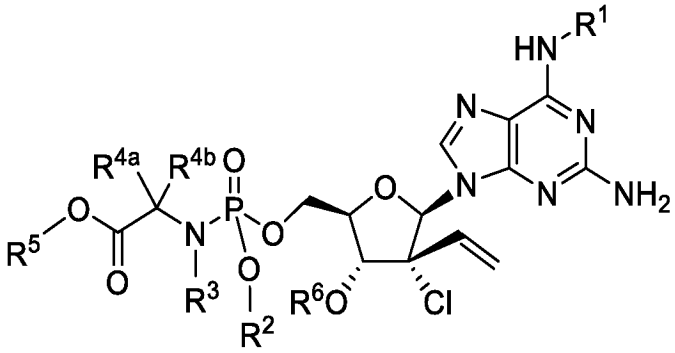


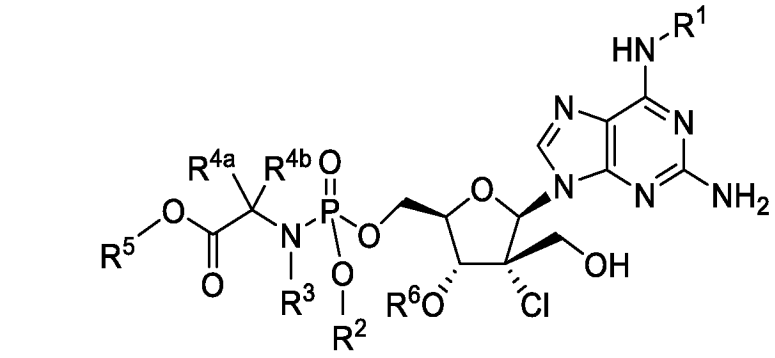


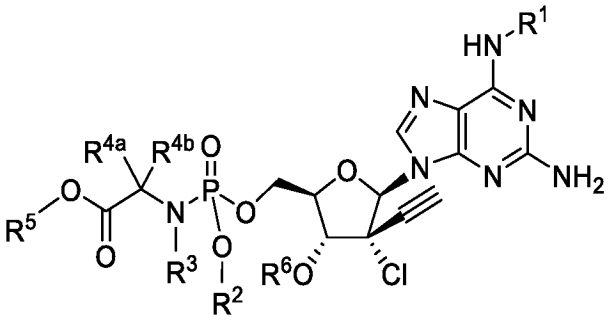


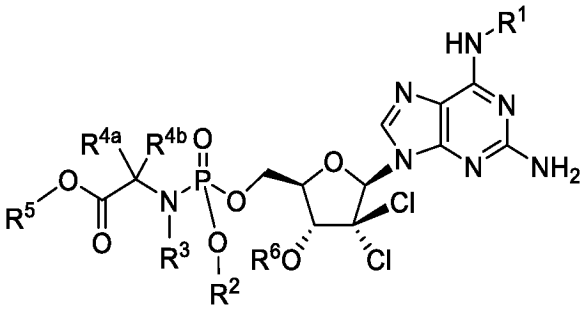


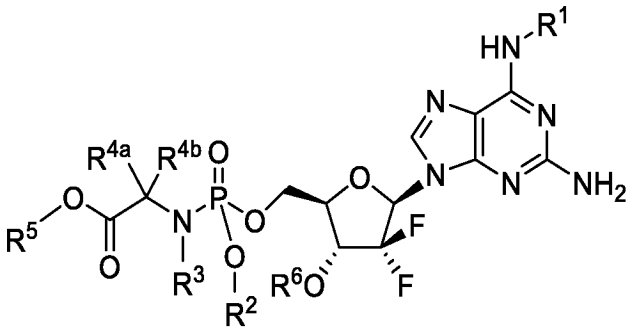


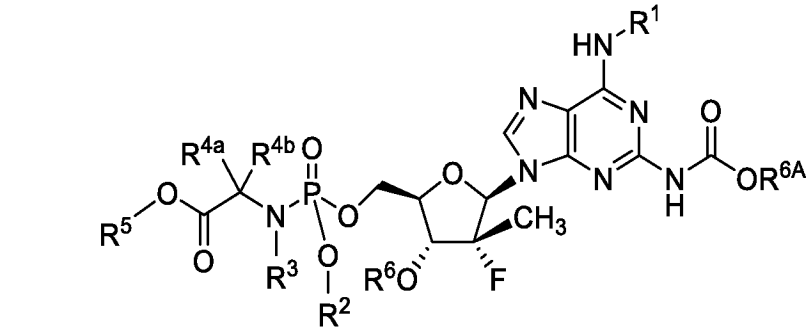


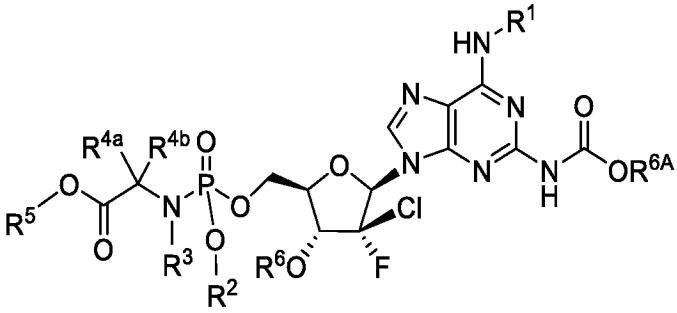


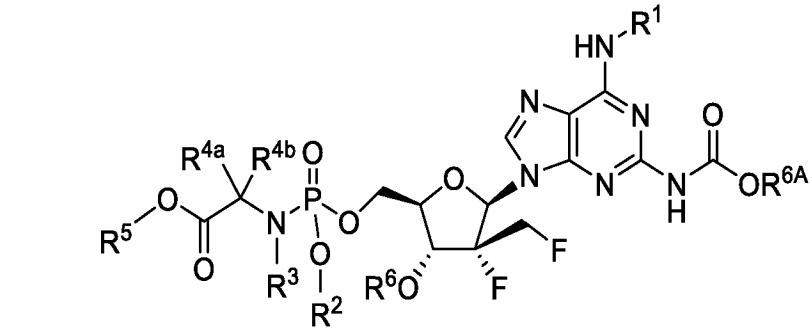


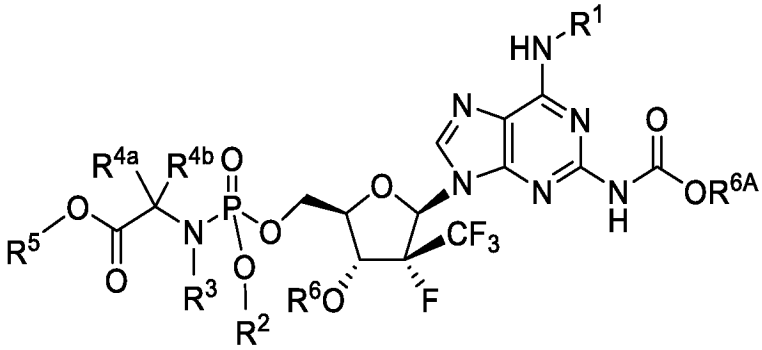


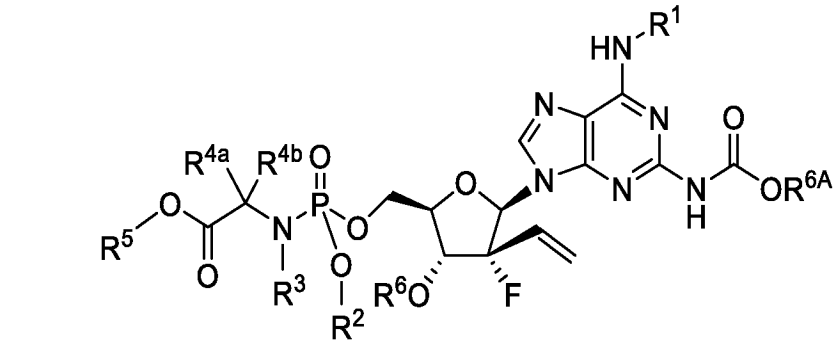


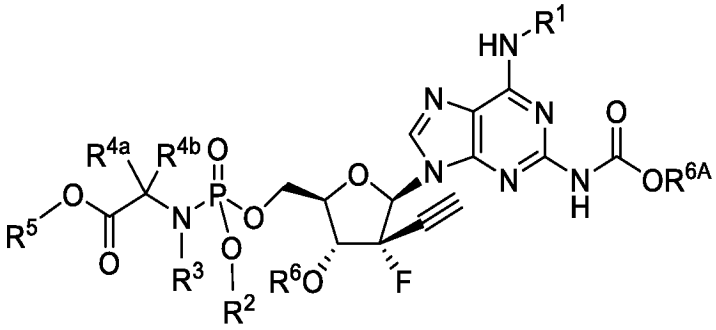


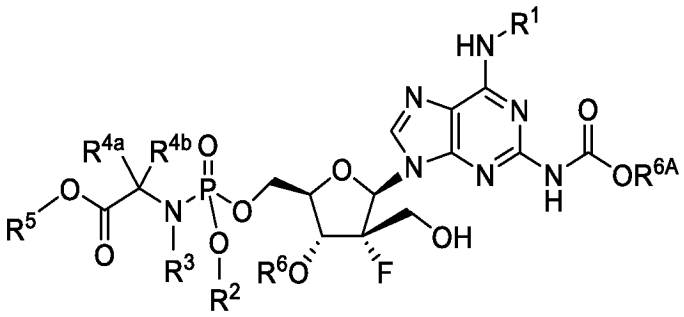


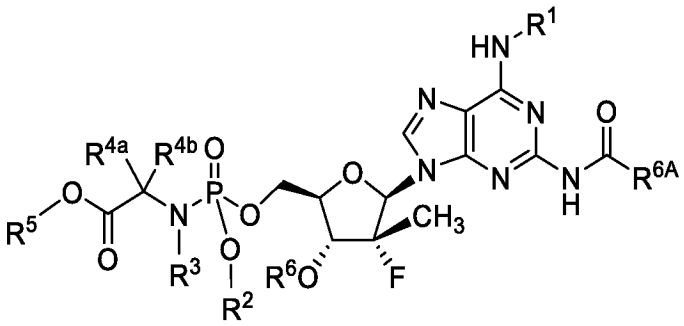


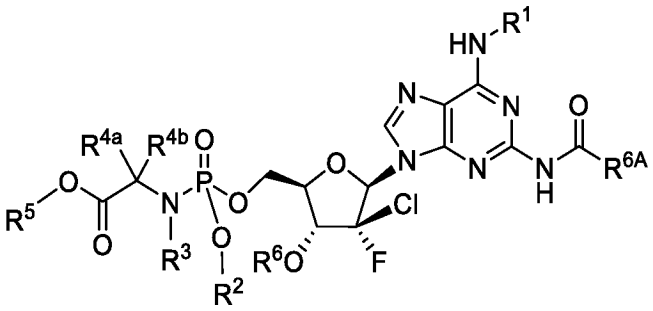


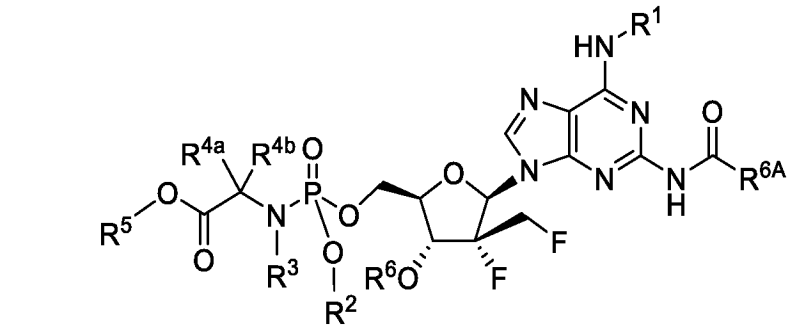


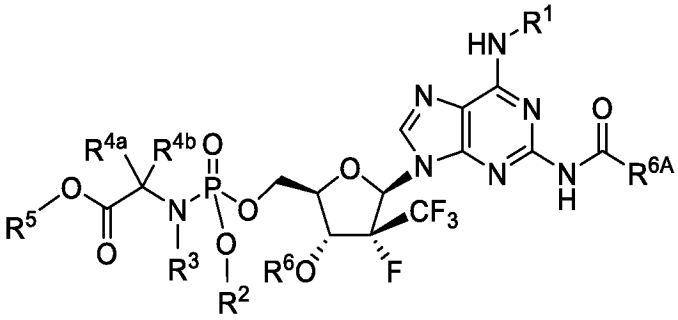


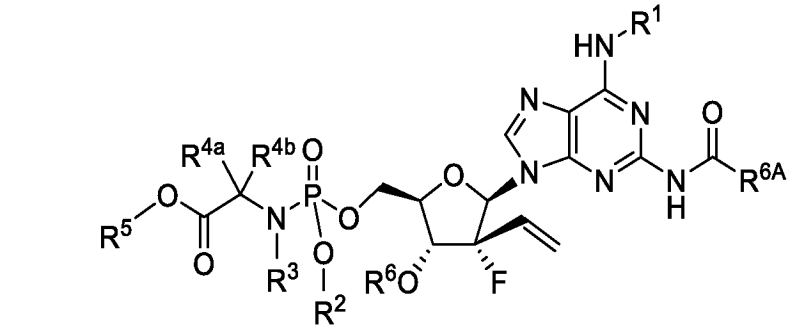


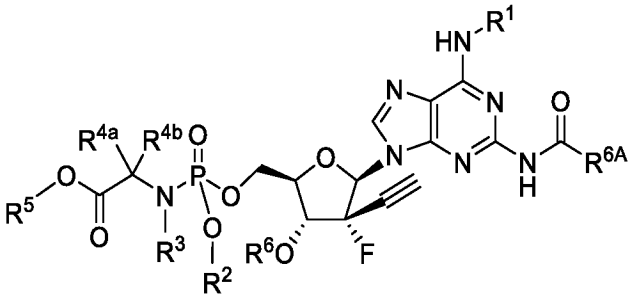


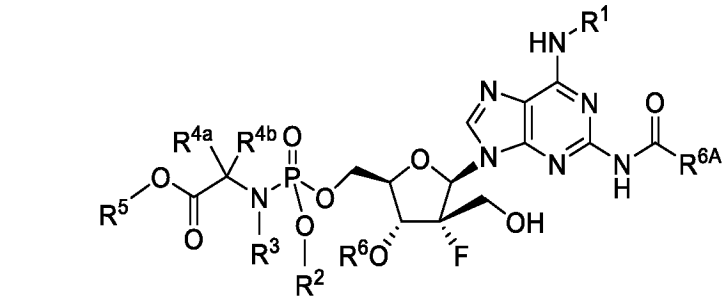




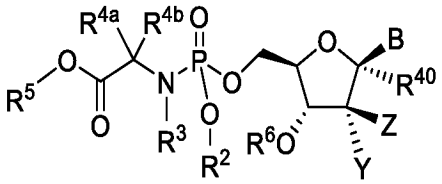








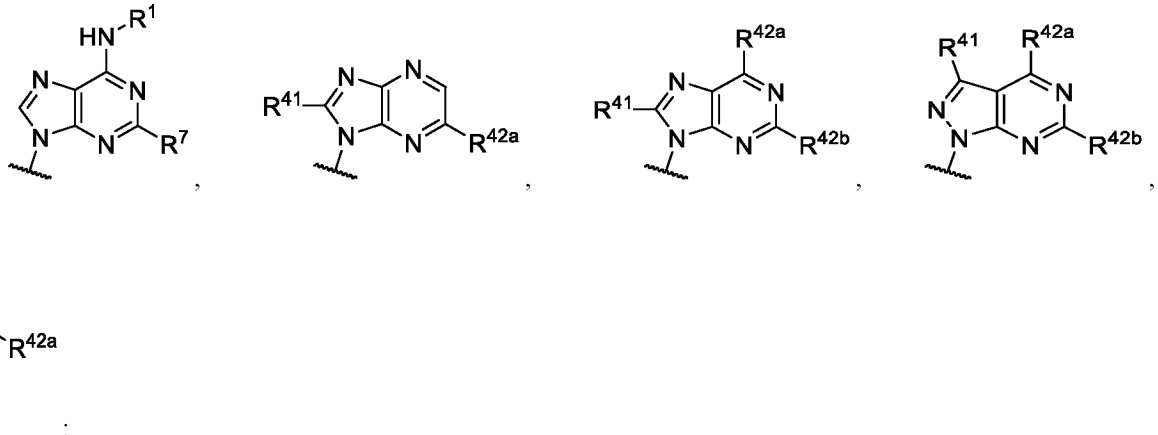
Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы VII для лечения или профилактики COVID-19 у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула VII

где

B выбран из



;

R^6 выбран из водорода, -C(O)R^{6A}, -C(O)OR^{6A}, C_{1-6}алкила и -CH_2-O-R^{6A} и согласно альтернативному варианту осуществления -C(O)N$R^{6B}R^{6C}$;

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_1-C_6галогеналкила (например, -$CHCl_2$, -CCl_3, -CH_2Cl, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F), арила и арил(C_{1-6}алкил)- где арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила и согласно альтернативному варианту осуществления R^{6A} выбран из C_{1-20}алкила и C_{2-20}алкенила;

R^{6B} и R^{6C} независимо выбраны из водорода, C_{1-20}алкила, C_{2-20}алкенила, арила, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарила и гетероарилалкила, где C_{1-20}алкил, C_{2-20}алкенил, арил, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарил и гетероарилалкил необязательно может быть замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкокси (включая, но ими не ограничиваясь, метокси и этокси), гидрокси, нитро, брома, хлора, фтор,а азидо и галогеналкила;

R^7 представляет собой NH_2, H или -NR^8R^9;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, -C(O)R^{6A} и -C(O)OR^{6A};

Y выбран из F и Cl;

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила (включая C_{1-3}фторалкил и C_{1-3}хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена (включая Cl и F), и согласно альтернативному варианту осуществления Z представляет собой C_{1-4}алкил;

R^{40} выбран из H, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкила, N_3, CN и галогена (включая Cl и F);

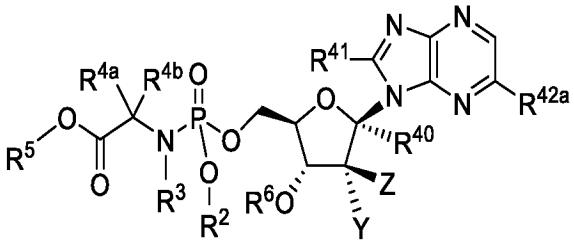
R^{41} выбран из H, C_{1-3}алкила (включая метил) и галогена (включая Cl, F и Br);

R^{42a} и R^{42b} независимо выбраны из C_{1-3}алкила (включая метил), NH_2, H, -NR^8R^9 и

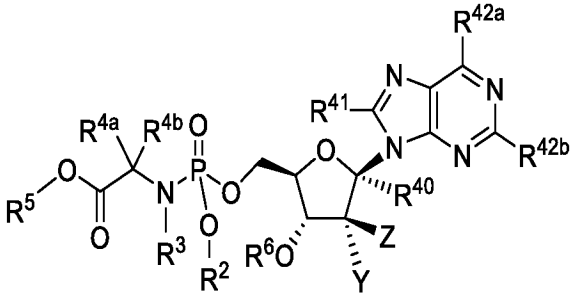
-C(O)NR^8R^9; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

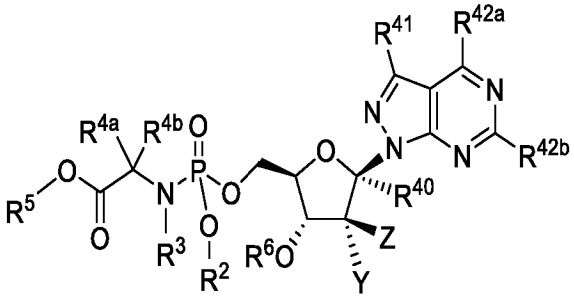
Согласно одному варианту осуществления изобретение также включает соединение формулы VIIa, формулы VIIb, формулы VIIc и формулы VIId:



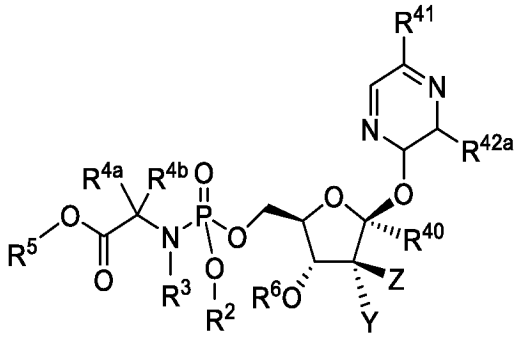
Формула VIIa



Формула VIIb

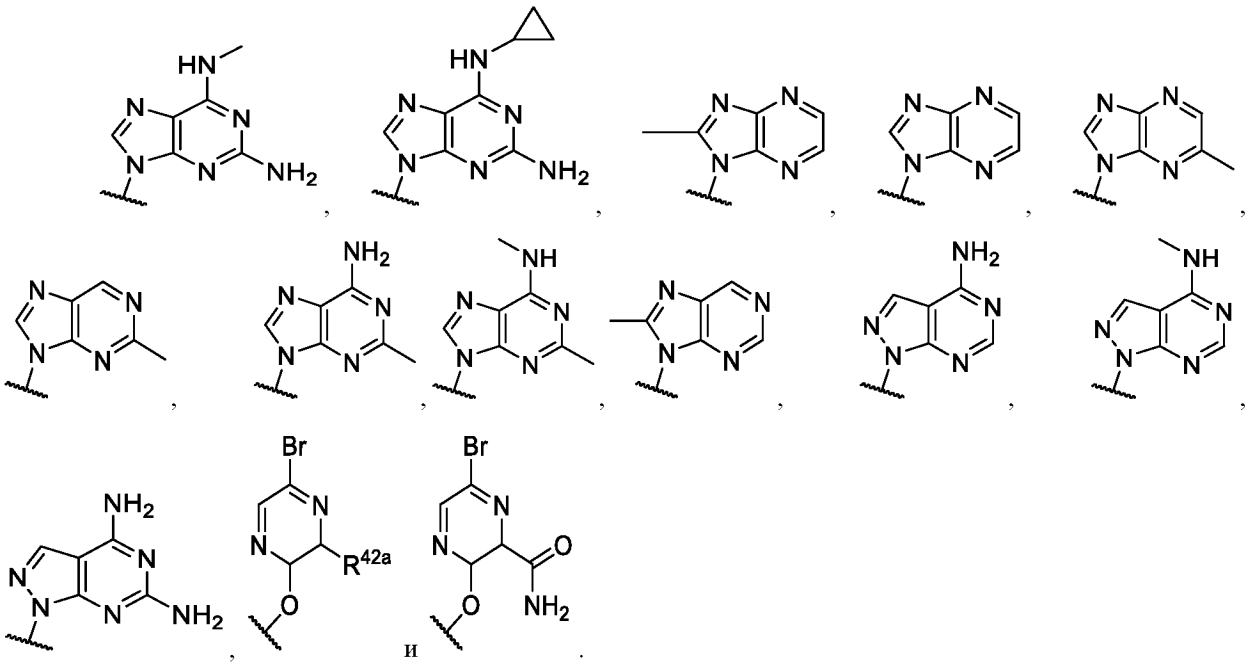


Формула VIIc

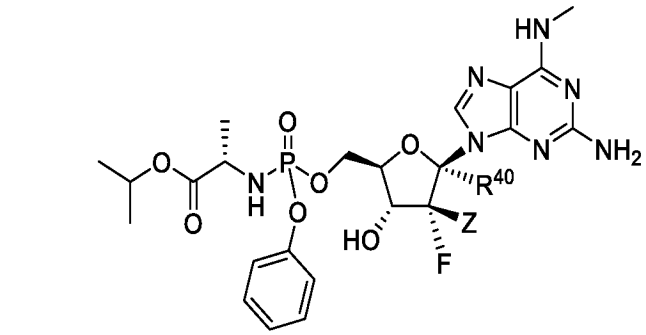


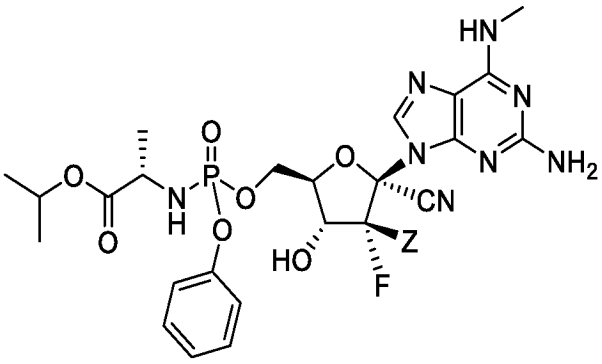
Формула VIId

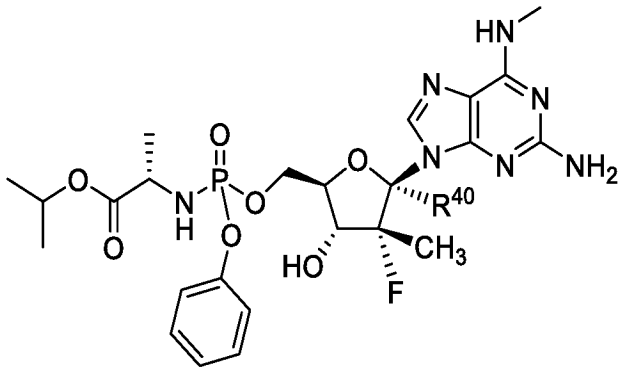
Неограничивающие примеры B включают:

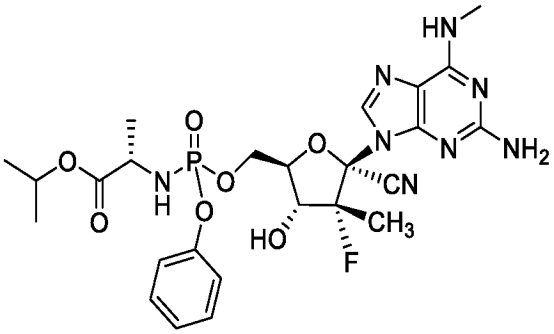


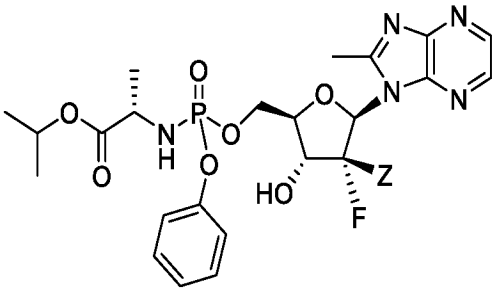
Неограничивающие примеры соединений формулы VII включают:

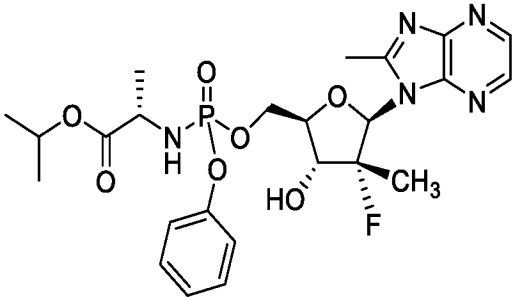


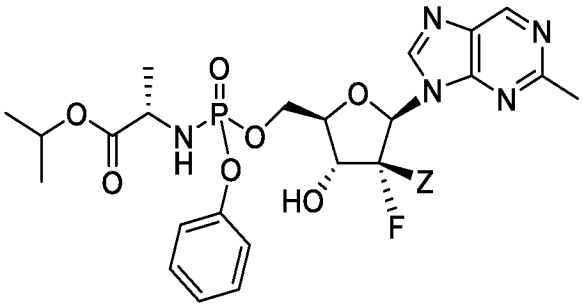


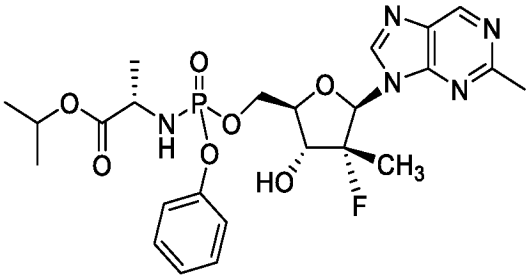


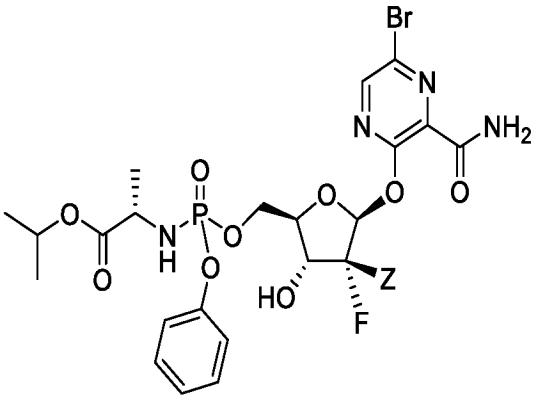


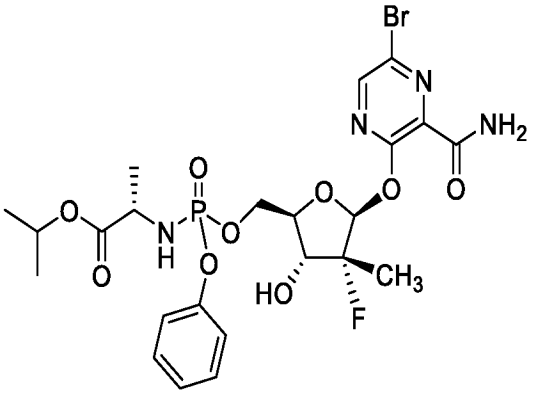


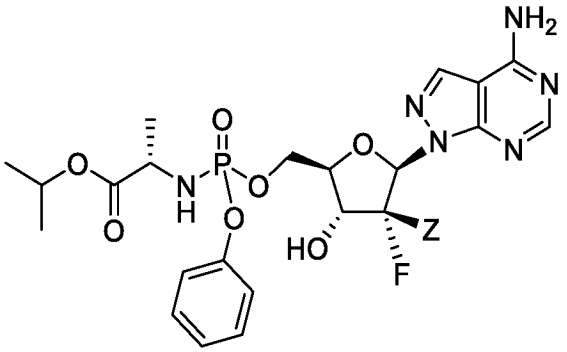


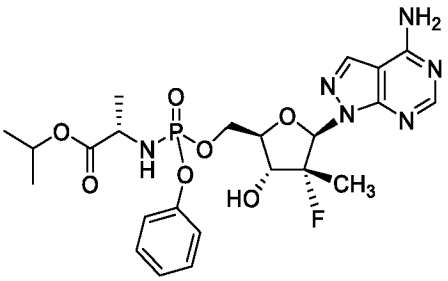


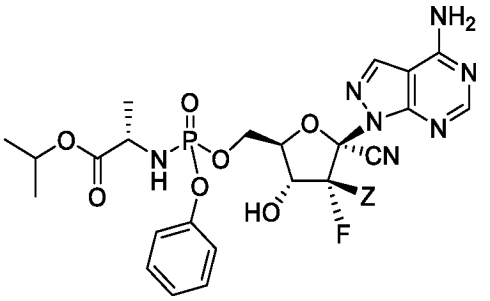


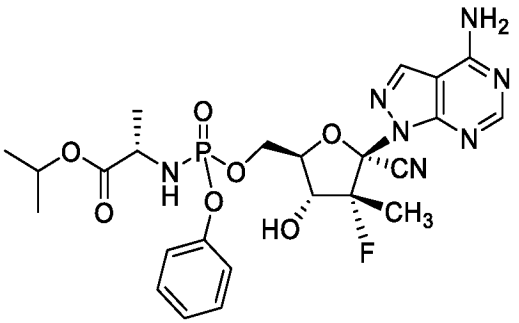




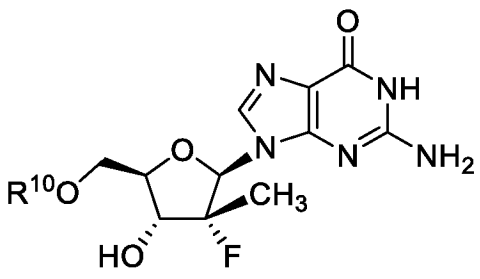




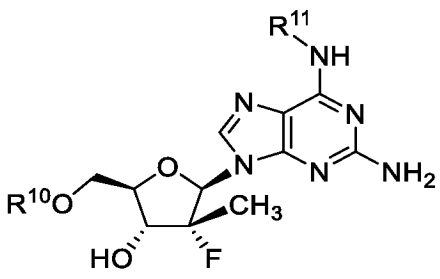




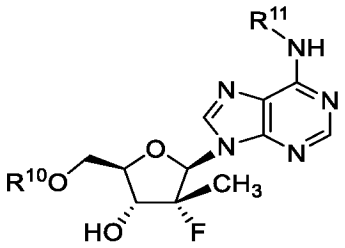
Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы VIII, формулы IX или формулы X, где R^{10} представляет собой монофосфат, дифосфат, трифосфат или R^{10A}, где R^{10A} представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство, которое метаболизируется *in vivo* в монофосфат, дифосфат или трифосфат, для лечения или профилактики заболевания COVID-19 у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула VIII

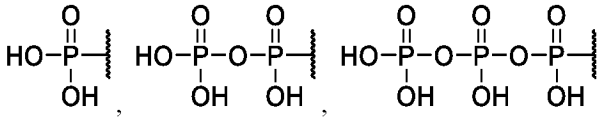


Формула IX



Формула X

где

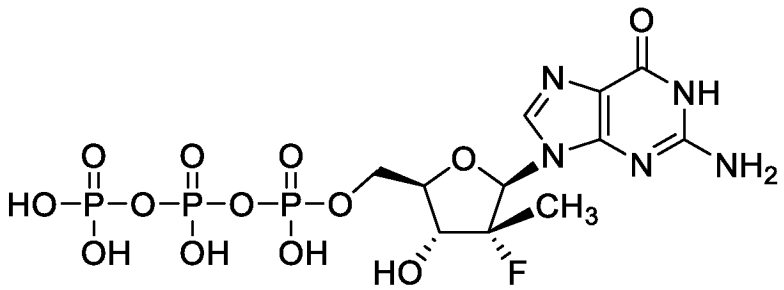
R^{10} выбран из  , и R^{10A};

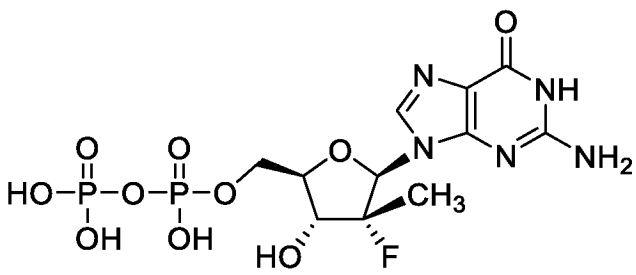
R^{10A} представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство, которое метаболизируется *in vivo* в монофосфат, дифосфат или трифосфат;

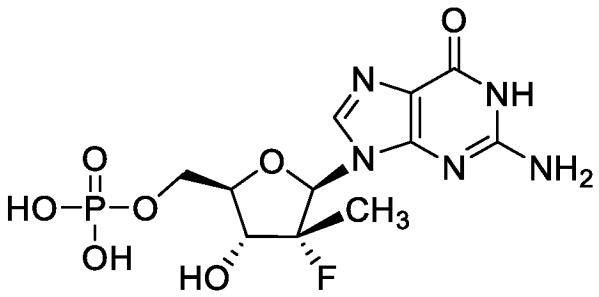
R^{11} выбран из водорода и R^1; и

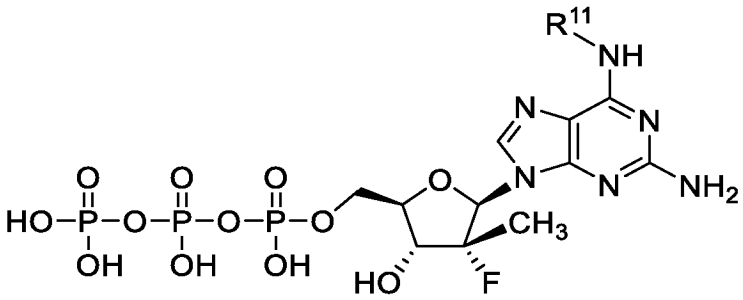
R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила.

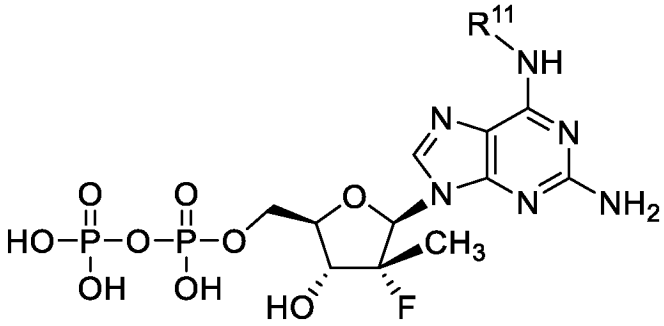
Неограничивающие примеры соединений формулы VIII, формулы IX или формулы X включают:

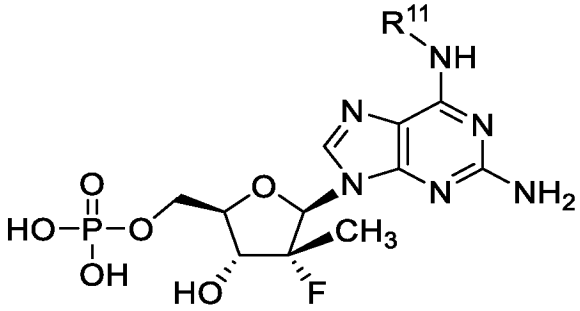


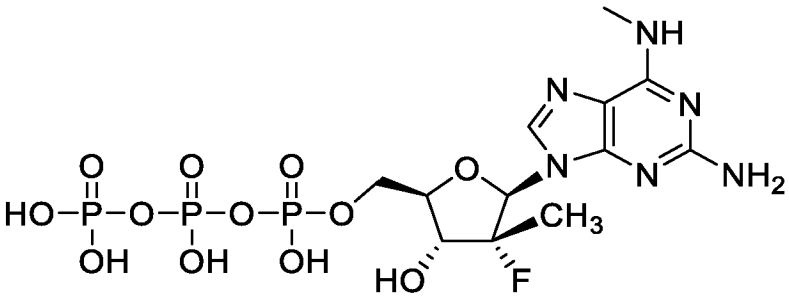


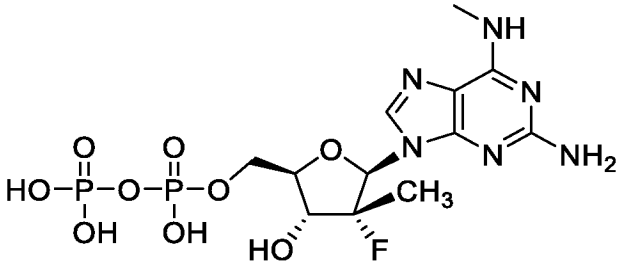


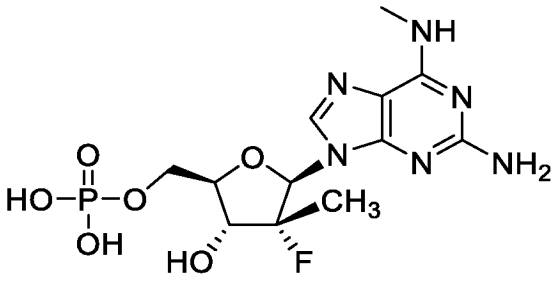


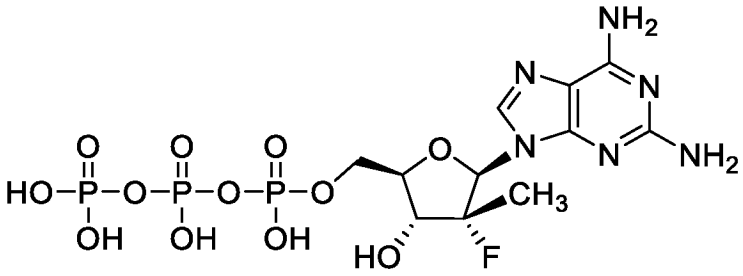


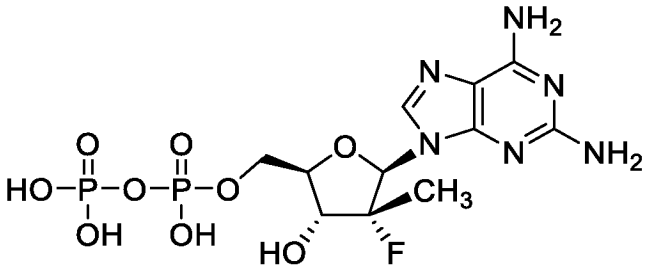


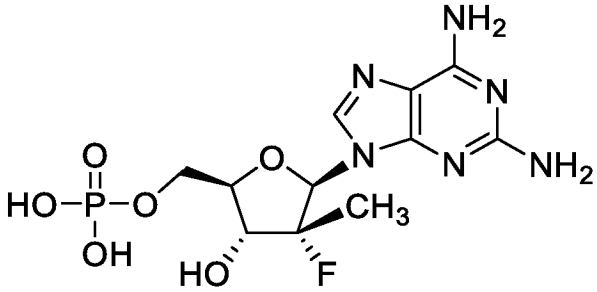


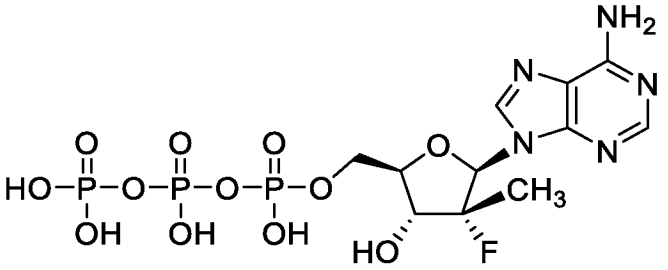


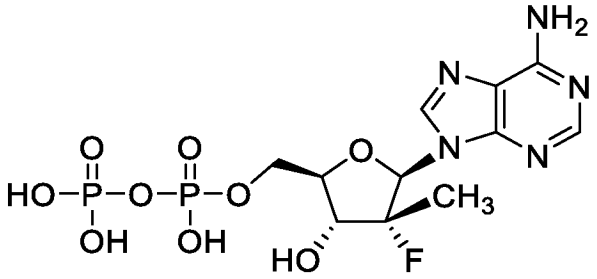


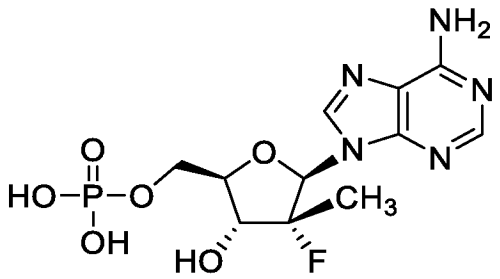




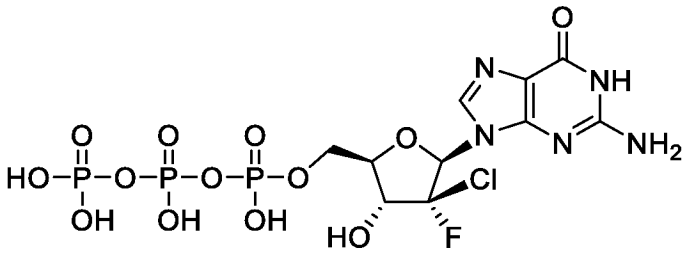


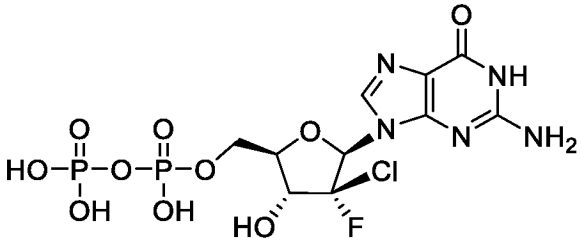


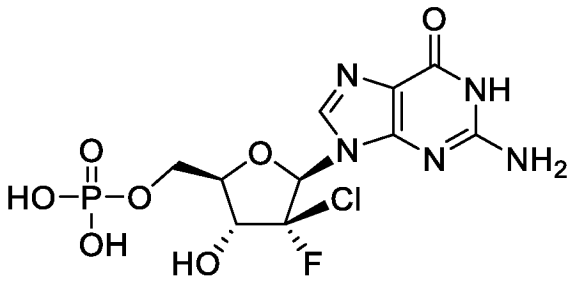


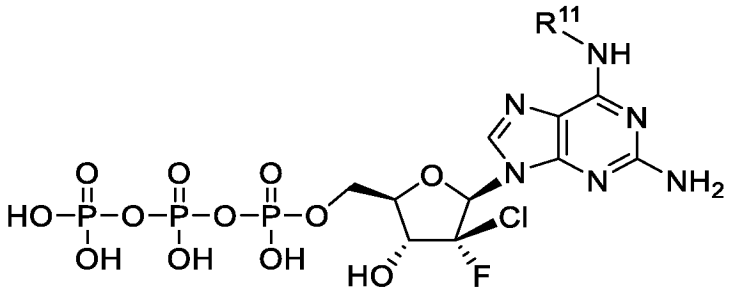


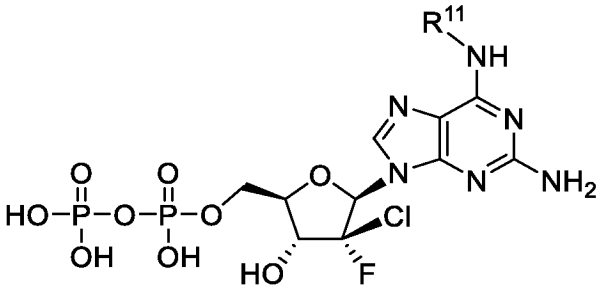
Дополнительные неограничивающие примеры соединений формулы VIII, формулы IX или формулы X включают:

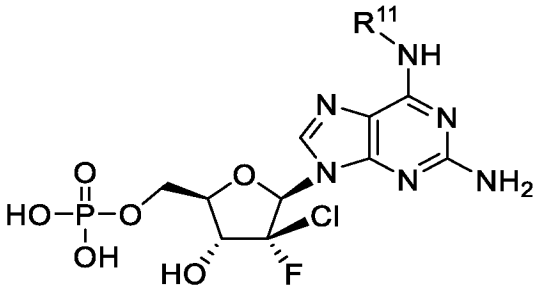


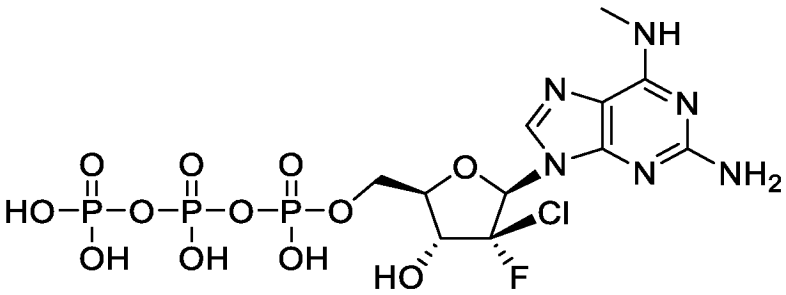


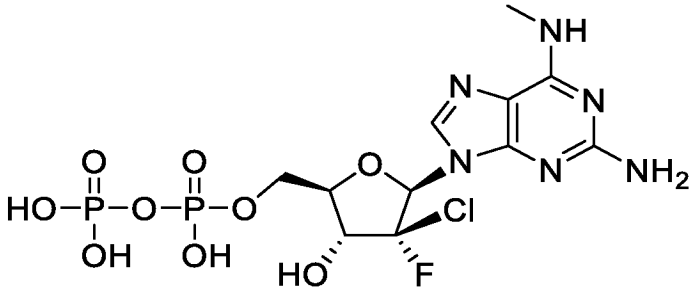


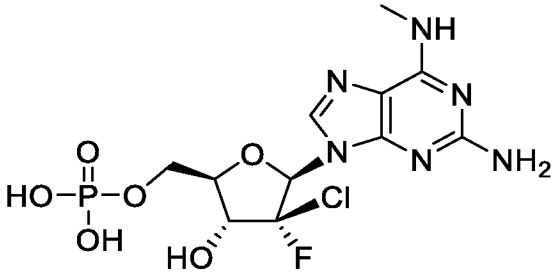


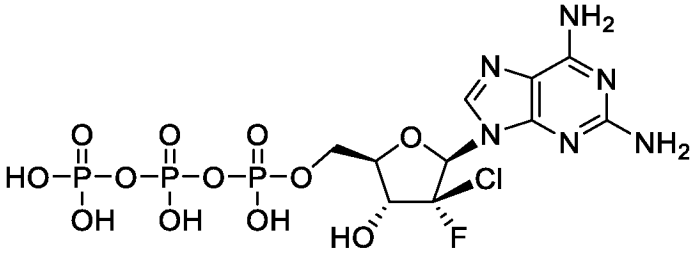

R11
NH
N
N
N
N
NH2
O
HO–P–O–P–O
OH
OH
Cl
HO
F

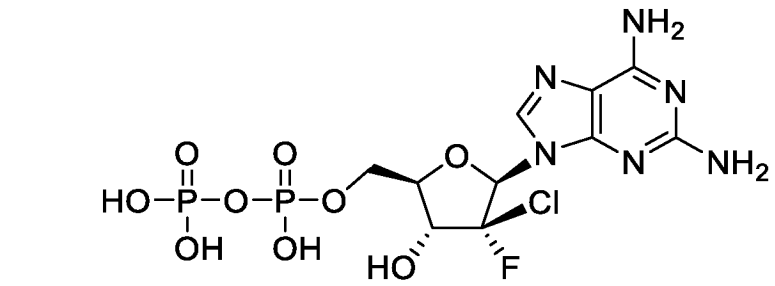

R11
NH
N
N
N
N
NH2
O
HO–P–O
OH
Cl
HO
F

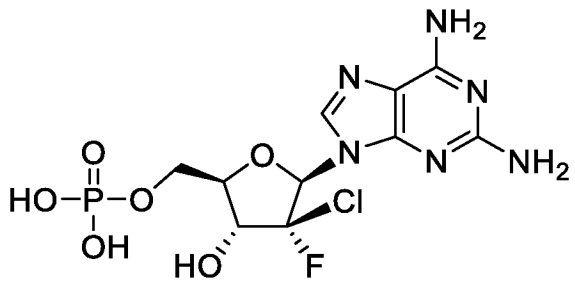

NH
N
N
N
N
NH2
O
HO–P–O–P–O–P–O
OH
OH
OH
Cl
HO
F

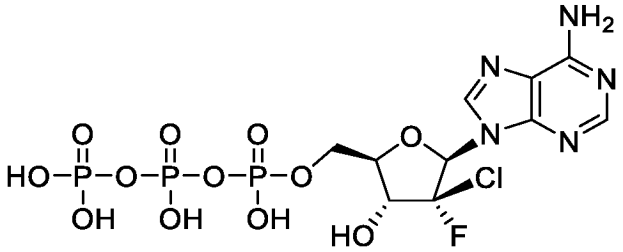

NH
N
N
N
N
NH2
O
HO–P–O–P–O
OH
OH
Cl
HO
F


NH
N
N
N
N
NH2
O
HO–P–O
OH
Cl
HO
F


NH2
N
N
N
N
NH2
O
HO–P–O–P–O–P–O
OH
OH
OH
Cl
HO
F







Фосфор в любой из описанных в настоящем документе формул может быть хиральным и, таким образом, может быть представлен в виде R- или S-энантиомера или их смеси, включая рацемическую смесь. Соединение, как правило, по меньшей мере, на 90% лишено противоположного энантиомера и может быть лишено, по меньшей мере, на 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или даже на 100% противоположного энантиомера. Если не указано иное, соединение, по меньшей мере, на 90% лишено противоположного энантиомера. Например, соединение **1** изображено без учета стереохимии атома фосфора, который является хиральным. Соединение **1** может применяться в рацемической форме или с любым желаемым соотношением R_p- и S_p-энантиомеров атома фосфора соединения, включая энантиомерно обогащенный материал вплоть до чистых энантиомеров. Соединение **1A** имеет S-стереохимию при атоме фосфора, а соединение **1B** имеет R-стереохимию при атоме фосфора. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение **1** применяется в форме, по меньшей мере, на 90% лишенной противоположного энантиомера, и может быть, по меньшей мере, на 98%, 99% или даже на 100% лишенной противоположного энантиомера. Например, соединение **1A** может быть, по меньшей мере, на 90%, 95%, 98%, 99% или даже на 100% лишено противоположного R_p-энантиомера. Альтернативно соединение **1B** может быть, по меньшей мере, на 90%, 95%, 98%, 99% или даже на 100% лишено противоположного S_p-энантиомера.

Аналогично соединение **2** изображено без учета стереохимии при атоме фосфора, который является хиральным. Соединение **2** можно применять в рацемической форме или с любым желаемым соотношением R- и S-энантиомеров фосфора соединения, включая энантиомерно обогащенный материал вплоть до чистых энантиомеров. Соединение **2A** имеет S-стереохимию при атоме фосфора, а соединение **2B** имеет R-стереохимию при атоме фосфора. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение **2** используется в форме, которая, по меньшей мере, на 90% лишена противоположного энантиомера, и может быть, по меньшей мере, на 98%, 99% или даже на 100% лишена противоположного энантиомера. Согласно одному варианту осуществления соединение **2A** может быть, по меньшей мере, на 90%, 95%, 98%, 99% или даже на

100% лишено противоположного Rp-энантиомера. Согласно одному варианту осуществления соединение **2B** может быть, по меньшей мере, на 90%, 95%, 98%, 99% или даже на 100% лишено противоположного Sp-энантиомера.

Если не указано иное, соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII, составленное с учетом стереохимии при атоме фосфора, по меньшей мере, на 90% лишено противоположного энантиомера.

Предложены соединения, композиции, лекарственные формы и способы для лечения COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, которому требуется такое лечение, путем введения эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, ормулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль также может применяться в эффективном количестве для профилактики с целью предотвращения или ограничения развития COVID-19 у хозяина, который нуждается в такой профилактике, который подвергся воздействию вируса или подвергается риску заражения или повторного заражения вирусом.

Предложены соединения, композиции, лекарственные формы и способы для лечения COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, которому требуется такое лечение, путем введения эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтическая приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль также могут применяться в эффективном количестве для профилактики с целью предотвращения или ограничения развития COVID-19 у хозяина, которому требуется такая профилактика, подвергшемуся воздействию вируса или который подвергается риску заражения или повторного заражения.

Масса активного соединения в лекарственной форме, описанной в настоящем документе, относится либо к свободной форме, либо к солевой форме соединения, если не указано иное. Например, приблизительно 600 мг соединения **2** эквивалентно приблизительно 550 мг соединения **1**. Согласно одному неограничивающему варианту осуществления нагрузочная доза составляет 1100 мг/сутки (свободное основание) (т.е. 1200 мг/сутки полусульфатной соли соединения 1), а поддерживающая доза составляет 550 мг/сутки (свободное основание) (т.е. 600 мг/сутки полусульфатной соли)). Согласно одному варианту осуществления нагрузочную дозу вводят однократно, а поддерживающую дозу вводят два раза в сутки в течение, по меньшей мере, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 суток.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650 или 1700 мг. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, 250 мг, 500 мг, по

меньшей мере, 600 мг, по меньшей мере, 700 мг, по меньшей мере, 800 мг, по меньшей мере, 900 мг, по меньшей мере, 1000 мг, по меньшей мере, 1100 мг, по меньшей мере, 1200 мг, по меньшей мере, 1300 мг, по меньшей мере, по меньшей мере, 1400 мг или, по меньшей мере, 1500 мг.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль, включая соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение **2**, вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 550 мг, один раз в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль, включая соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение **2**, вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, один раз в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 550 мг, два раза в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, два раза в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 550 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, пяти суток, необязательно с учетом стандарта лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 550 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, пяти суток, необязательно с учетом стандарта лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1B**.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, суток, необязательно с учетом стандарта лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, пяти суток, необязательно с учетом стандарта лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2B**.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей

приблизительно 550 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более суток необязательно с учетом стандарта лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 550 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более суток необязательно с учетом стандарта лечения.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более суток необязательно с учетом стандарта лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, два раза в сутки в течение, по меньшей мере, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более суток необязательно с учетом стандарта лечения.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение 1, или соединение 3, или его фармацевтически приемлемую соль, включая соединение 2 или соединение 4, вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), за которой следует поддерживающая доза, при этом нагрузочная доза определяется лечащим врачом в зависимости от степени тяжести представленного заболевания и размера пациента. Согласно определенным вариантам осуществления нагрузочная доза приблизительно или, по меньшей мере, в 1,5 раза, приблизительно или, по меньшей мере, в 2 раза, приблизительно или, по меньшей мере, в 2,5 раза или приблизительно, по меньшей мере, в 3 раза превышает поддерживающую дозу. Согласно одному варианту осуществления нагрузочную дозу вводят один, два, три, четыре или больше раз перед первой поддерживающей дозой и указанная доза может вводиться один, два, три или четыре раза в сутки в соответствии с указанием врача.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение **1** или соединение **3**, или его фармацевтически приемлемую соль, включая соединение **2** или соединение **4**, вводят в суточной нагрузочной дозе (которая может быть обеспечена в виде одной или нескольких доз в течение суток), составляющей, по меньшей мере, приблизительно 800 мг, по меньшей мере, приблизительно 900 мг, по меньшей мере, приблизительно 1000 мг, по меньшей мере, приблизительно 1100 мг, по меньшей мере, приблизительно 1200 мг, по меньшей мере, приблизительно 1300 мг или, по меньшей мере, приблизительно 1400 мг, с последующей поддерживающей дозой, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 300 мг, по меньшей мере, приблизительно 350 мг, по меньшей мере, приблизительно 400 мг, по меньшей мере, приблизительно 450 мг, по меньшей мере, приблизительно 500 мг, по меньшей мере, приблизительно 550 мг, по меньшей мере, приблизительно 600 мг, по меньшей мере, приблизительно 650 мг, по меньшей мере, приблизительно 700 мг или по меньшей мере, приблизительно 750 мг, причем поддерживающую дозу вводят однократно, двукратно, или три раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления поддерживающую дозу далее вводят 1, 2 или 3 раза в сутки в течение, по меньшей мере, приблизительно 4 суток, по меньшей мере, приблизительно 5 суток, по меньшей мере, приблизительно 6 суток, по меньшей мере, приблизительно 7 суток, по меньшей мере, приблизительно 8 суток, по меньшей мере, приблизительно 9 суток, по меньшей мере, приблизительно 10 суток, по меньшей

мере, приблизительно 15 суток, по меньшей мере, приблизительно 20 суток, по меньшей мере, приблизительно 25 суток или больше.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение **1** или соединение **3**, или его фармацевтически приемлемую соль, включая соединение **2** или соединение **4**, вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 300 мг, по меньшей мере, приблизительно 350 мг, по меньшей мере, приблизительно 400 мг, по меньшей мере, приблизительно 450 мг, по меньшей мере, приблизительно 500 мг, по меньшей мере, приблизительно 550 мг, по меньшей мере, приблизительно 650 или, по меньшей мере, приблизительно 750 мг, причем дозу принимают один, два или три раза в сутки.

Согласно одному варианту осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение **2,** вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 500 мг, по меньшей мере, приблизительно 550 мг или, по меньшей мере, 600 мг, и причем дозу принимают два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение **2**, вводят в нагрузочной дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 1000 мг, по меньшей мере, приблизительно 1100 мг или, по меньшей мере, приблизительно 1200 мг с последующей поддерживающей дозой, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 500 мг, по меньшей мере, приблизительно 550 мг или, по меньшей мере, 600 мг, два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления поддерживающую дозу вводят в течение по меньшей мере, приблизительно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более суток. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1B**. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2B**.

Согласно одному варианту осуществления соединение **1** вводят в дозе, сос тавляющей приблизительно 550 мг, и указанную дозу принимают два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1B**.

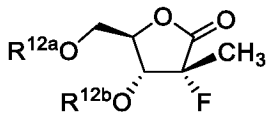
Согласно одному варианту осуществления соединение **2** вводят в дозе, составляющей приблизительно 600 мг, и эту дозу принимают два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2B**.

Согласно определенным вариантам осуществления способ по настоящему изобретению включает введение соединения, как описано в настоящем документе, например, соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединение **1** или соединение **2**, один, два, три или четыре или более раз в сутки, если это необходимо для лечения инфекции. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение **1** или соединение **2**, вводят в течение, по меньшей мере, приблизительно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или более суток или в течение определенного периода времени по усмотрению лечащего врача. Альтернативно соединение можно вводить в течение периода времени, подходящего для предотвращения заражения или снижения тяжести заражения у человека или другого животного, подверженного риску заражения вирусом.

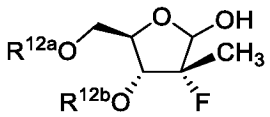
Согласно одному варианту осуществления соединение по настоящему изобретению вводят неопределенно долго до тех пор, пока не исчезнет риск инфицирования или повторного инфицирования. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение, по меньшей мере, 1 месяца, по меньшей мере, 2 месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев, по меньшей мере, 4 месяцев, по меньшей мере, 5 месяцев или, по меньшей мере, 6 месяцев и больше. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят один, два, три, четыре или более раз в сутки.

Согласно другому альтернативному варианту осуществления обеспечен способ профилактики передачи инфекции, который включает введение эффективного количества одного из соединений, описанных в настоящем документе, человеку, который нуждается в такой профилактике, в течение достаточного периода времени до того, как оказаться в ситуации при которой риск инфицирования является высоким, включая путешествия или публичные мероприятия или встречи, или если хозяин находится в группе высокого риска, включая, например, до 3, 5, 7, 10, 12, 14 или более суток до того как оказаться в ситуации инфицирования, а затем во время и, необязательно, после потенциального инфицирования. Альтернативно, выбранное соединение, как описано в настоящем документе, можно вводить в течение неопределенного периода времени в поддерживающей дозе для защиты человека, находящегося в условиях с высоким риском инфицирования.

Настоящее изобретение также включает соединения формулы XI и формулы XII:



Формула XI



Формула XII

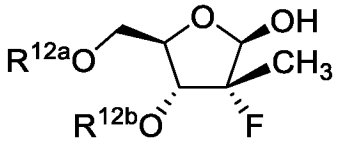
или его фармацевтически приемлемую соль

где

R^{12a} и R^{12b} представляют собой кислородзащитные группы, и, по меньшей мере, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой -C (O)OC_{1-6}алкил, например -C(O)O*t*Bu или -C(O)O-бензил, где алкильная и бензильная группы могут быть необязательно замещены заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила.

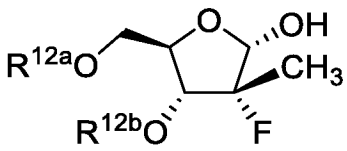
Согласно одному варианту осуществления R^{12a} представляет собой -C (O)OC_{1-6}алкил или -C(O)O-бензил и R^{12b} представляет собой кислородзащитную группу, которая при присоединении к кислороду представляет собой сложноэфирную, эфирную или силиловую эфирную группу. Согласно альтернативному варианту осуществления R^{12b} представляет собой -C (O)OC_{1-6}алкил или -C(O)O-бензил и R^{12a} представляет собой кислородзащитную группу, которая при присоединении к кислороду представляет собой сложноэфирную, эфирную или силиловую эфирную группу. Согласно одному варианту осуществления R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой -C(O)OC_{1-6}алкил, например -C(O)O*t*Bu. Согласно одному варианту осуществления R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой -C(O)O-бензил.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XII соответствует формуле XIIA:



Формула XIIA

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XII соответствует формуле XIIB:



Формула XIIB

Таким образом, настоящее изобретение включает следующие признаки:

(a) Способ лечения COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, которому требуется такое лечение, включающий введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в фармацевтическом носителе;

(b) Способ профилактики или минимизации COVID-19 у хозяина, которому требуется такая профилактика или минимизвация, включающий введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтическом носителе;

(c) Способ по пункту (b) для профилактики или минимизации повторного заражения вирусом SARS-CoV-2 или заражения COVID-19 у хозяина, которому требуется такая профилактика или минимизация;

(d) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **1**;

(e) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **1A**;

(f) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **1B**;

(g) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **2**;

(h) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **2A**;

(i) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **2B**;

(j) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **3**;

(k) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **3A**;

(l) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **3B**;

(m) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **4**;

(n) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **4A**;

(o) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение **4B**;

(p) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IIIa;

(q) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IIIb;

(r) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IIIc;

(s) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IIId;

(t) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IIIe;

(u) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IIIf;

(v) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IVa;

(w) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IVb;

(x) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IVc;

(y) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IVd;

(z) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IVe;

(aa) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы IVf;

(bb) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы V;

(cc) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы VI;

(dd) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы VII;

(ee) Способ по пунктам (a) - (c), в котором соединение представляет собой соединение формулы VIII, формулы IX или формулы X;

(ff) Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль для лечения инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, которому требуется такое лечение, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе;

(gg) Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью профилактики или минимизации (по сравнению с отсутствием лечения) инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, которому требуется такая профилактика или минимизация, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе;

(hh) Соединение (gg) для профилактики повторного заражения, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, которому требуется такая профилактика;

(ii) Применение соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или их фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2;

(jj) Применение соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или их фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом;

(kk) Применение (jj) для предотвращения повторного заражения, вызванного вирусом SARS-CoV-2, которому требуется такая профилактика;

(ll) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, в котором фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, пригодной для перорального введения;

(mm) Лекарственная форма (ll), причем лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму;

(nn) Лекарственная форма (мм) в виде таблетки;

(oo) Лекарственная форма (мм) в виде капсулы;

(pp) Лекарственная форма (ll), причем лекарственная форма представляет собой жидкую лекарственную форму;

(qq) Лекарственная форма (pp) в виде раствора или суспензии;

(rr) Любой из вариантов осуществления (a) - (kk), причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для внутривенного введения;

(ss) Любой из вариантов осуществления (a) - (kk), причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для парентерального введения;

(tt) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки;

(uu) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки;

(vv) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки;

(ww) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение, по меньшей мере, одной недели, десяти суток, двух недель, трех недель, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, трех месяцев, по меньшей мере, четырех месяцев, по меньшей мере, пяти месяцев или, по меньшей мере, шести месяцев или больше.

(xx) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят, по меньшей мере, один раз, по меньшей мере, два раза или, по меньшей мере, три раза в сутки и без ограничения до тех пор, пока не будет устранен риск заражения;

(yy) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 400 мг;

(zz) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 500 мг;

(aaa) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 550 мг;

(bbb) Любой из вышеуказанных вариантов осуществления, причем соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 600 мг;

(ccc) Способ лечения COVID-19 у хозяина, которому требуется такое лечение, включающий введение соединения **1,** причем соединение 1 вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 550 мг, и указанную дозу вводят два раза в сутки;

(ddd) Способ лечения вируса COVID-19 у хозяина, которому требуется такое лечение, включающий введение соединения **1**, причем соединение **1** вводят в нагрузочной дозе, составляющей, по меньшей мере,

приблизительно 1100 мг с последующей поддерживающей дозой, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 550 мг, два раза в сутки;

(eee) Вариант осуществления (ccc или ddd), в котором соединение **1** представляет собой соединение **1A**;

(fff) Вариант осуществления (ccc или ddd), в котором соединение **1** представляет собой соединение **1B**;

(ggg) Способ лечения COVID-19 у хозяина, которому требуется такое лечение, включающий введение соединения **2,** причем соединение **2** вводят в дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 600 мг, и указанную дозу вводят два раза в сутки;

(hhh) Способ лечения COVID-19 у хозяина, которому требуется такое лечение, включающий введение соединения **2**, причем соединение **2** вводят в нагрузочной дозе, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 1200 мг с последующей поддерживающей дозой, составляющей, по меньшей мере, приблизительно 600 мг, два раза в сутки;

(iii) Вариант осуществления (ggg или hhh), в котором соединение **2** представляет собой соединение **2A**;

(jjj) Вариант осуществления (ggg или hhh), в котором соединение **2** представляет собой соединение **2B**;

(kkk) Соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль;

(lll) Соединение **4** или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе;

(mmm) Соединение **4A** и соединение **4B**, описанные в настоящем документе;

(nnn) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы II, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

(ooo) Соединение формулы XI или формулы XII;

(ppp) Соединение формулы XIIA;

(qqq) Соединение формулы XIIB;

(rrr) Соединение формулы VII;

(sss) Соединение формулы VIIa;

(ttt) Соединение формулы VIIb;

(uuu) Соединение формулы VIIc;

(vvv) Соединение формулы VIId; и

(www) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы VIIa, формулы VIIb, формулы VIIc или формулы VIId.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлен график концентрации трифосфатного соединения **1-6** в эпителиальных клетках бронхов и носовой полости человека после воздействия 10 мкм соединения **1A**, как описано в примере 7. Время полужизни соединения **1-6** в бронхиальных и назальных клетках составляет 39 часов и 38 часов соответственно. По оси абцисс отложено время после отмывки, измеренное в часах, а по оси у отложена концентрация соединения 1-6 в пмоль/млн клеток.

На фиг. 2 представлен собой график, сравнивающий уровни трифосфатного соединения **1-6** в эпителиальных клетках бронхов человека после воздействия соединения **1A** (1A), ALS-8112 (ALS) и 4'-Me замещенного пролекарства изопропила ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2,4-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (4'-Me), как описано в примере 7. По оси абсцисс отложено время после отмывки, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1-6** в пмоль/млн клеток.

На фиг. 3 представлен график, сравнивающий уровни трифосфатного соединения **1-6** в эпителиальных клетках носовой полости человека после воздействия соединения **1A** (1A), ALS-8112 (ALS) и 4'-Me замещенного пролекарства изопропила ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2,4-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (4'-Me), как описано в примере 7. По оси абсцисс отложено время после отмывки, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1-6** в пмоль/млн клеток.

На фиг. 4 представлен график среднего профиля соединения **1A** в плазме у обезьян, которым вводили пероральные дозы соединения **2A**, составляющие 30 мг/кг, два раза в сутки (BID) в течение 3 суток, как описано в примере 8. По оси абсцисс отложено время после введения дозы, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1A** в плазме, измеренная в нг/мл.

На фиг. 5 представлен график среднего профиля метаболита соединения **1-2** в плазме у обезьян, которым вводили пероральные дозы соединения **2A**, составляющие 30 мг/кг, два раза в сутки (BID) в течение 3 суток, как описано в примере 8. По оси абсцисс отложено время после введения дозы, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1-2** в плазме, измеренная в нг/мл.

На фиг. 6 представлен график среднего профиля трифосфатного суррогатного метаболита соединения **1-7** в плазме у обезьян, которым вводили пероральные дозы соединения **2A**, составляющие 30 мг/кг, два раза в сутки (BID) в течение 3 суток, как описано в примере 8. По оси абсцисс отложено время после введения дозы, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1-7** в плазме, измеренная в нг/мл.

На фиг. 7A представлен график концентрации трифосфатного соединения **1-6** в тканях легких, почек и печени у обезьян после введения пероральных доз, составляющих 30 мг/кг, соединения **2A** два раза в сутки (BID) в течение 3 суток, как описано в примере 8. Время полужизни в легких, почках и печени составляло 9,4 часа, 8,0 часов и 4,3 часа соответственно. По оси абсцисс отложено время после введения дозы, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1-6** в тканях, измеренная в нг/г.

На фиг. 7B представлен график концентрации трифосфатного соединения **1-6** в тканях легких, почек и печени у обезьян после введения пероральных доз соединения **2A**, составляющих 30 мг/кг, два раза в сутки (BID) в течение 3 суток, как описано в примере 8. Концентрация в тканях соединения **1-6** показана через 2 часа, 12 часов, 24 часа и 48 часов после введения послесуток дозы. По оси абсцисс отложено время после введения послесуток дозы в часах, а по оси ординат отложена концентрация в тканях, измеренная в мкМ.

На фиг. 8 представлен график уровней трифосфатного соединения **1-6** в гепатоцитах, инкубированных с соединением **2A**, как описано в примере 9 и ранее описано в Good, S.S. et al. 2020 PLoS ONE 15(1):e0227104. Концентрация в гепатоцитах человека была в 7 раз выше, чем у обезьян. По оси абсцисс отложено время инкубации, измеренное в часах, а по оси ординат отложена концентрация соединения **1-6**, измеренная в пмоль/10^6 клеток.

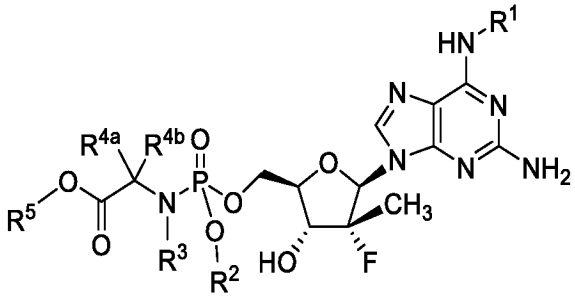
На фиг. 9 представлено моделирование внутриклеточных концентраций соединения **1-6** в легочной ткани человека, как описано в примере 10. Прогнозируемая концентрация в легких основана на прогнозируемом минимальном значении концентрации ($C_{12ч}$) соединения **1-7** в плазме в равновесном состоянии, плазменного суррогата внутриклеточного трифосфатного соединения **1-6**, (Berliba, e. et al. 2019 Antimicrob. Agents Chemother. 63(12):e01201-19) у человека, умноженное на коэффициент 1,6 (концентрация трифосфата в легких в 1,6 раза выше, чем в печени при минимальных уровнях концентрации в равновесном состоянии, как описано в примере 8). По оси абсцисс отложено время, измеренное в сутках, а по оси ординат отложена смоделированная концентрация соединения **1-6** в легких, измеренная в мкМ.

На фиг. 10 представлена стимуляция внутриклеточных концентраций соединения **1-6** в легочной ткани человека с использованием двух методов, как описано в примере 10. Сплошная кривая представляет прогнозируемые концентрации в легких активного метаболита трифосфатного соединения **1-6** после поправки на соединение **1-6**. отношение концентраций легких к печени 1,6. Пунктирная кривая представляет прогнозируемые концентрации активного метаболита трифосфатного соединения **1-6** в легких после введения поправки на отношение соединения **1-6** в легких к соединению **1-7** в плазме, составляющее 1,2. Горизонтальная линия соответствует EC_{90} соединения **1A** против SARS-CoV-2 в клетках HAO *in vitro* (0,47 мкМ). По оси абсцисс отложено время, измеренное в сутках, а по оси ординат отложена смоделированная концентрация соединения **1-6** в легких, измеренная в мкМ.

На фиг. 11 представлена иллюстрация соединения формулы I, которое также можно вводить в виде фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание настоящего изобретения

Раскрытое в настоящем документе изобретение относится к способу лечения или профилактики коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, например человека, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула I

где

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

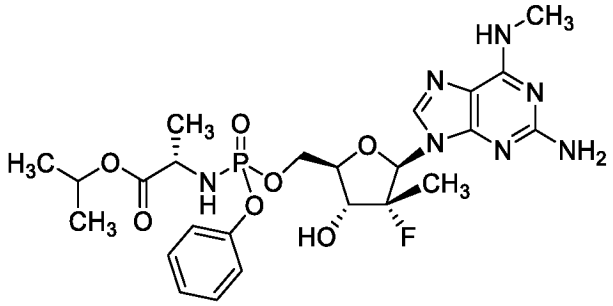
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_3-$_7$циклоалкил или арил (включая фенил и нафтил) и согласно альтернативному варианту осуществления R^2 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил);

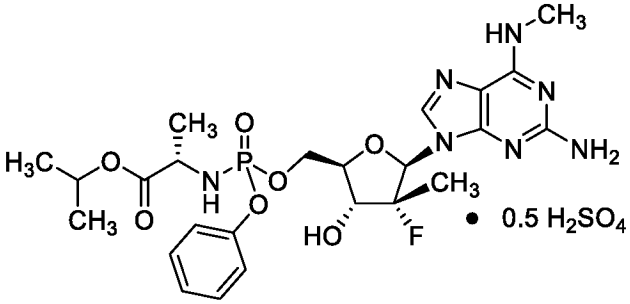
R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила (включая метил, этил, пропил и изопропил) и C_3-$_7$циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_1-$_6$галогеналкил или C_3-$_7$циклоалкил и согласно альтернативному варианту осуществления R^5 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

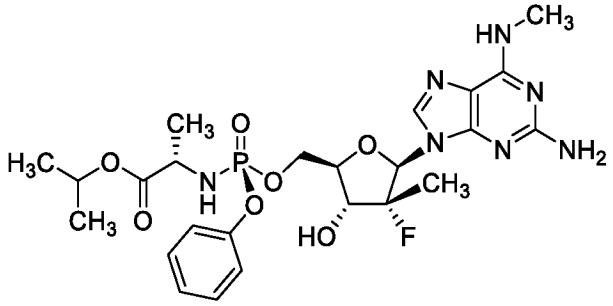
Неограничивающие примеры соединения формулы I включают соединение **1** и соединение **2**. Согласно одному варианту осуществления соединения вводят в виде S-энантиомера, такого как соединение **1A**. Согласно одному варианту осуществления the соединения вводят в виде R-энантиомера, такого как соединение **1B**. Согласно одному варианту осуществления с соединение формулы I представляет собой соединение **2**, соединение **2A** или соединение **2B**.



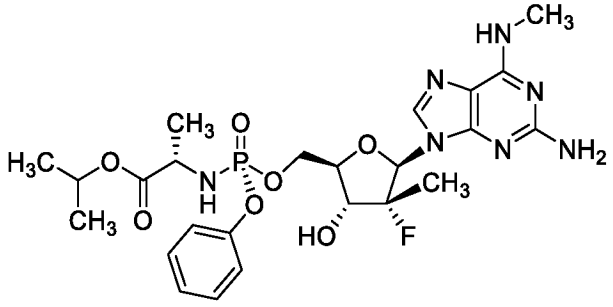
Соединение 1



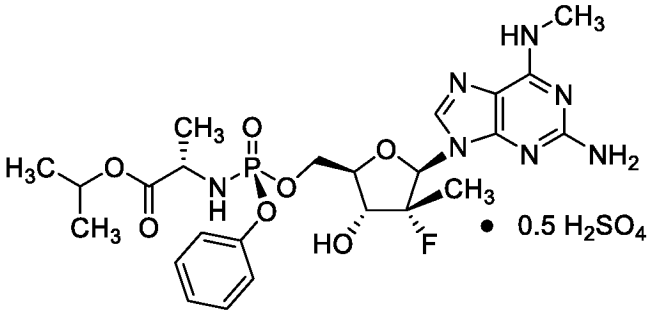
Соединение 2



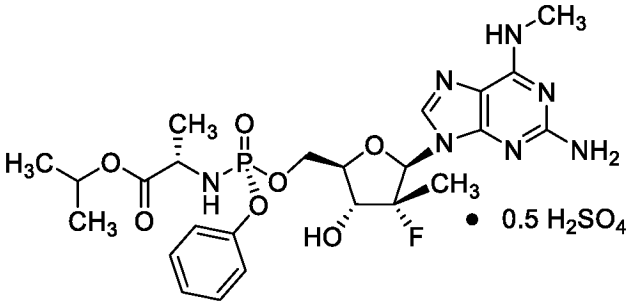
Соединение 1A



Соединение 1B

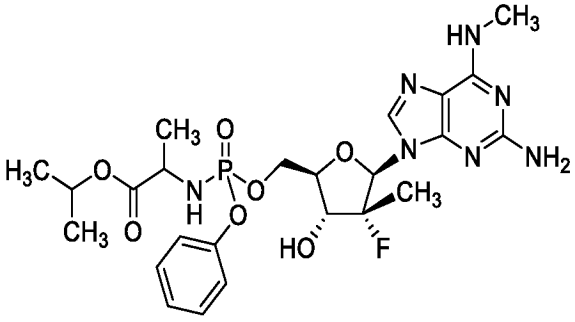


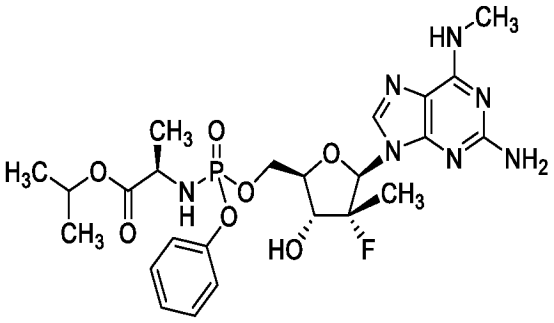
Соединение 2A

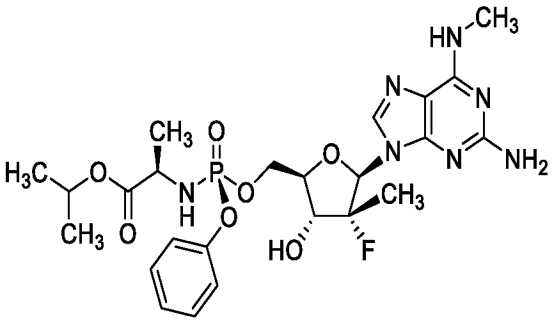


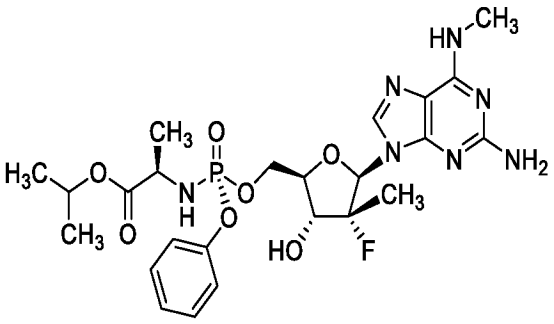
Соединение 2B

Альтернативные конфигурации соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, которые можно применять, включают:

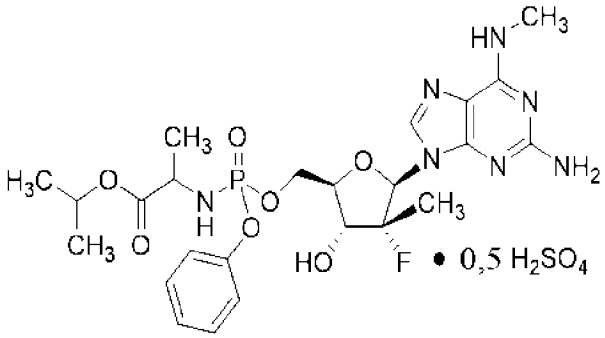


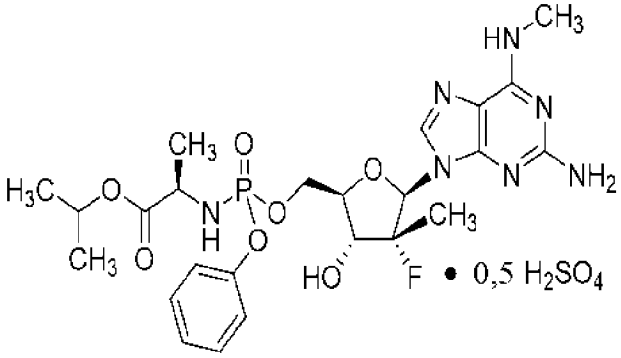


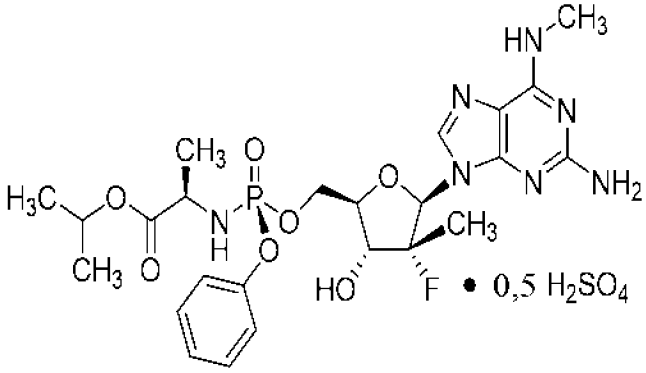


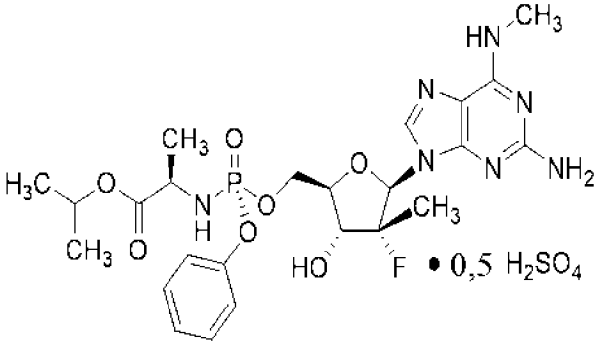


Альтернативные конфигурации соединения **2**, которые можно применять, включают:

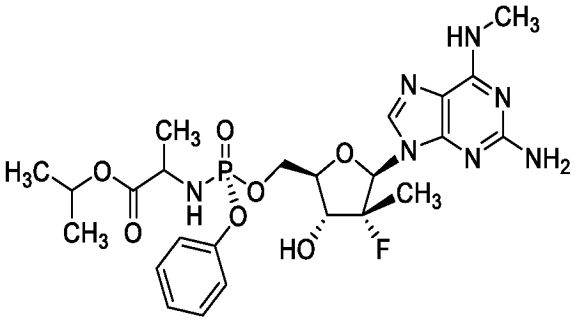


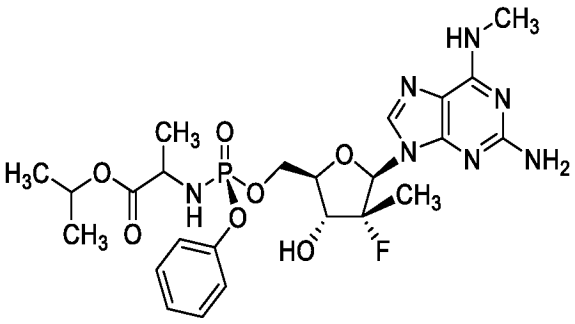


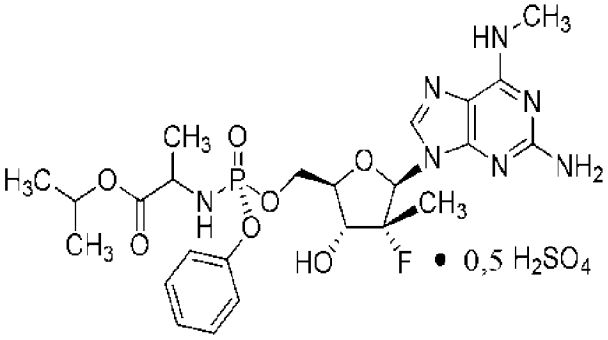


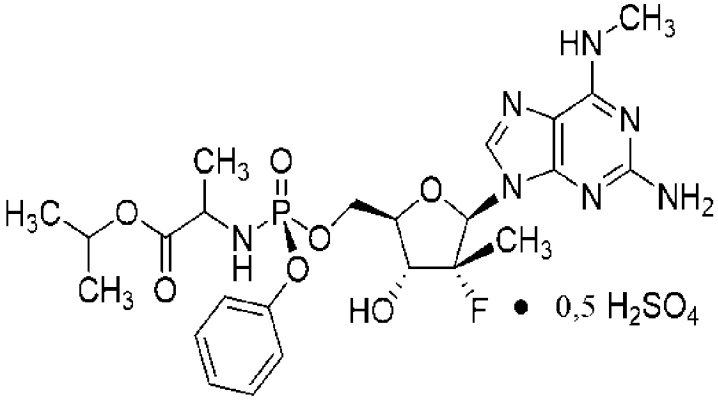


Дополнительные альтернативные конфигурации соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединение **2**, которые можно применять, включают:

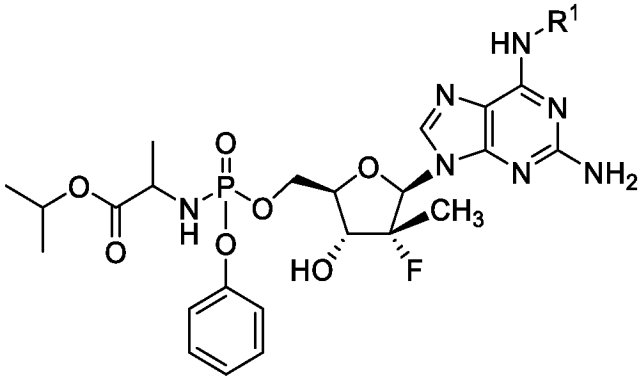




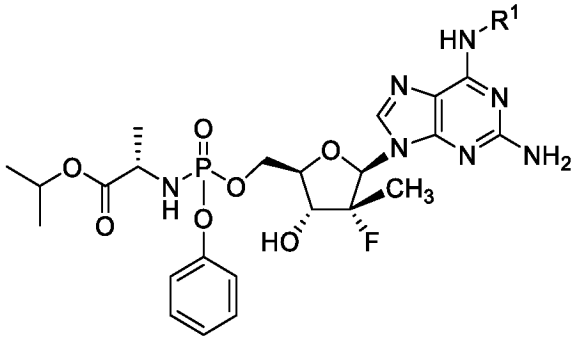




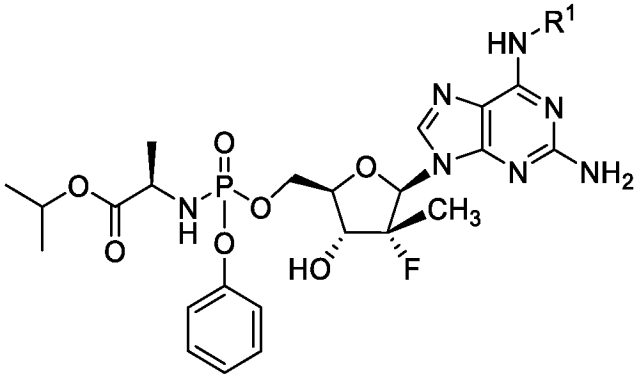
Неограничивающие примеры соединения формулы I включают:



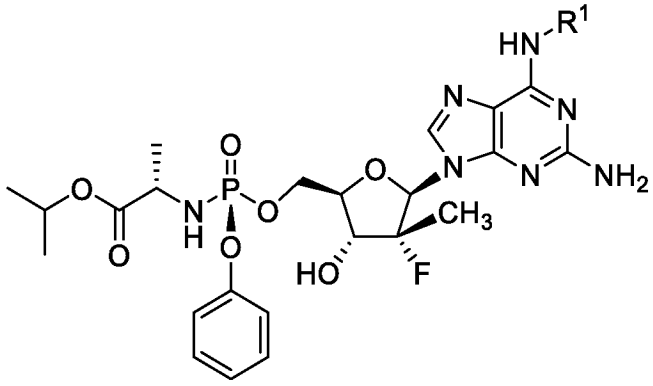
,



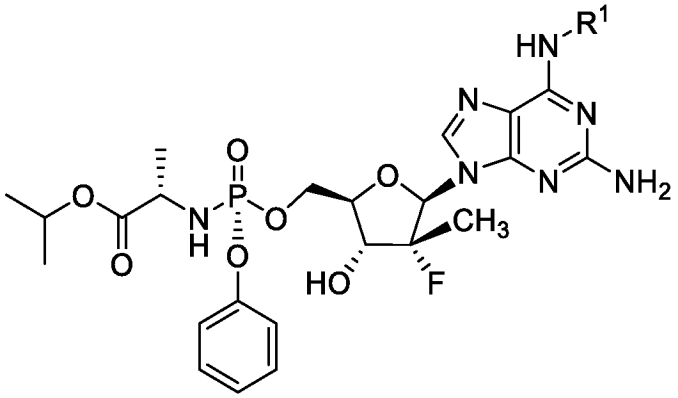
,



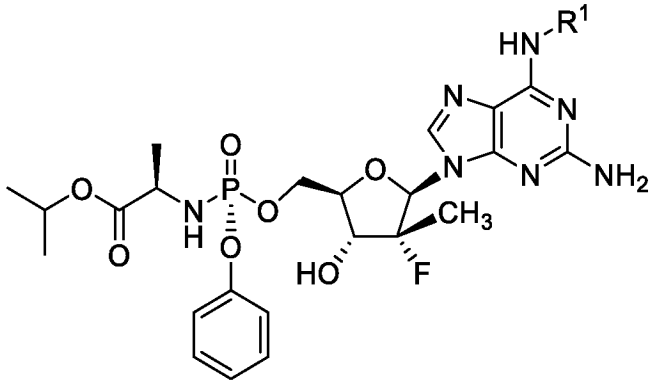
,



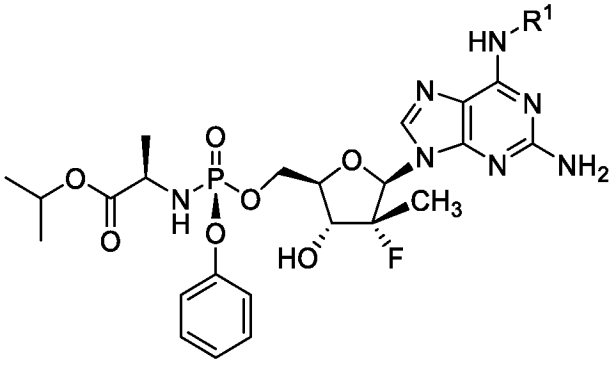
,



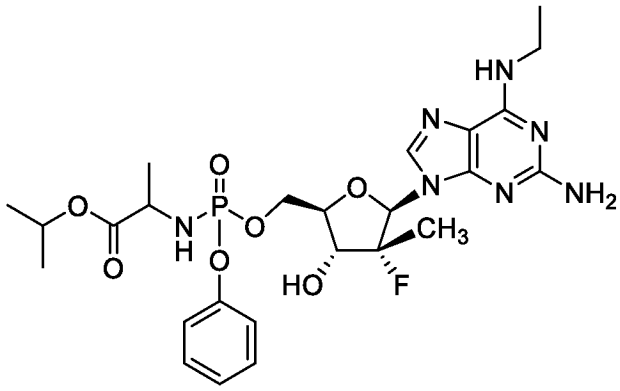
,



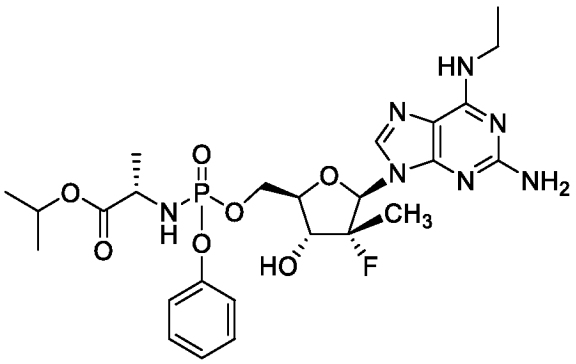
,



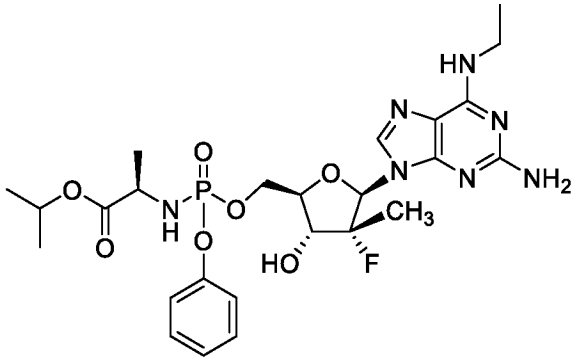
,



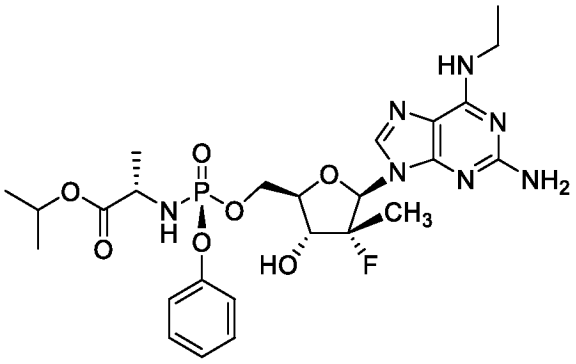
,



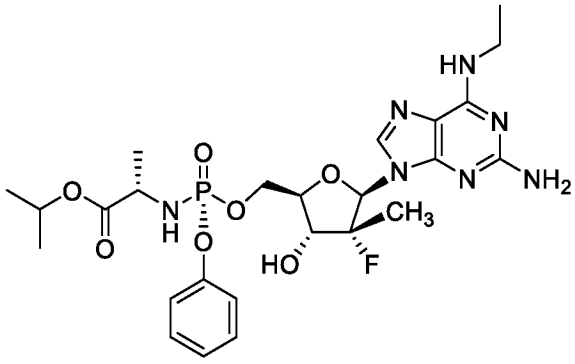
,



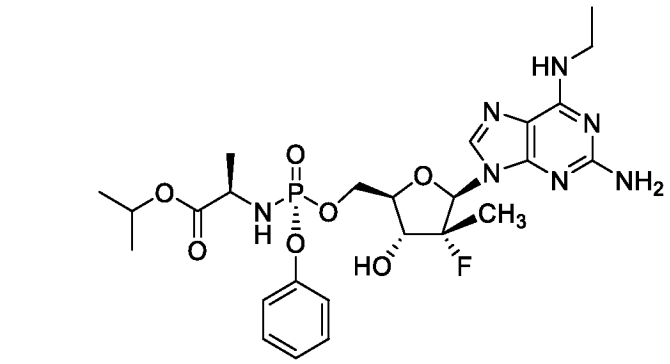
,



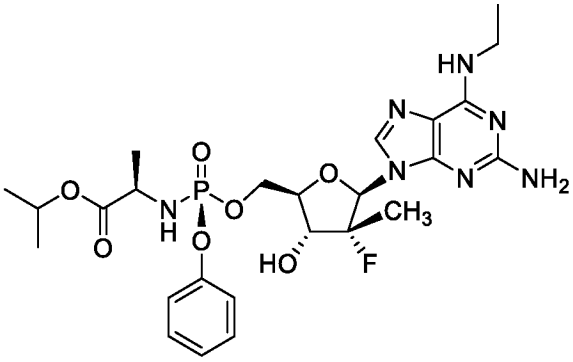
,



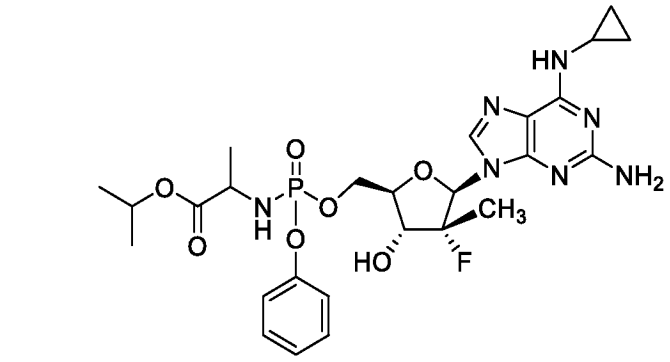
,



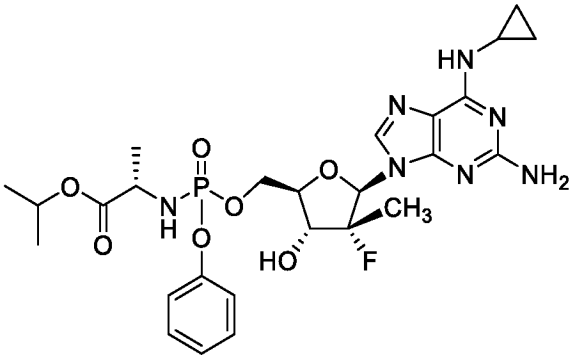
,



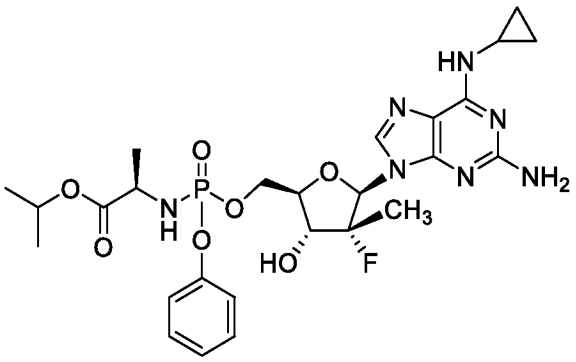
,



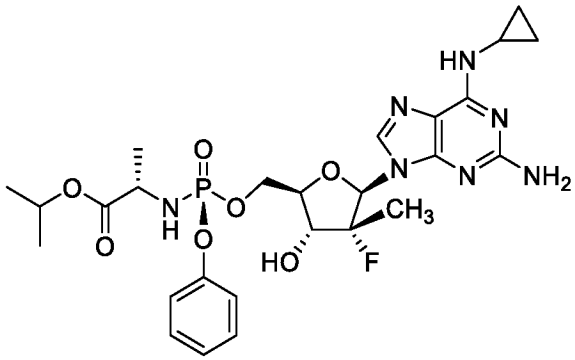
,



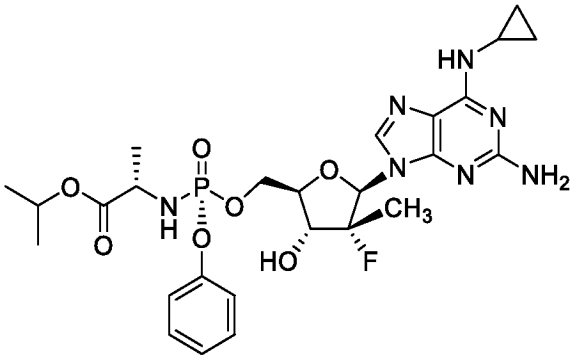
,



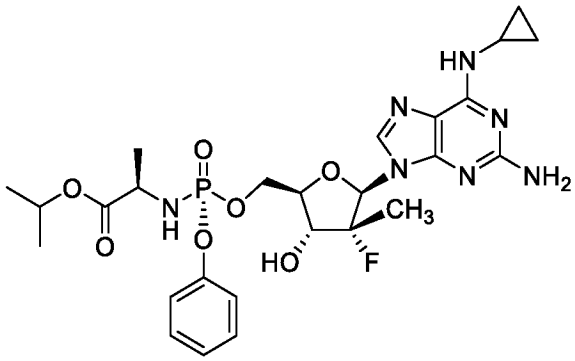
,



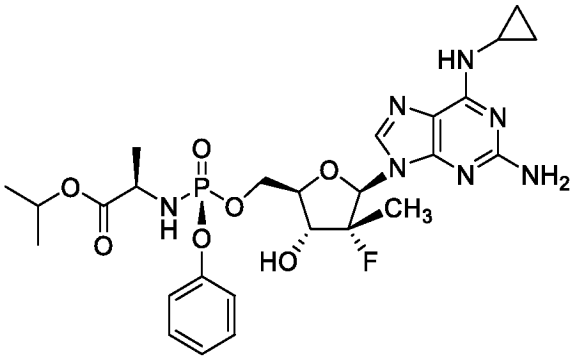
,



,

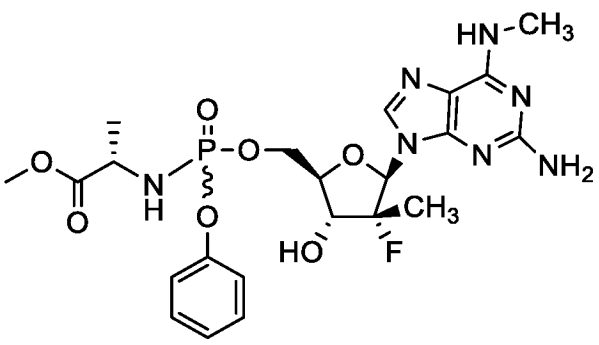


и

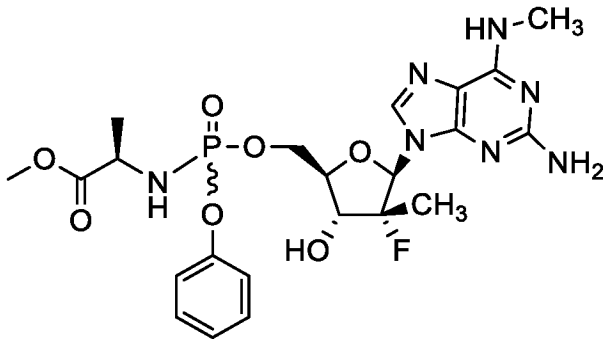


или его фармацевтически приемлемую соль.

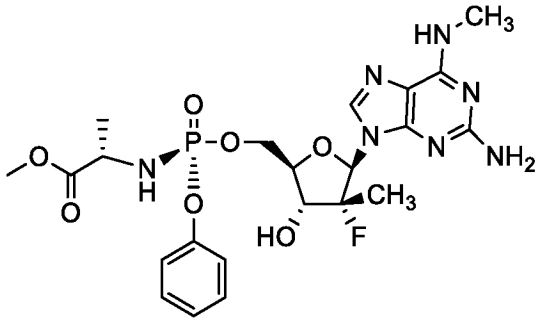
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы I включают:



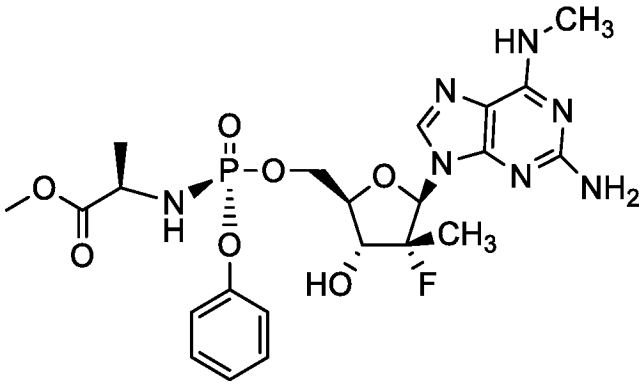
,



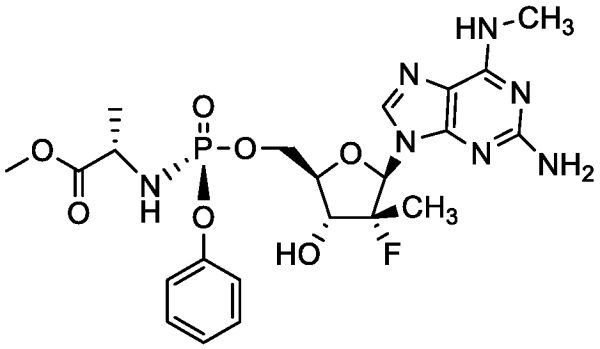
,



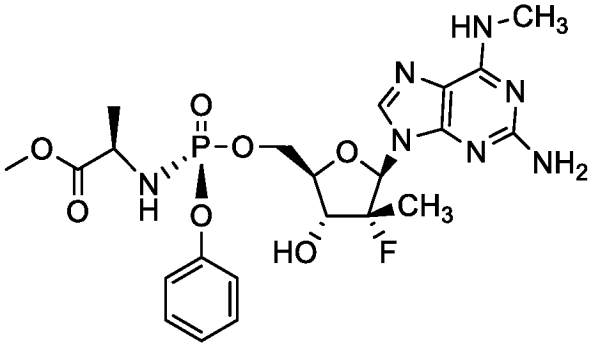
,



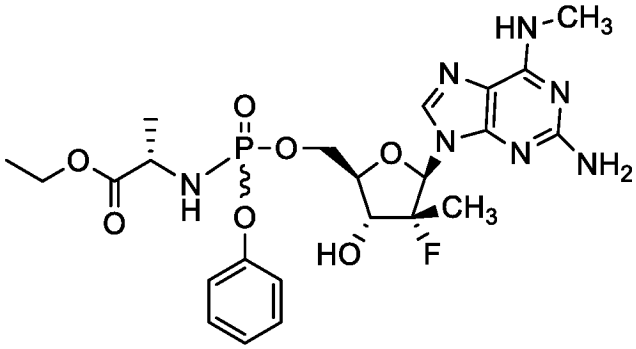
,



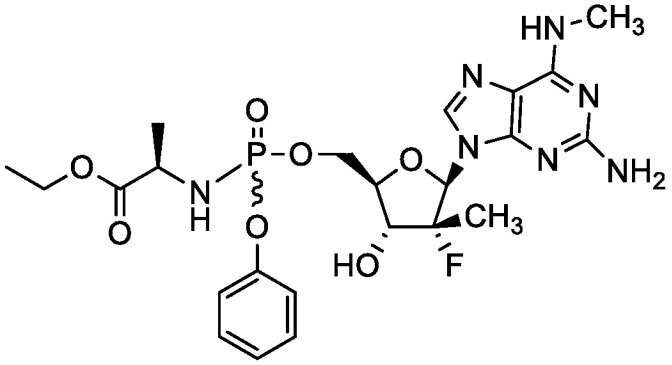
,



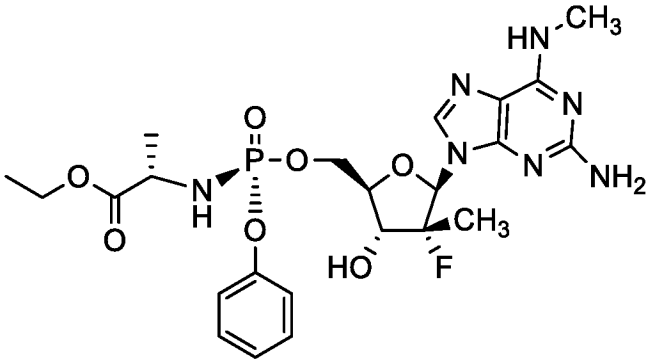
,



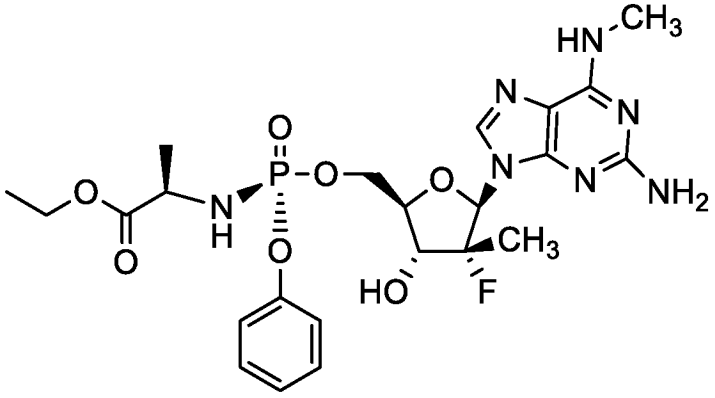
,



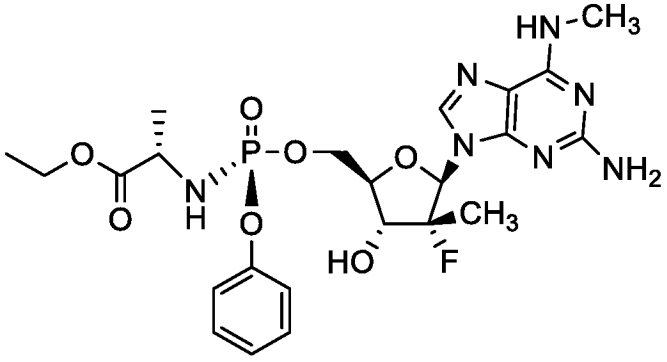
,



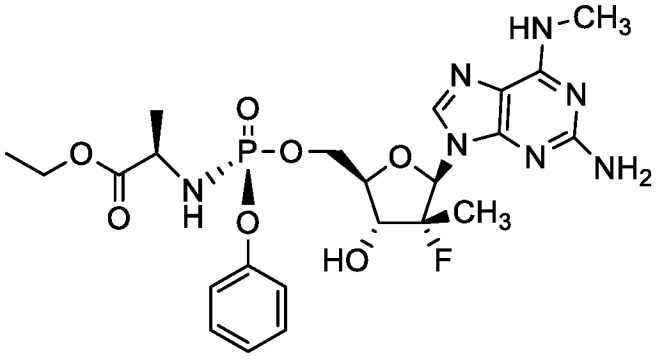
,



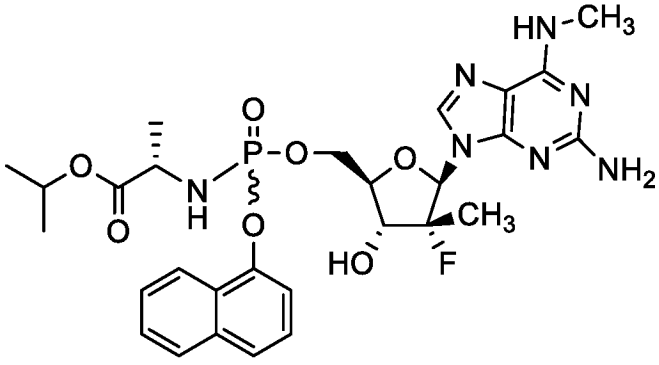
,



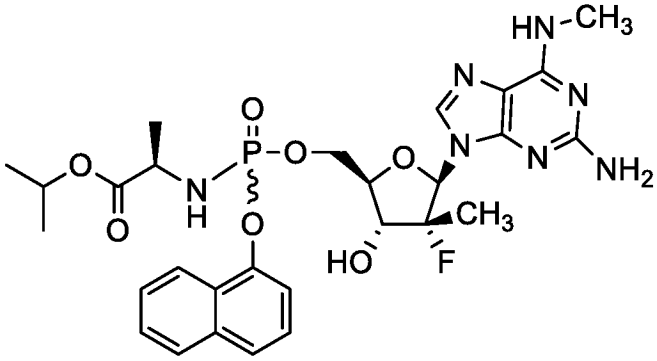
,



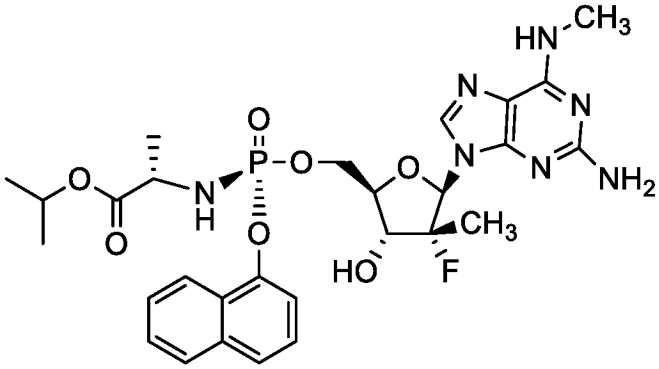
,



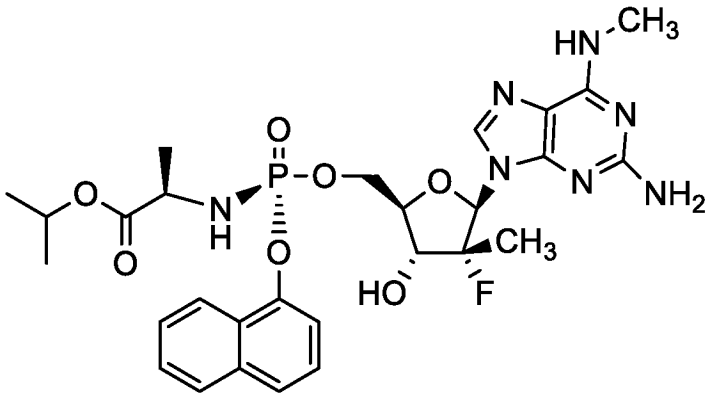
,



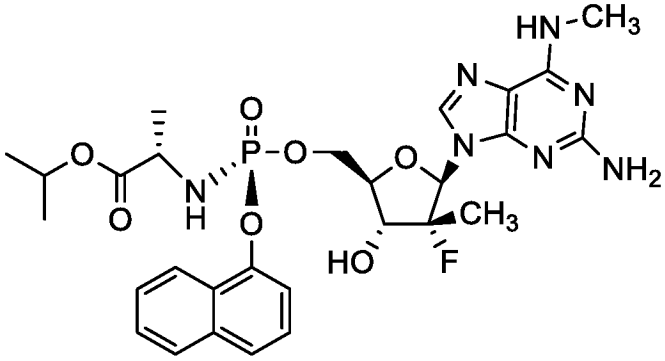
,



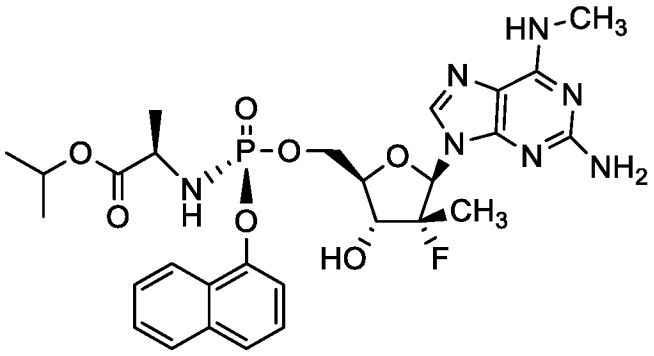
,



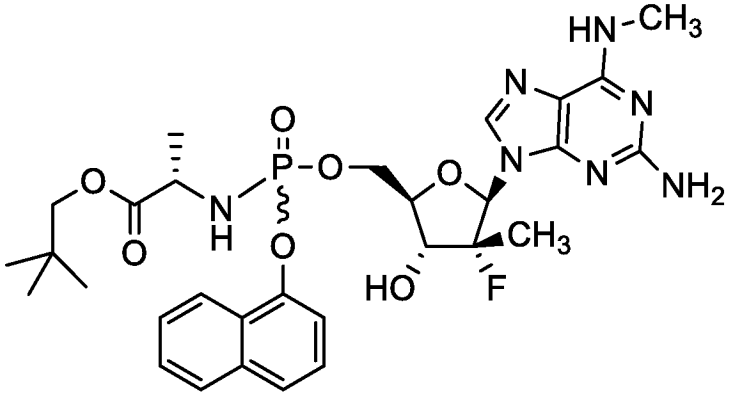
,



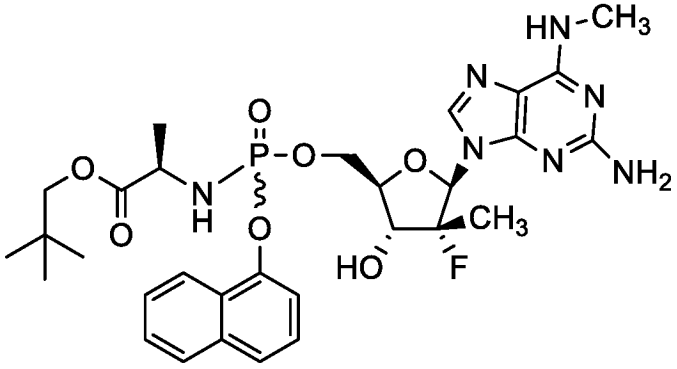
,



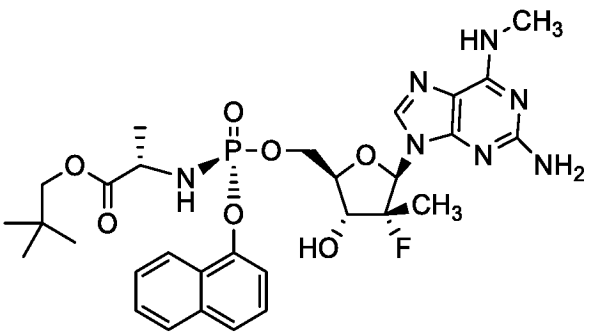
,



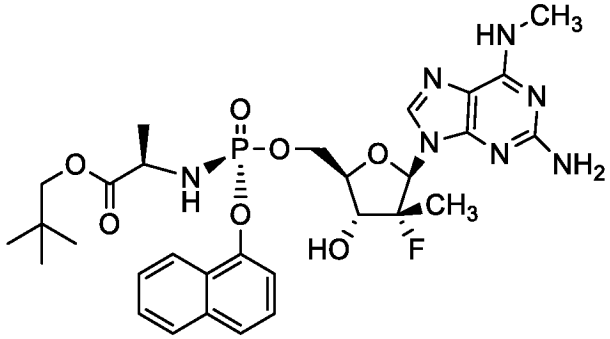
,



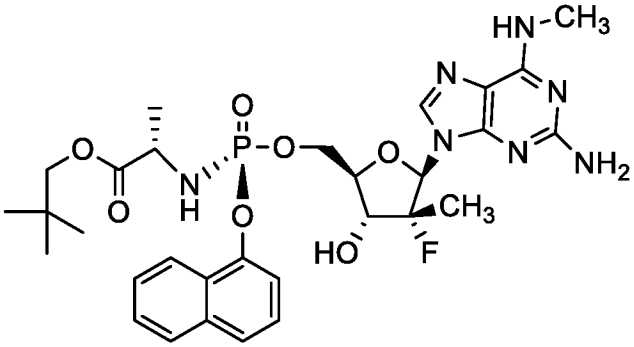
,

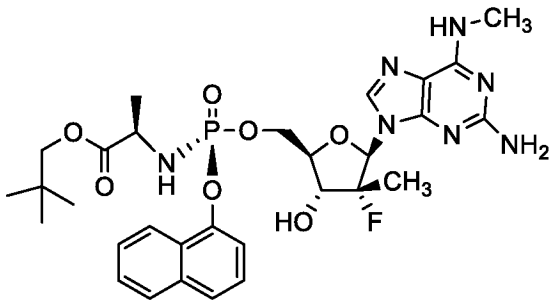


,



,

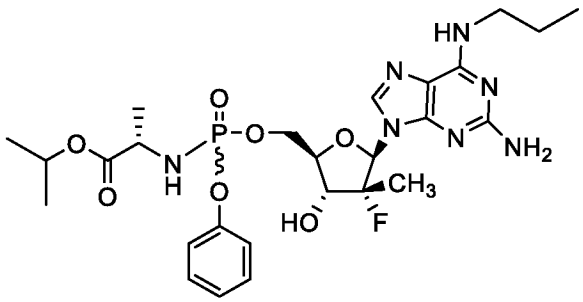


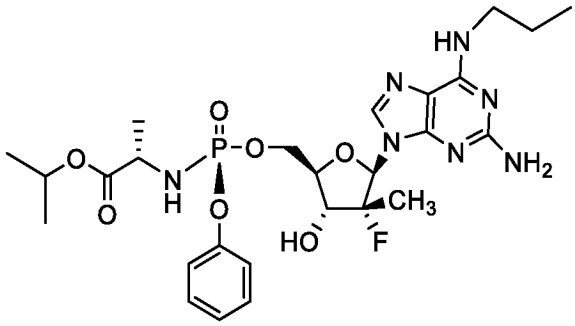


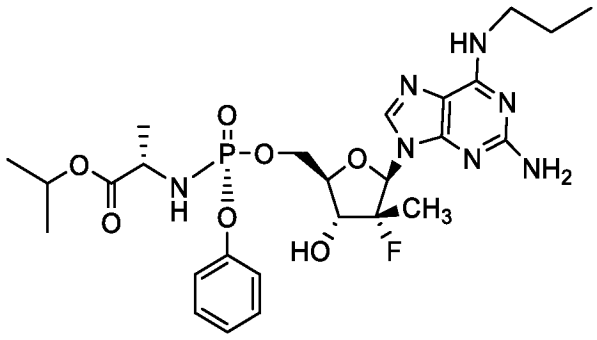
и

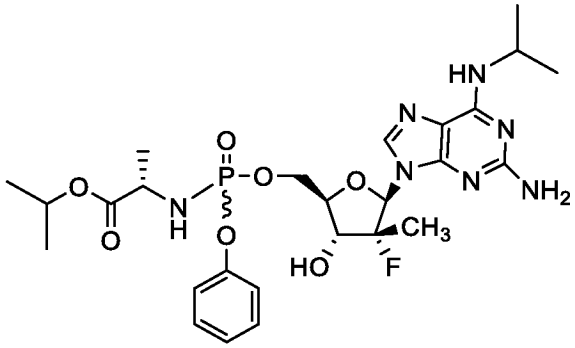
или его фармацевтически приемлемую соль.

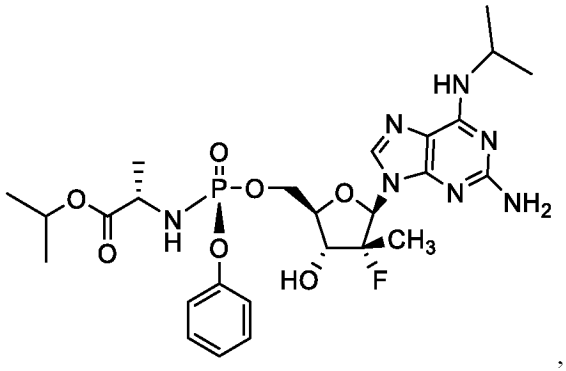
Дополнительные неограничивающие примеры соединений формулы I включают:

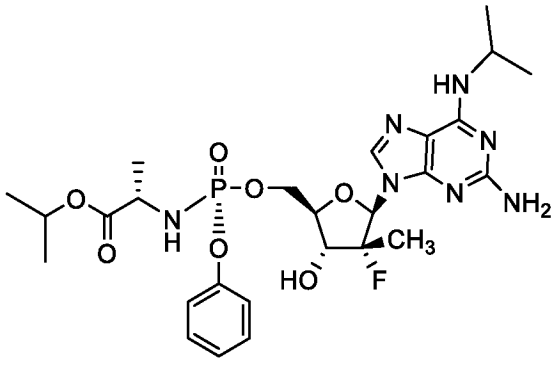

,

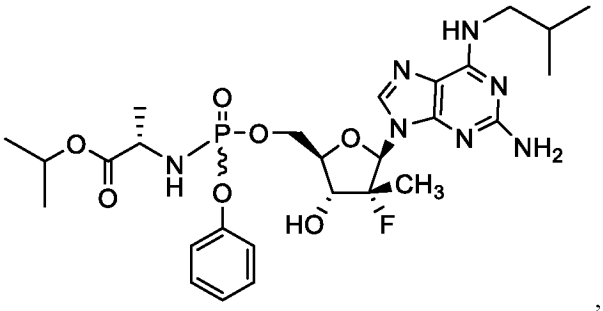

,


,

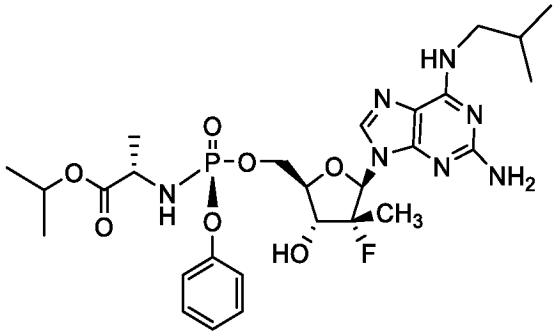

,


,

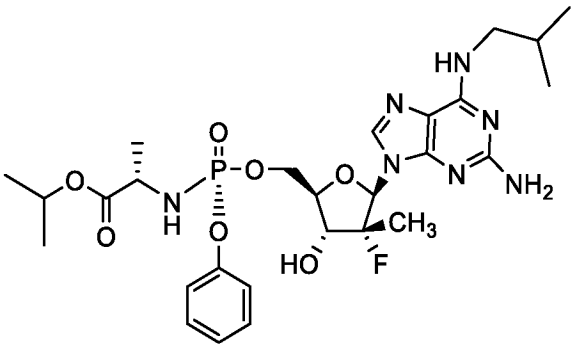

,



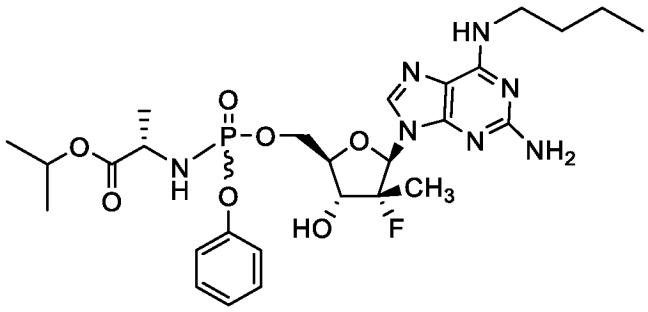
,



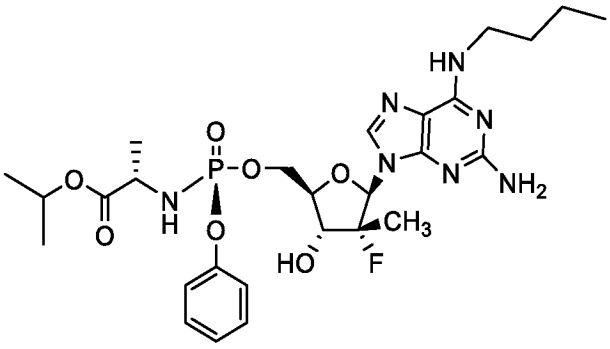
,

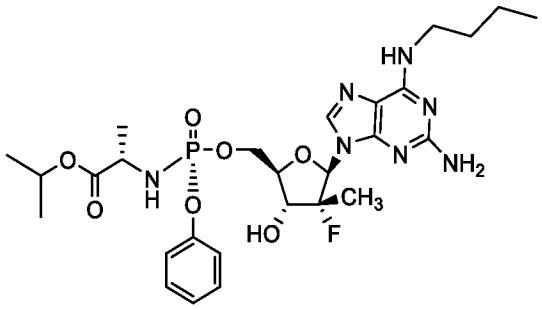


,

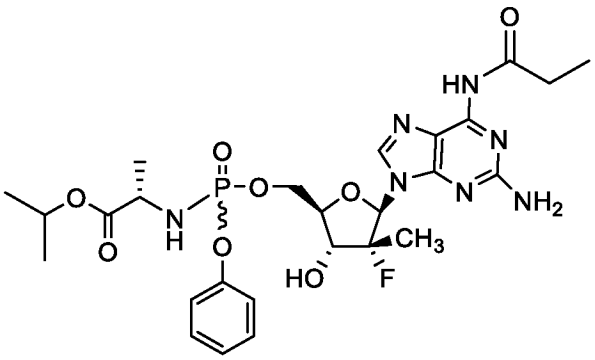
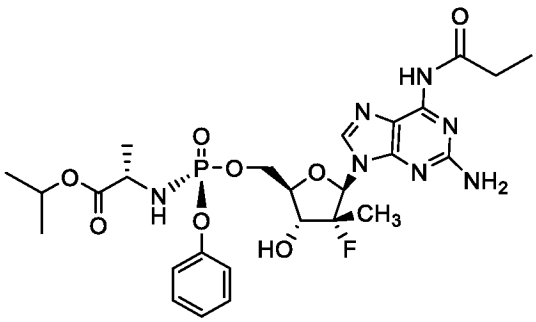
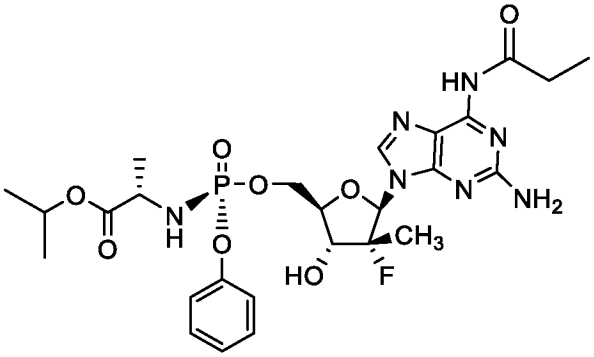
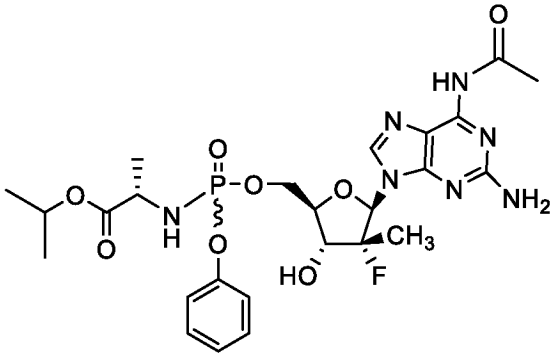
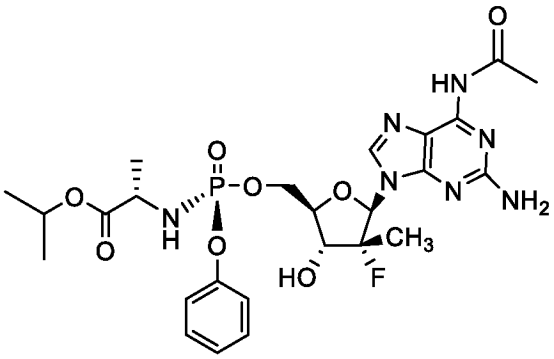
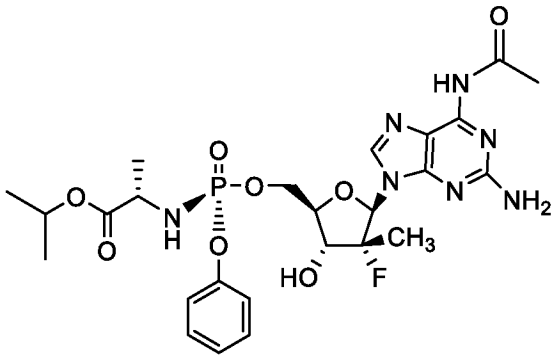
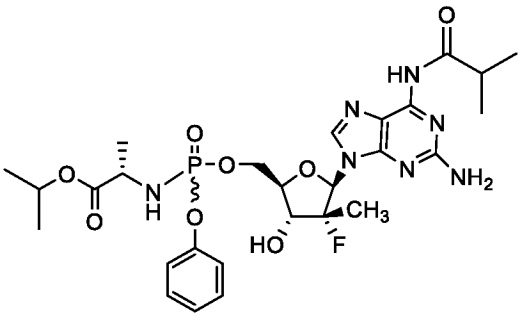
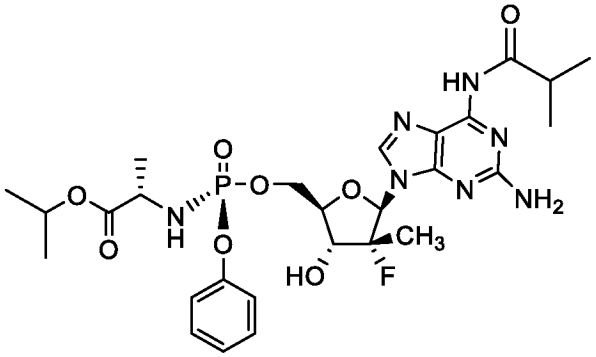
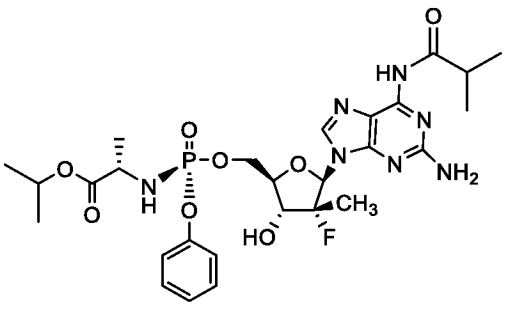


,



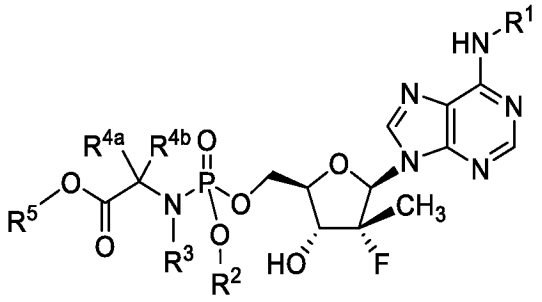


,


,

,

,

,

,

,

,

,

и

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также включает применение эффективного количества соединения формулы II для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом:



Формула II

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_3-$_7$циклоалкил или арил (включая фенил и нафтил) и согласно альтернативному варианту осуществления R^2 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

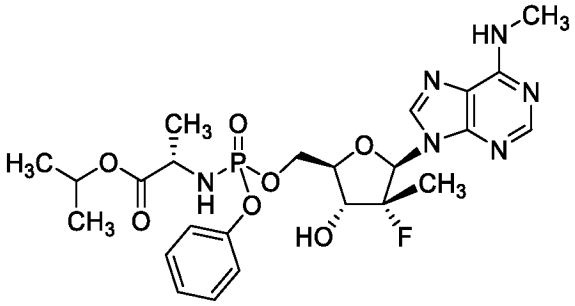
R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил);

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила (включая метил, этил, пропил и изопропил) и C_3-$_7$циклоалкила; и

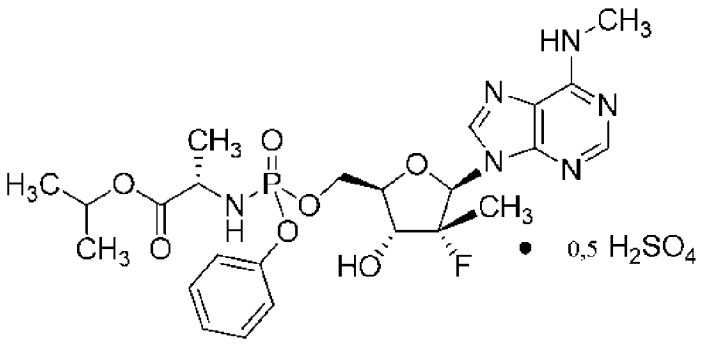
R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_1-$_6$галогеналкил или C_3-$_7$циклоалкил и согласно альтернативному варианту осуществления R^5 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят в эффективном количестве хозяину с COVID-19 или с риском заражения вирусом SARS-CoV-2, которому требуется такое лечение, т.е., в качестве профилактического средства.

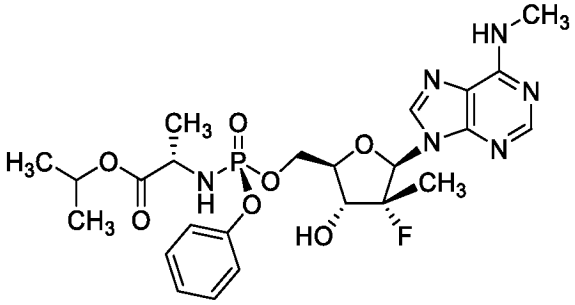
Неограничивающие примеры соединения формулы II включают соединение **3** и соединение **4**. Согласно одному варианту осуществления соединения вводят в виде S-энантиомера, такого как соединение **3A** и соединение **4A**. Согласно одному варианту осуществления соединения вводят в виде R-энантиомера, такого как соединение **3B** или соединение **4B**.



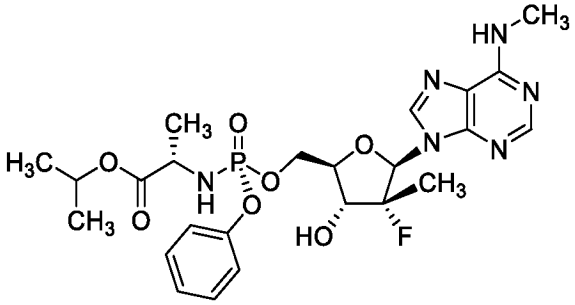
Соединение 3



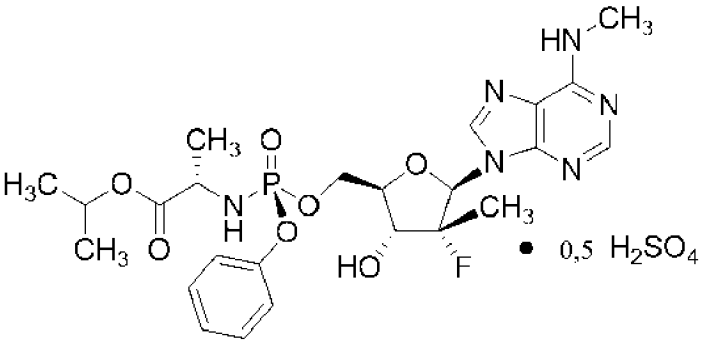
Соединение 4



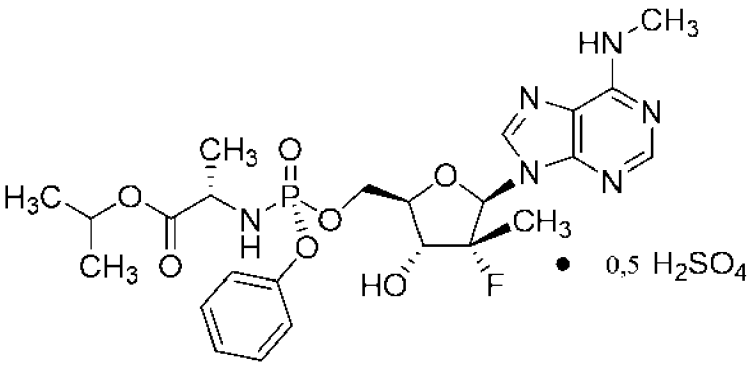
Соединение 3A



Соединение 3B

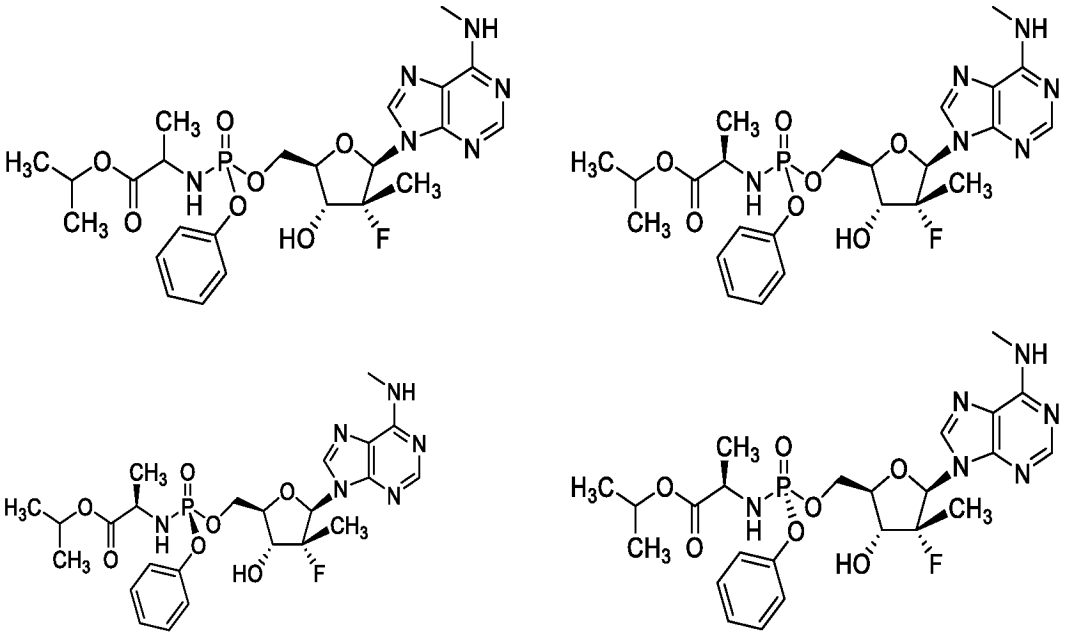


Соединение 4A

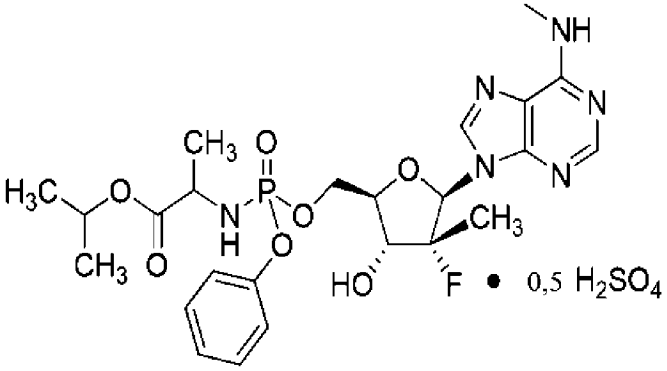


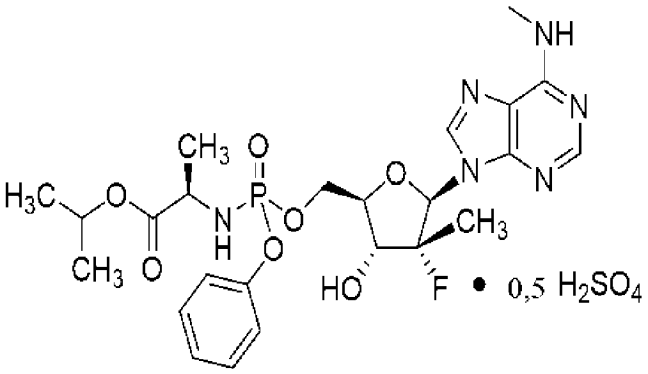
Соединение 4B

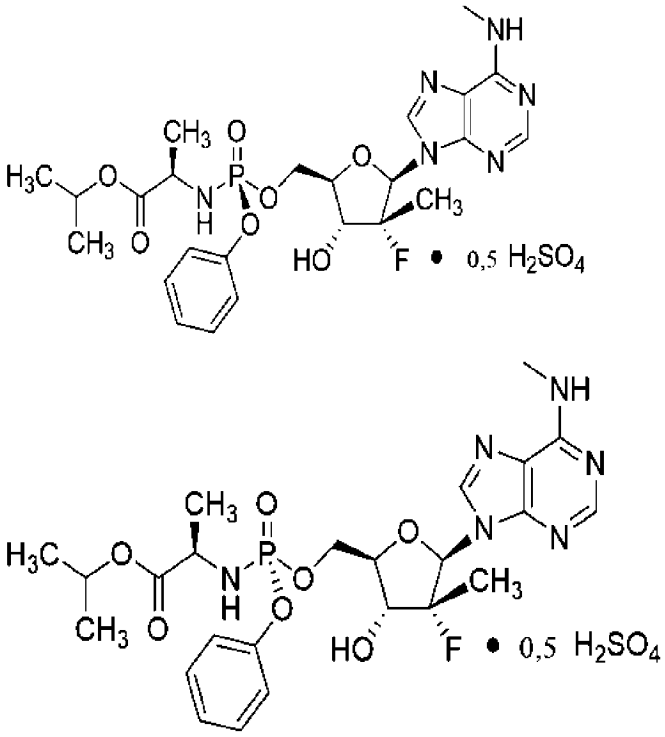
Альтернативные конфигурации соединения **3** или его фармацевтически приемлемой соли включают:



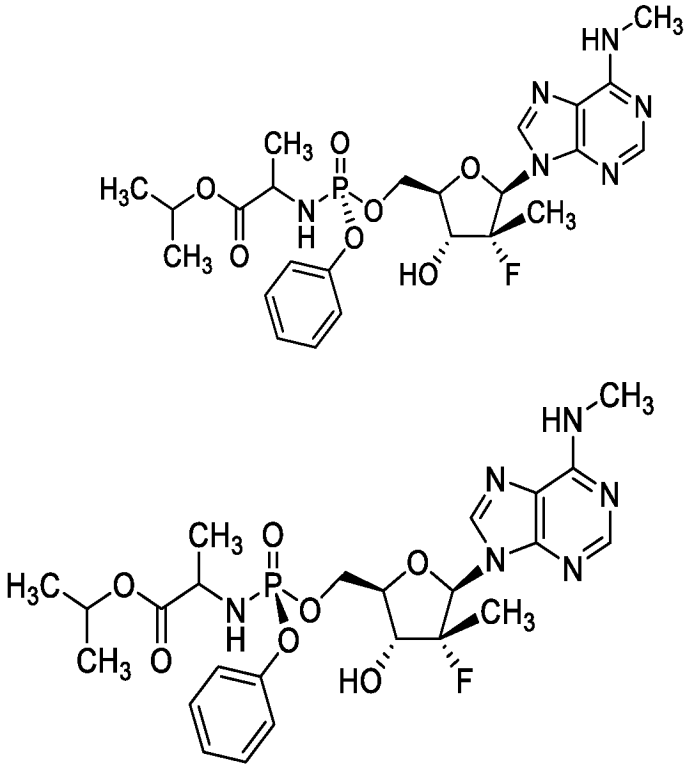
Дополнительные альтернативные конфигурации соединения **4** включают:

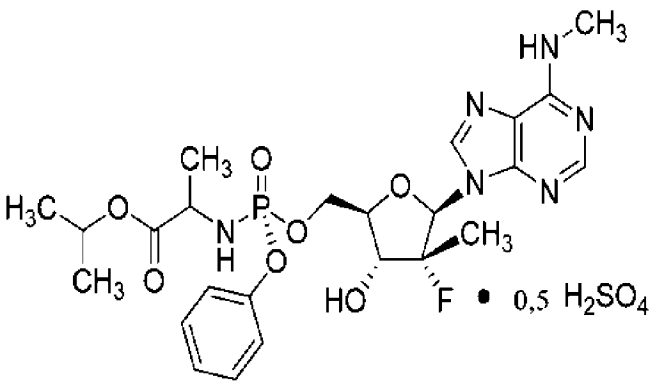


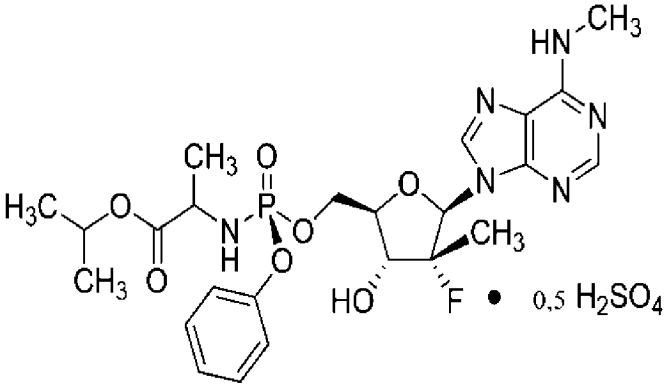




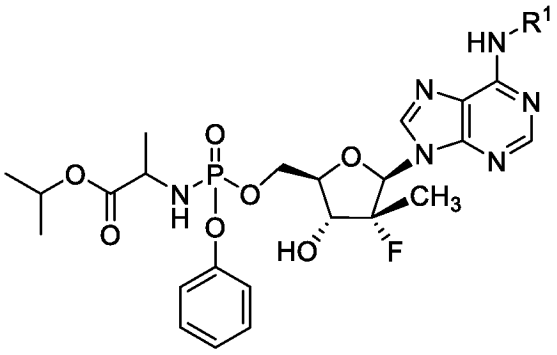
Дополнительные альтернативные конфигурации соединения **3** или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединение **4**, которые можно применять, включают:



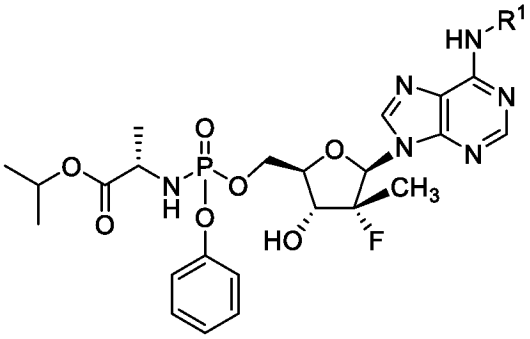




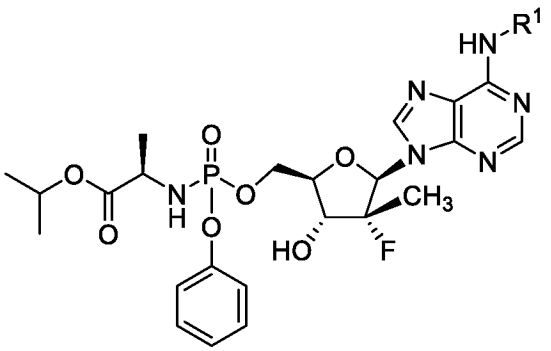
Неограничивающие примеры соединения формулы II включают:



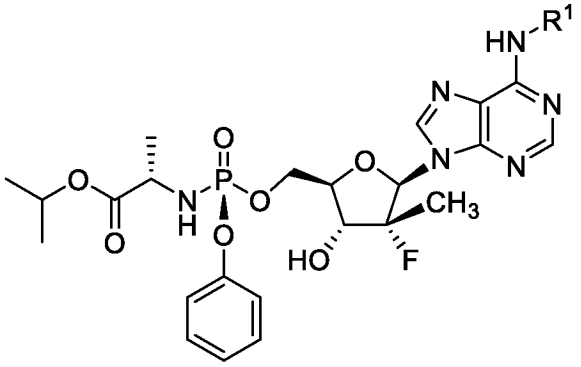
,



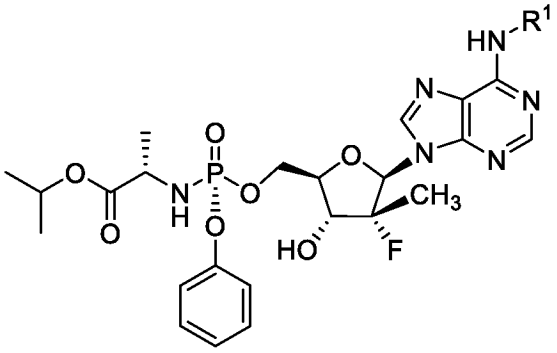
,



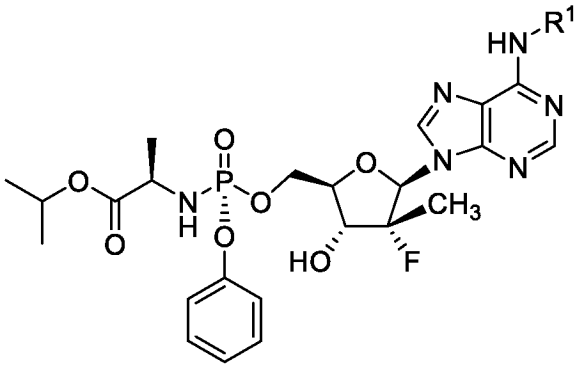
,



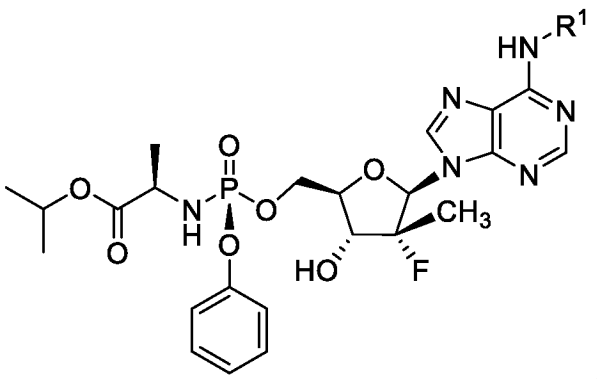
,



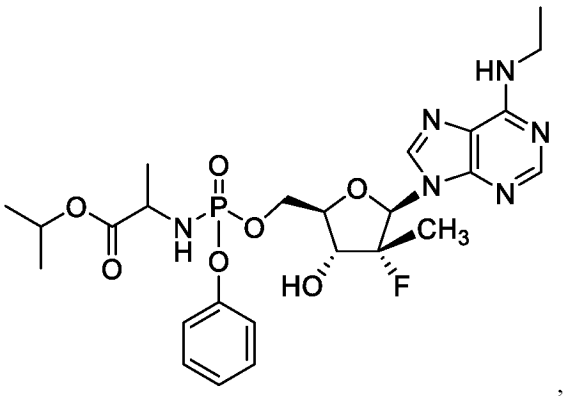
,



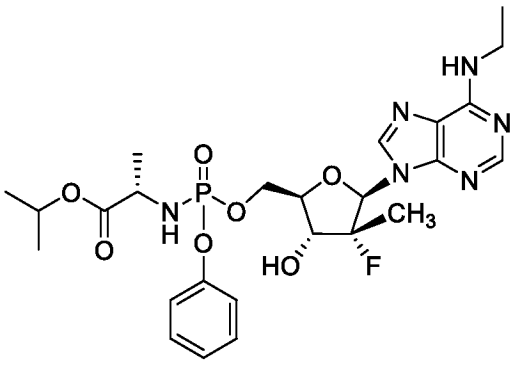
,


HN
R1
N
N
N
N
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CH3
HO
F

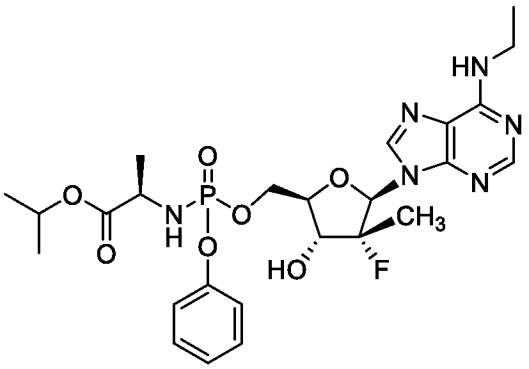
,


HN
N
N
N
N
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CH3
HO
F

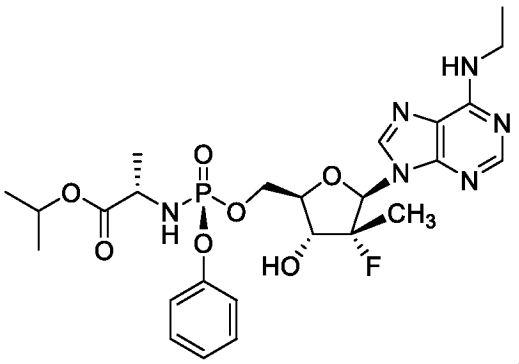
,


HN
N
N
N
N
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CH3
HO
F

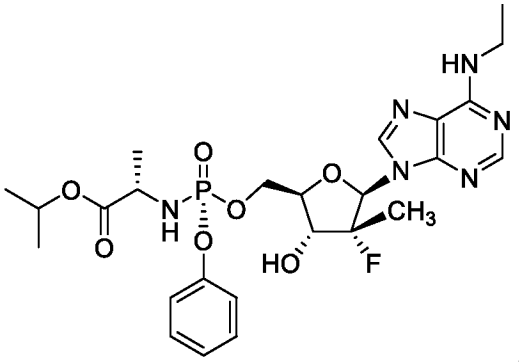
,


HN
N
N
N
N
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CH3
HO
F

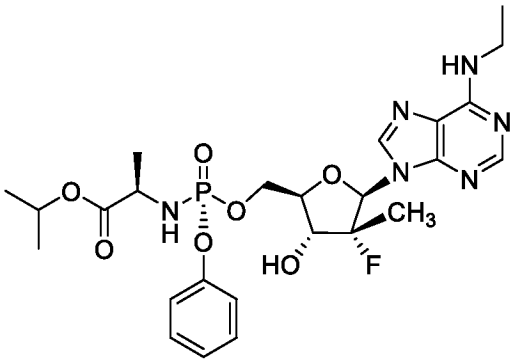
,



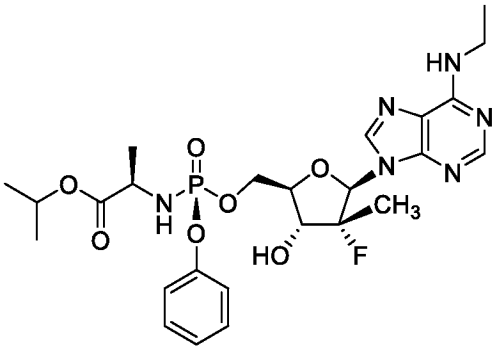
,



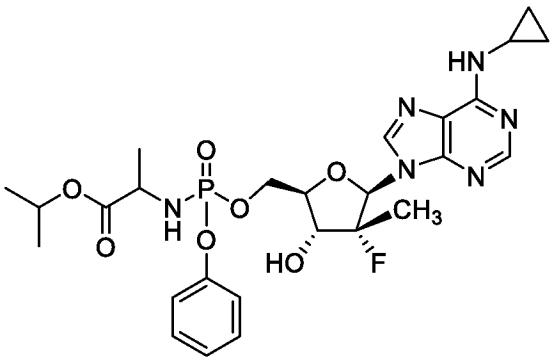
,



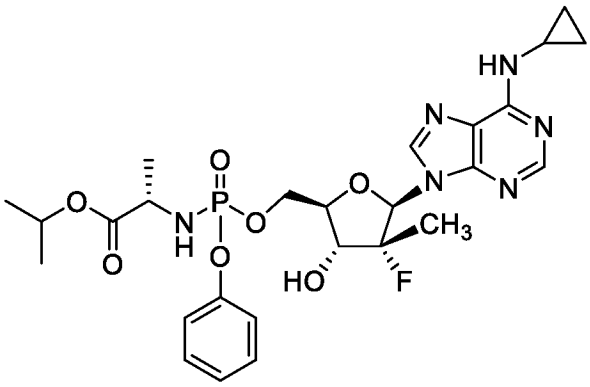
,



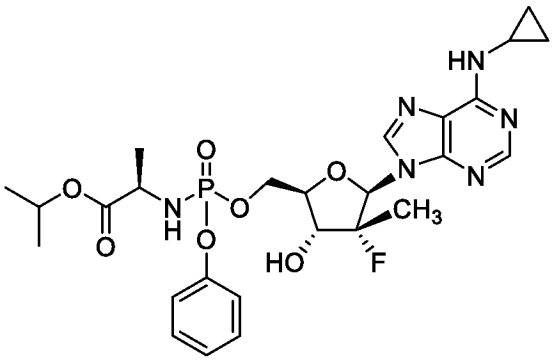
,



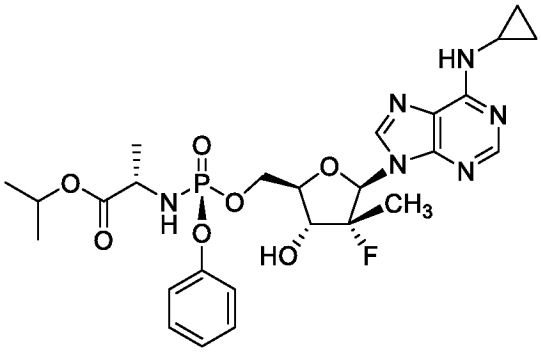
,



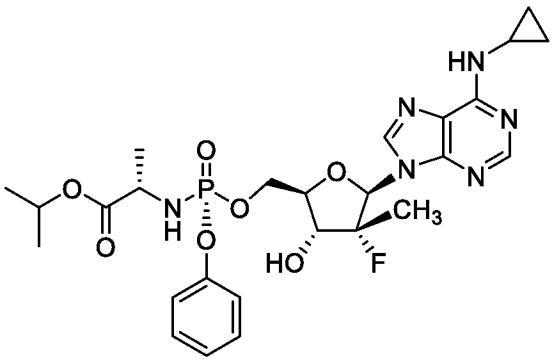
,



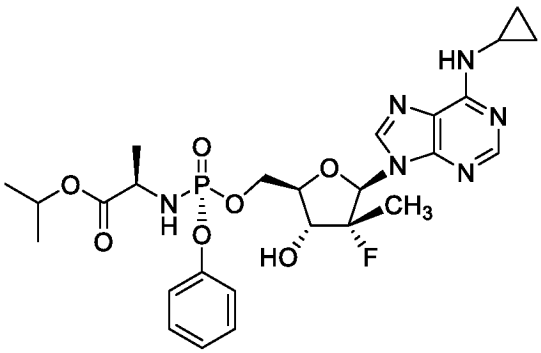
,

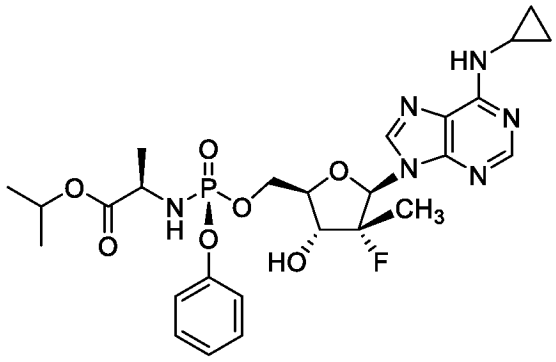


,



,

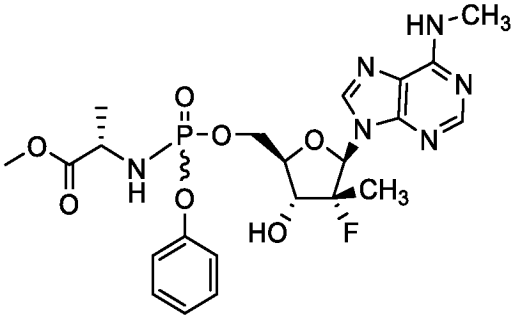




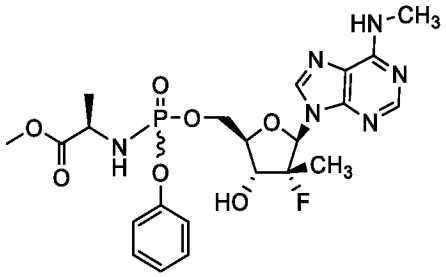
и

или его фармацевтически приемлемую соль.

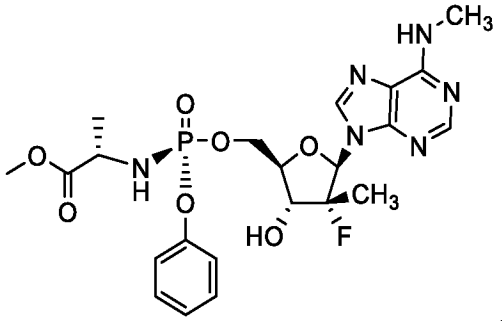
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы II включают:



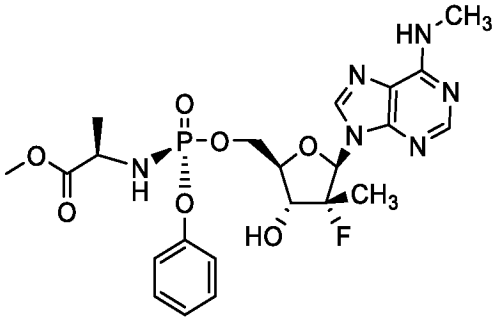
,



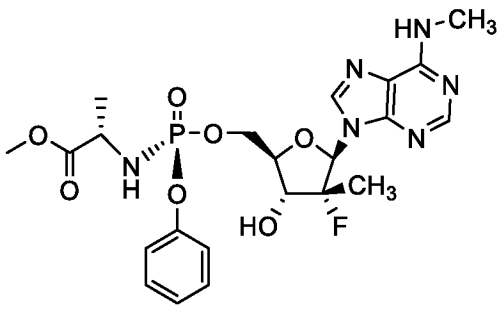
,



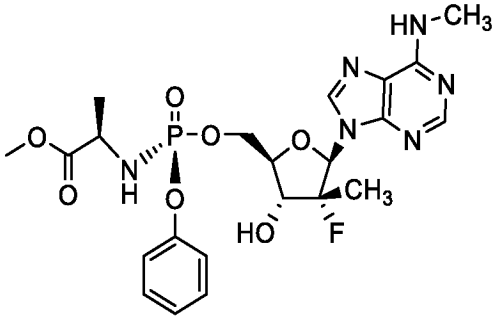
,



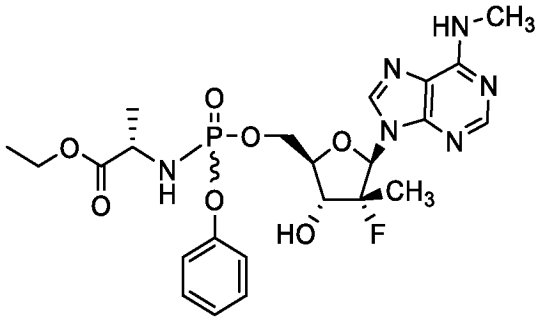
,



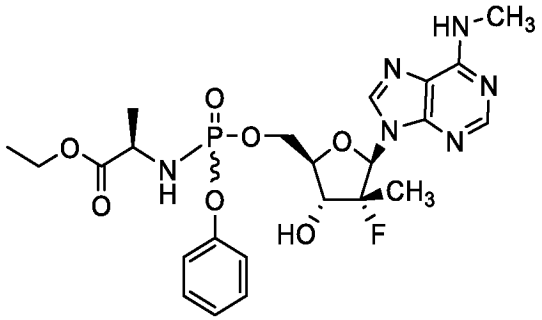
,



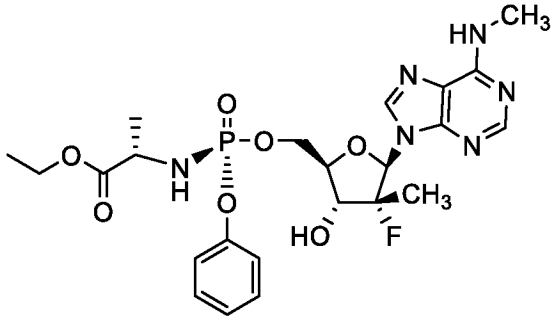
,



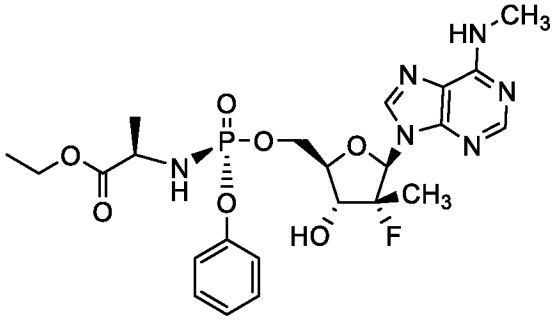
,



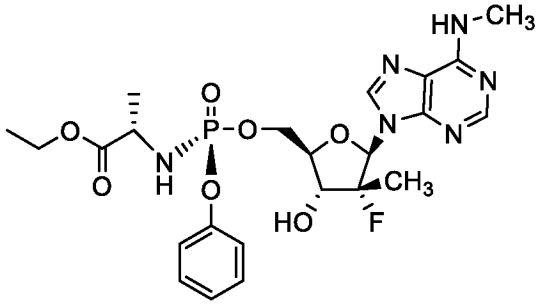
,



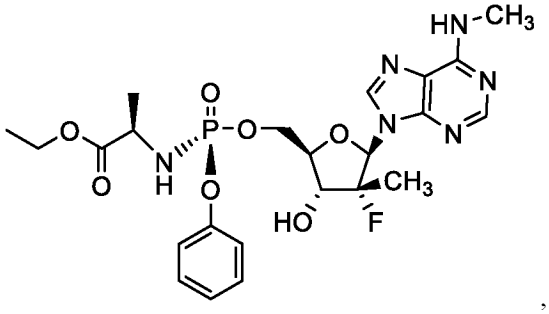
,



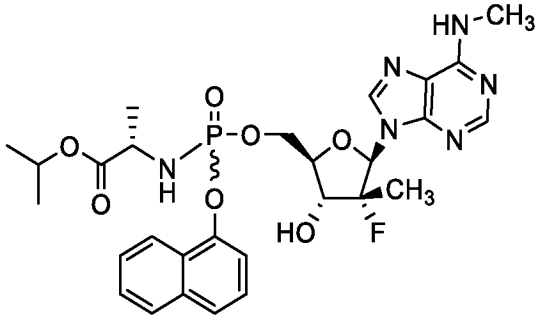
,



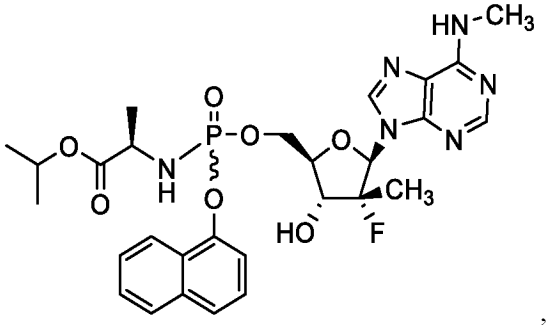
,



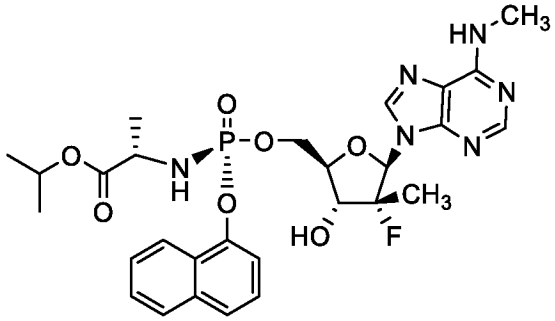
,



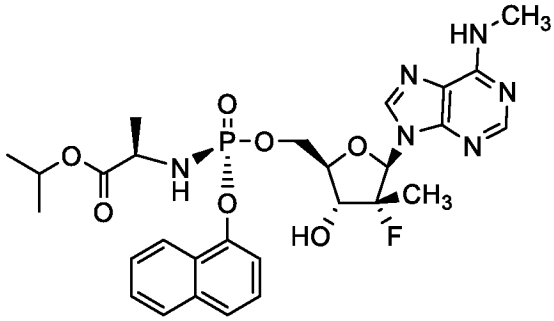
,



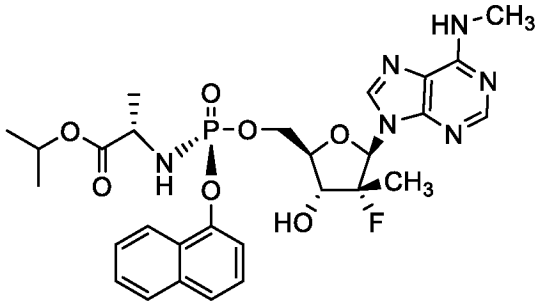
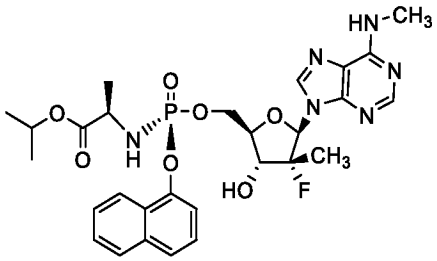
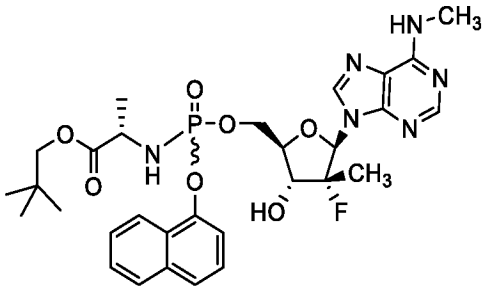
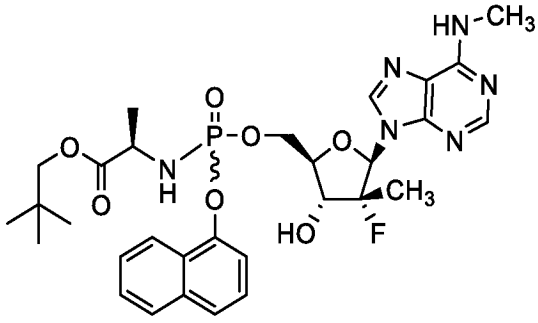
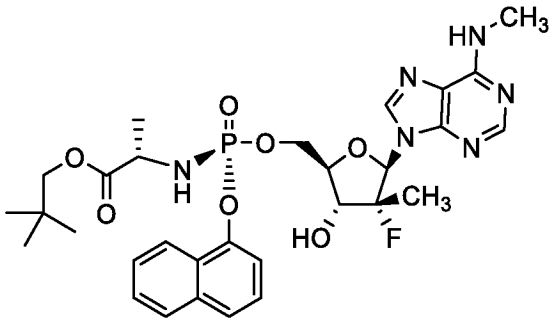
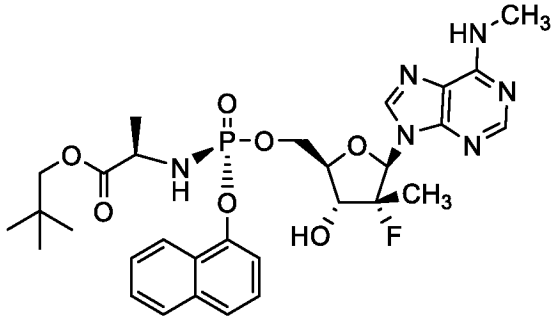
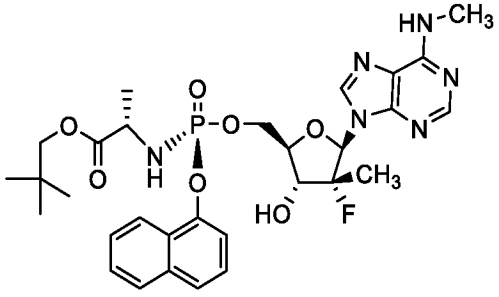
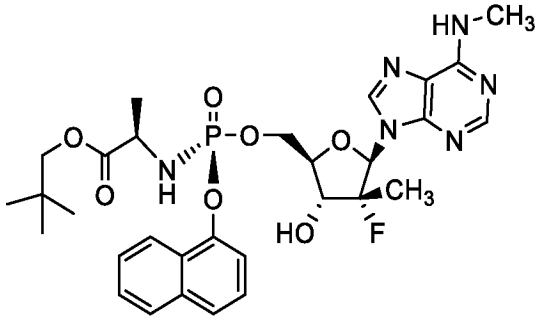
,



,

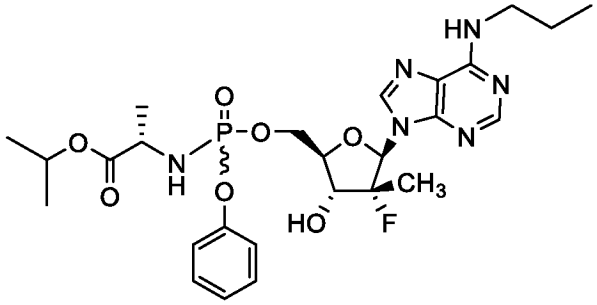
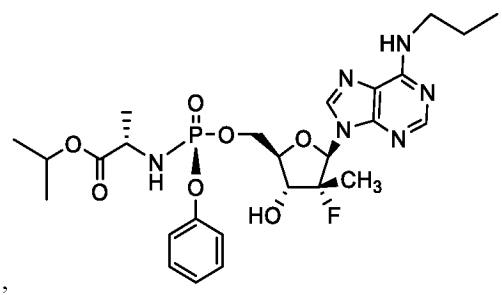


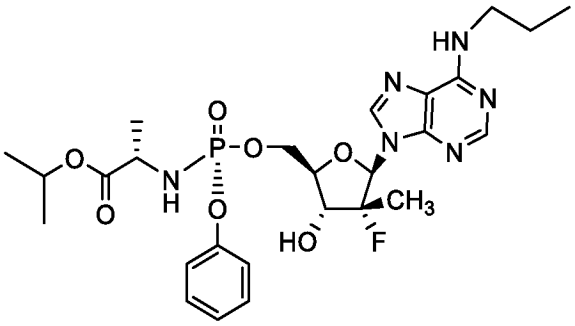
,


,

,

,

,

,

,

и


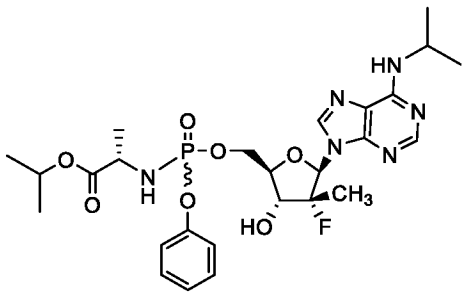
или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные неограничивающие примеры соединений формулы II включают:

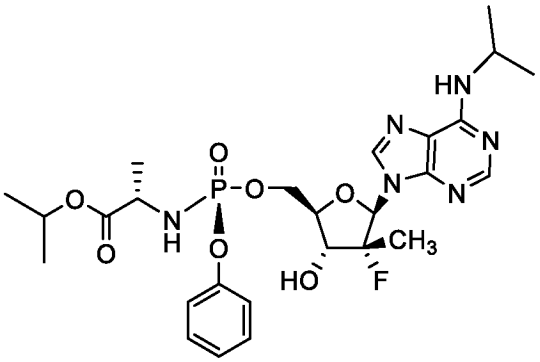

,

,



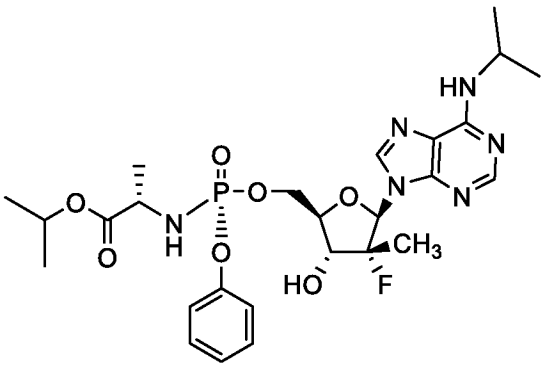
,



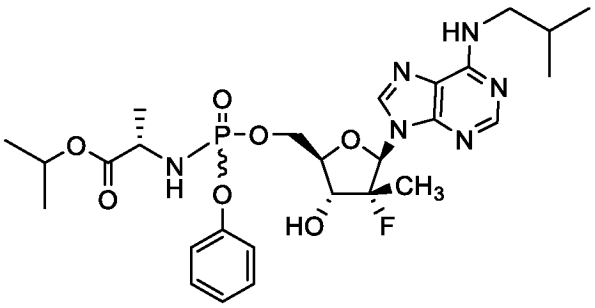
,



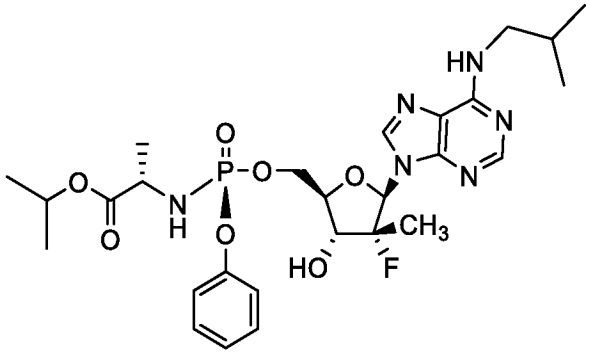
,



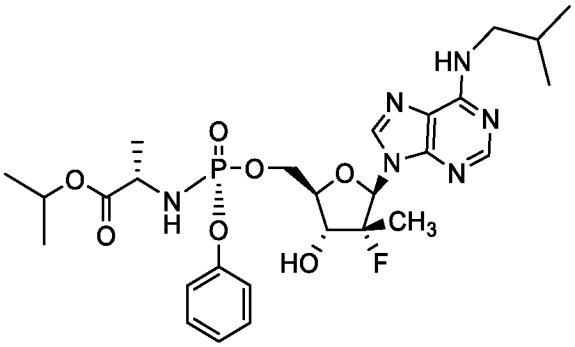
,



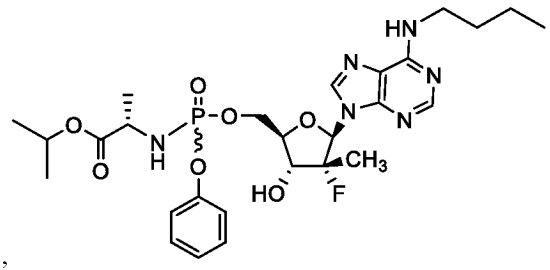
,



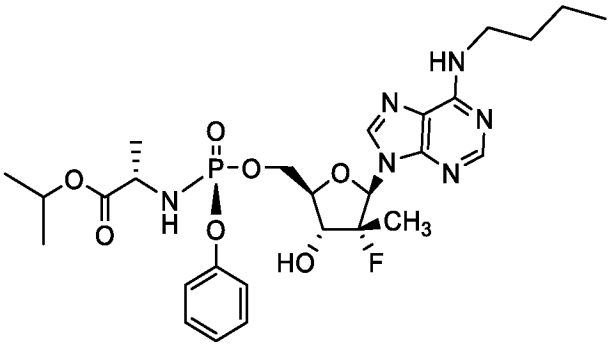
,



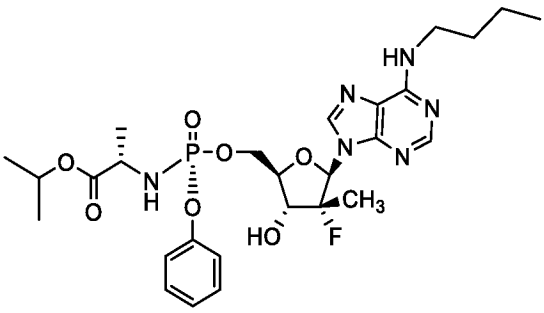
,



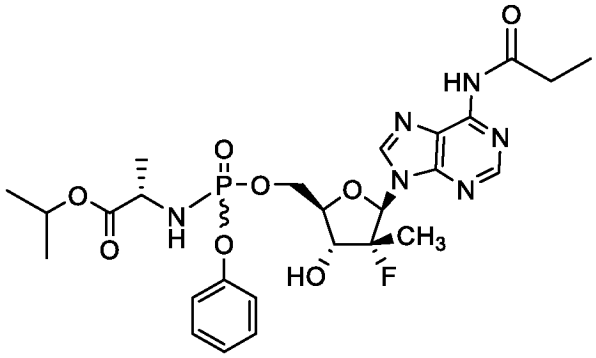
,



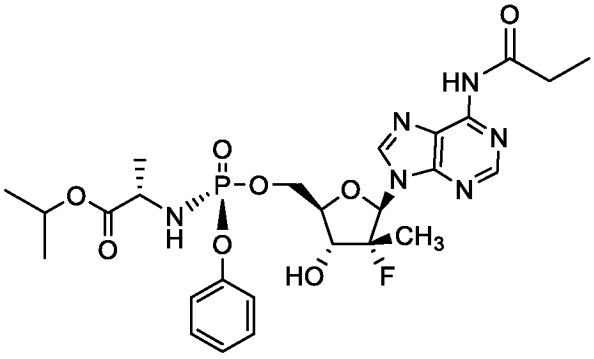
,



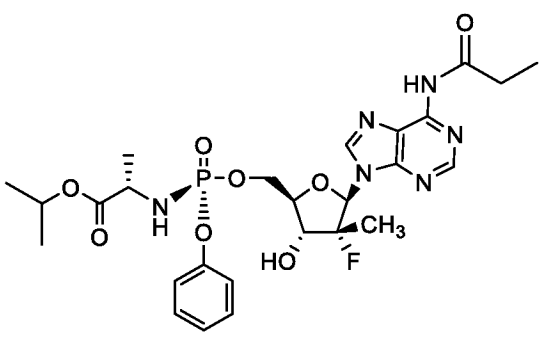
,



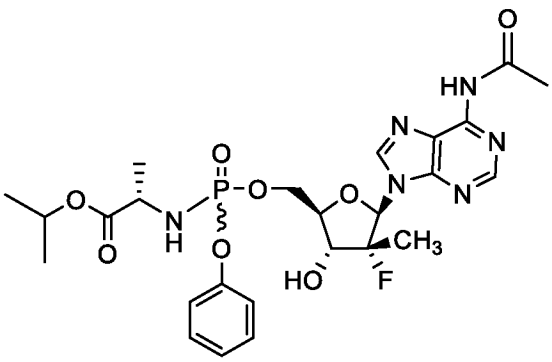
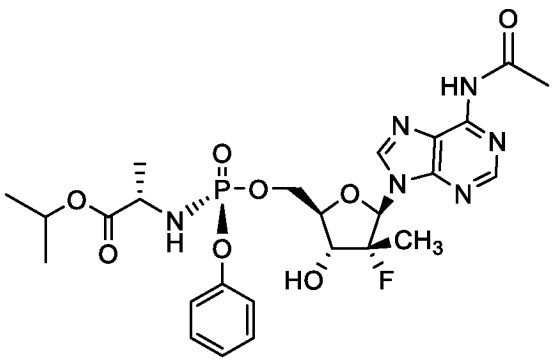
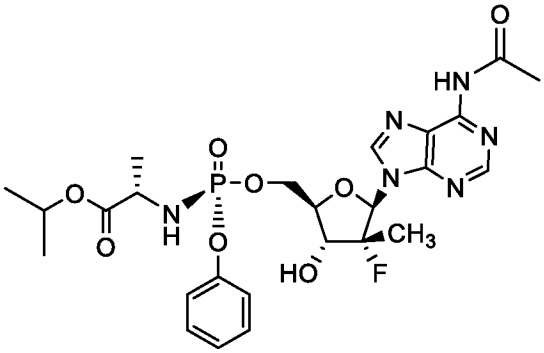
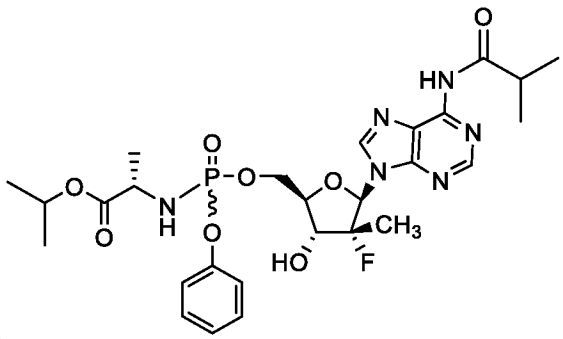
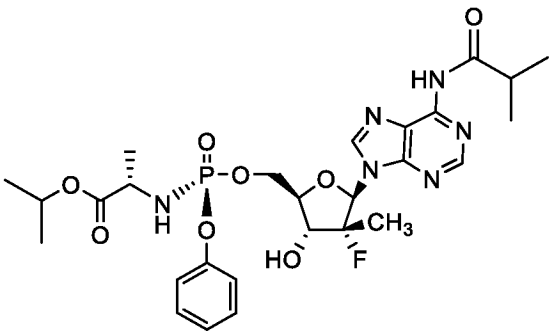
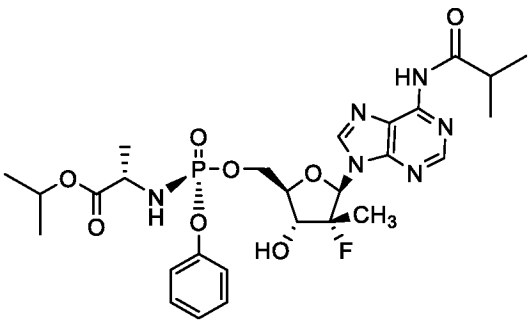
,



,

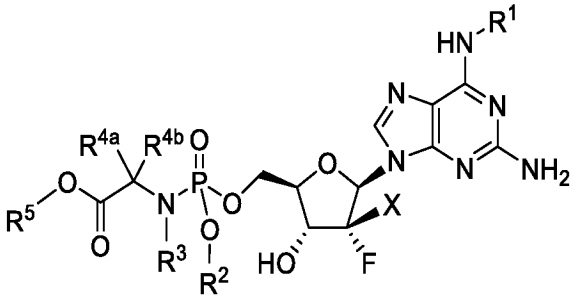


,


,

,

,

,

и


или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также включает применение эффективного количества соединения формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом:



Формула III

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_3-$_7$циклоалкил или арил (включая фенил и нафтил) и согласно альтернативному варианту осуществления R^2 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

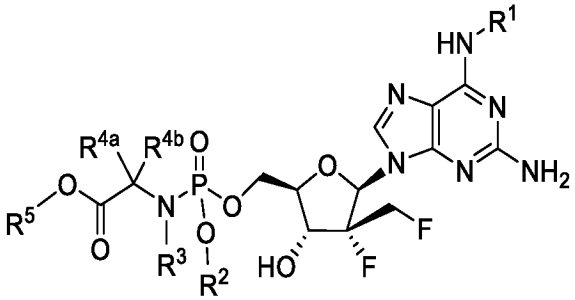
R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил);

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила (включая метил, этил, пропил и изопропил) и C_3-$_7$циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил (включая метил, этил, пропил и изопропил), C_1-$_6$галогеналкил или C_3-$_7$циклоалкил и согласно альтернативному варианту осуществления R^5 представляет собой арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил; и

X выбран из C_1-C_3галогеналкила (включая C_1-$_3$фторалкил и C_1-$_3$хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила и C_1-C_3гидроксиалкила.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, представляет собой соединение формулы IIIa:



Формула IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

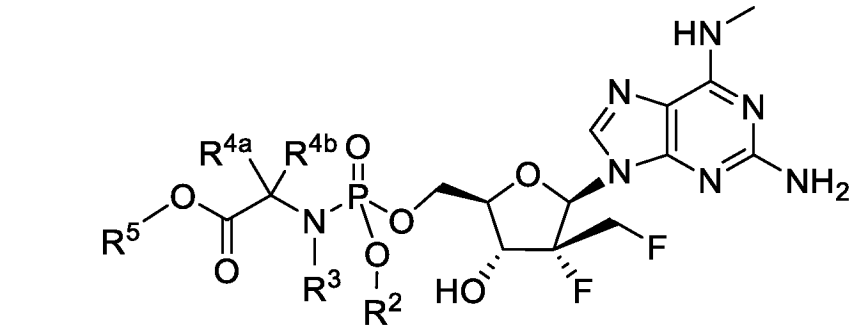
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, R^5 представляет собой изопропил.

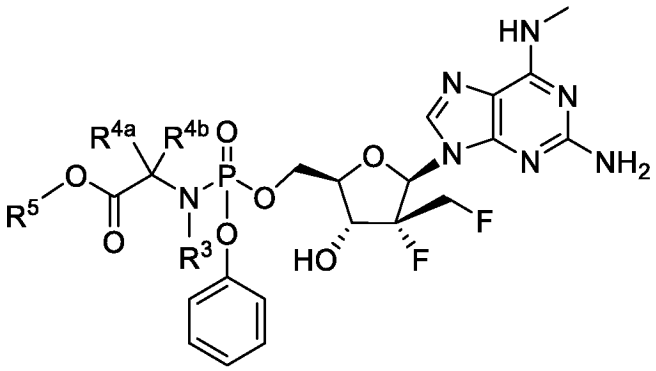
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

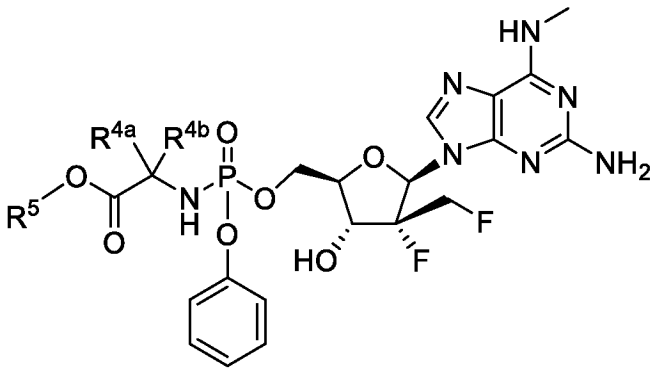
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

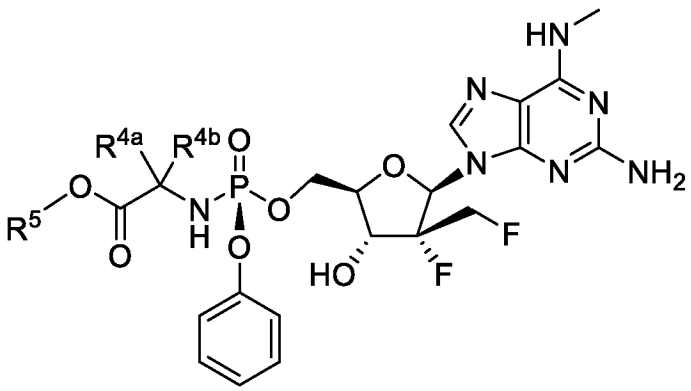
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIa, фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

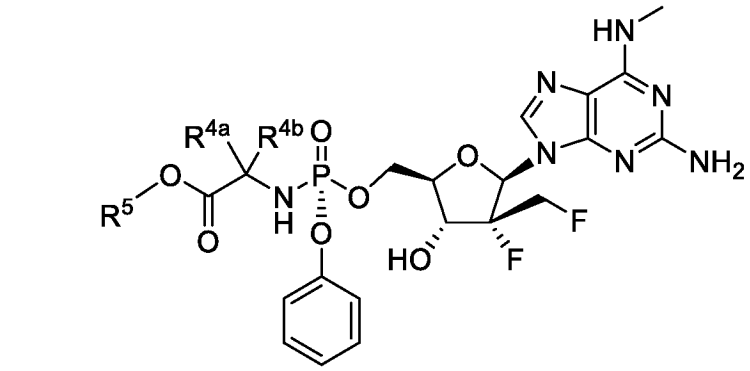
Неограничивающие примеры соединения формулы IIIa включают:

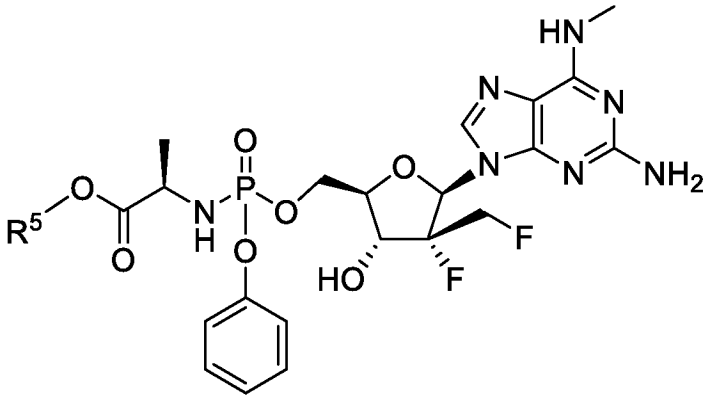


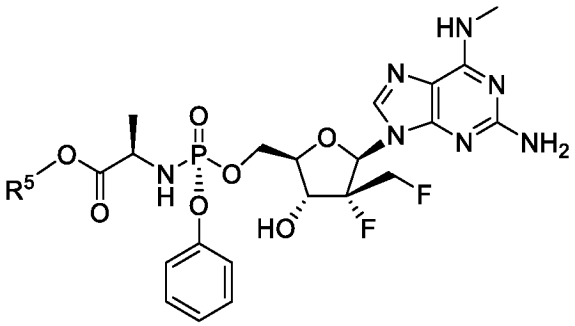


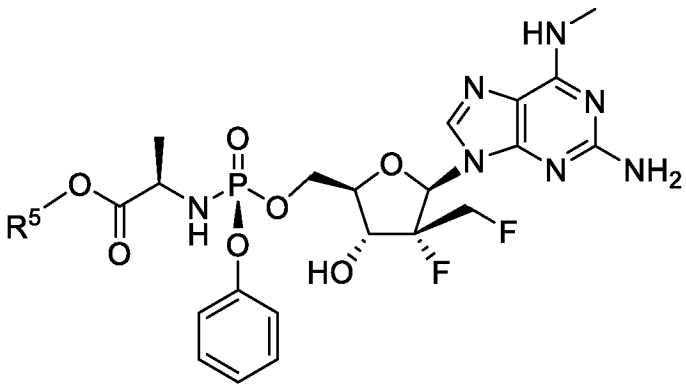


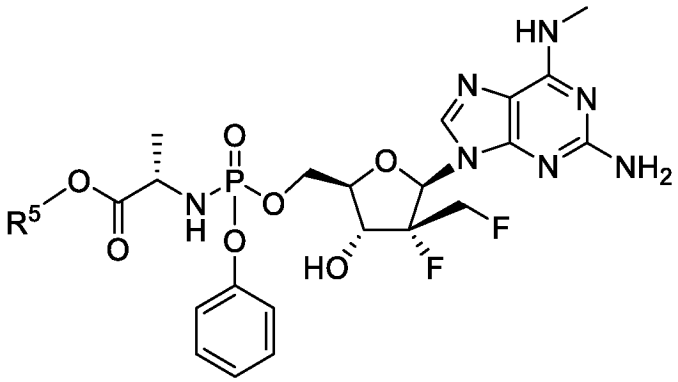


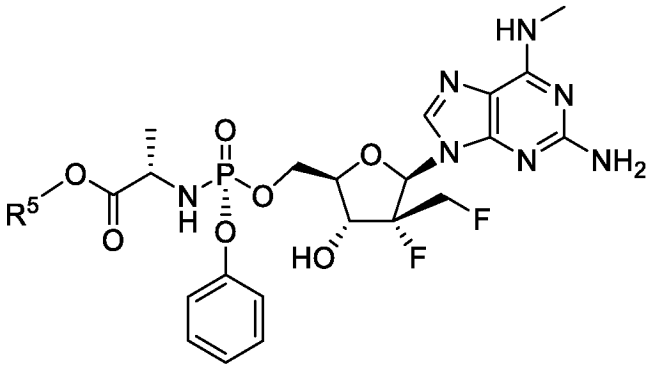


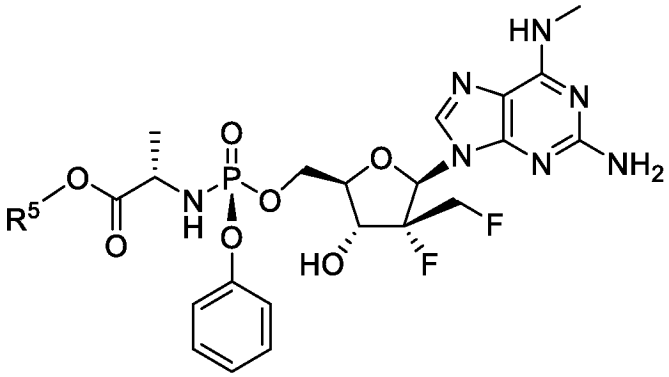


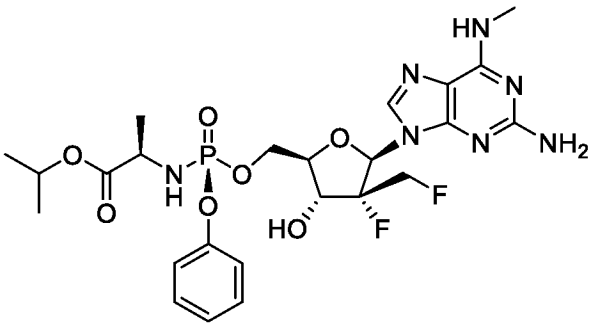


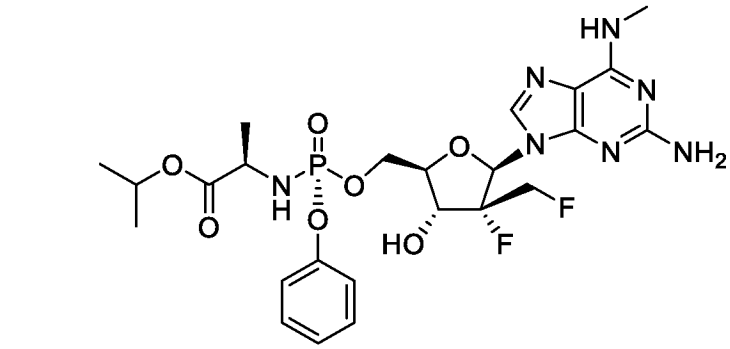


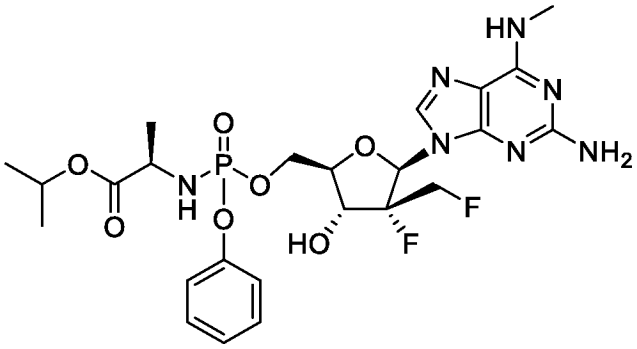


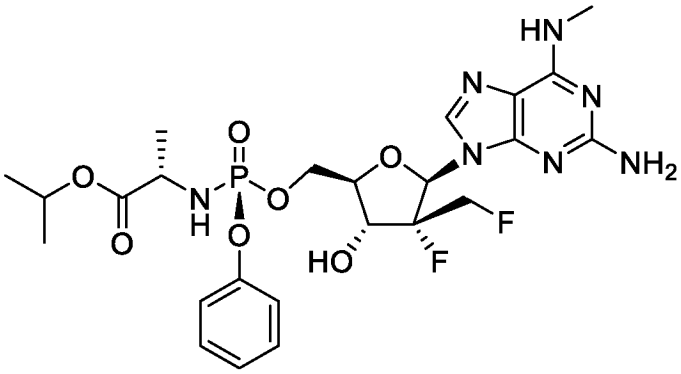


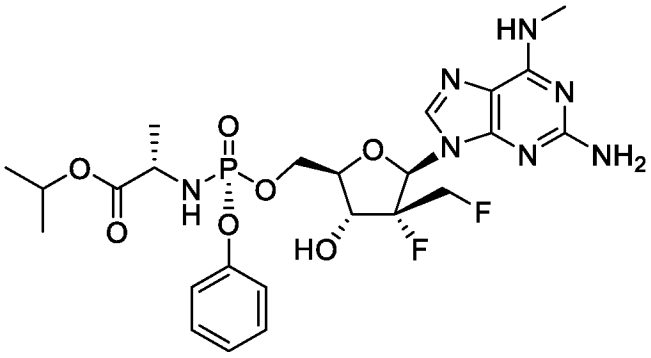


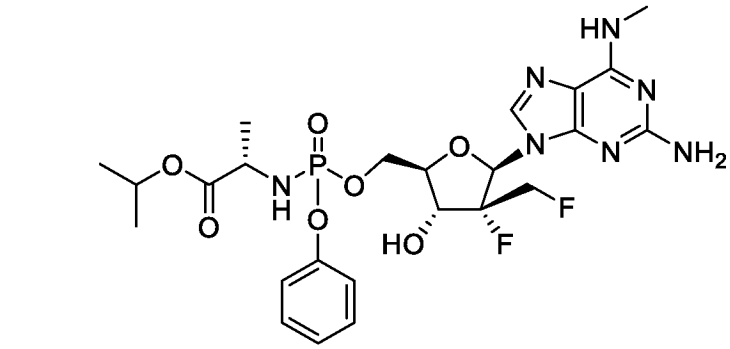


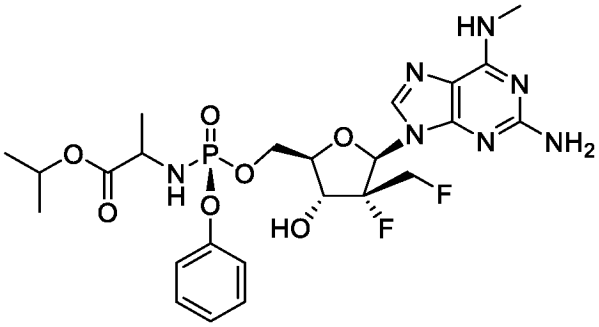


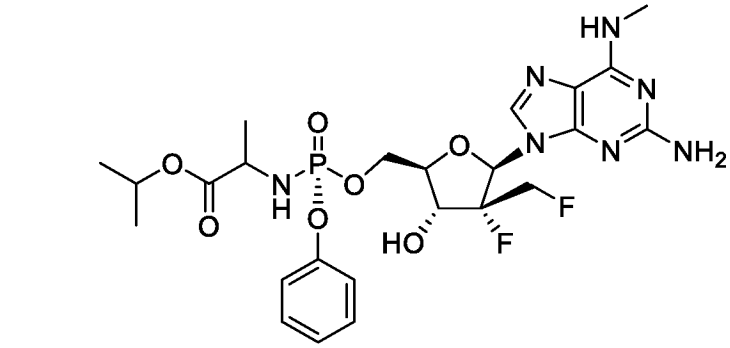


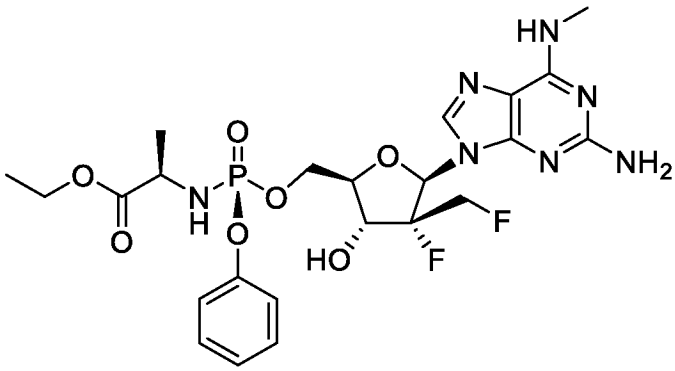


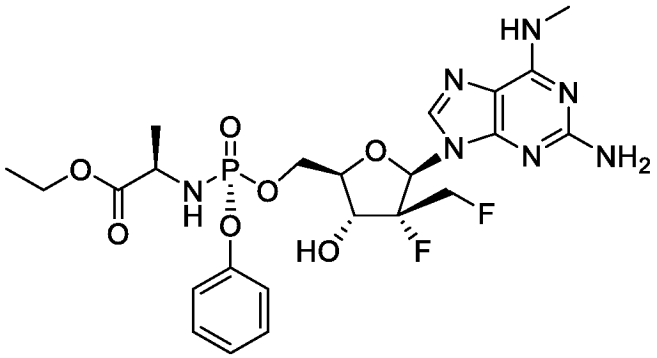


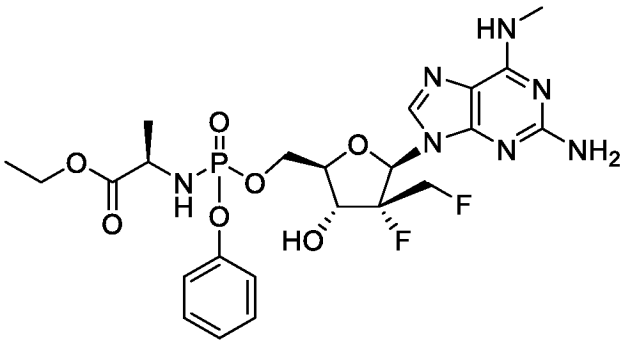


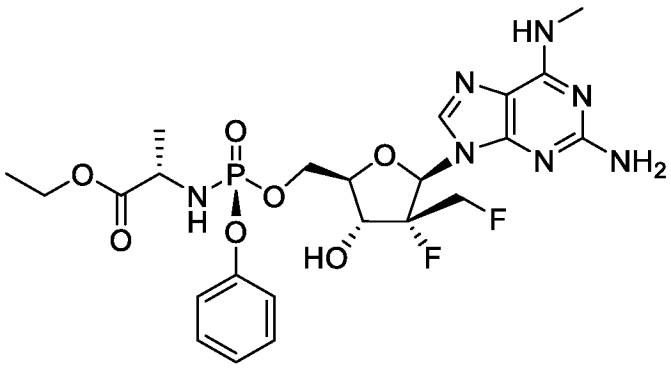


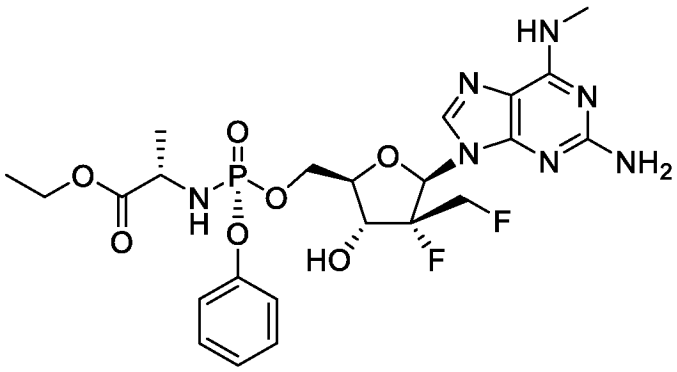


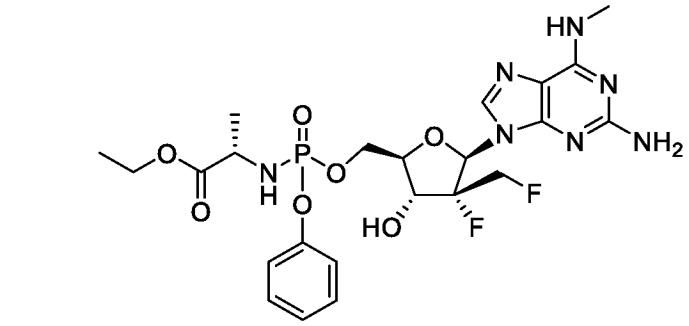


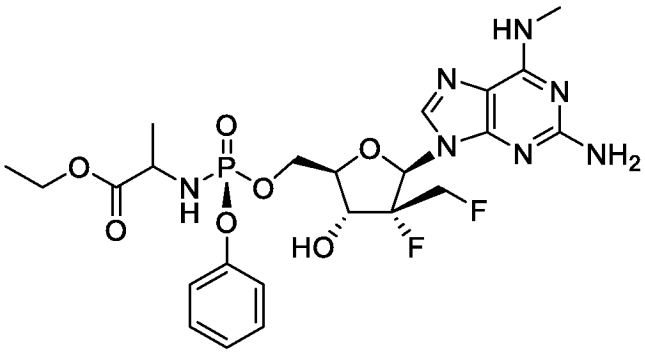


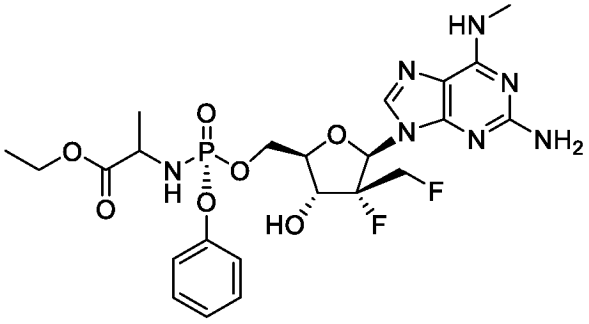


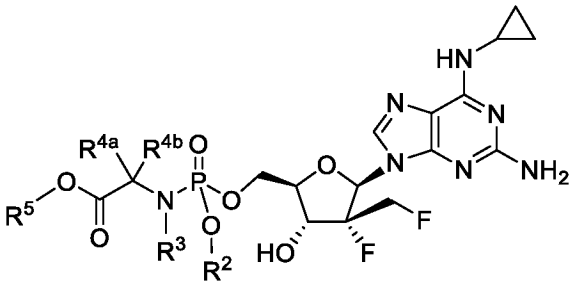


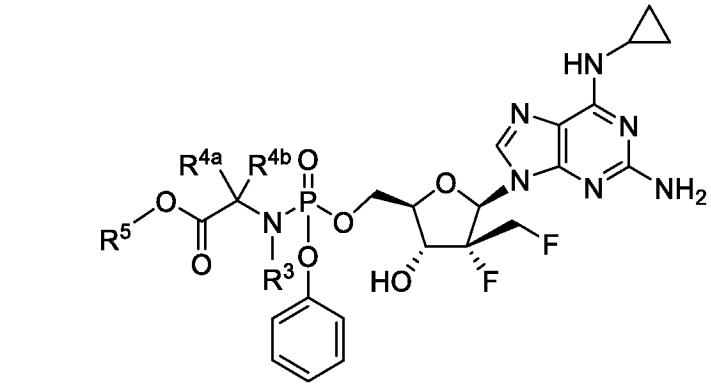


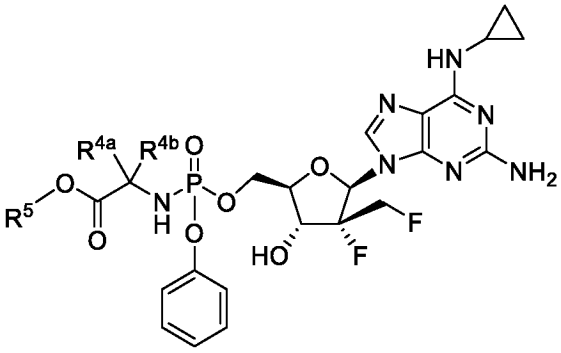


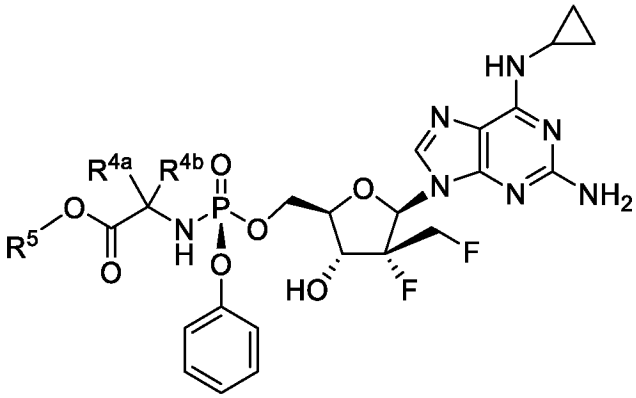


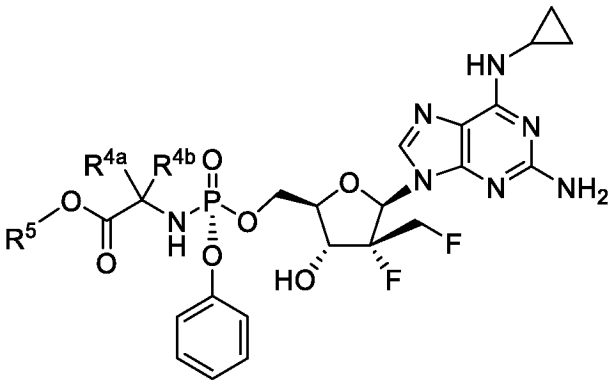


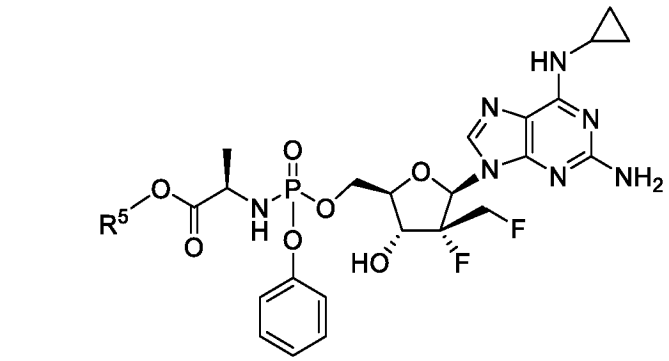


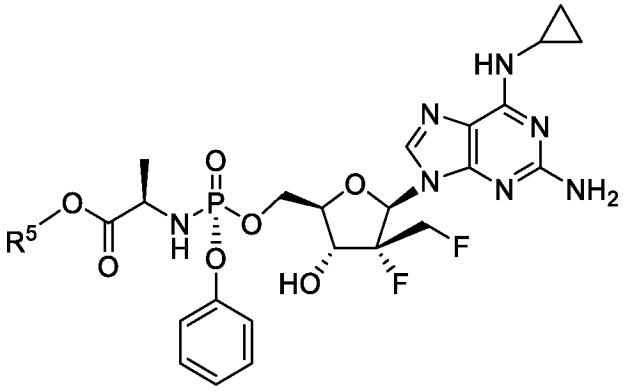


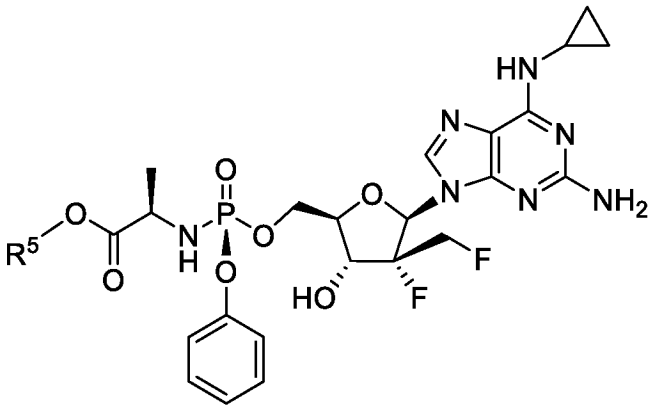


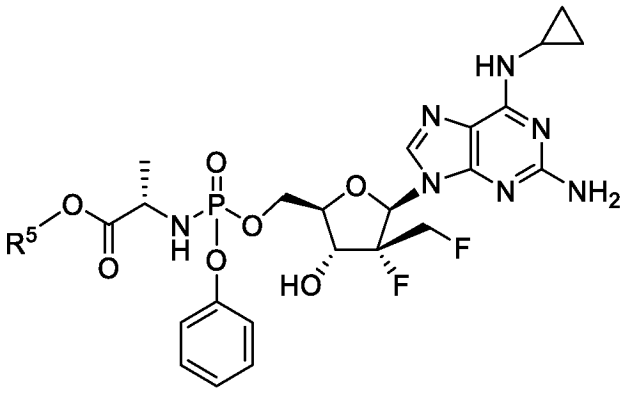


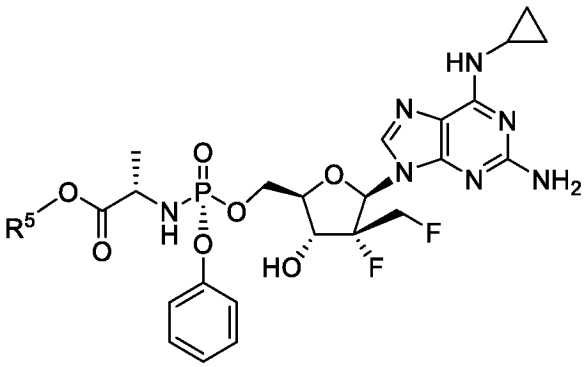


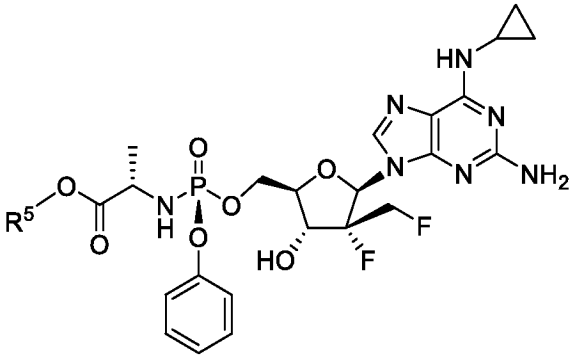


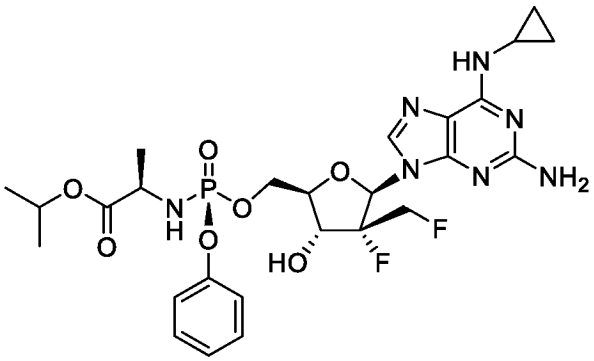


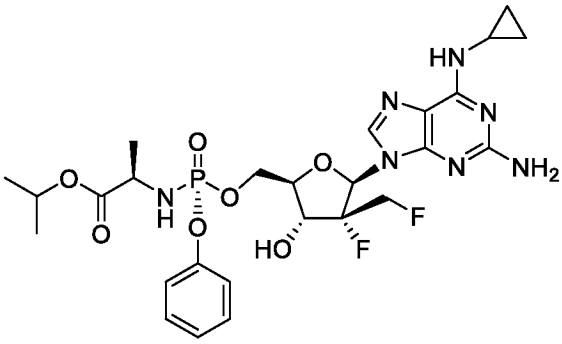


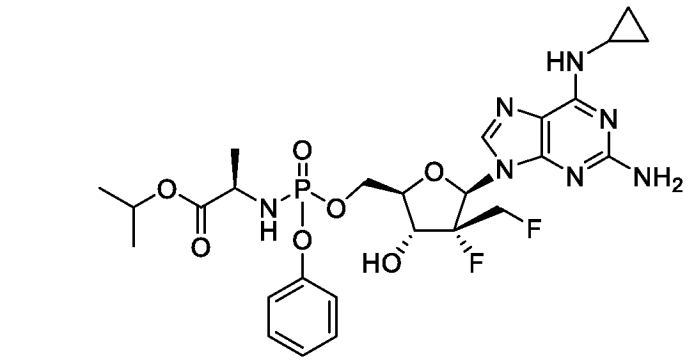


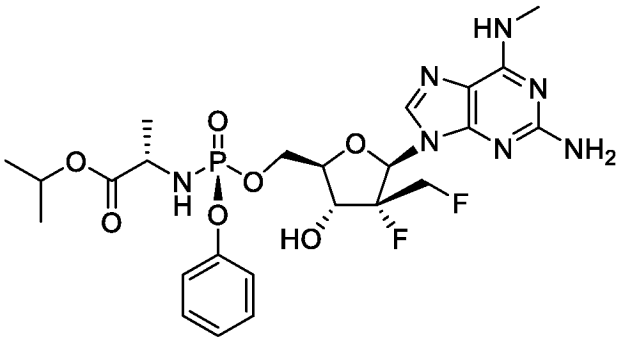


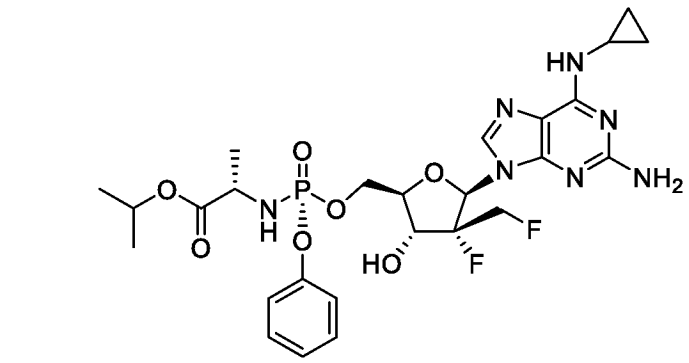


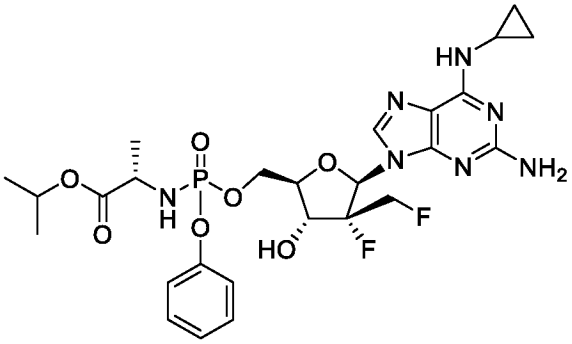


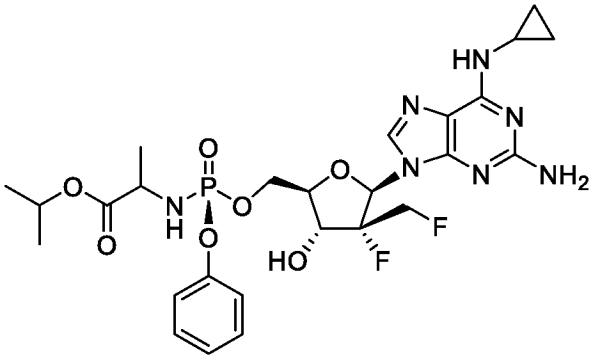


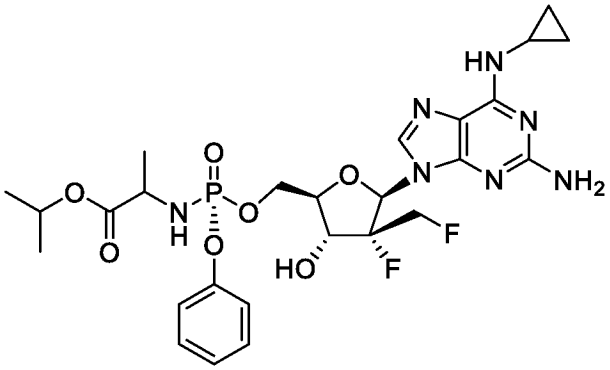


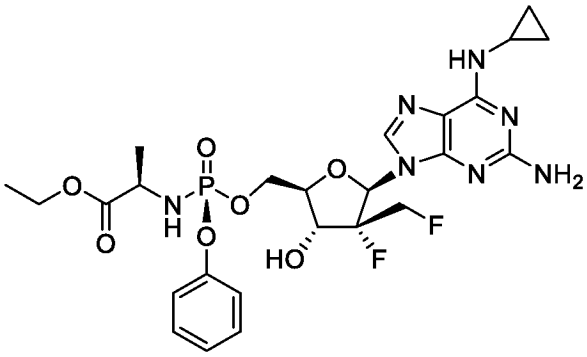


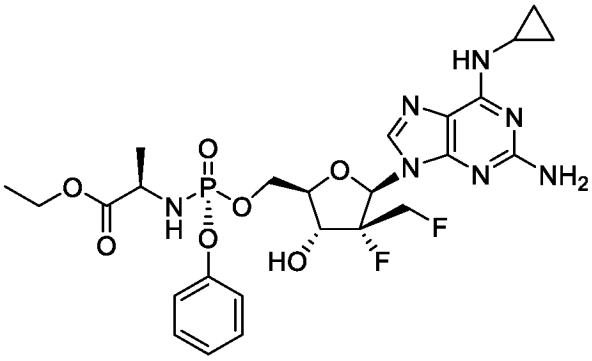


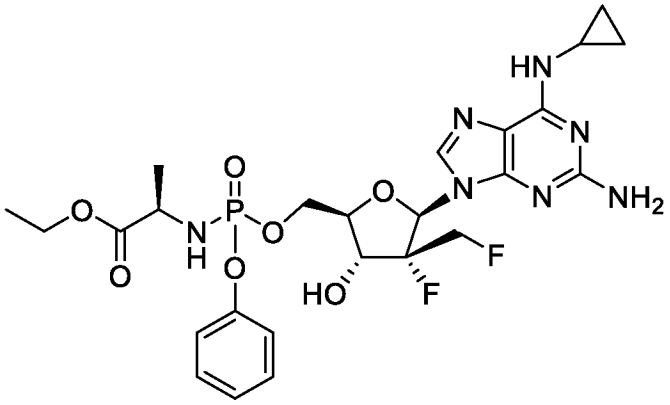


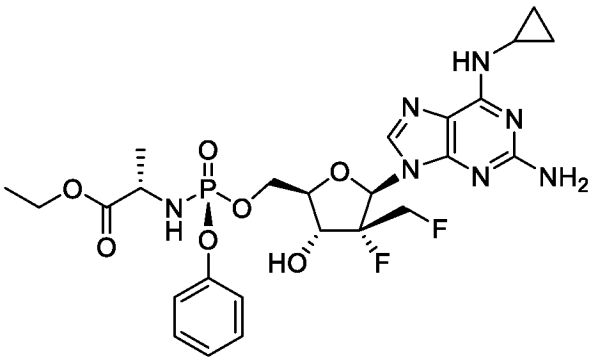


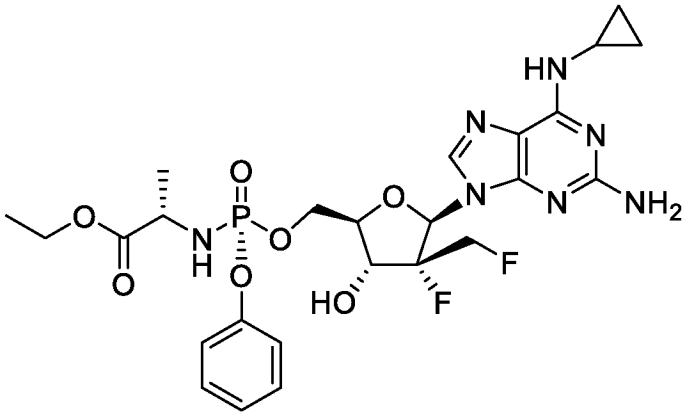


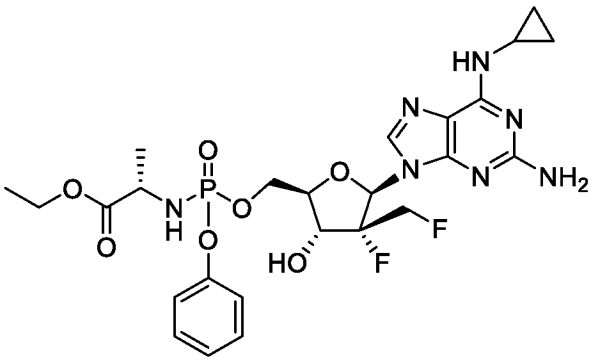


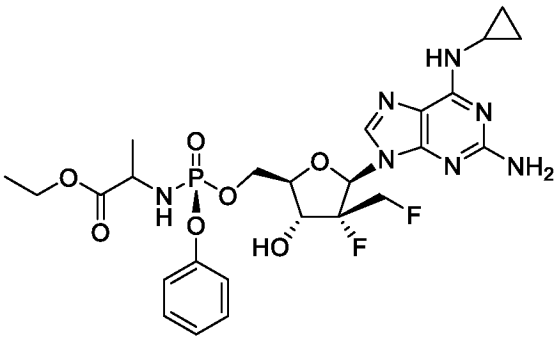


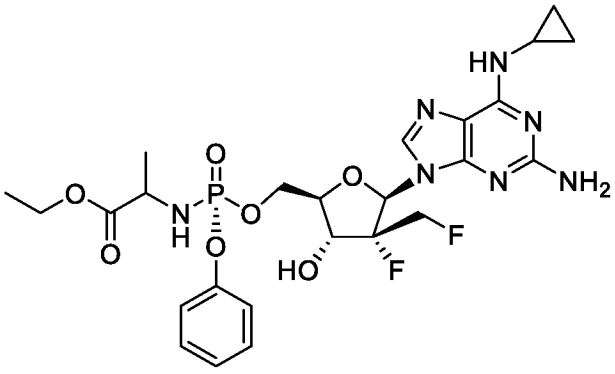


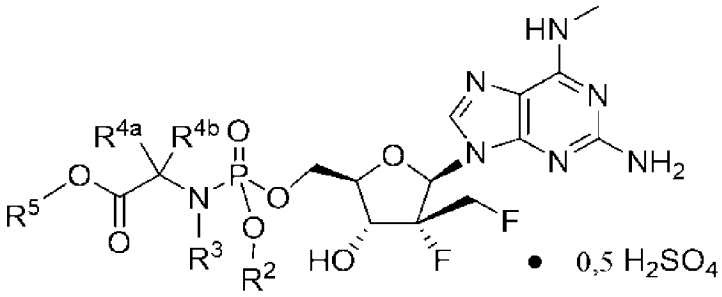


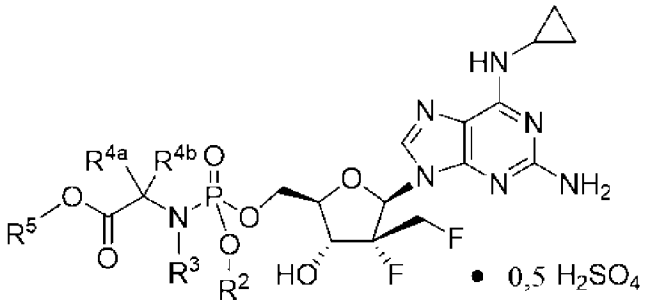


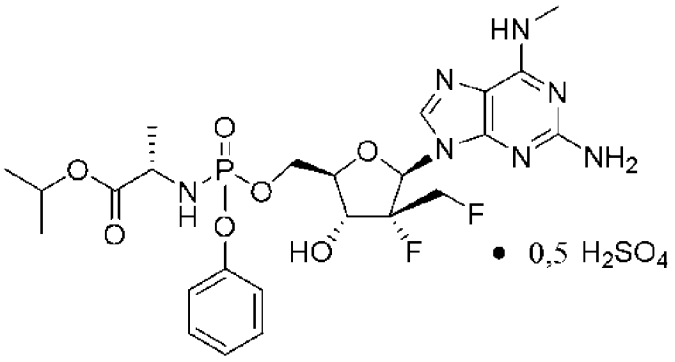


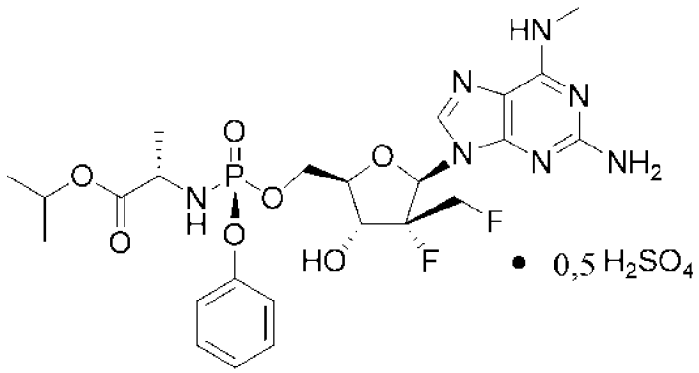


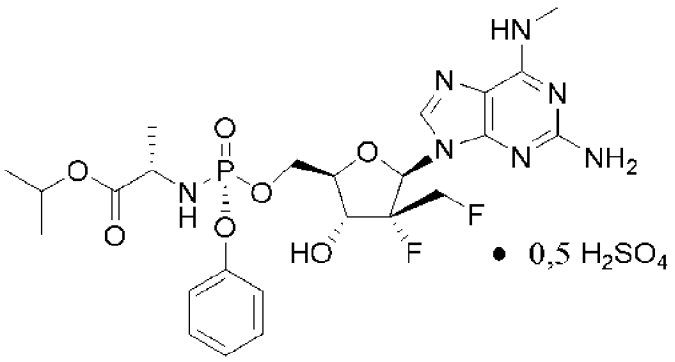




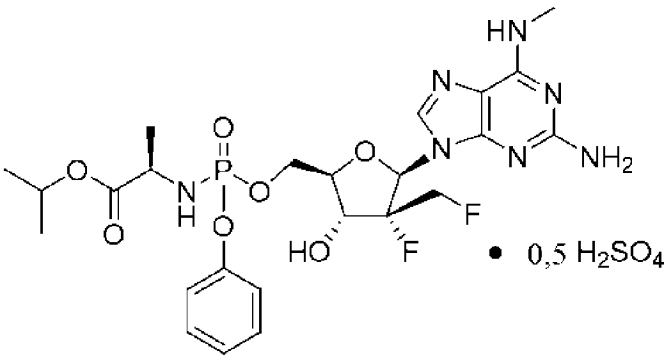


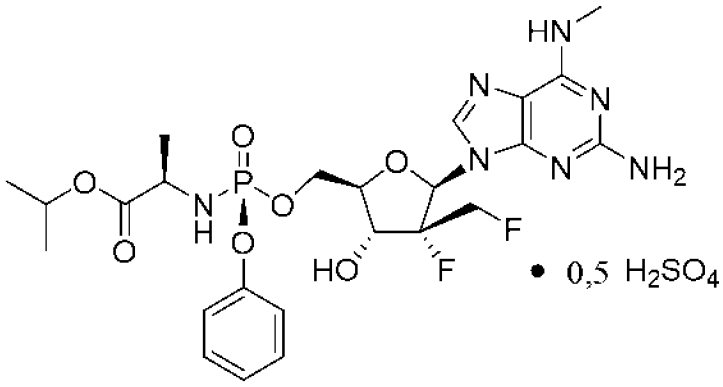


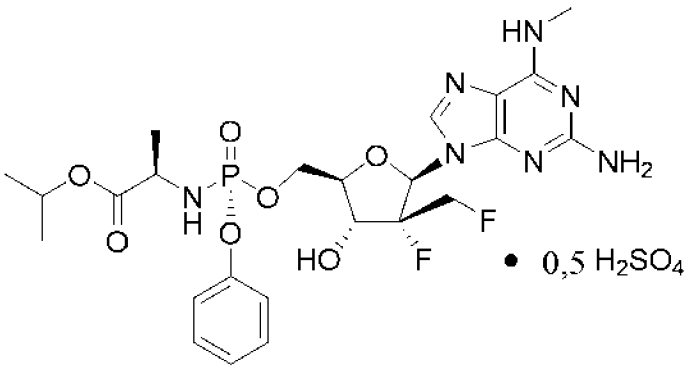


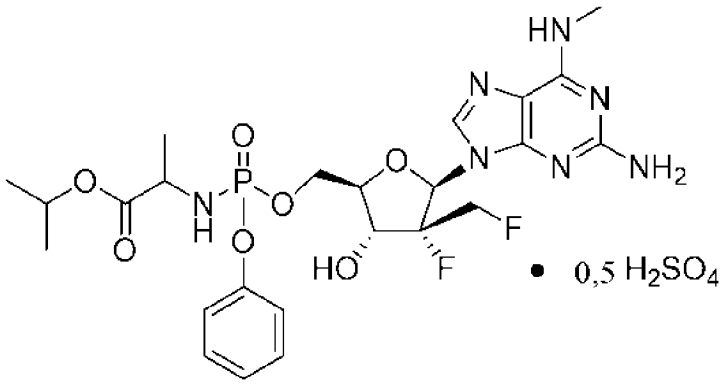


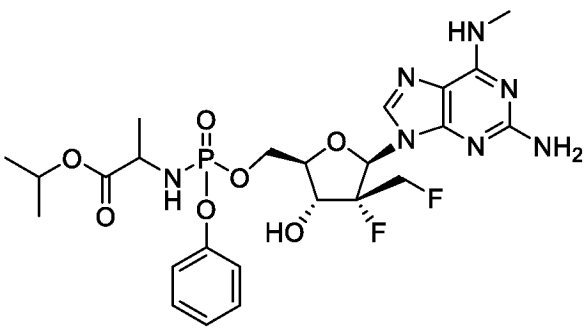
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы IIIa включают:



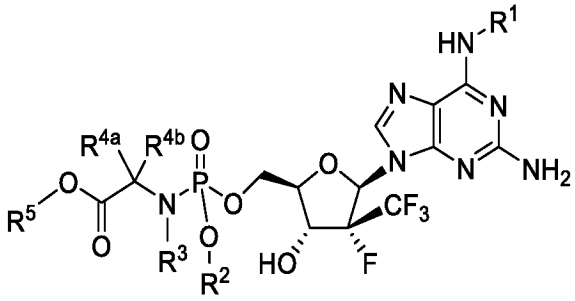








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, представляет собой соединение формулы IIIb:



Формула IIIb

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

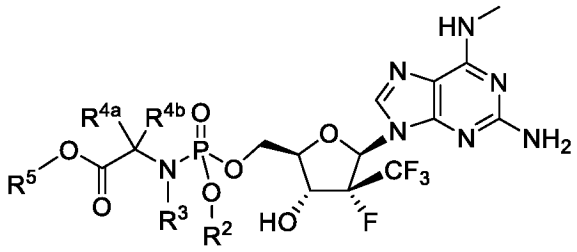
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb R^5 представляет собой изопропил.

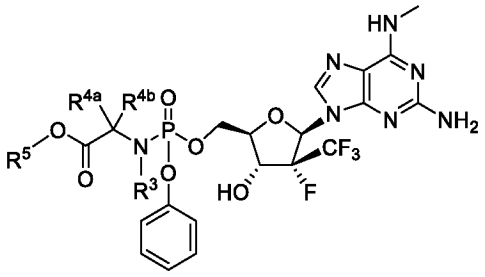
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

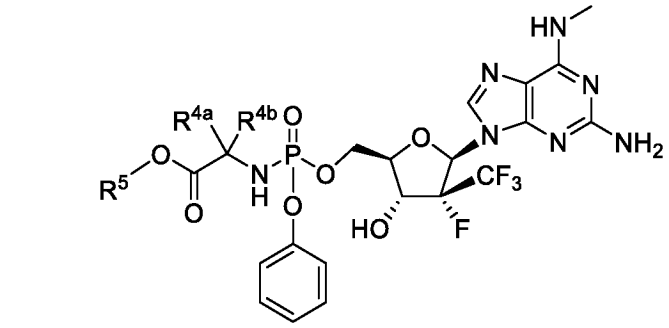
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

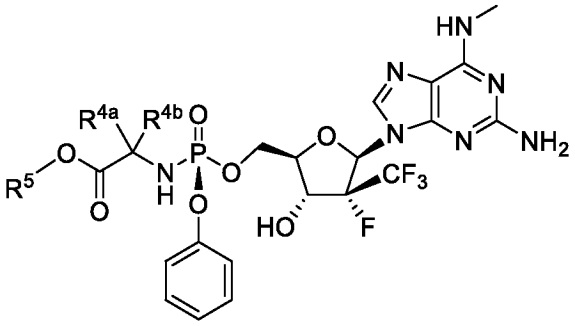
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

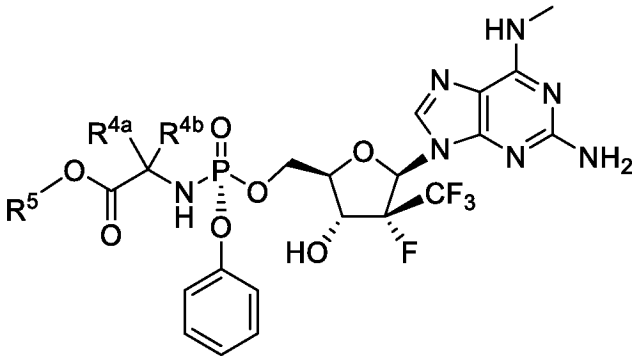
Неограничивающие примеры соединения формулы IIIb включают:

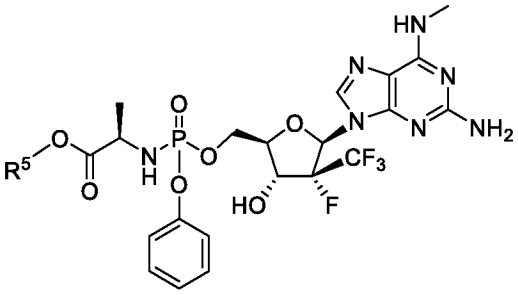


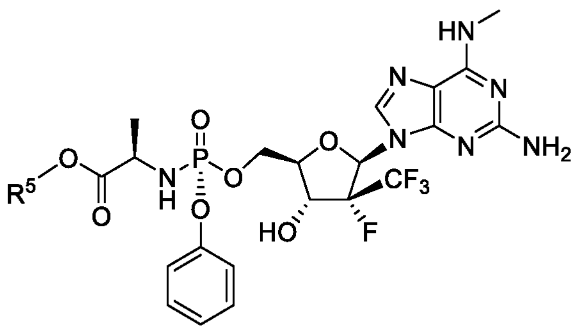


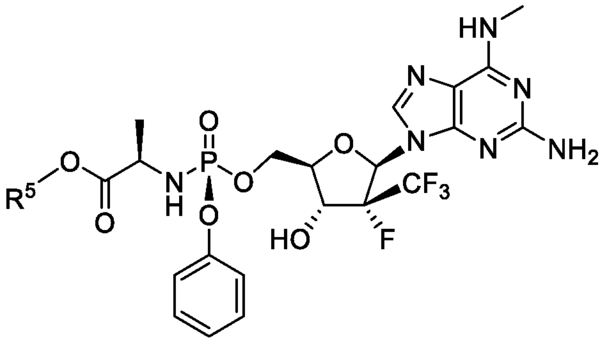

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
CF3
HO
F

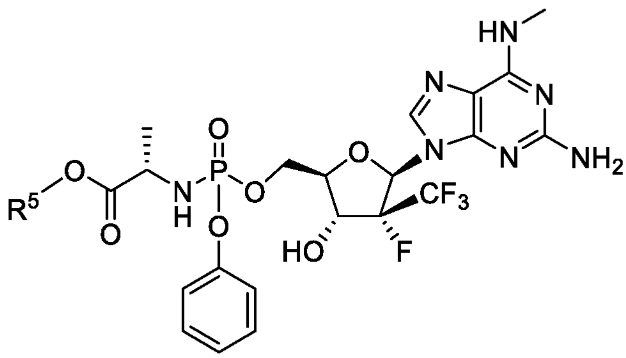

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
CF3
HO
F

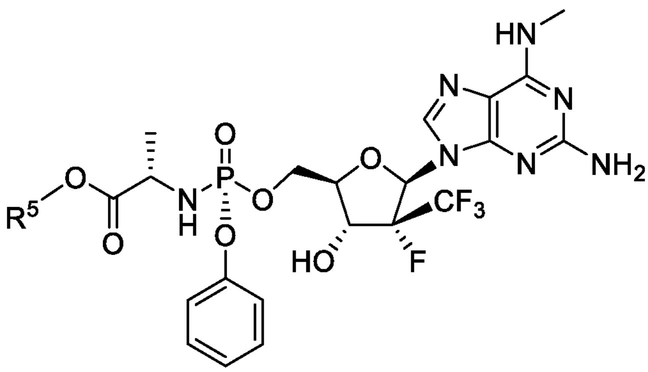

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
CF3
HO
F

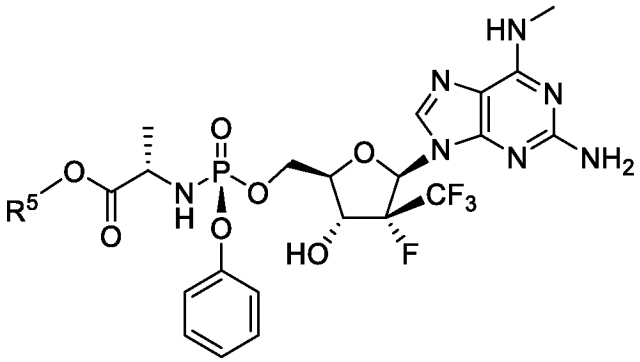

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
CF3
HO
F

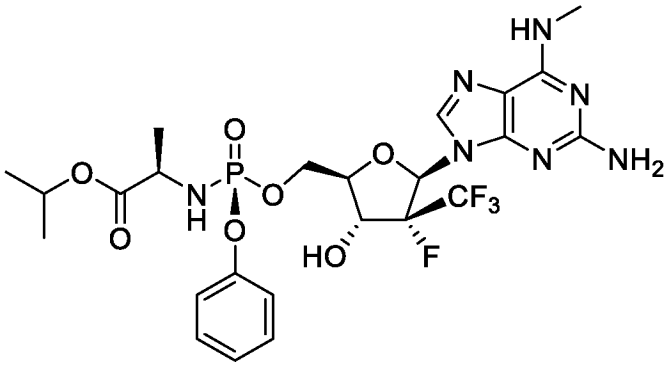

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
O
NH
H
O
O
CF3
HO
F

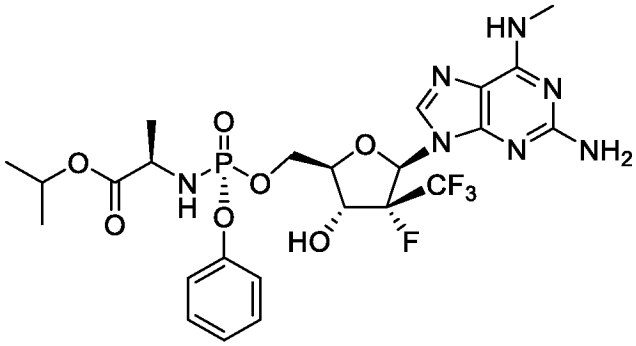

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
O
NH
H
O
O
CF3
HO
F

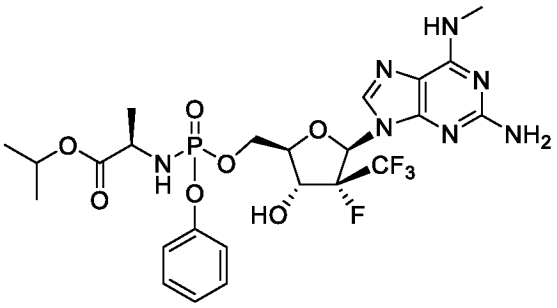

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
O
NH
H
O
O
CF3
HO
F

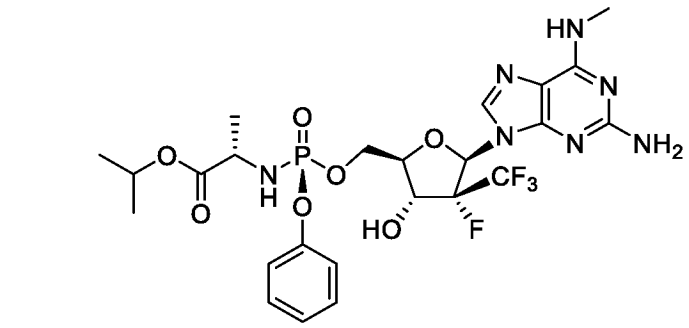

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
O
NH
H
O
O
CF3
HO
F

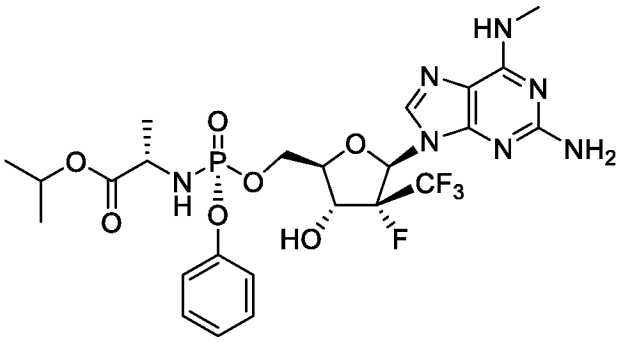


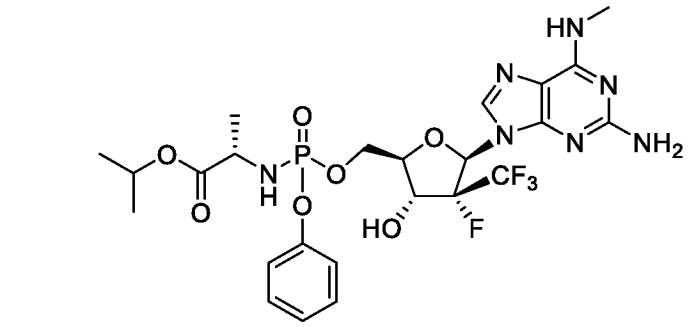


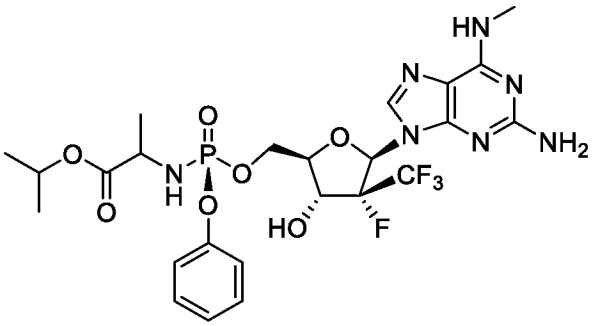


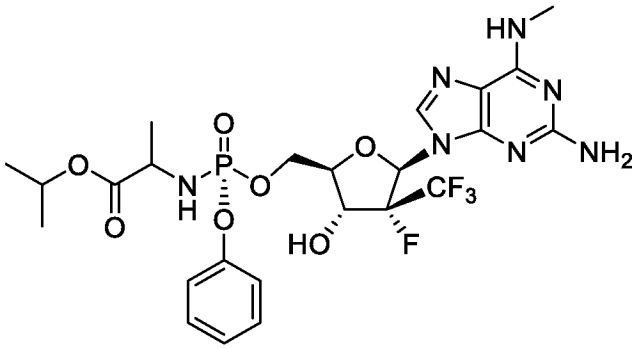


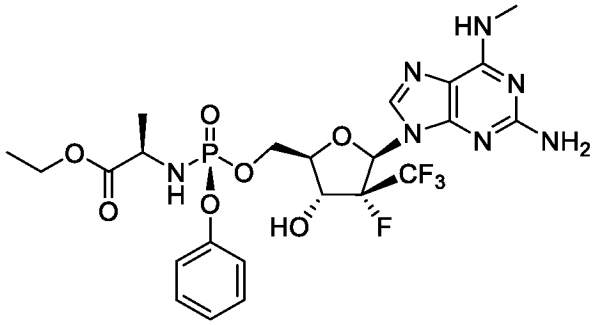


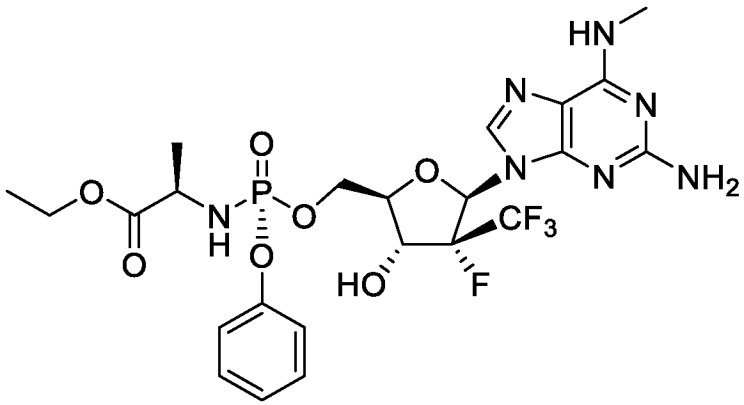


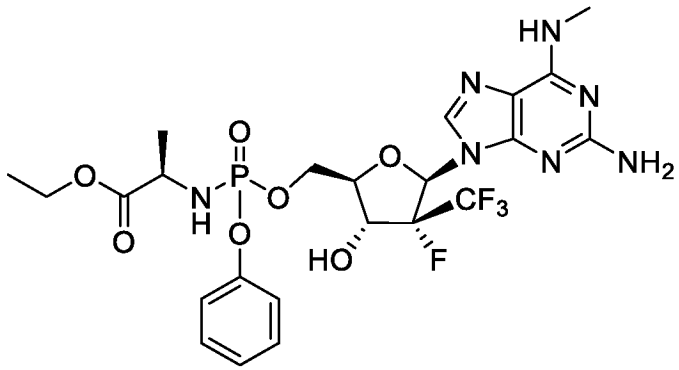


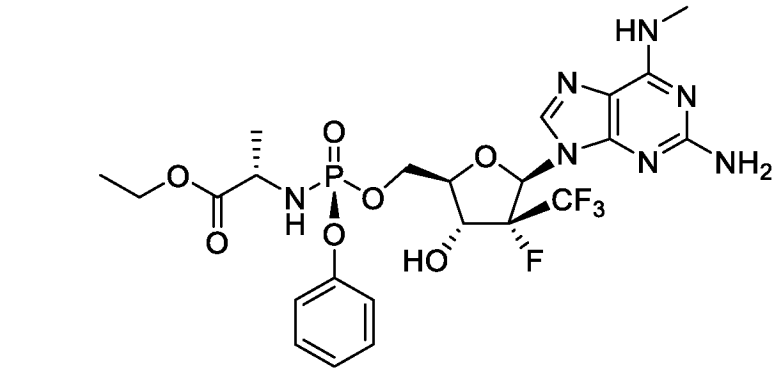


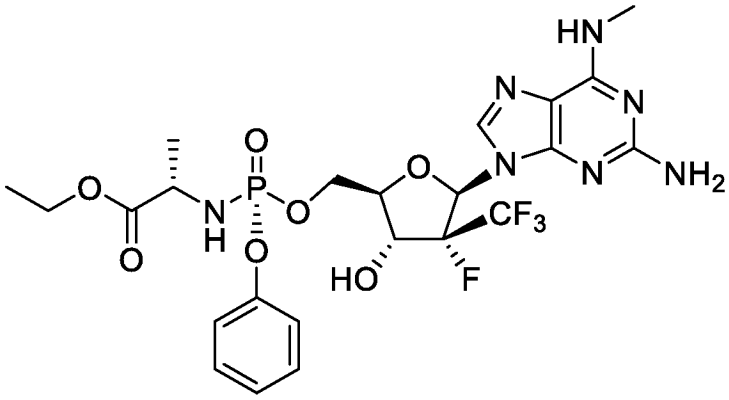


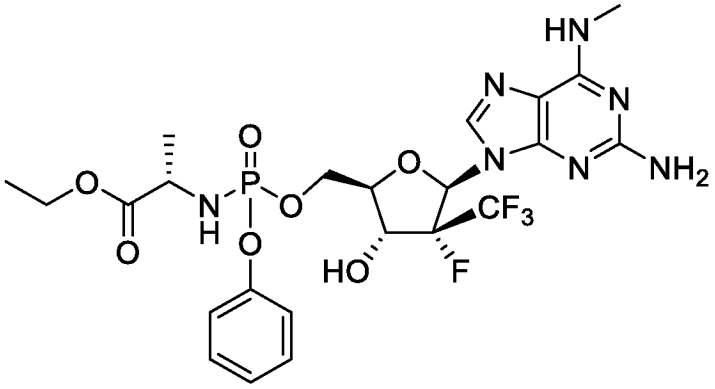


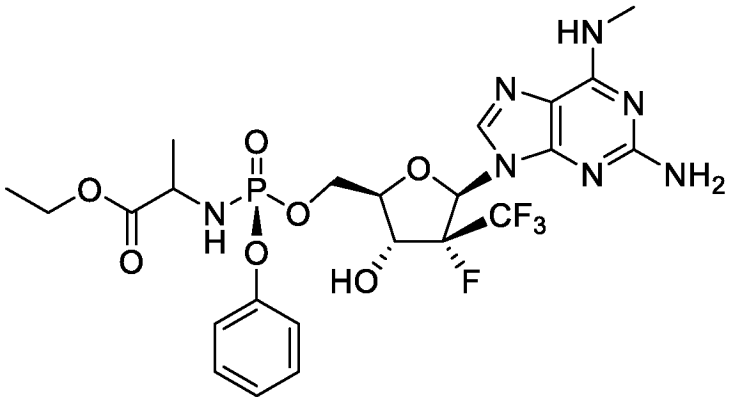


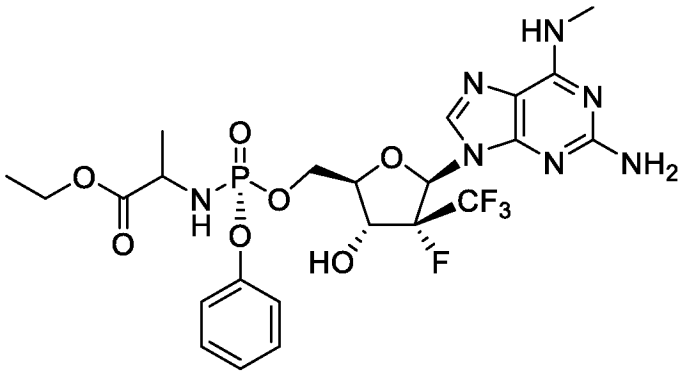


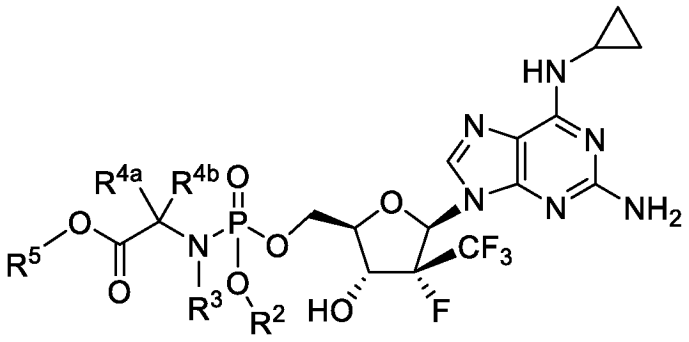


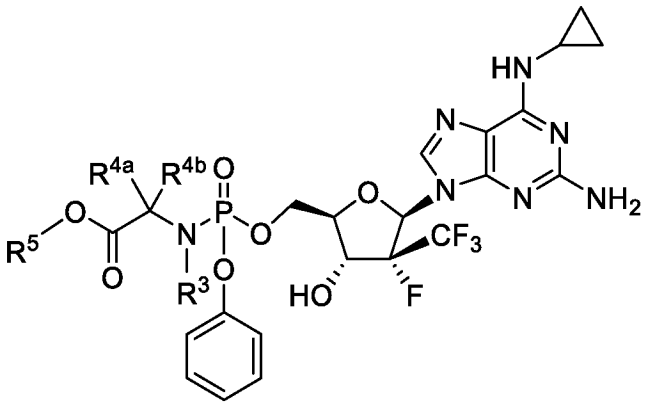


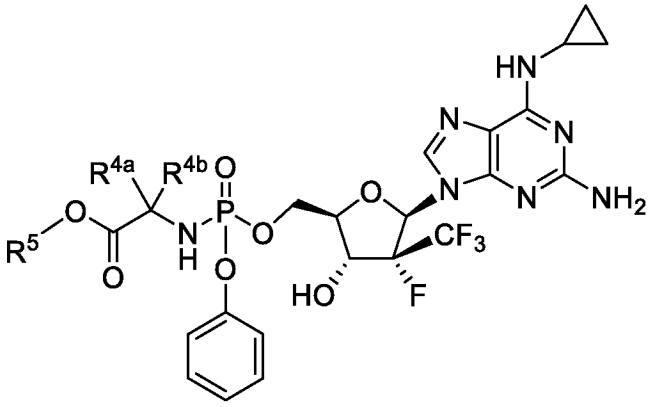


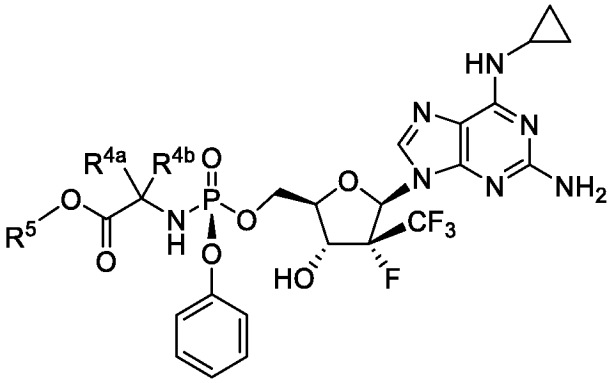


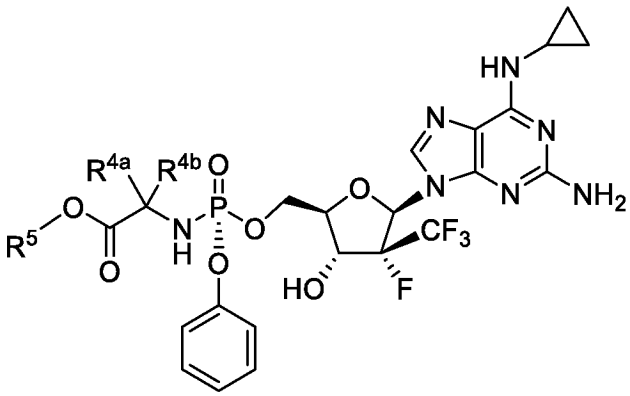


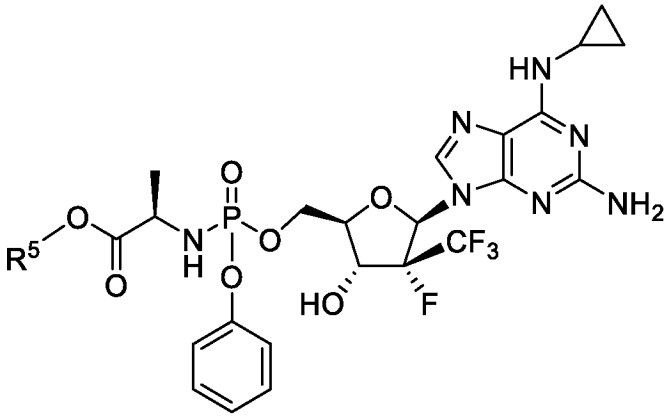


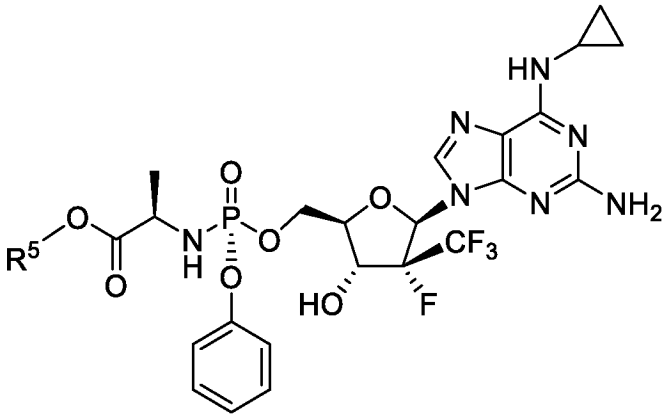


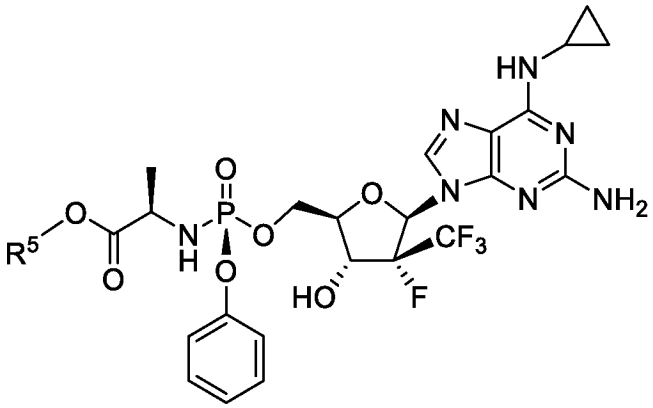


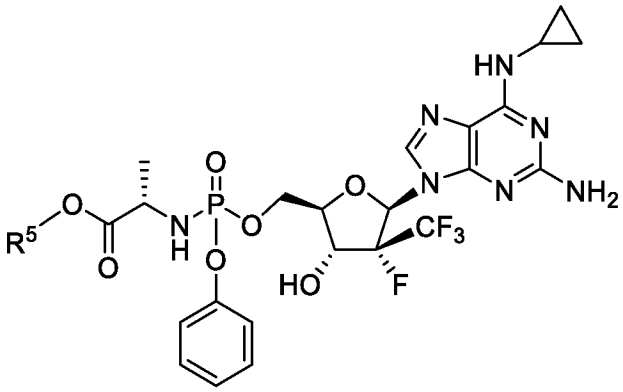


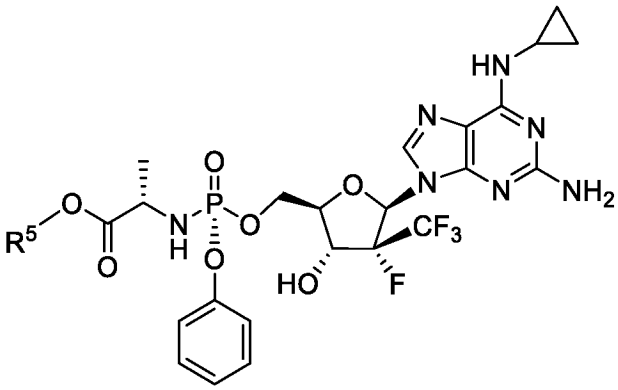


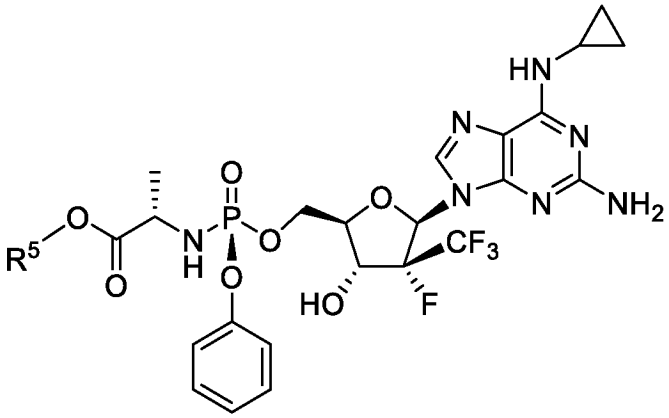


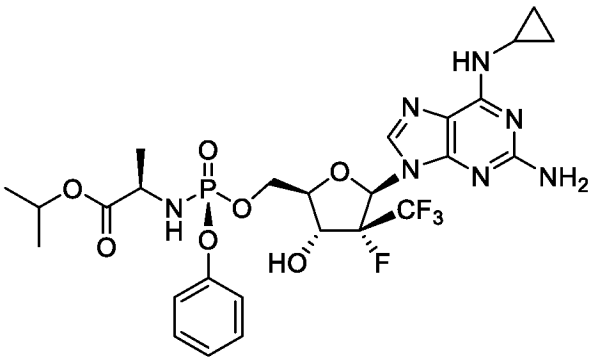


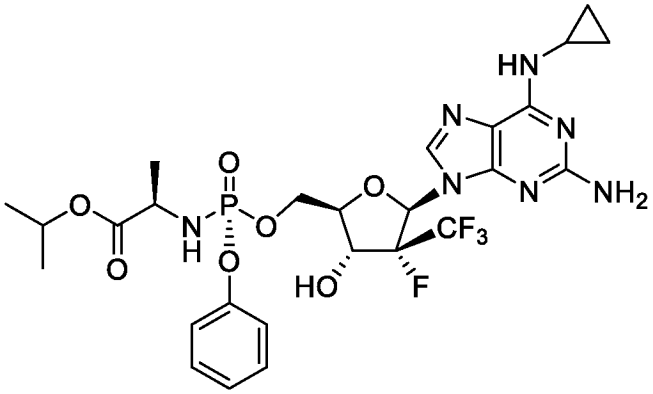


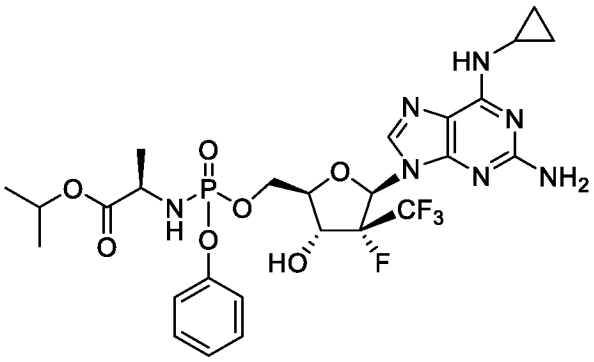


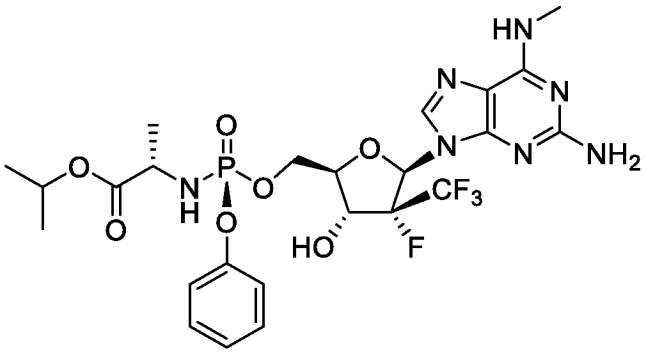


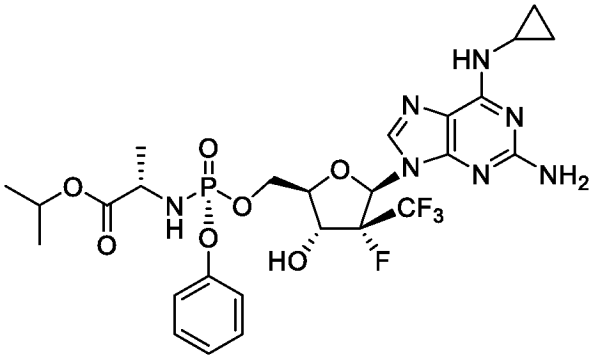


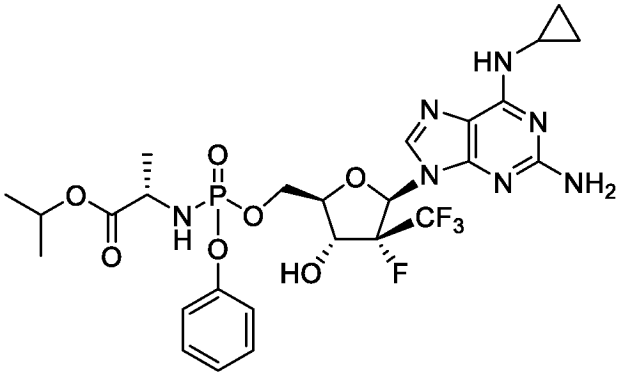


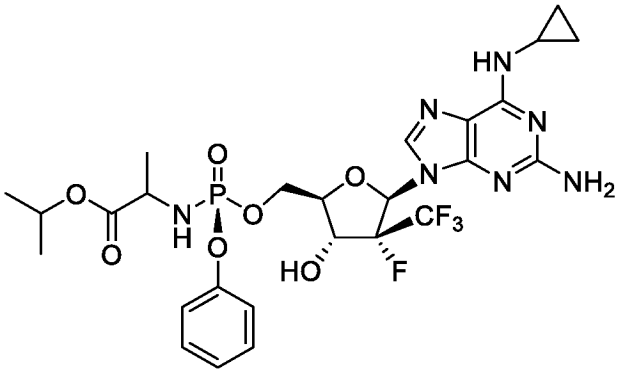


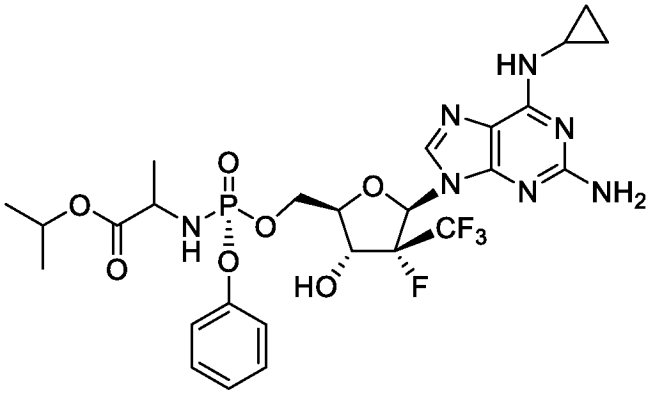


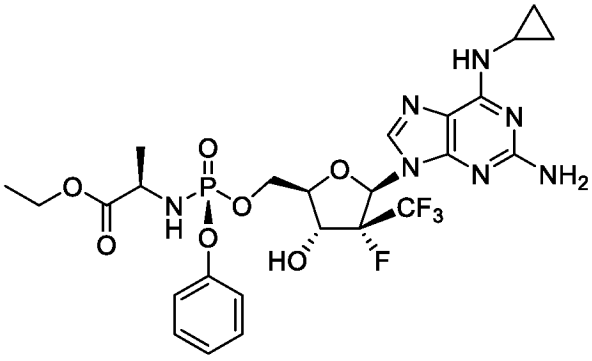


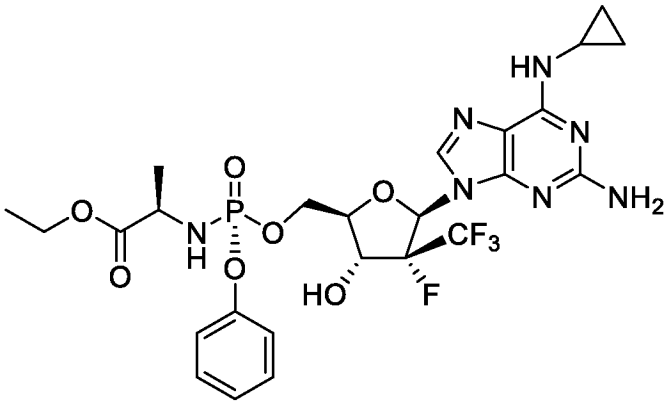


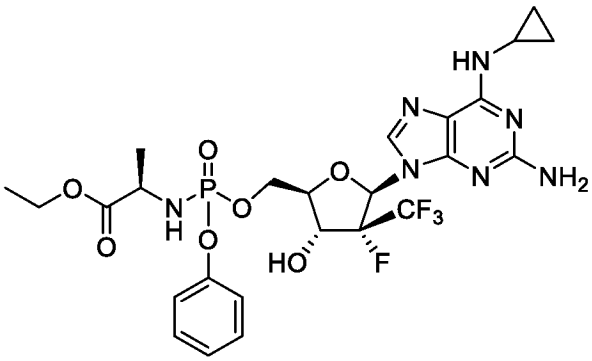


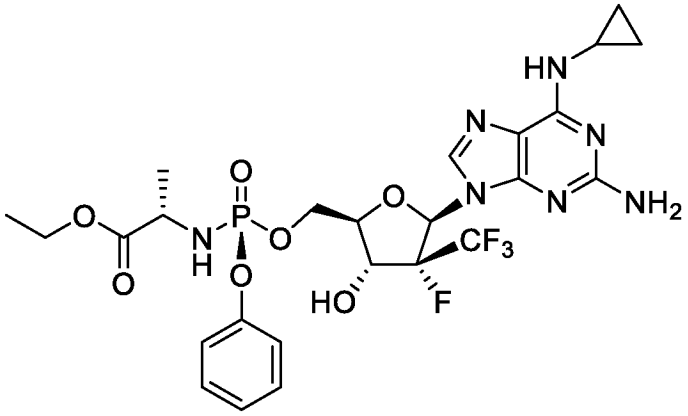


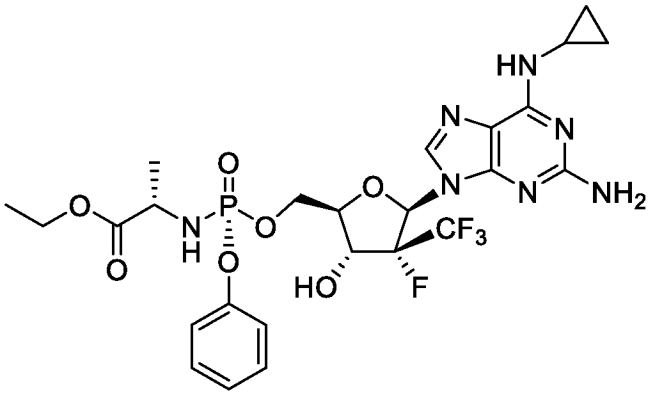


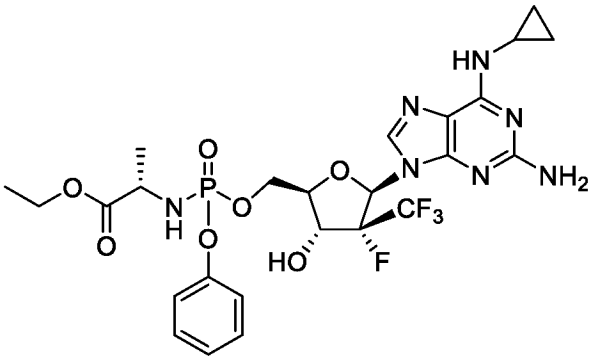


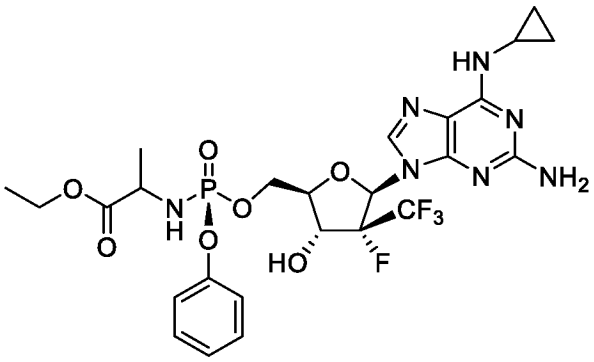


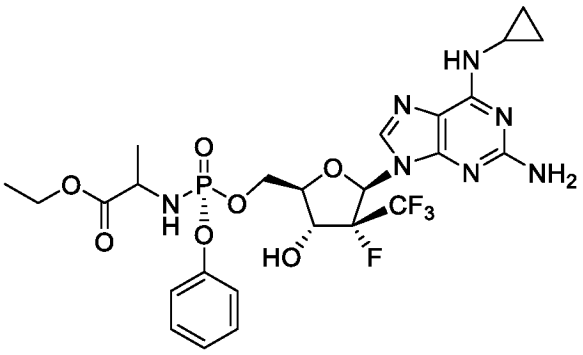


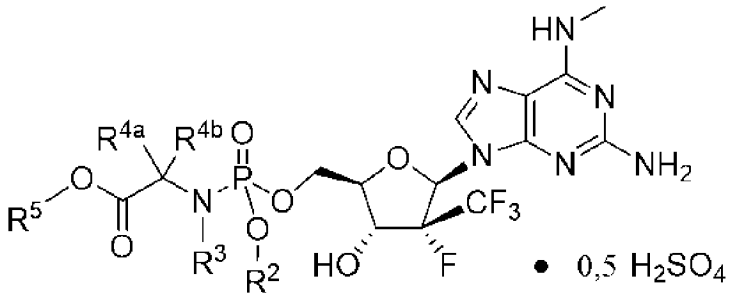


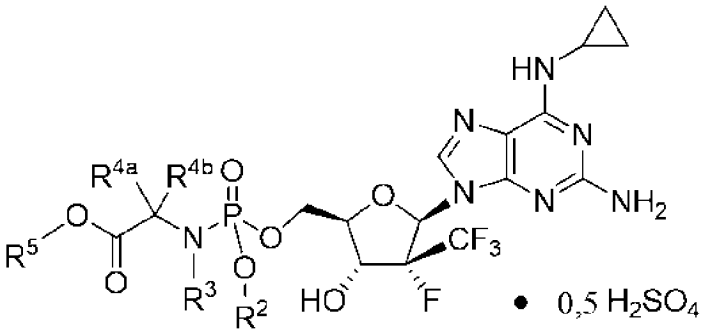


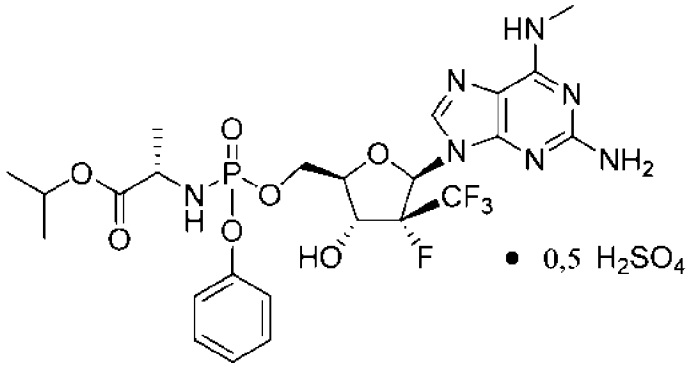


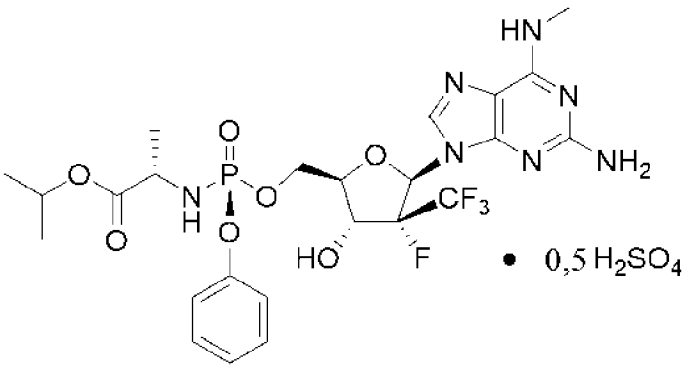


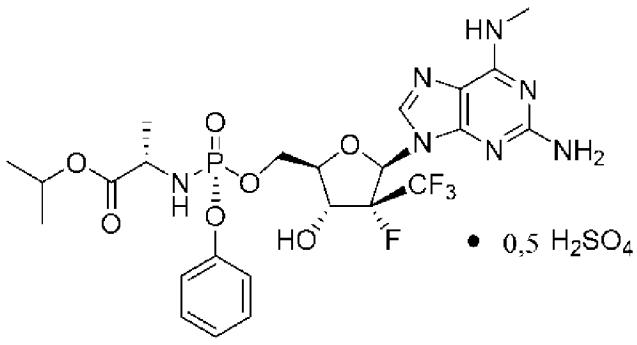




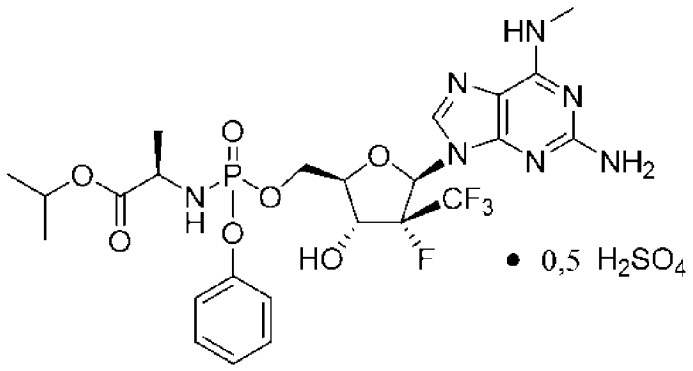


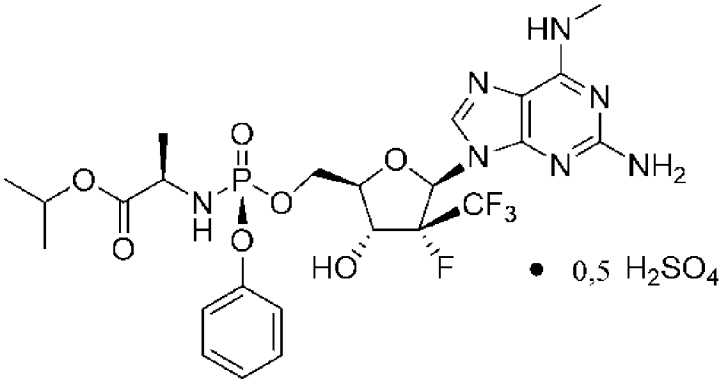


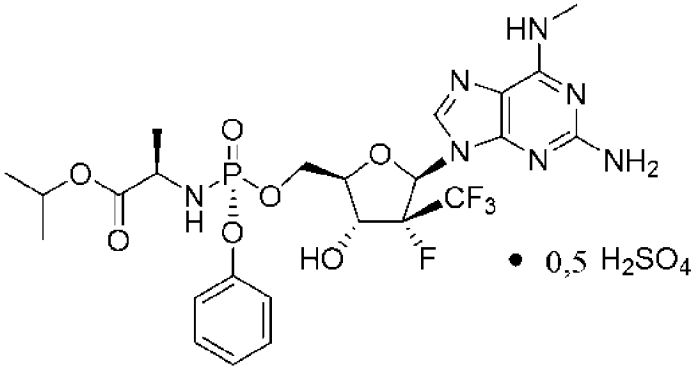


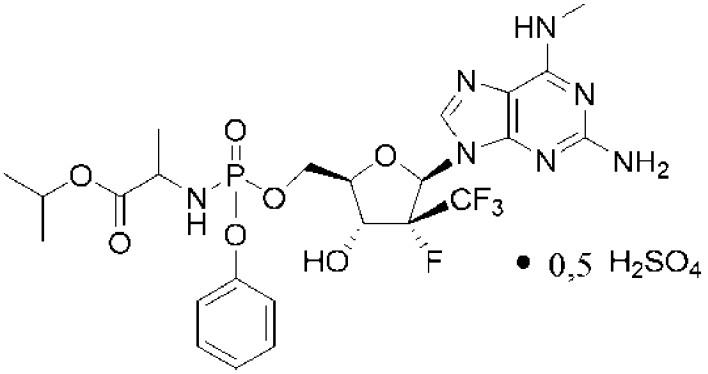


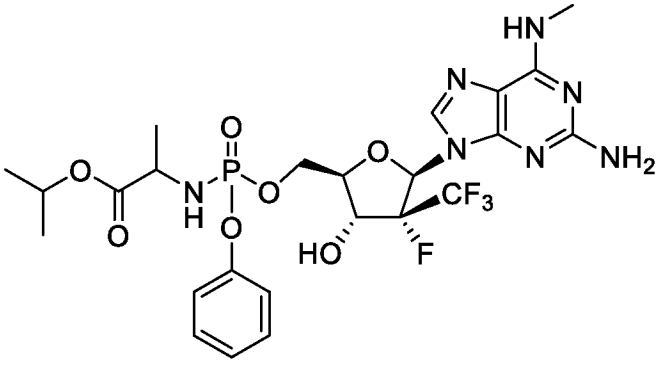
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы IIIb включают:


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
CF3
HO
F
• 0,5 H2SO4

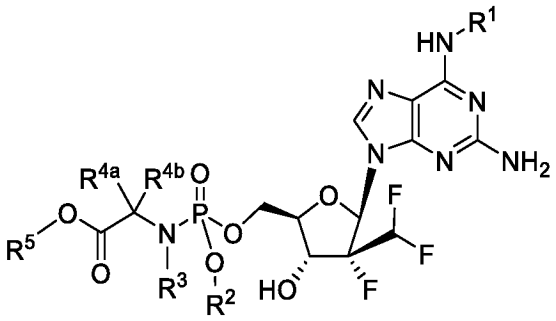

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
CF3
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
CF3
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
CF3
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
CF3
HO
F

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, представляет собой соединение формулы IIIc:



Формула IIIc

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

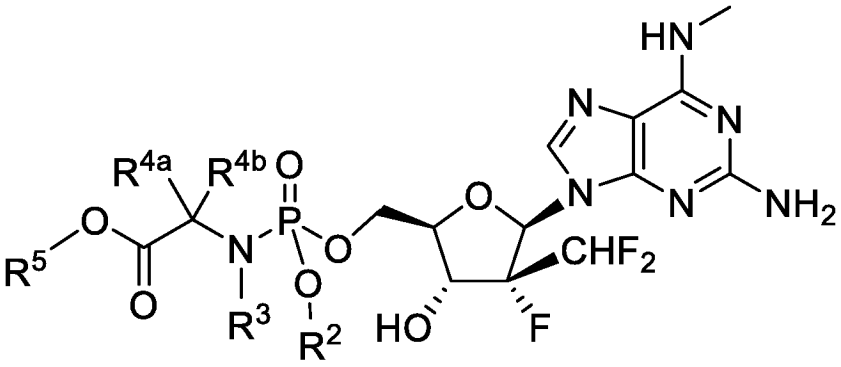
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc R^5 представляет собой изопропил.

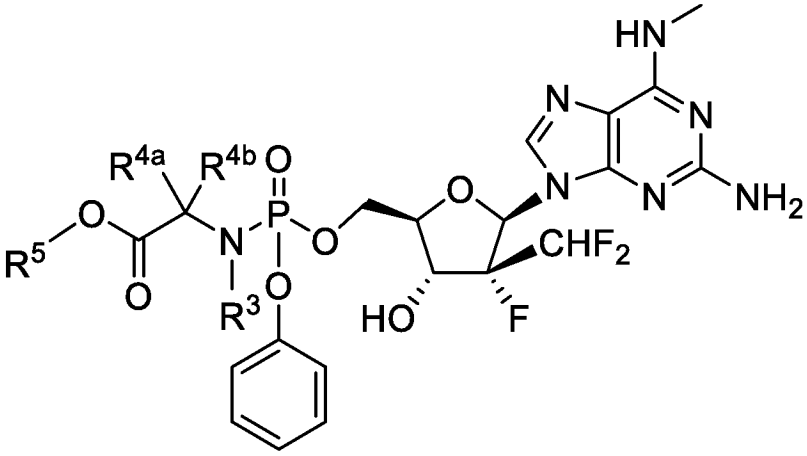
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

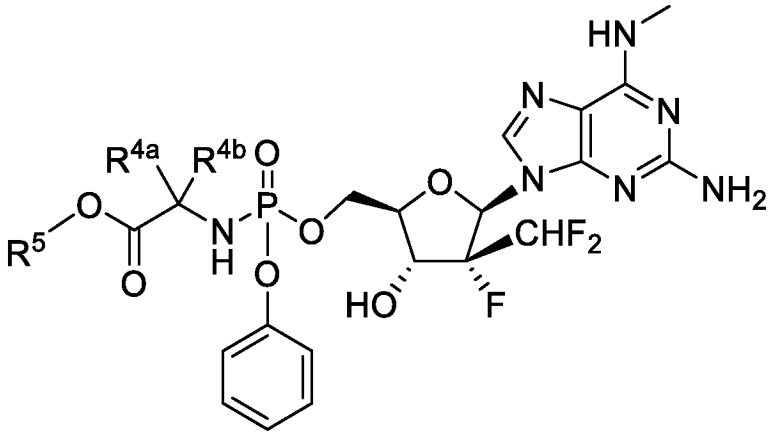
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

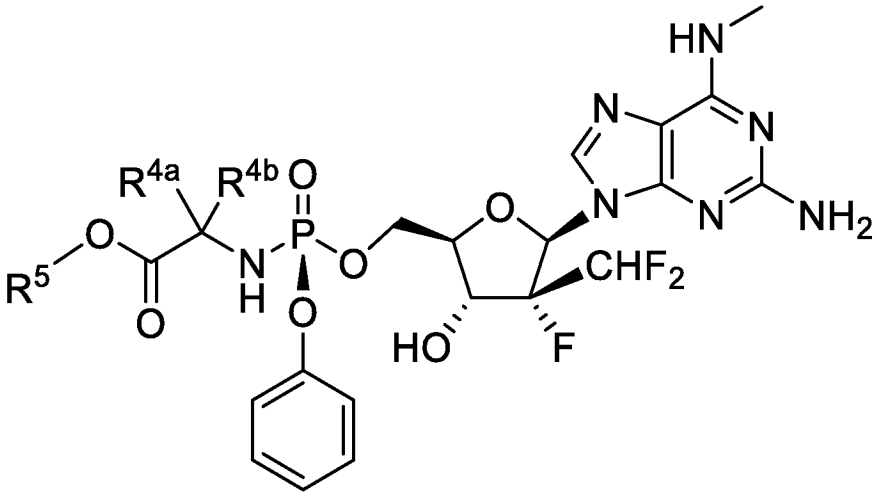
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIc фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

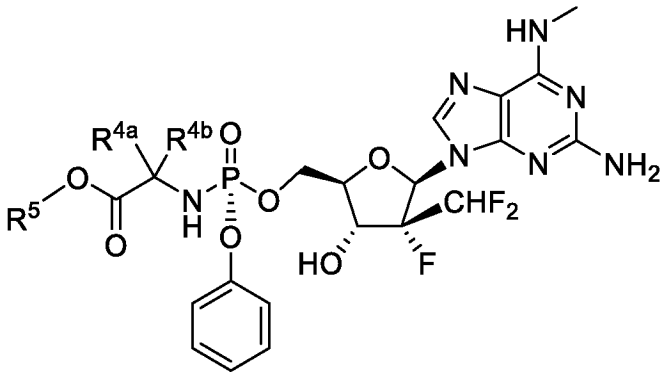
Неограничивающие примеры соединения формулы IIIc включают:

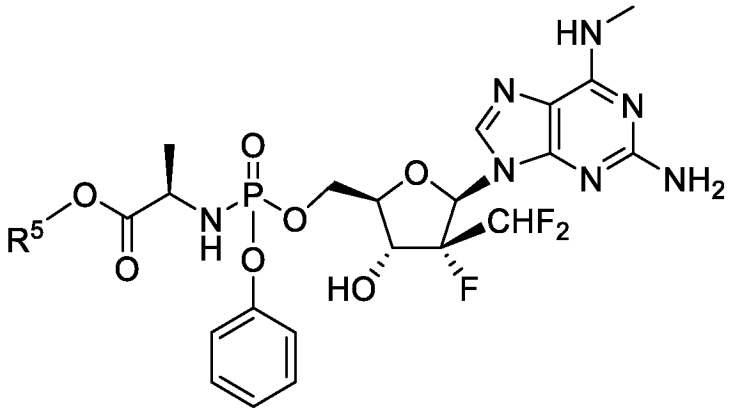


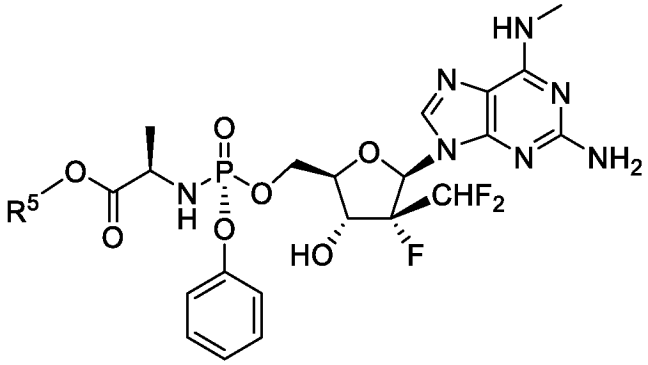


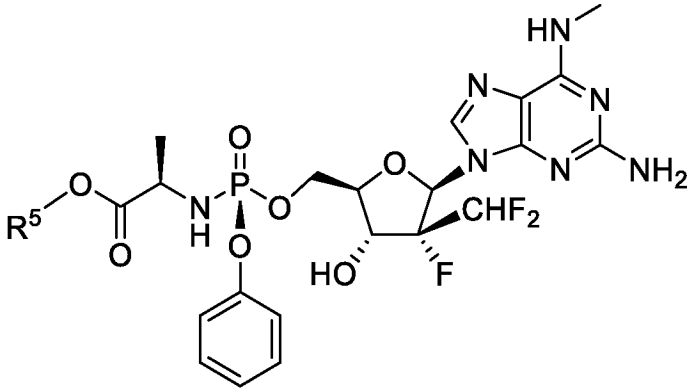


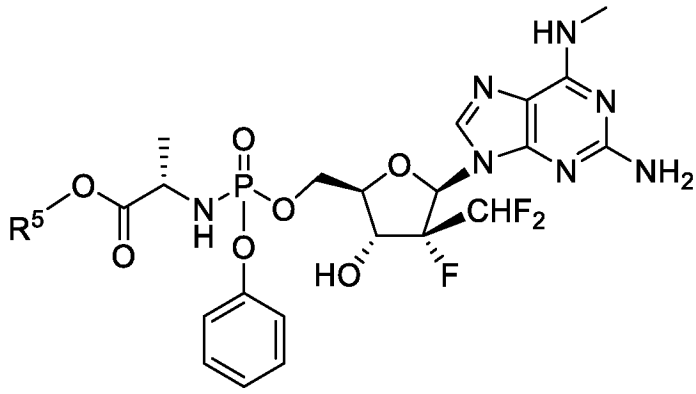


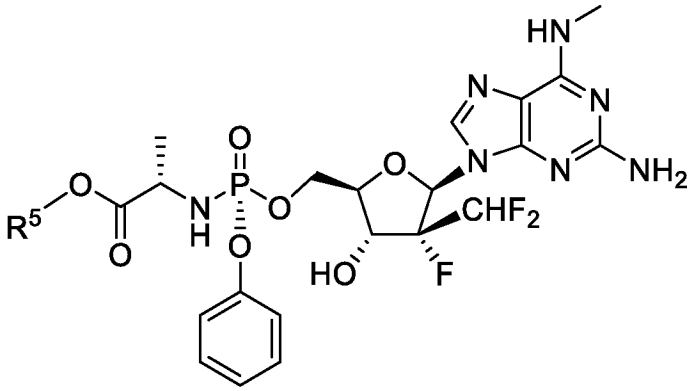

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F

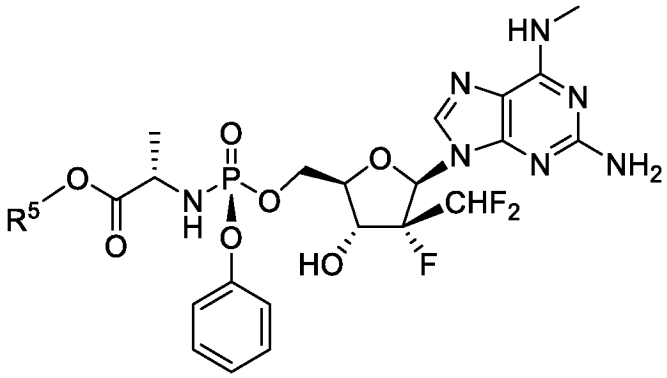

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F

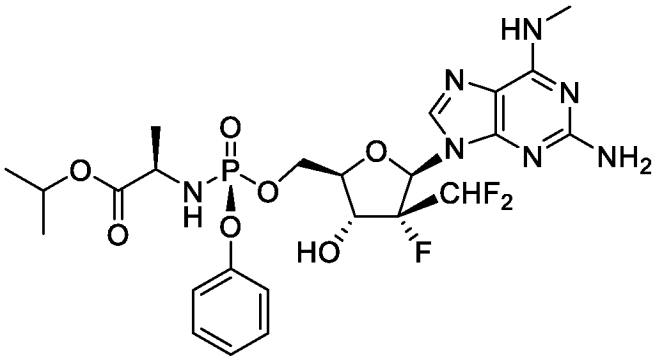

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F

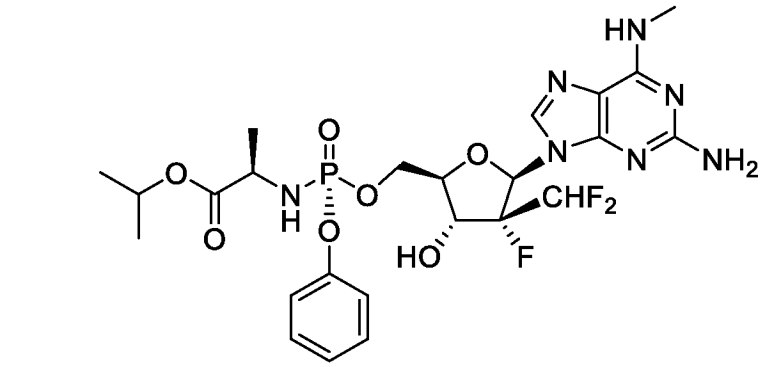

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F

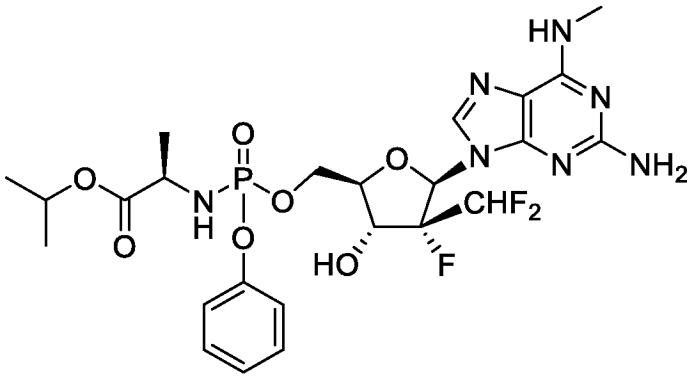


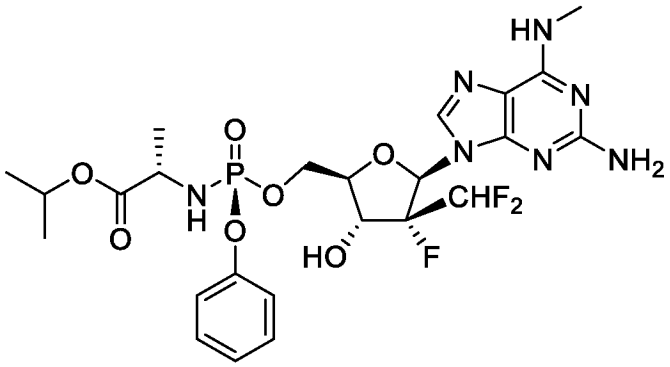


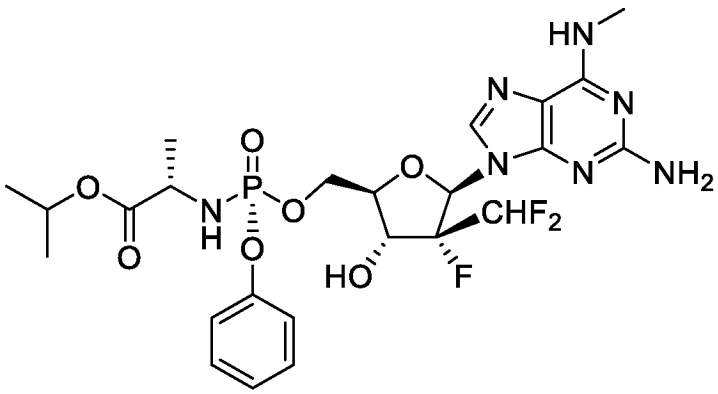


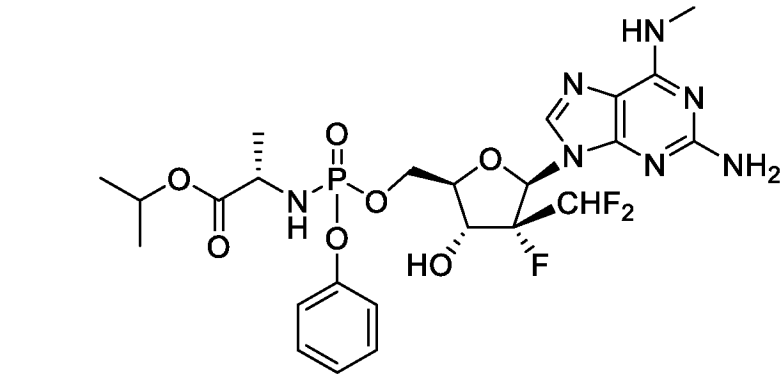


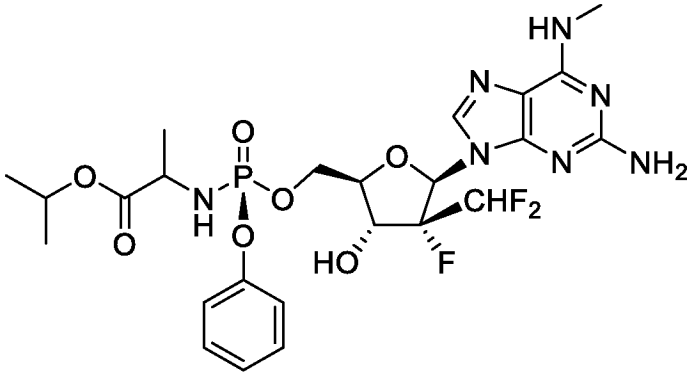


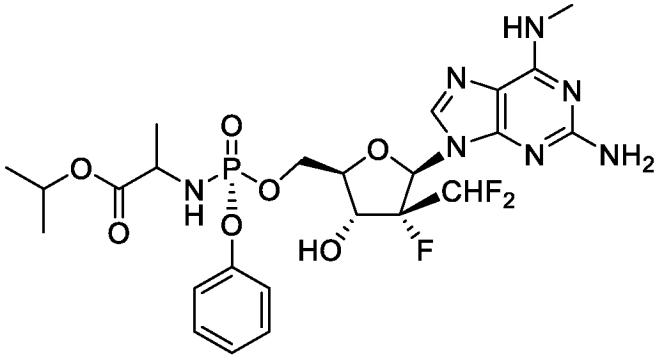


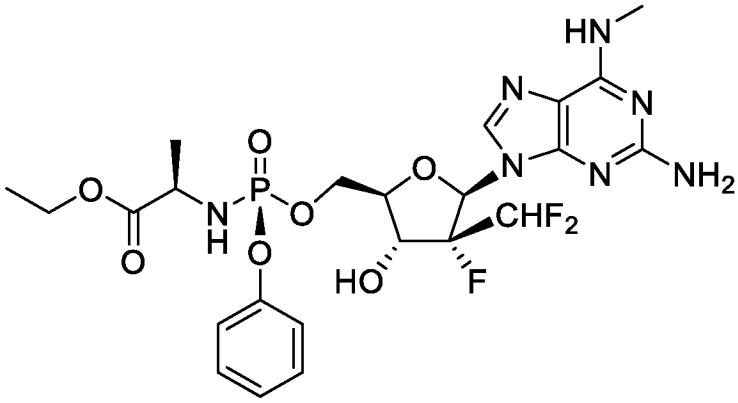


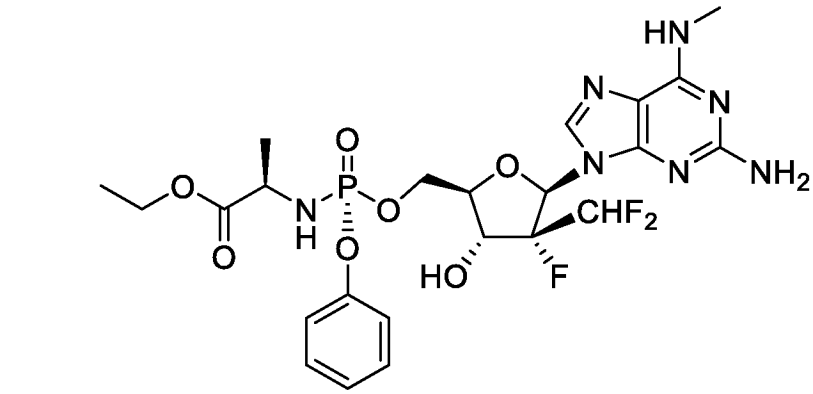


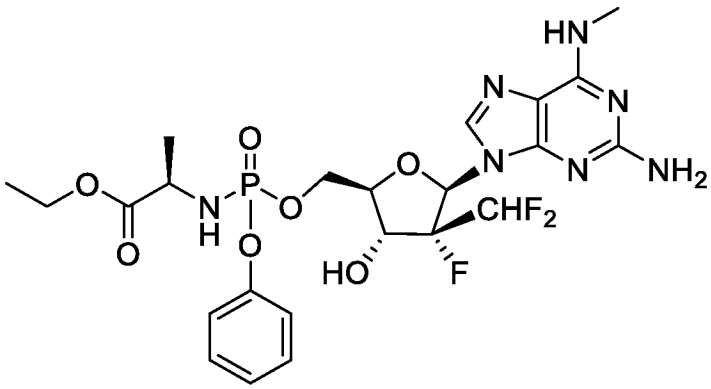


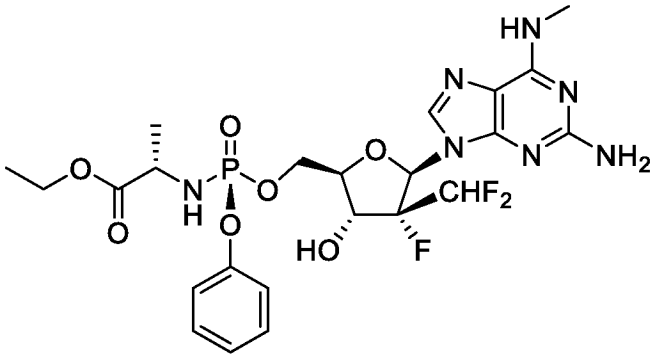


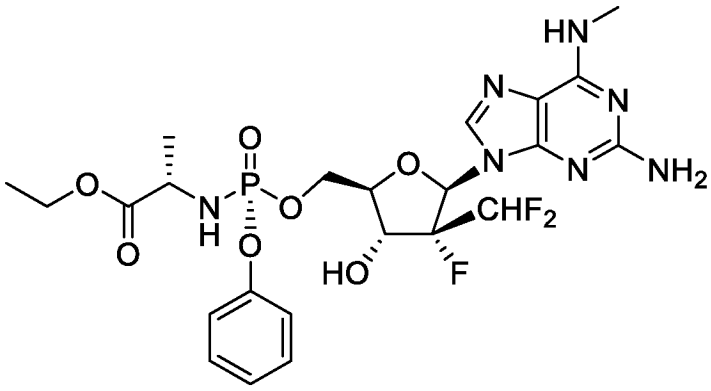


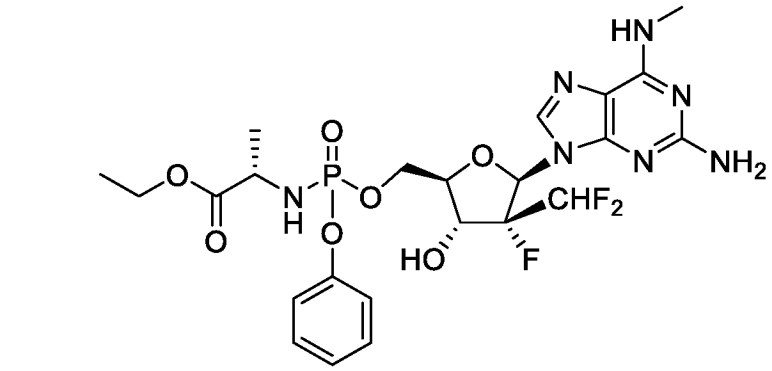


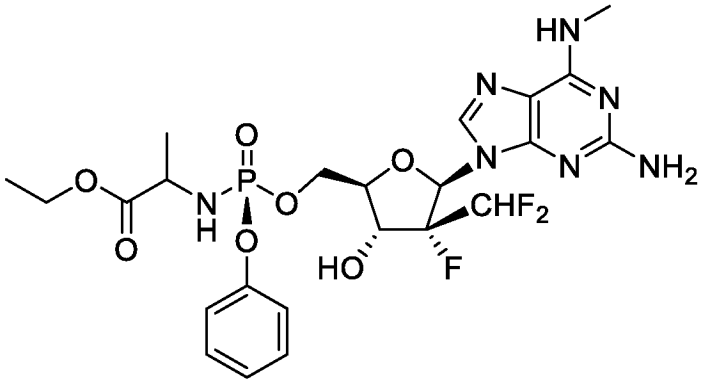


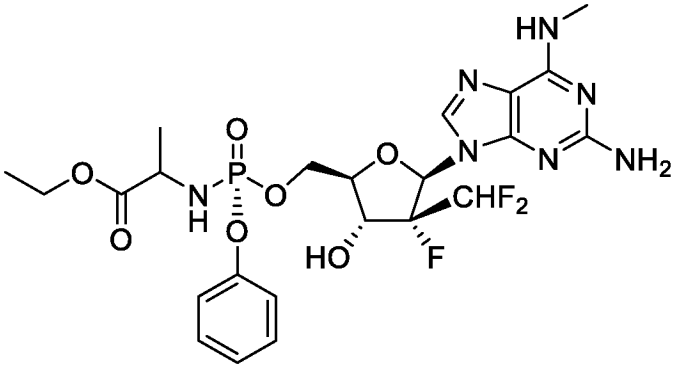


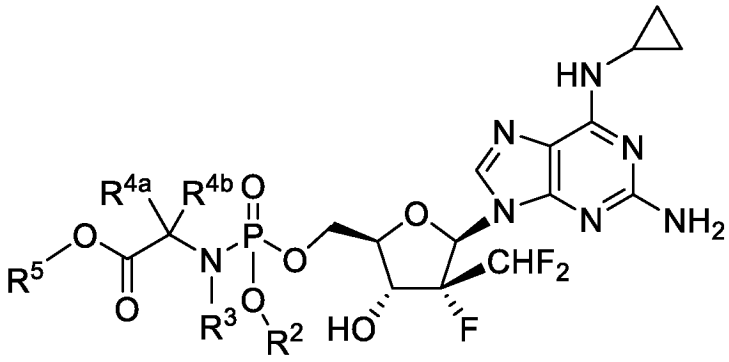


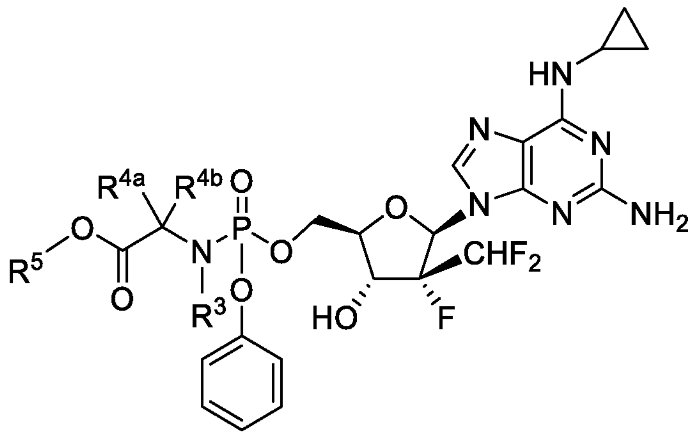


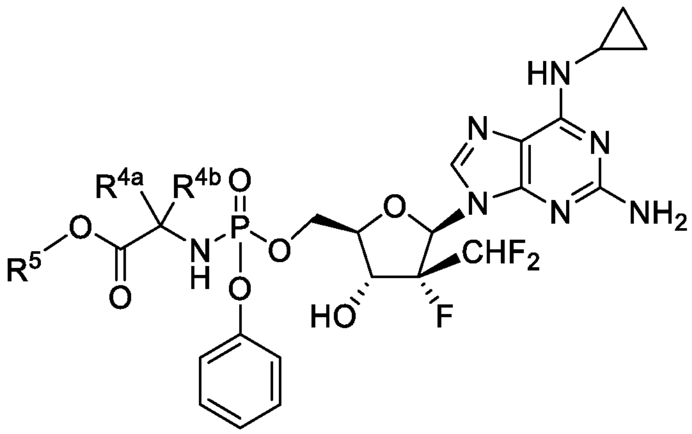


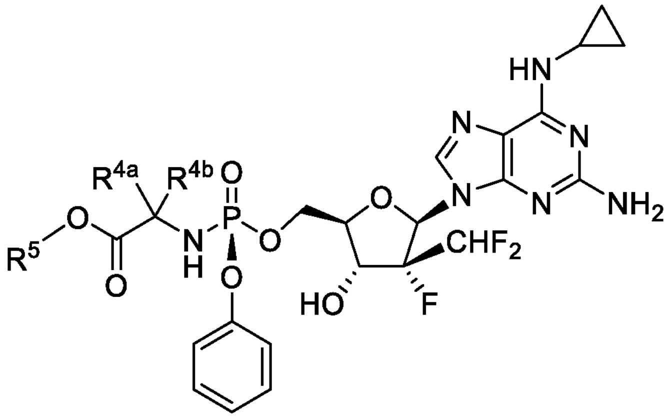


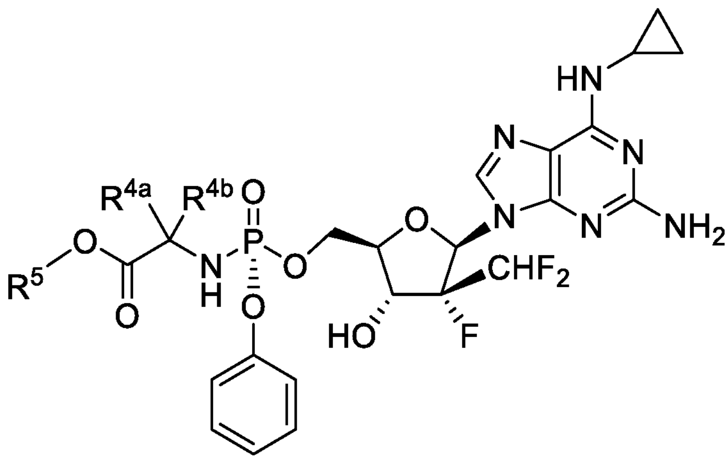


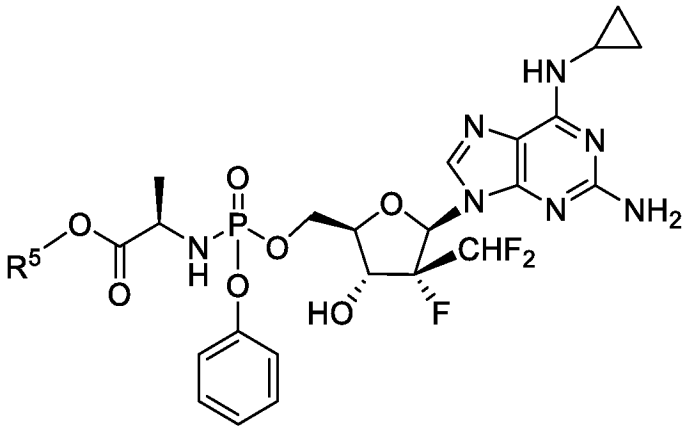


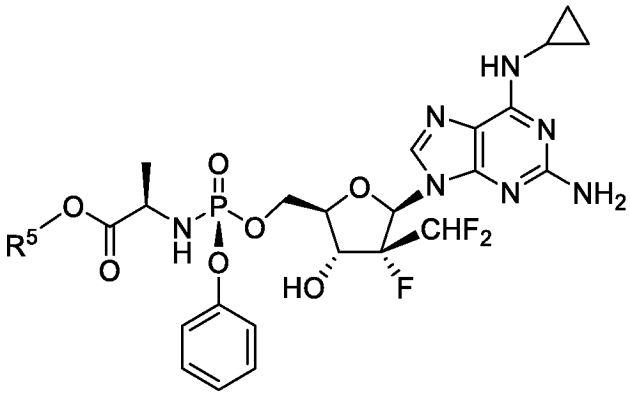

HN
N
N
R4a
R4b
O
P
N
O
O
N
N
NH2
R5
O
N
CHF2
O
R3
O
HO
F

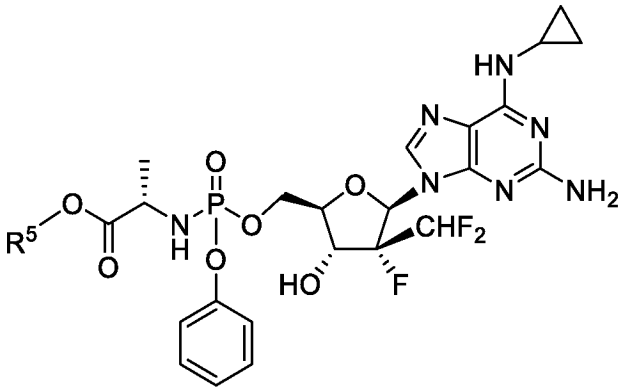

HN
N
N
R4a
R4b
O
P
O
O
N
N
NH2
R5
O
NH
CHF2
O
O
HO
F

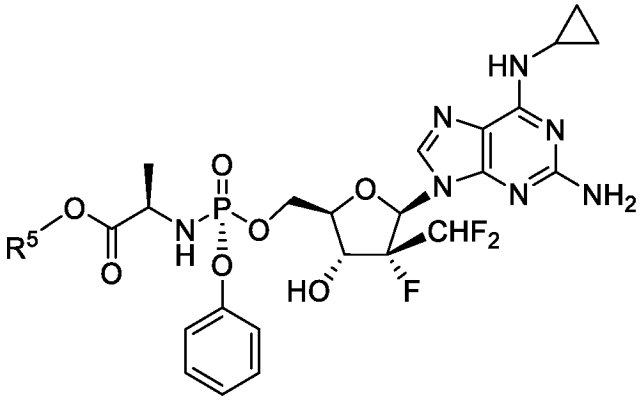

HN
N
N
R4a
R4b
O
P
O
O
N
N
NH2
R5
O
NH
CHF2
O
O
HO
F

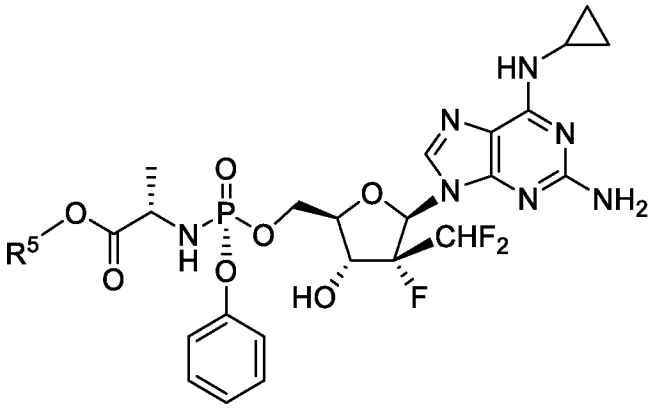

HN
N
N
R4a
R4b
O
P
O
O
N
N
NH2
R5
O
NH
CHF2
O
O
HO
F

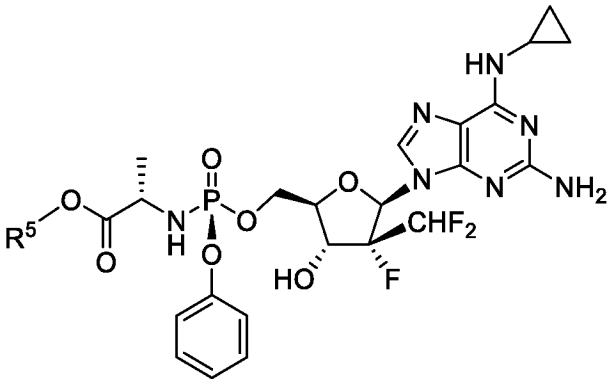


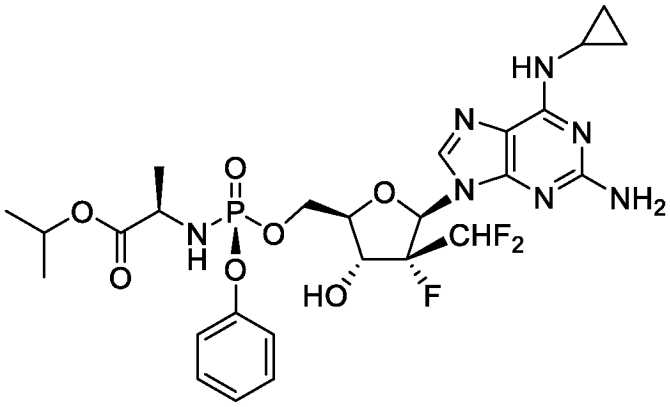


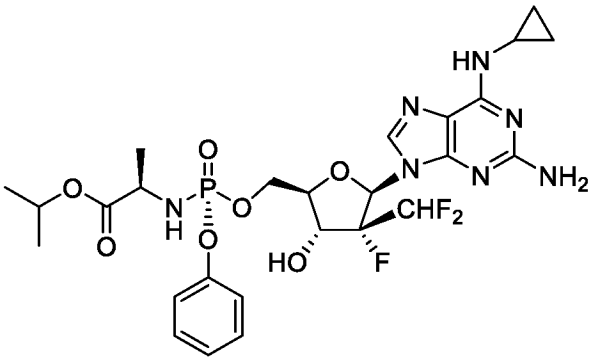


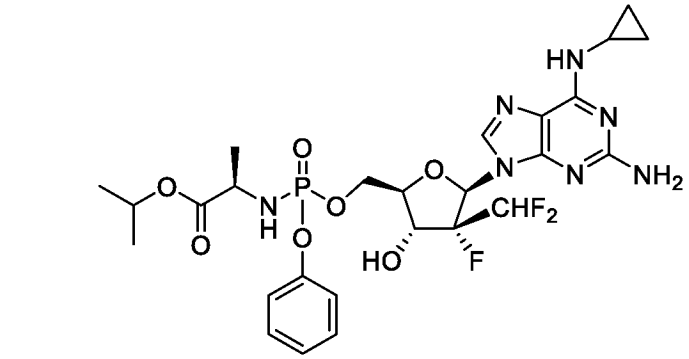


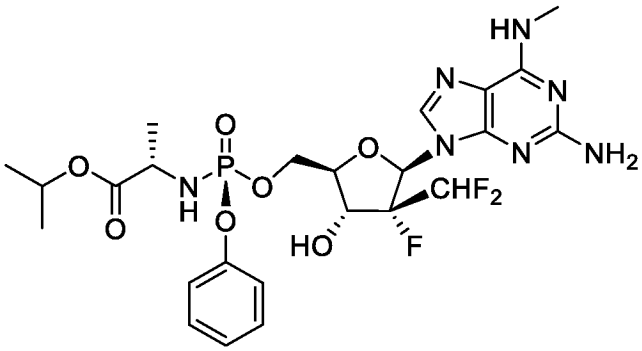


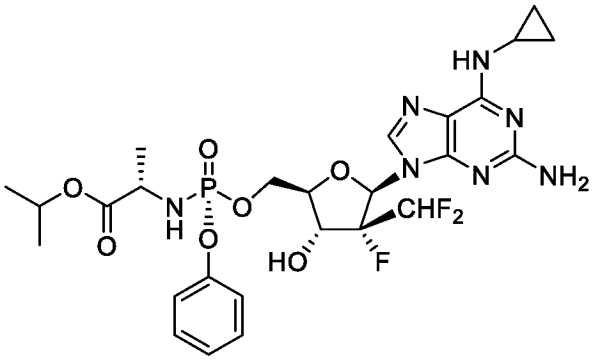


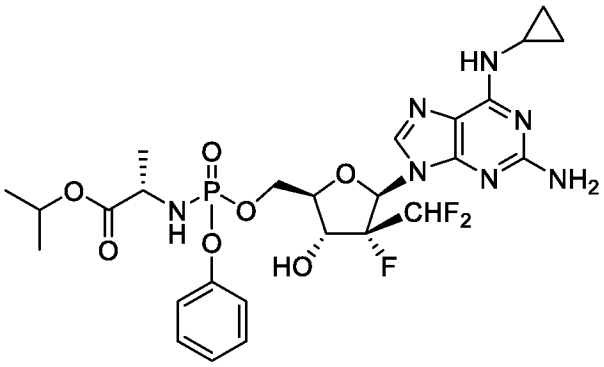


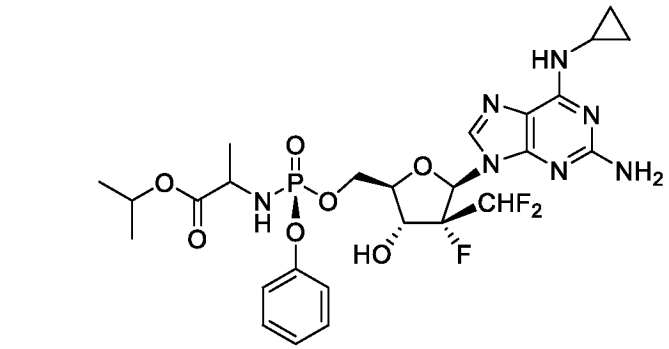


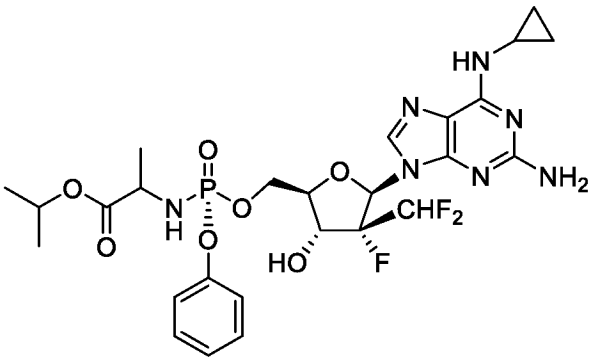


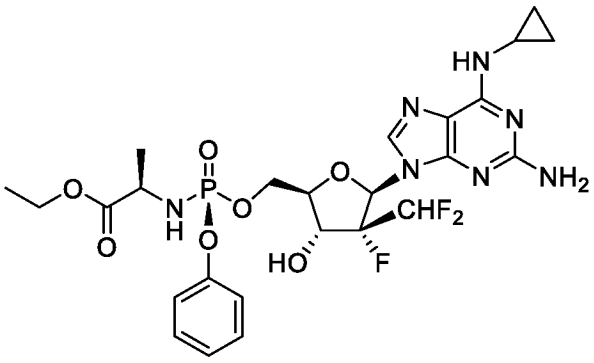


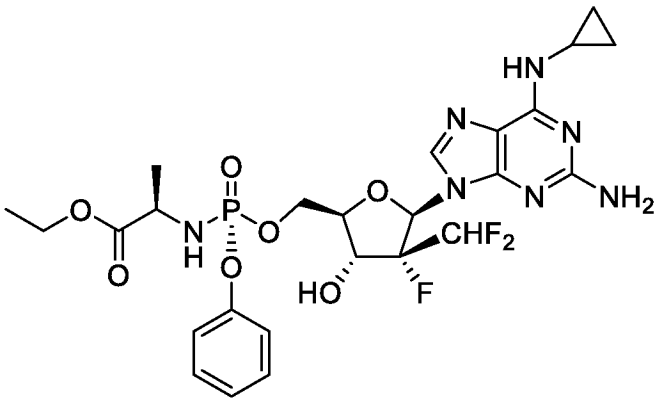


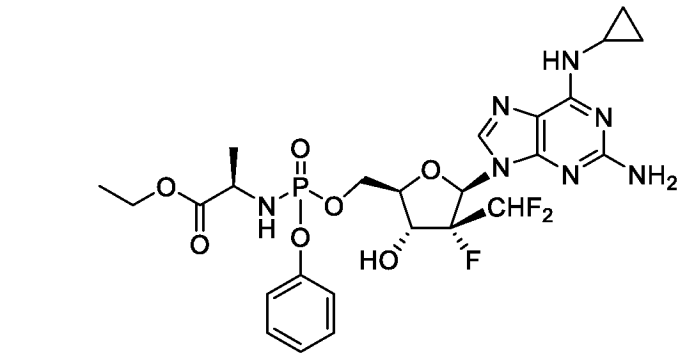


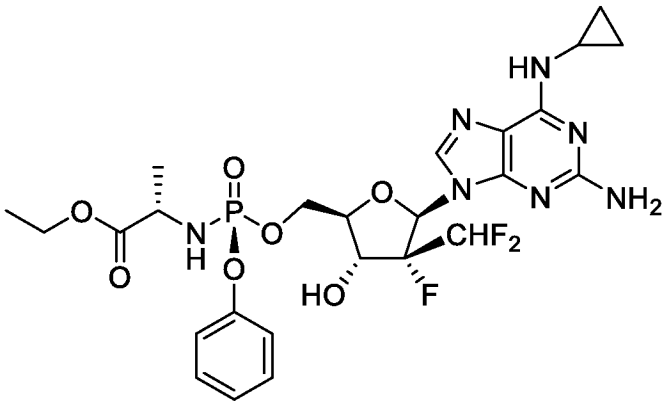


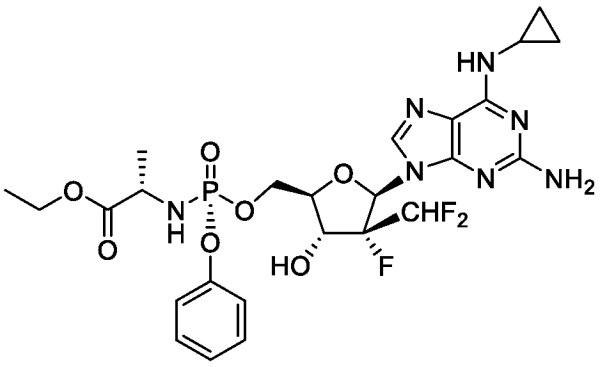


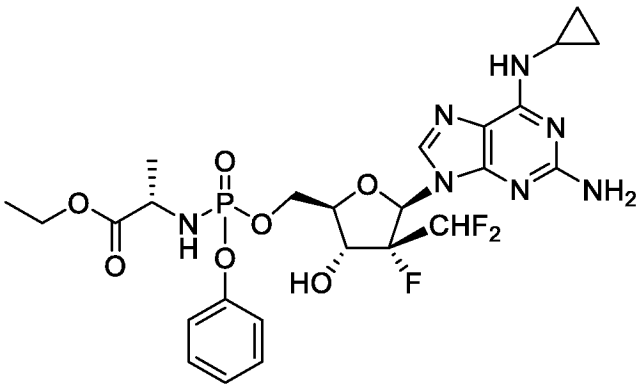


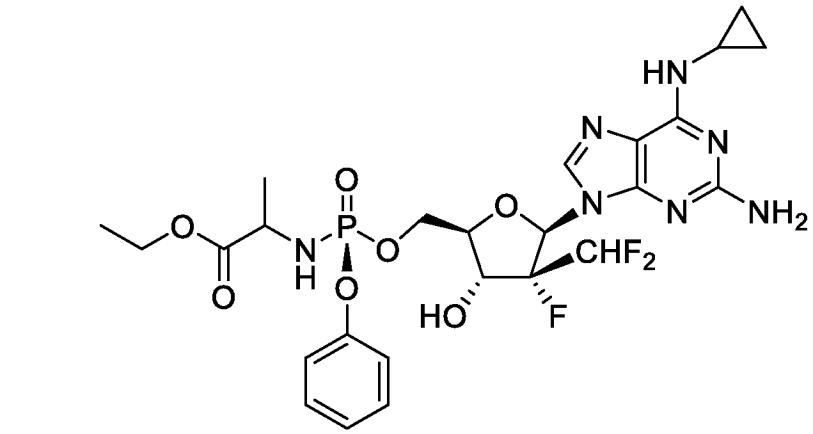


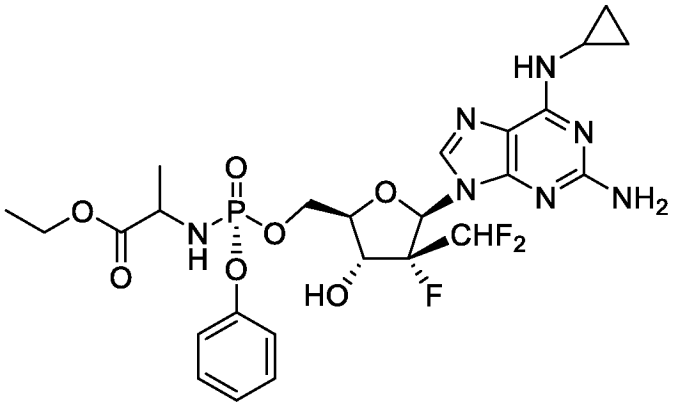


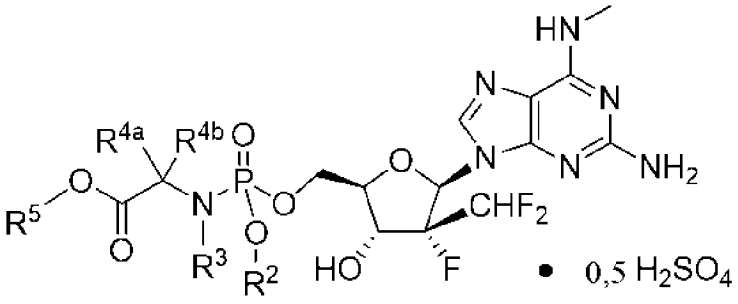


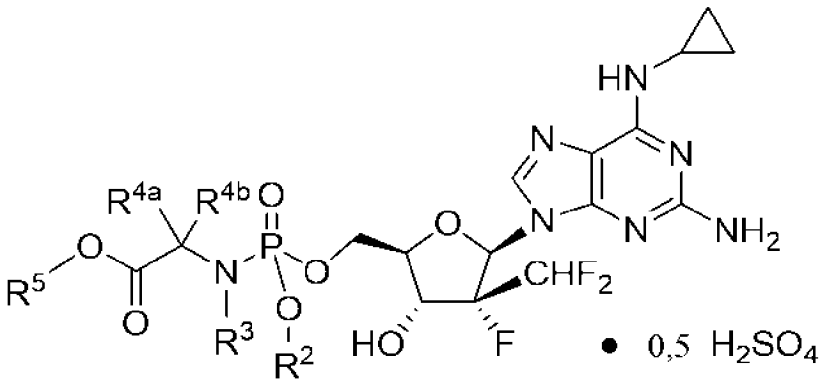


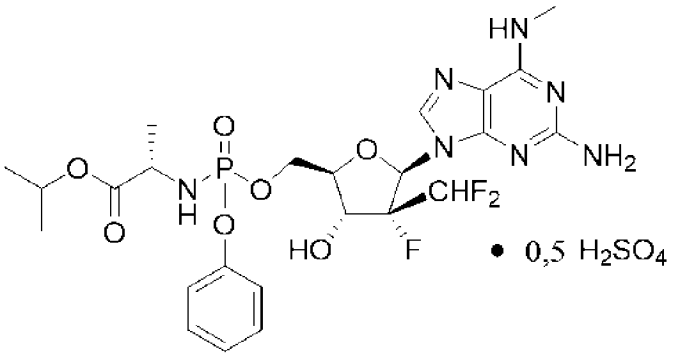


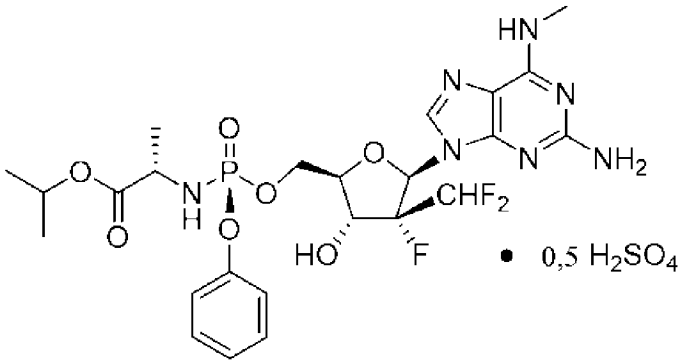


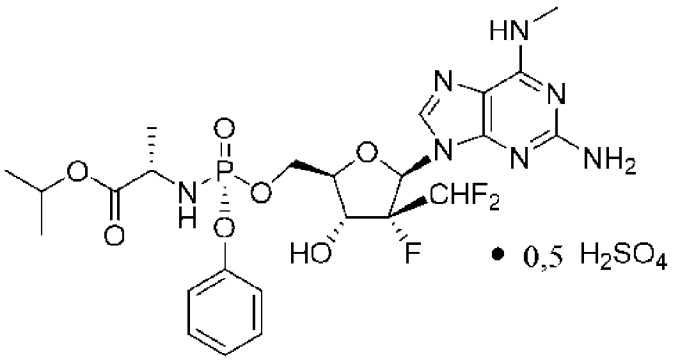




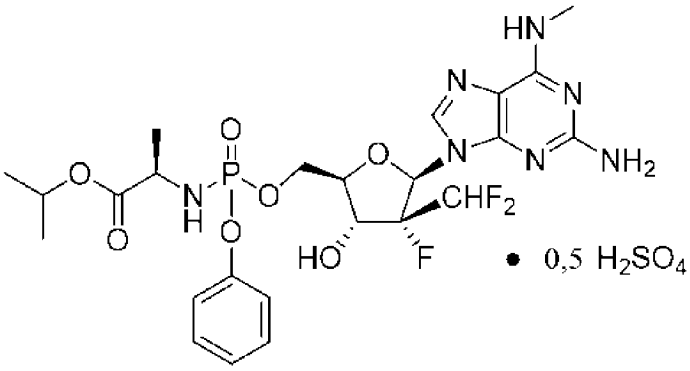


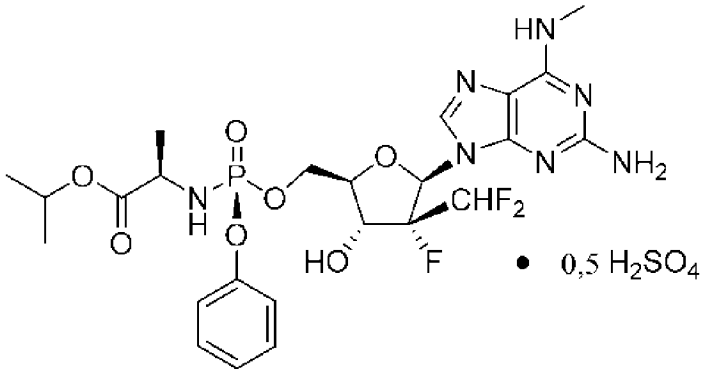


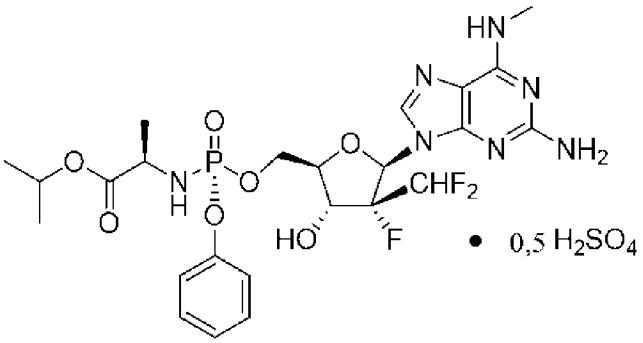


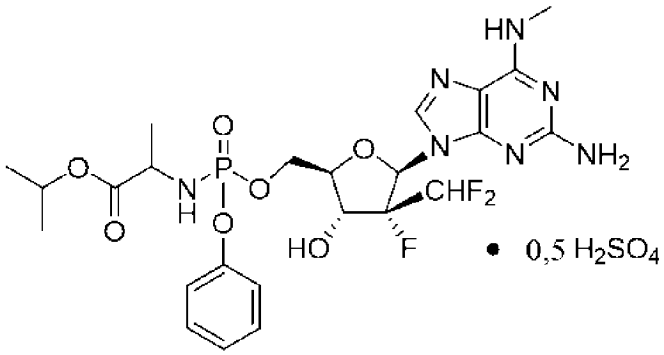


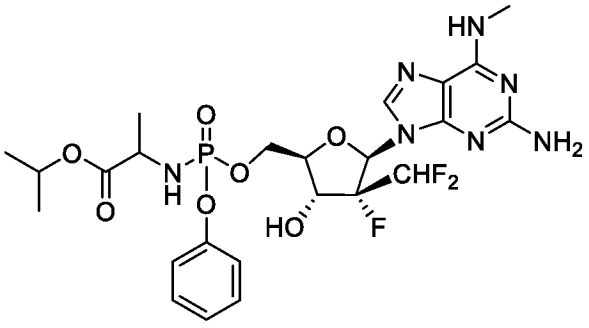
Дополнительные неограничивающие пры соединения формулы IIIc включают:


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F
• 0,5 H2SO4

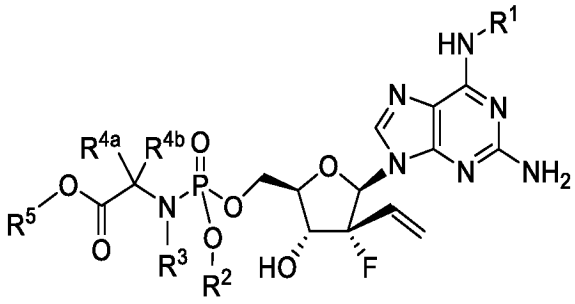

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
F

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, представляет собой соединение формулы IIId:



Формула IIId

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIId R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIId R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIId R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIId R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIId R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

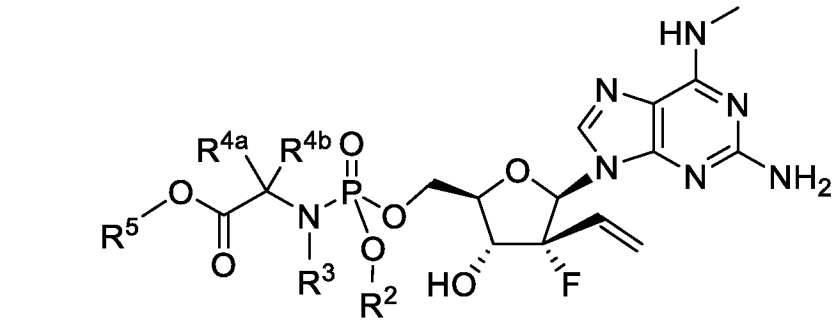
Согласно одному варианту осуществления формулы IIId R^5 представляет собой изопропил.

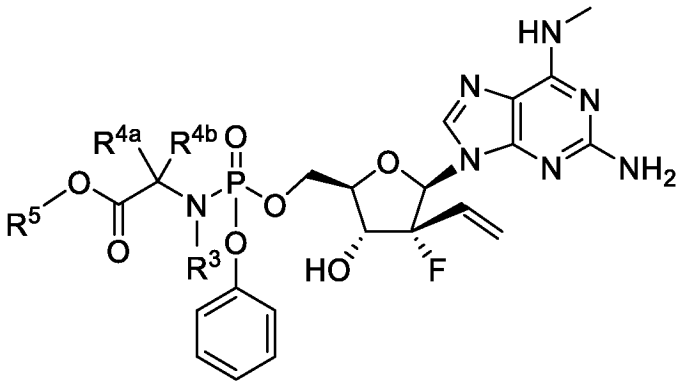
Согласно одному варианту осуществления формулы IIId соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

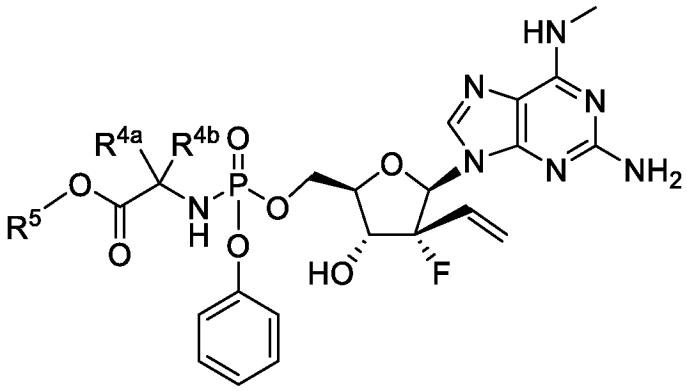
Согласно одному варианту осуществления формулы IIId соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

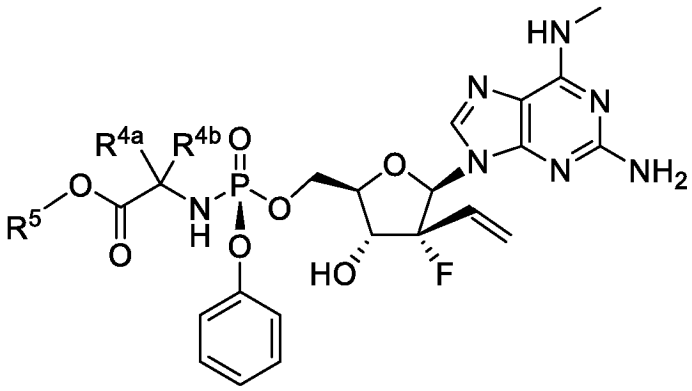
Согласно одному варианту осуществления формулы IIId фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

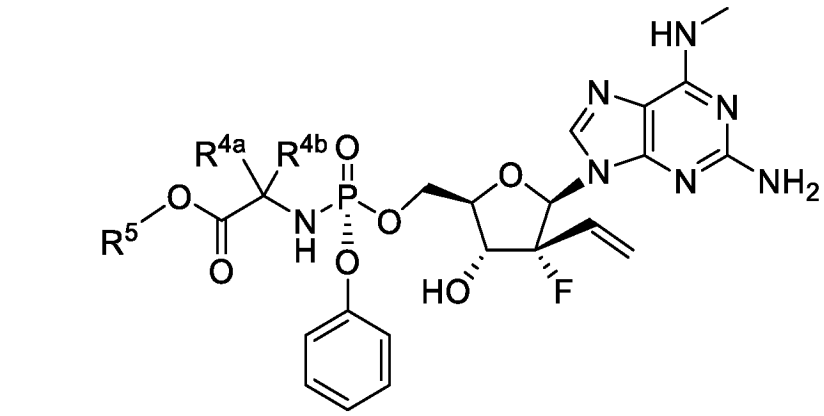
Неограничивающие примеры соединения формулы IIId включают:

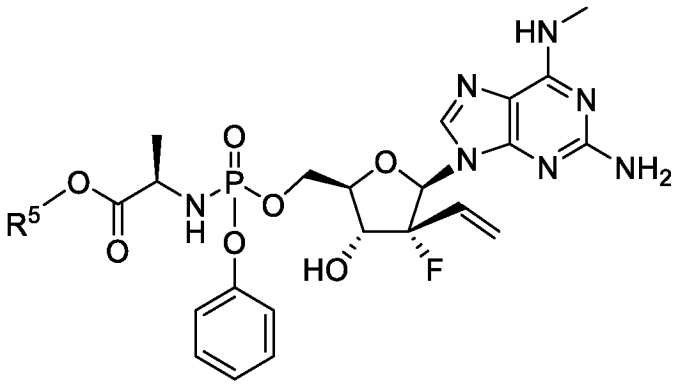


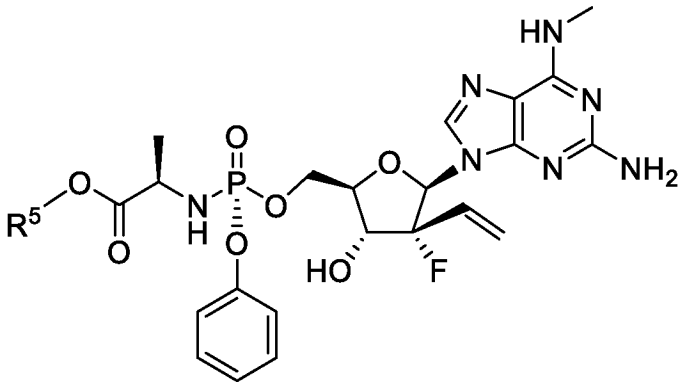


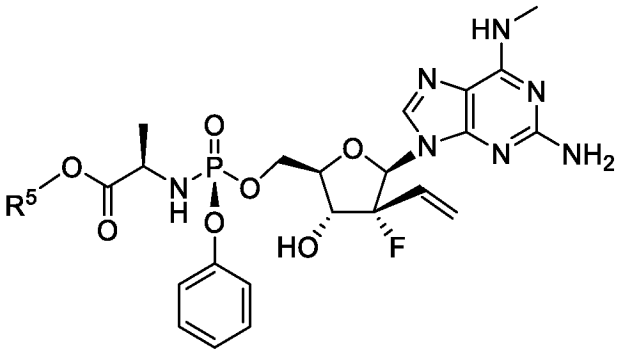


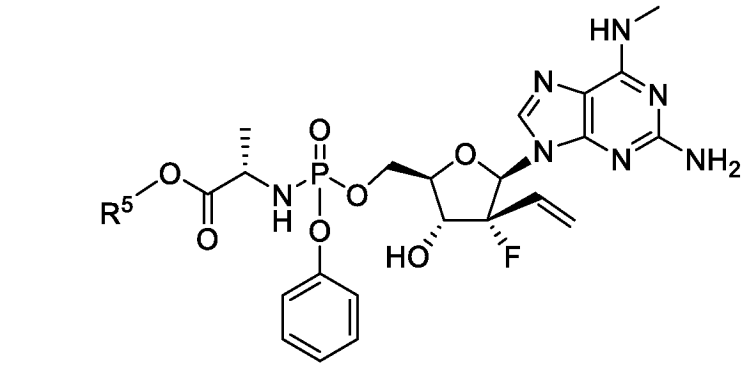


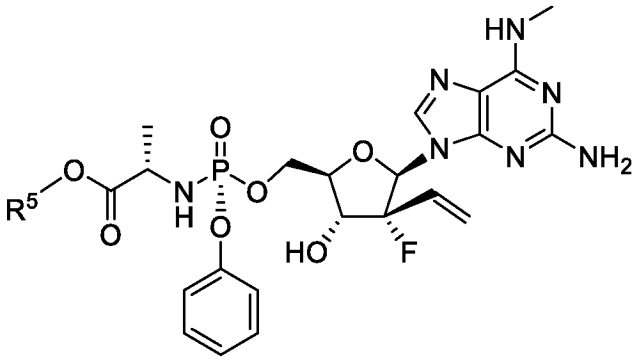


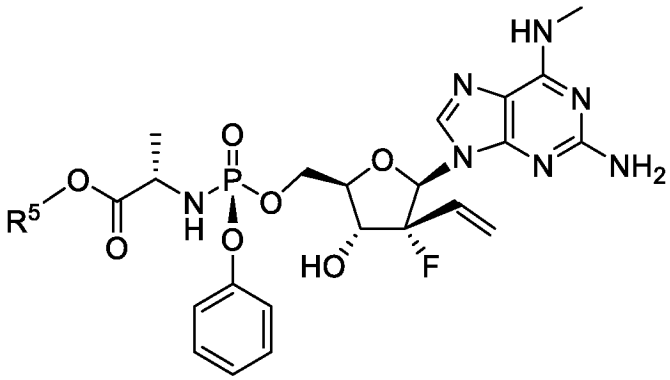


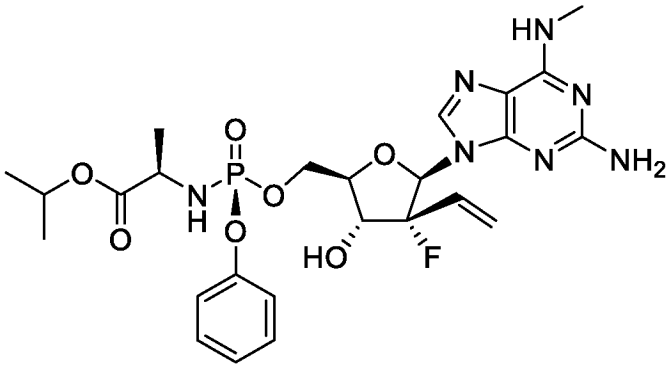


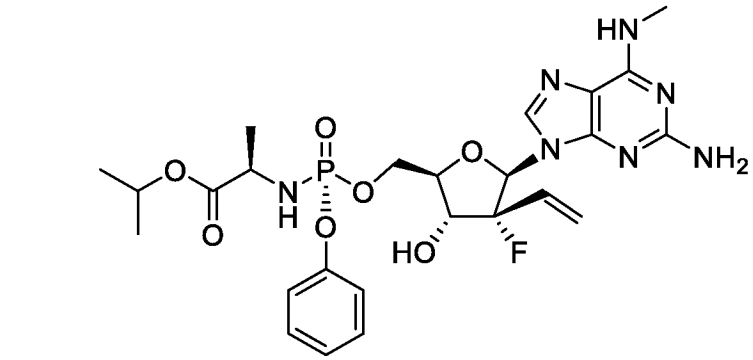


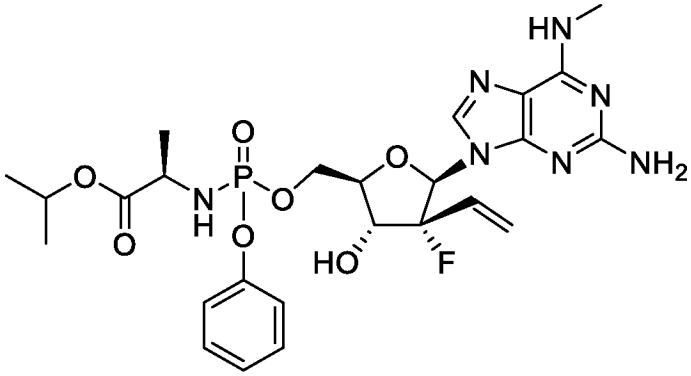


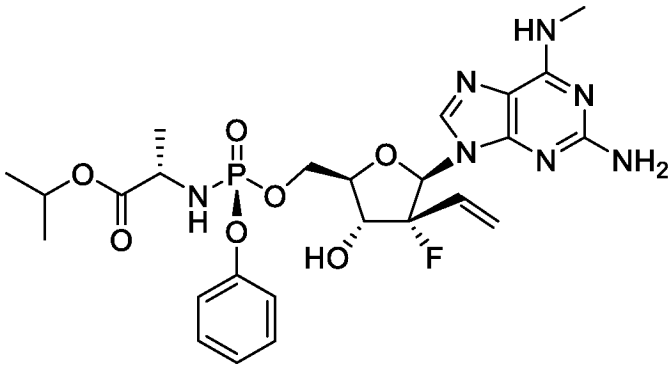


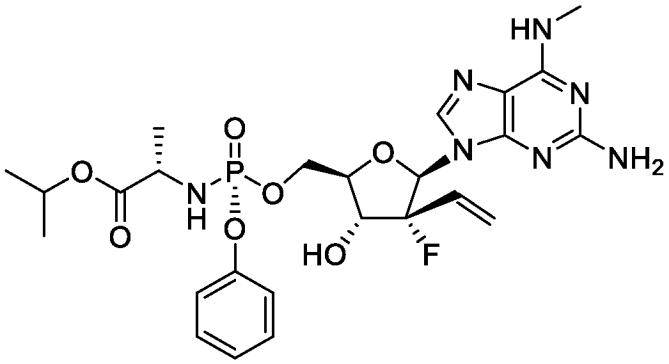


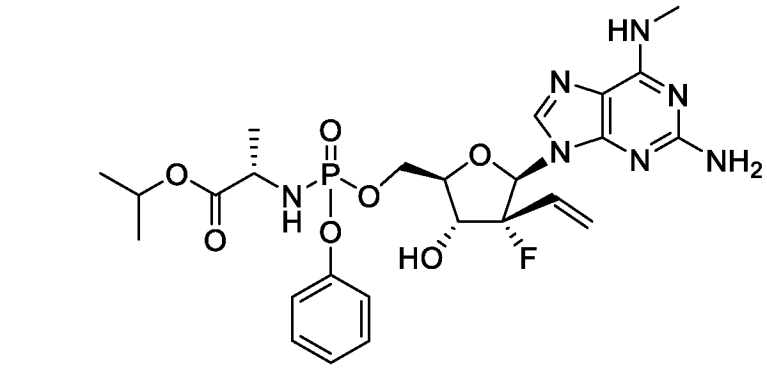


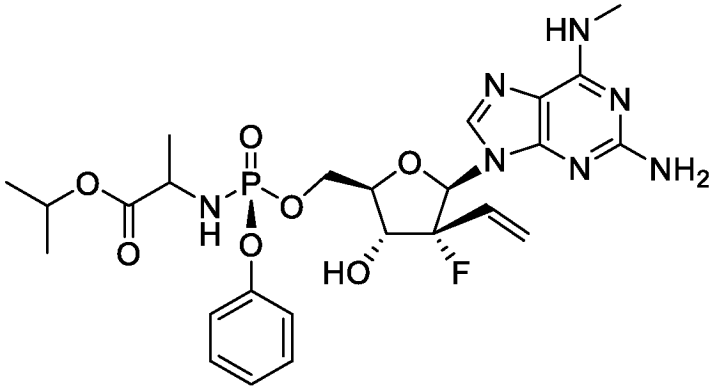


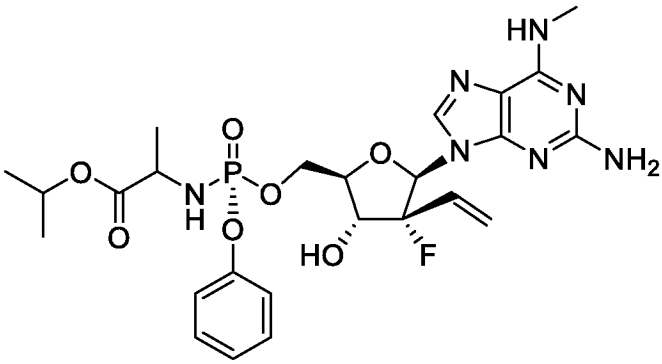


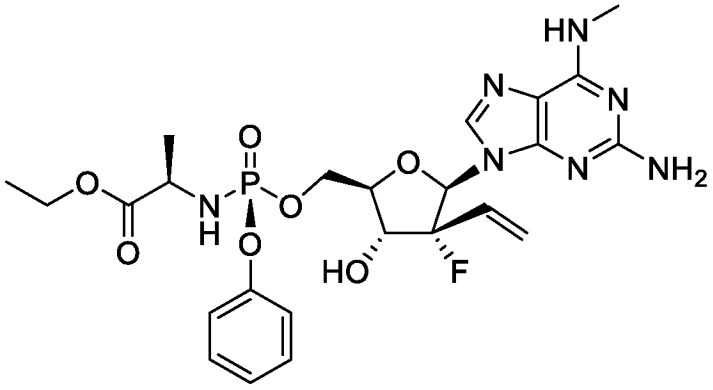


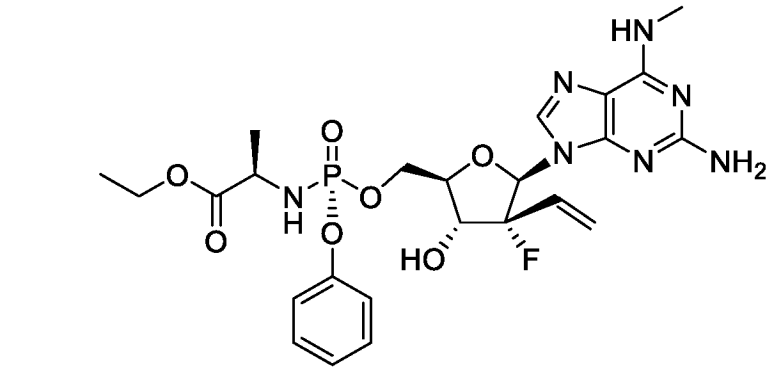


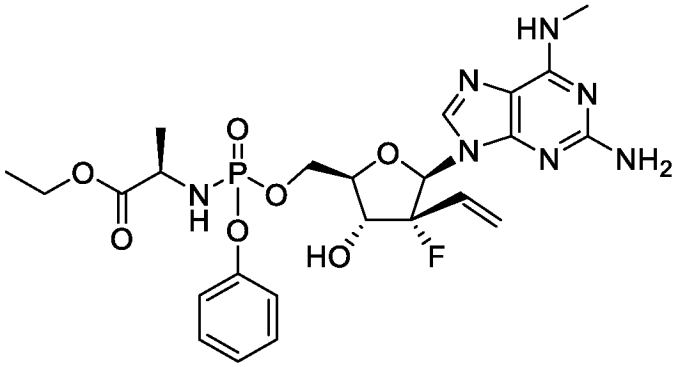


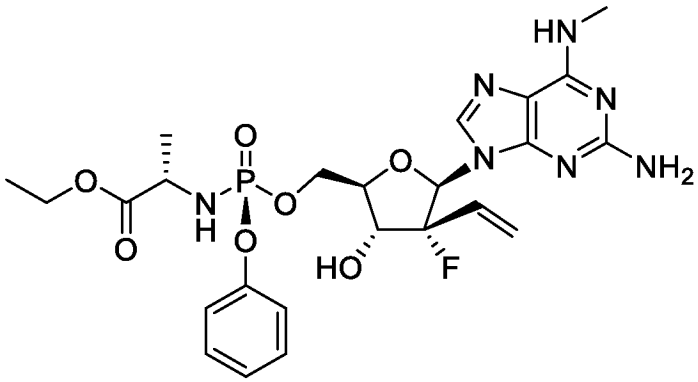


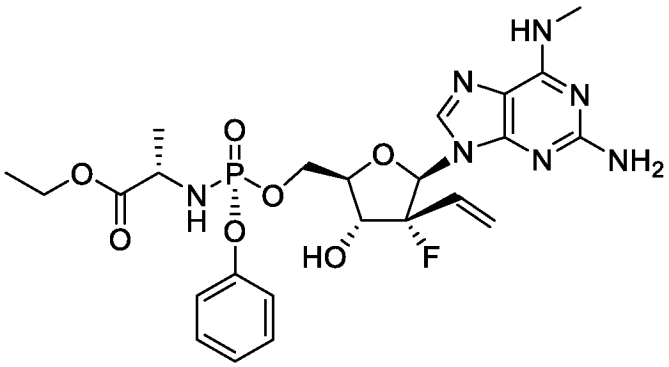


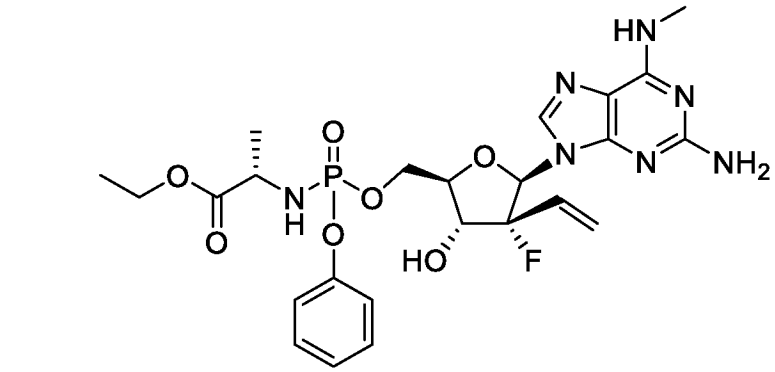


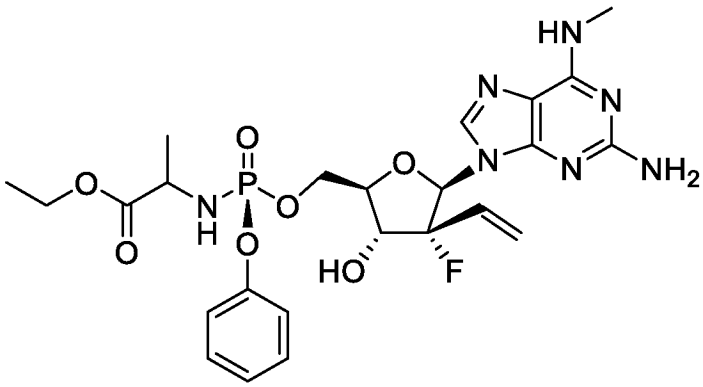


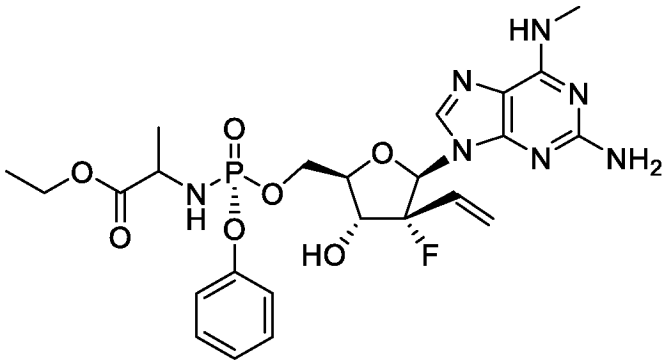


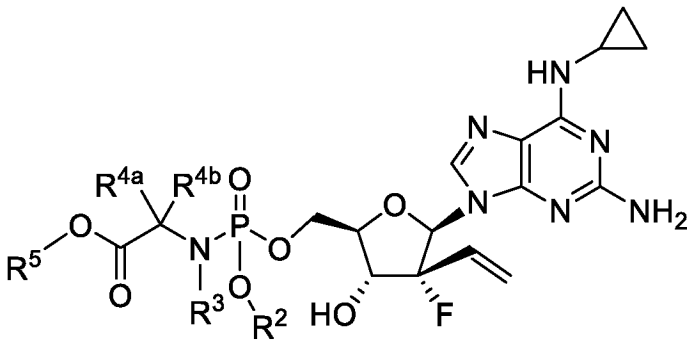


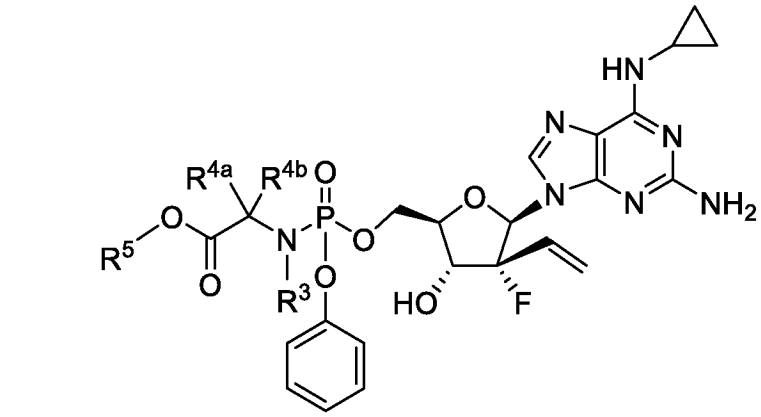


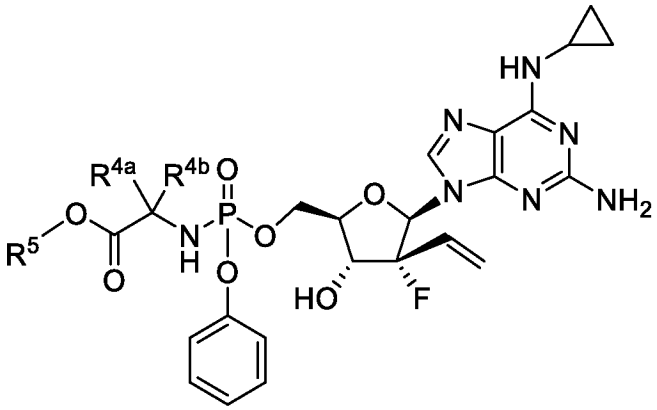


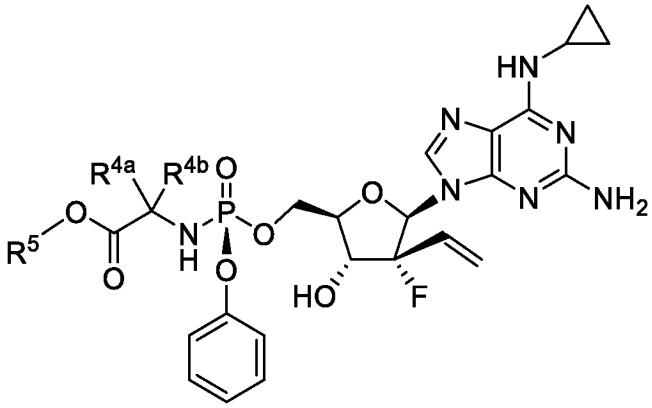


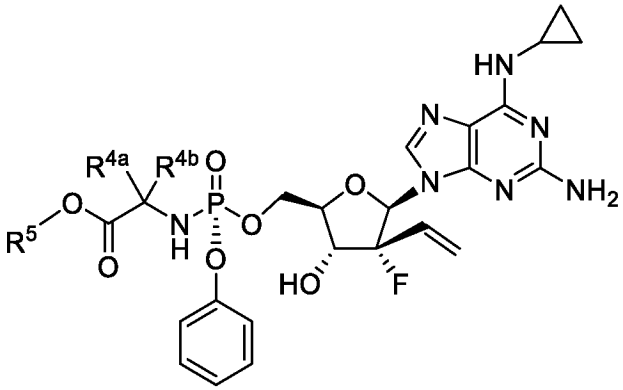


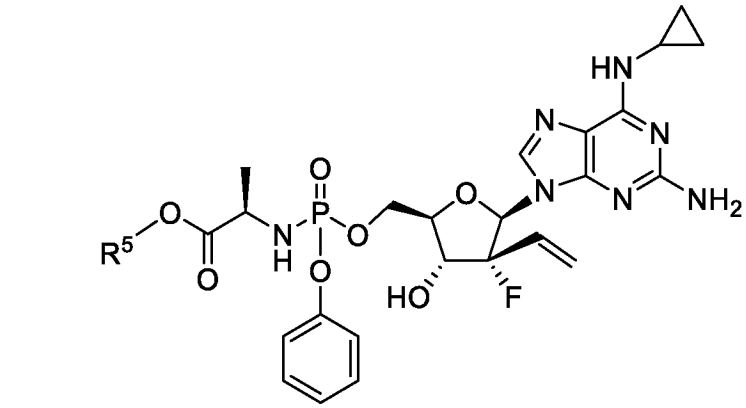


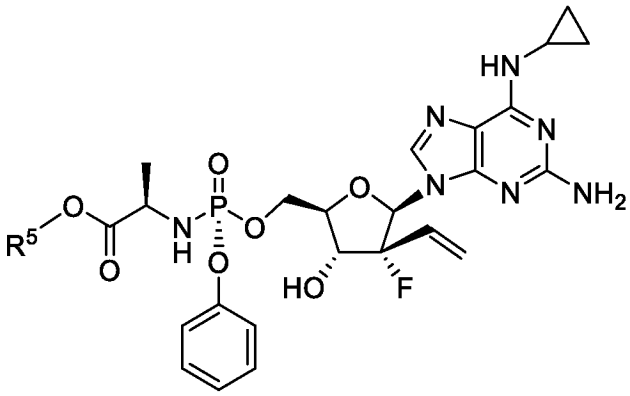


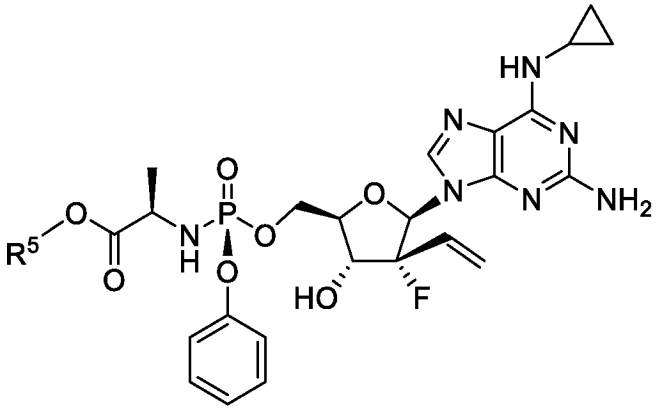


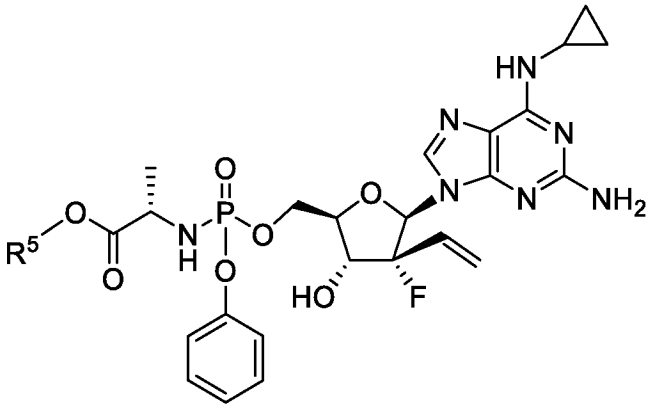


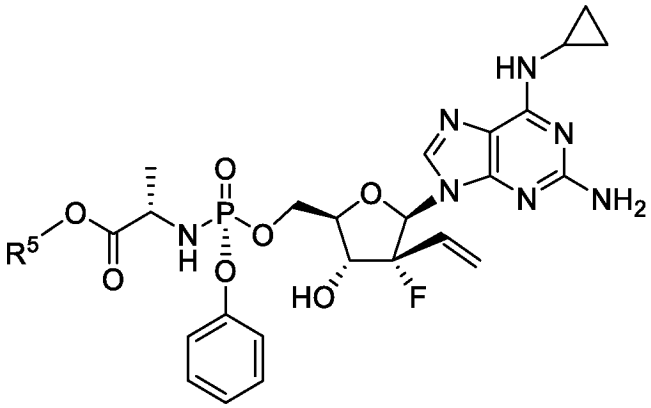


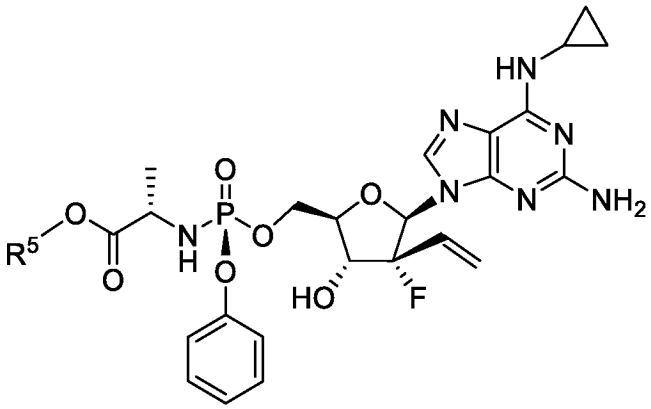


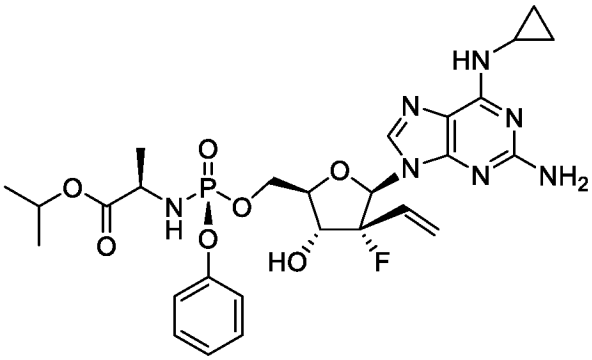


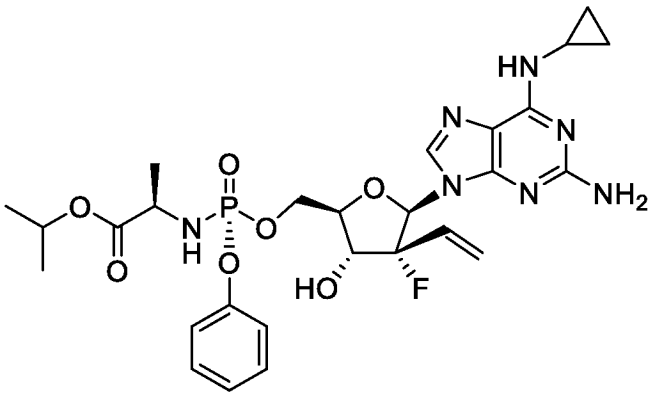


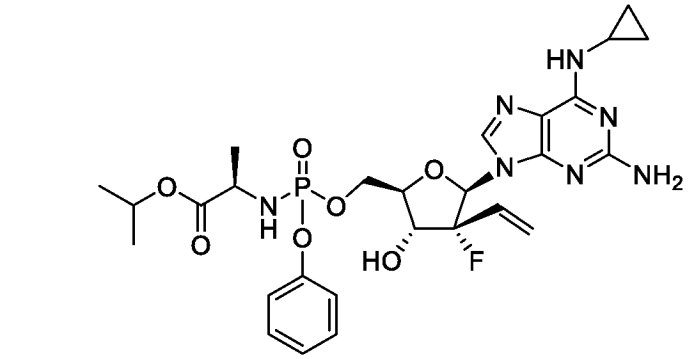


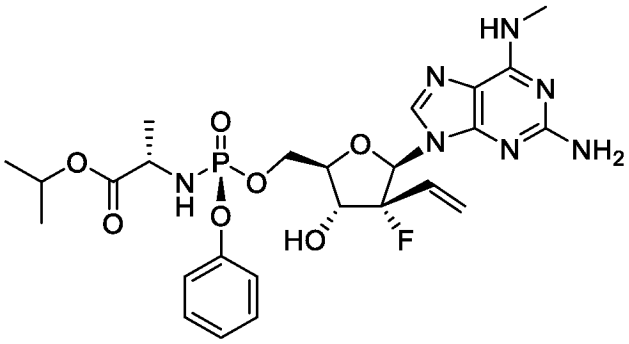


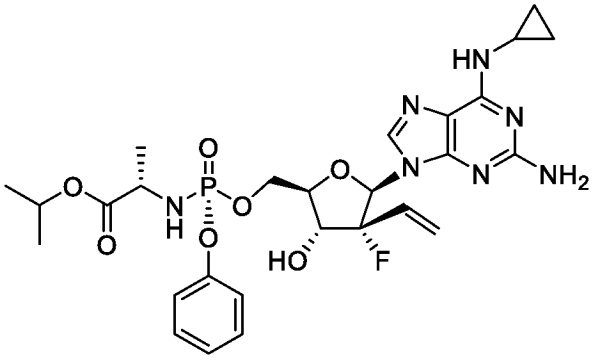


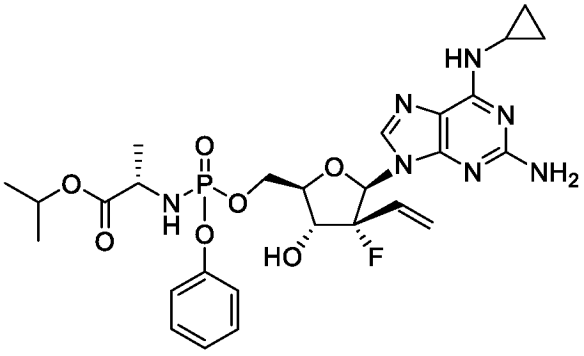


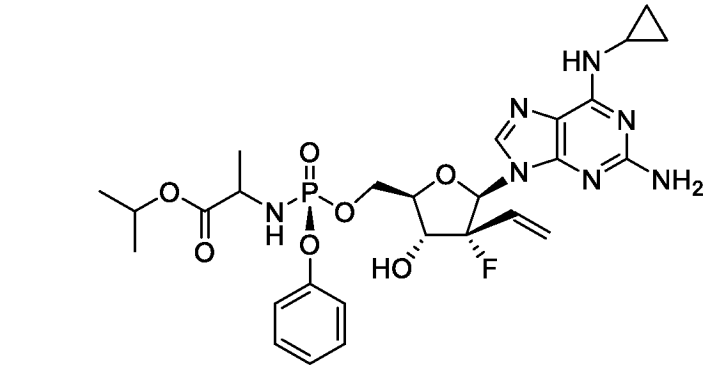


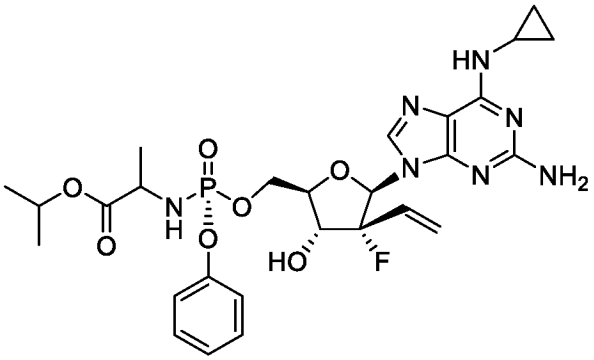


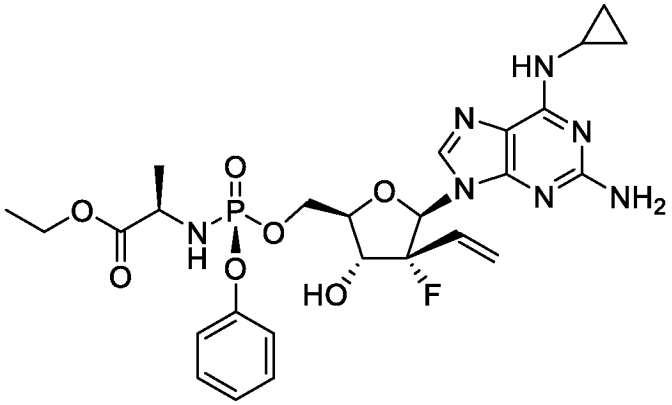


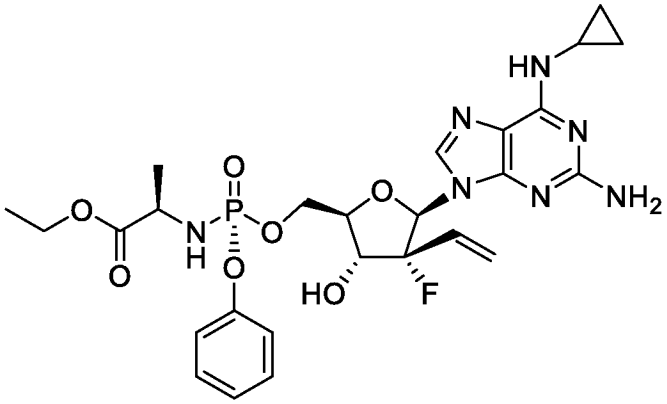


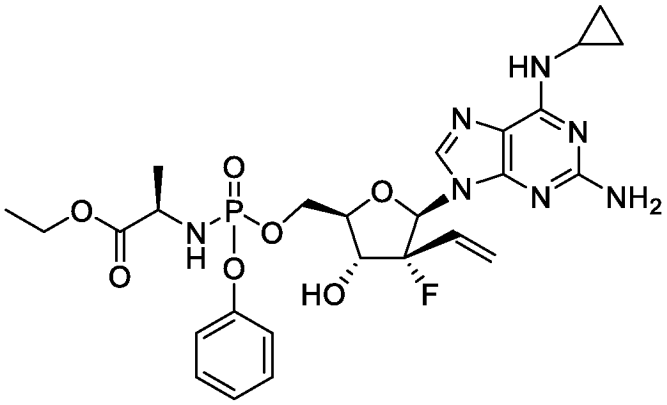


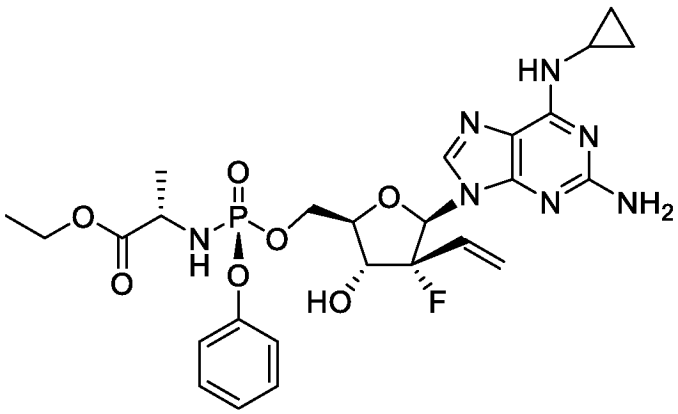


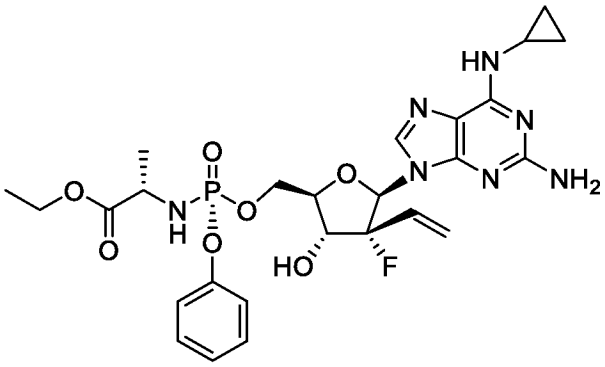


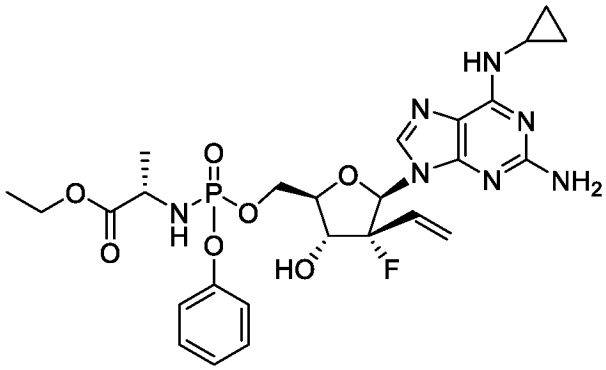


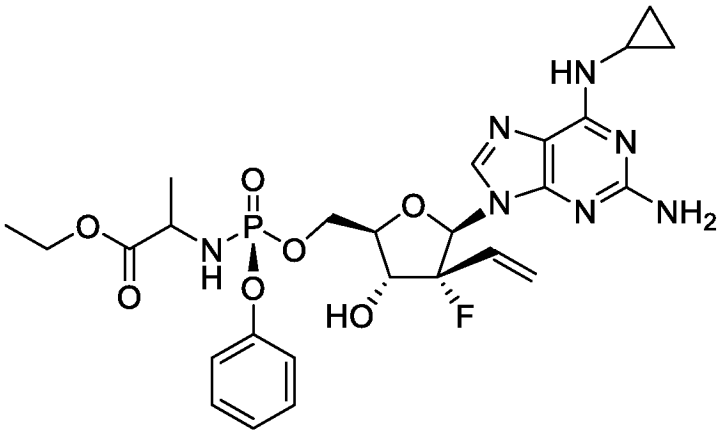


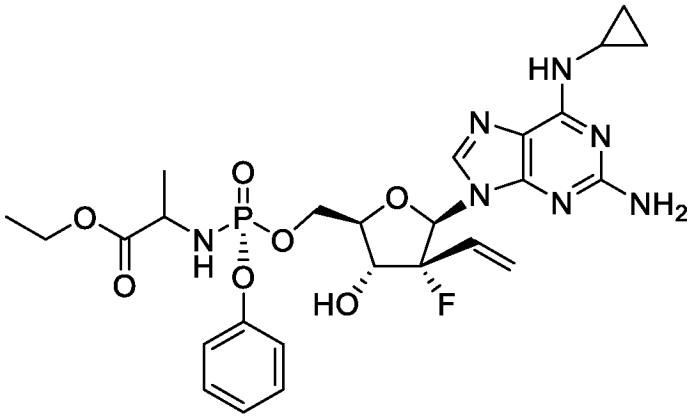


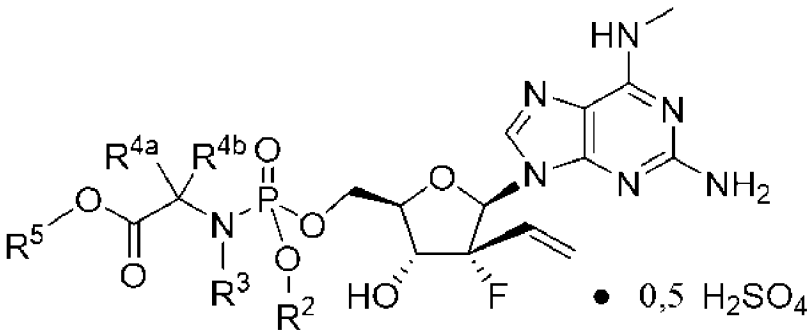


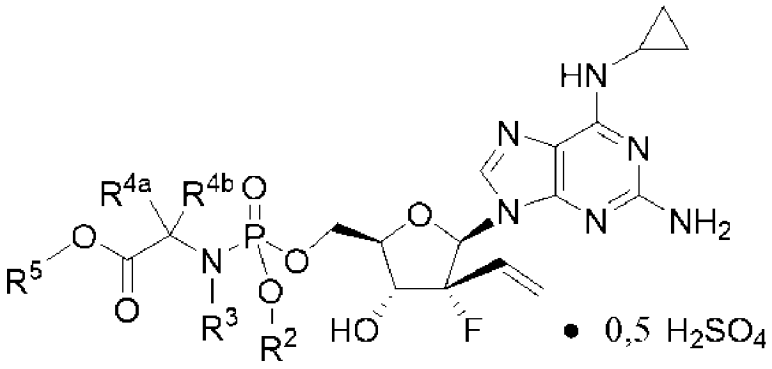


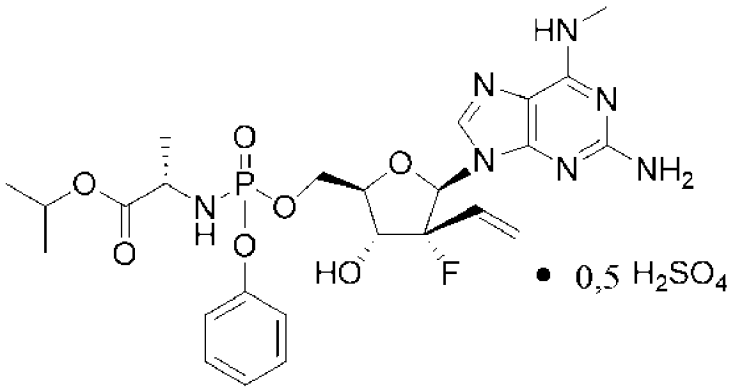


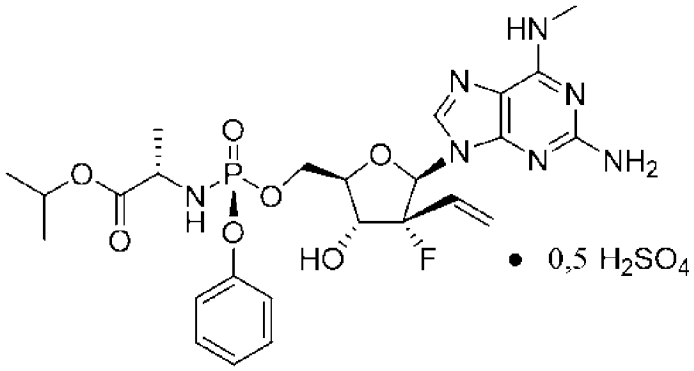


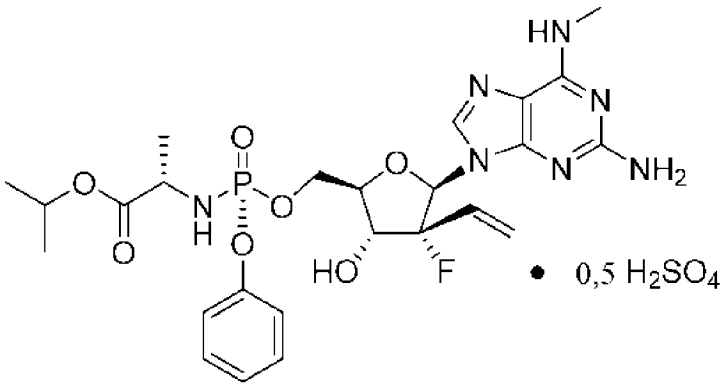


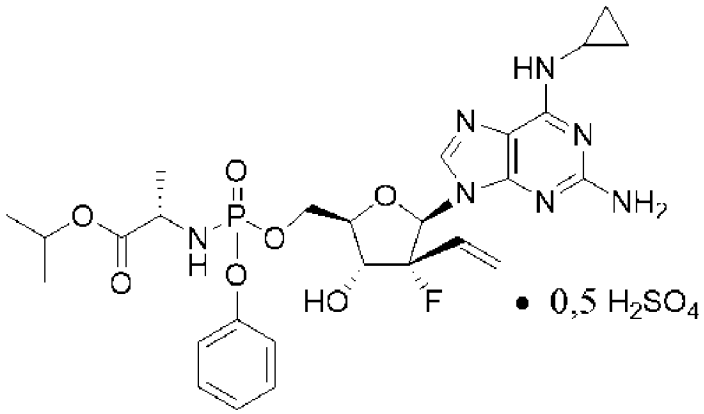


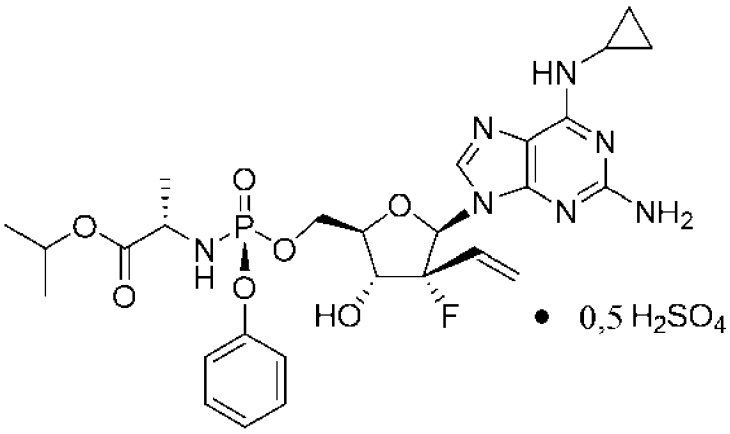


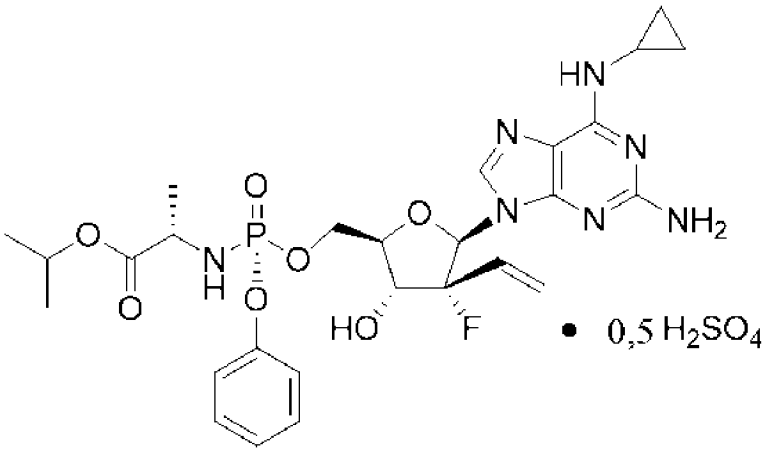

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4

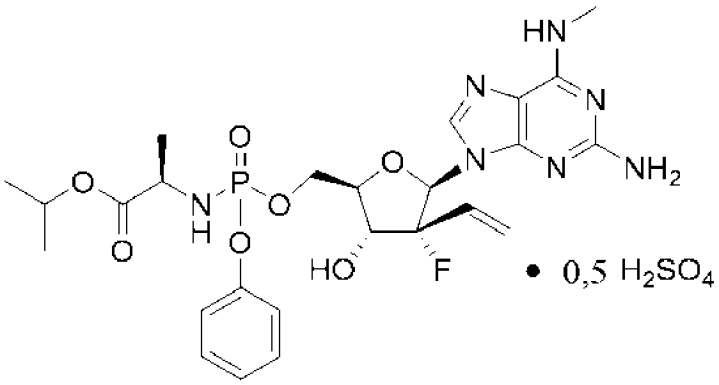

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4

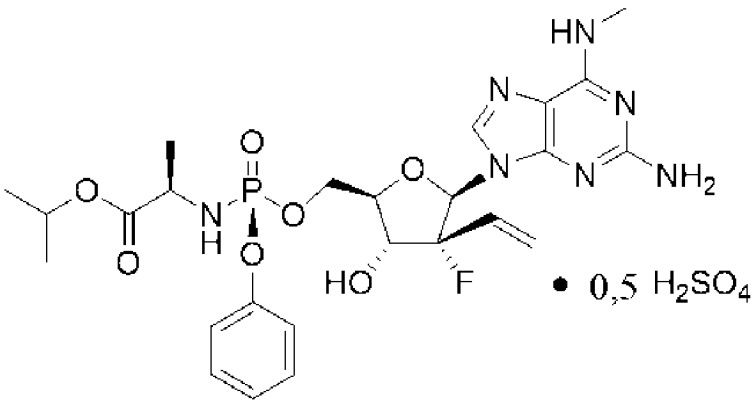

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4

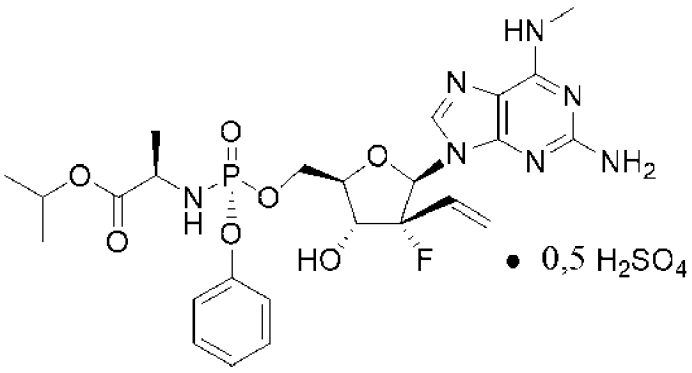


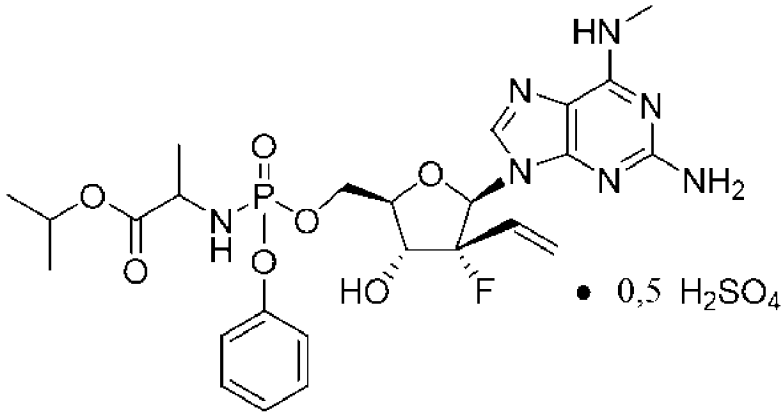


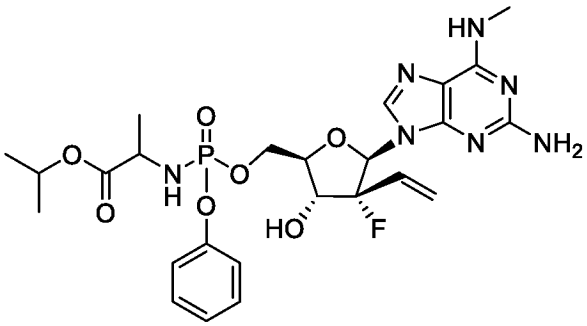
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы IIId включают:



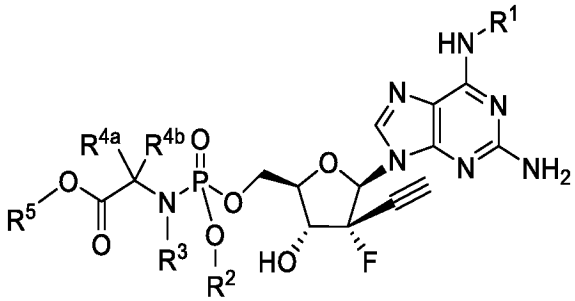








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, представляет собой соединение формулы IIIe:



Формула IIIe

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

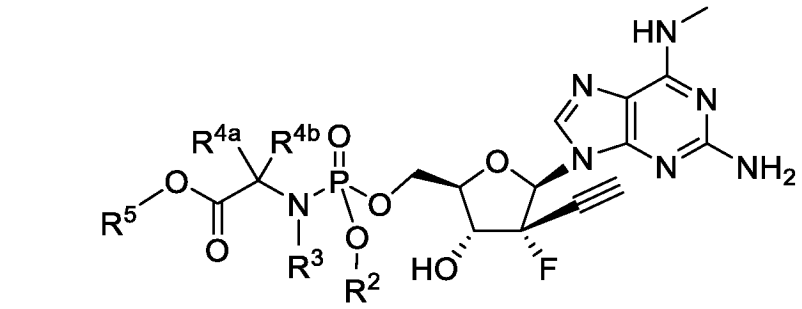
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe R^5 представляет собой изопропил.

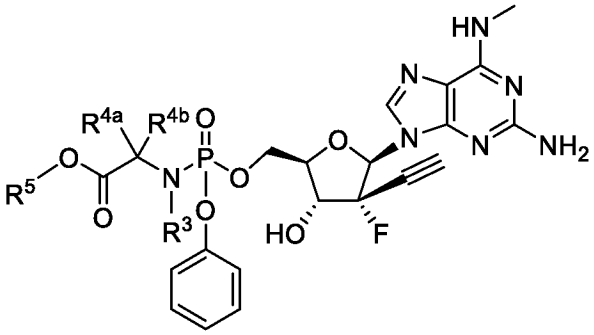
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

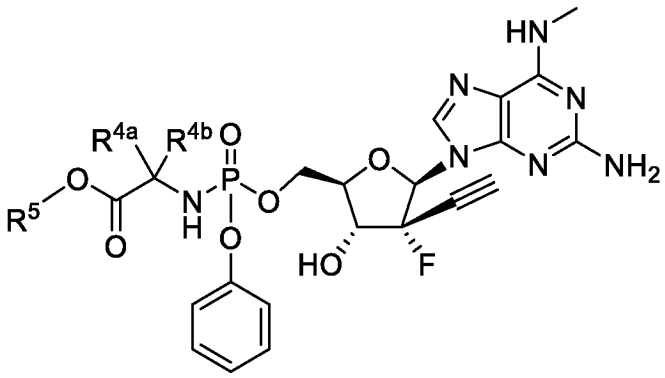
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

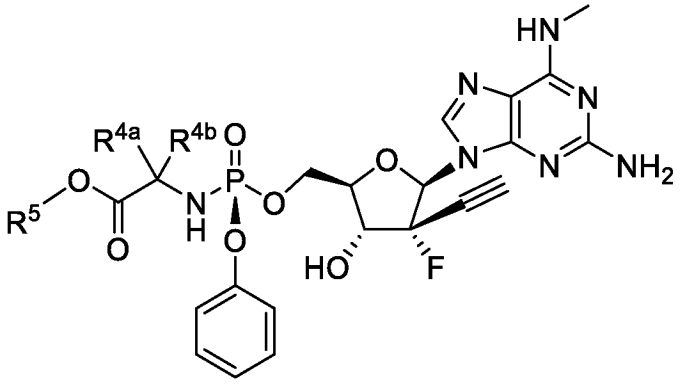
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIe фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

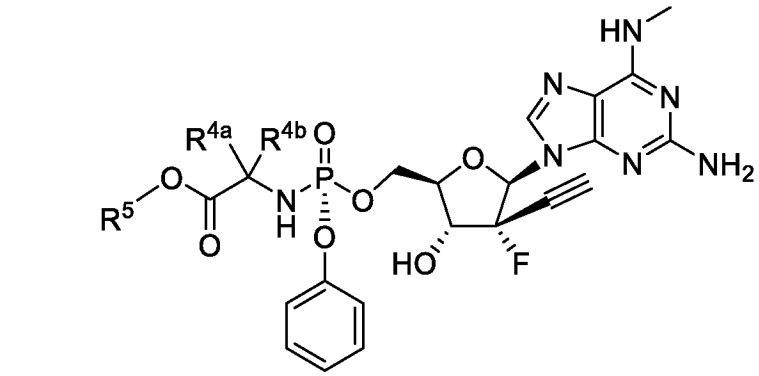
Неограничивающие примеры соединения формулы IIIe включают:

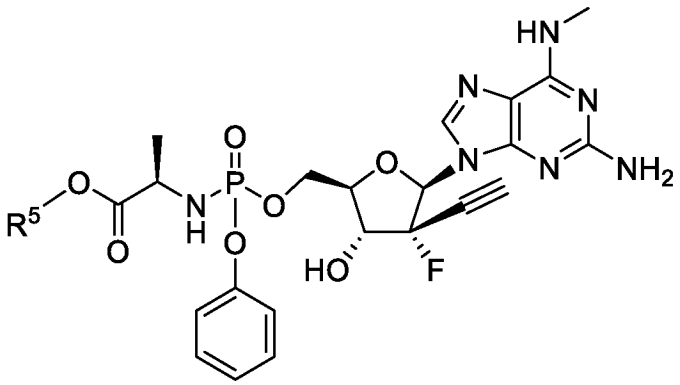


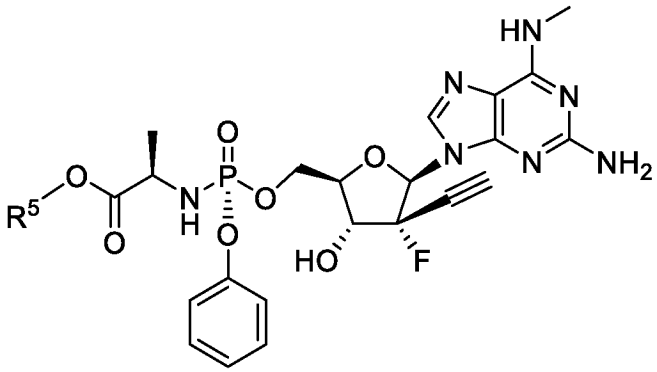


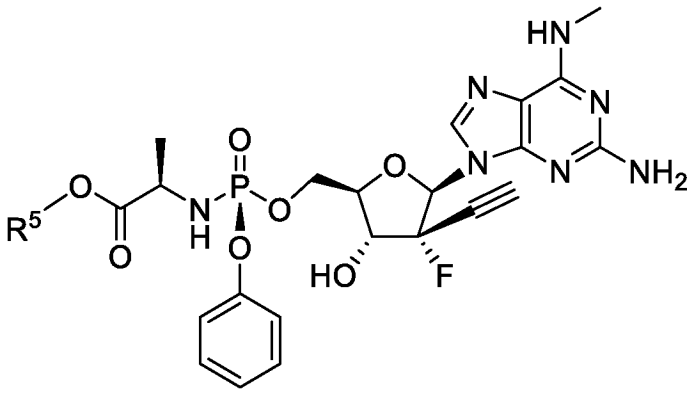


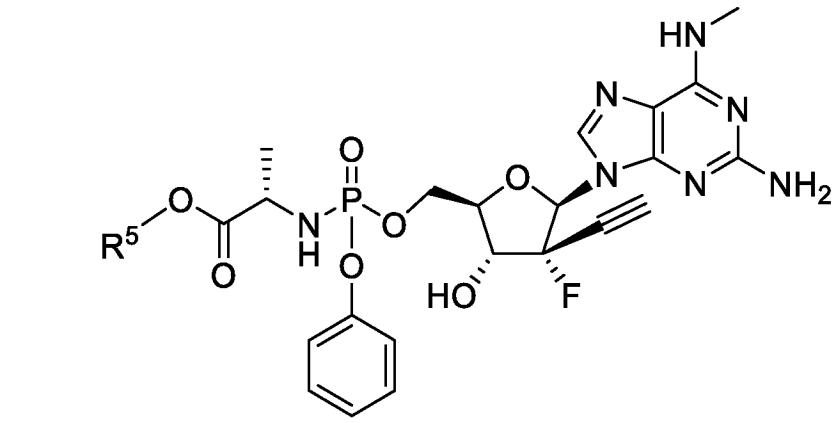


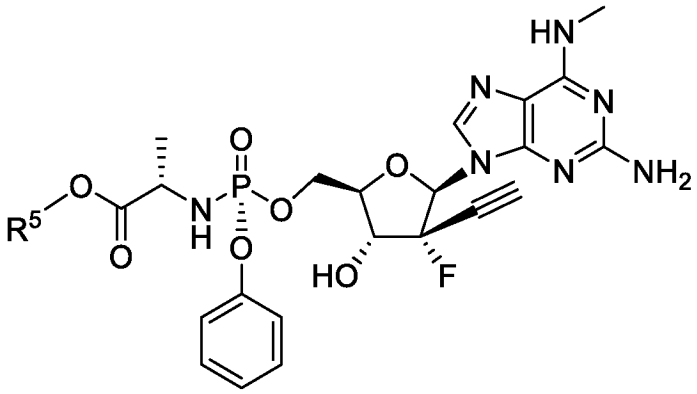


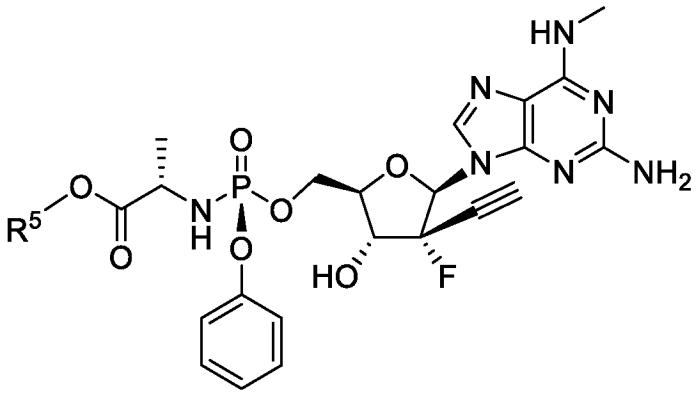


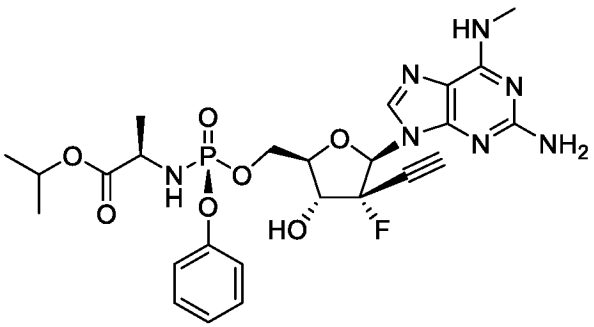


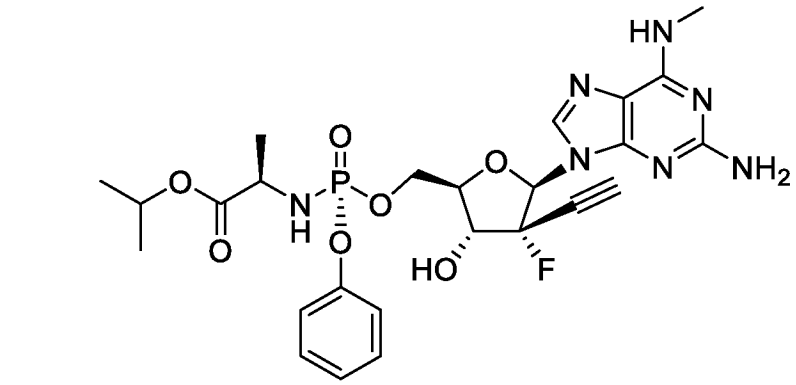


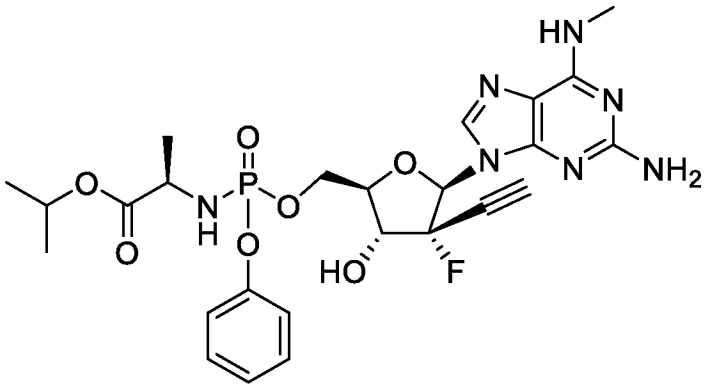


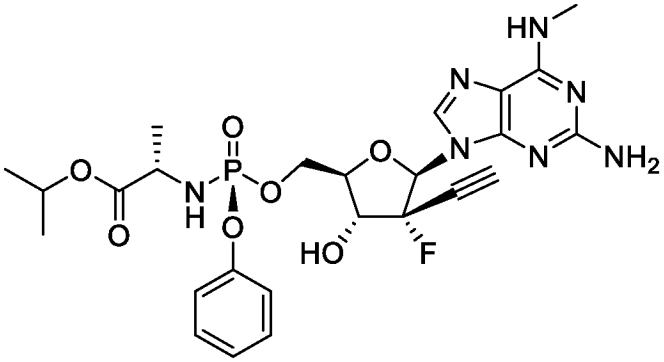


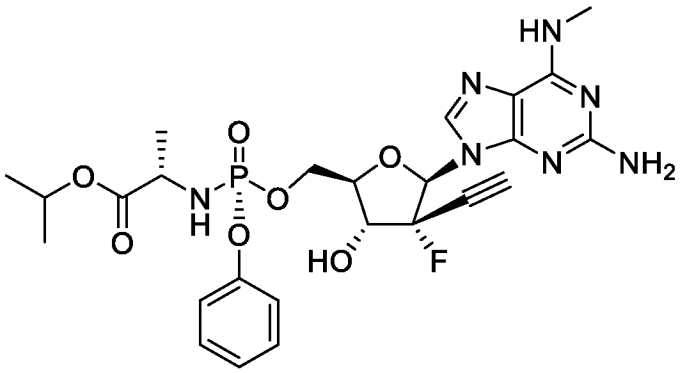


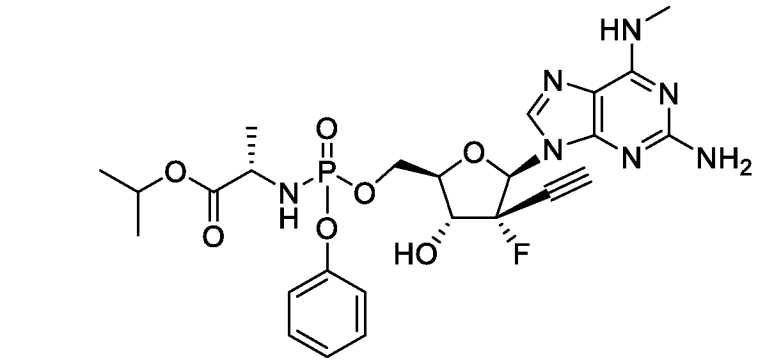


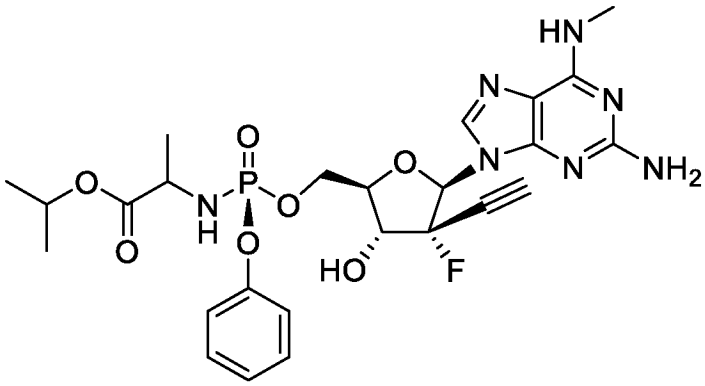

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F

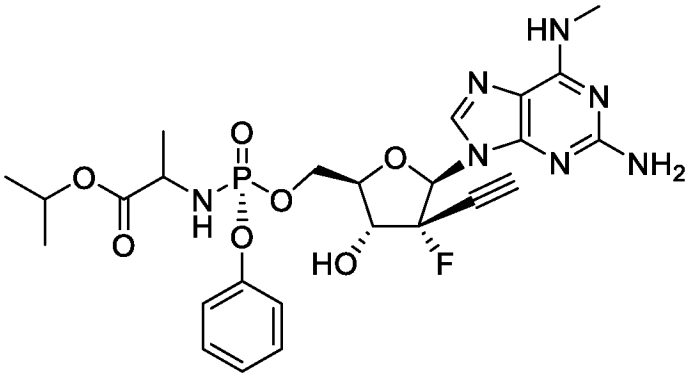

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F

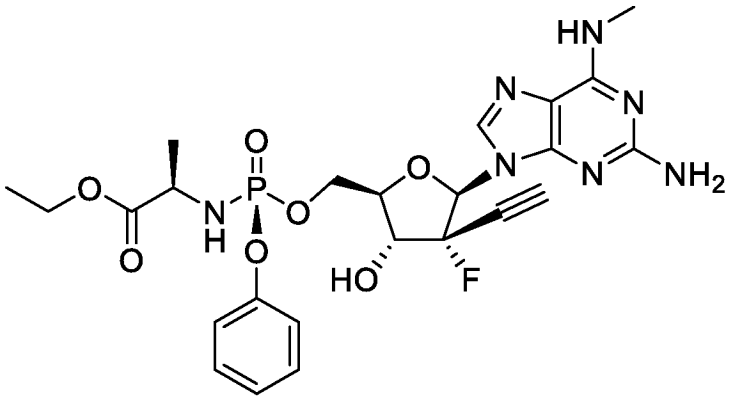

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F

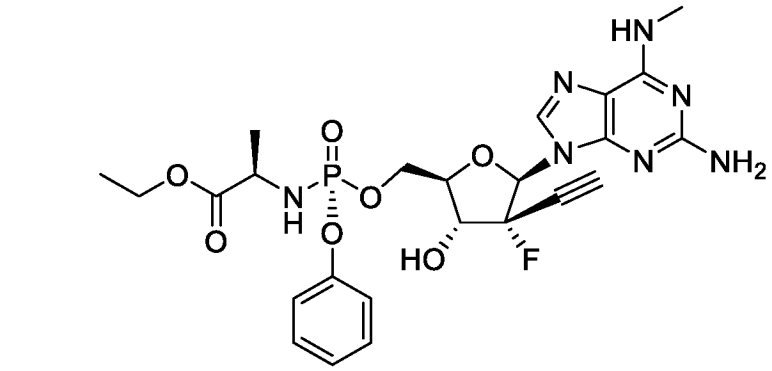

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F

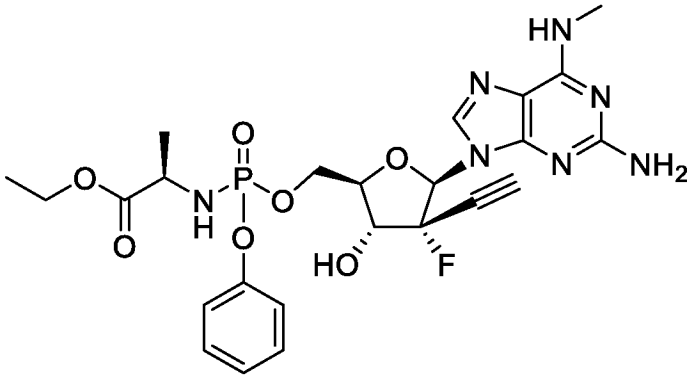


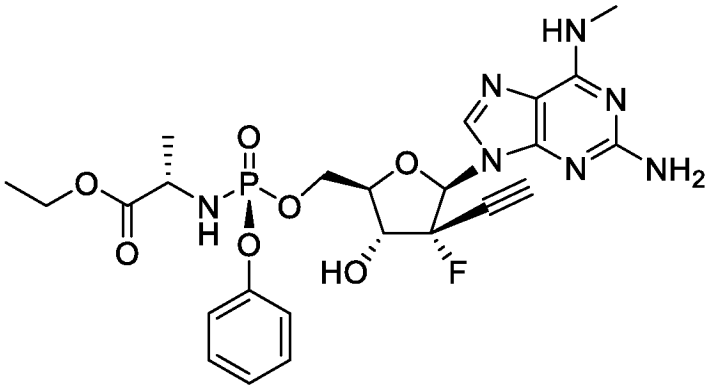


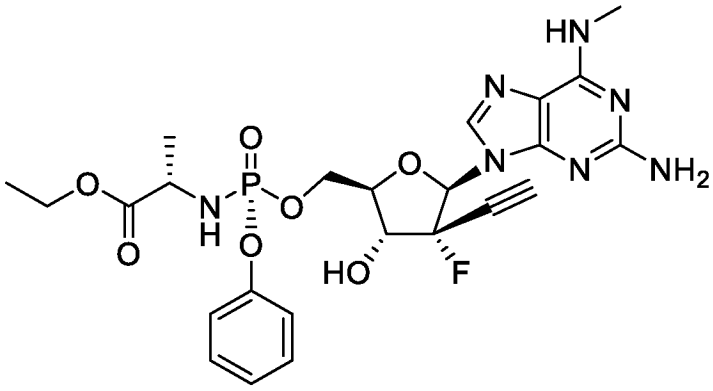


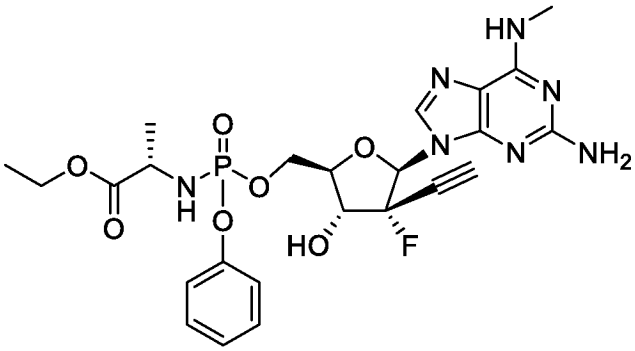


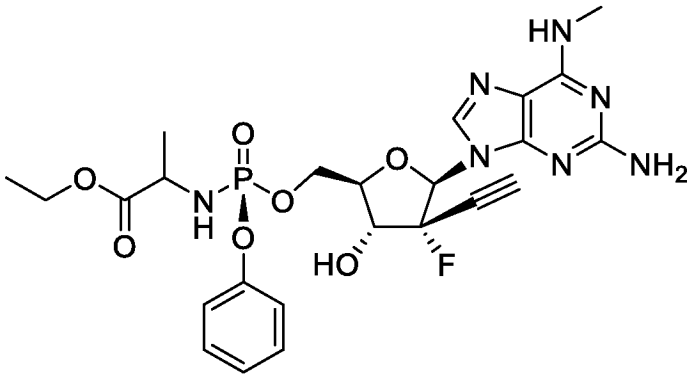

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

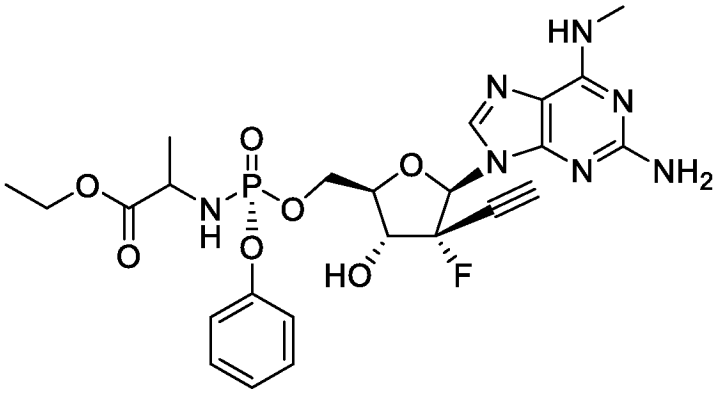

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

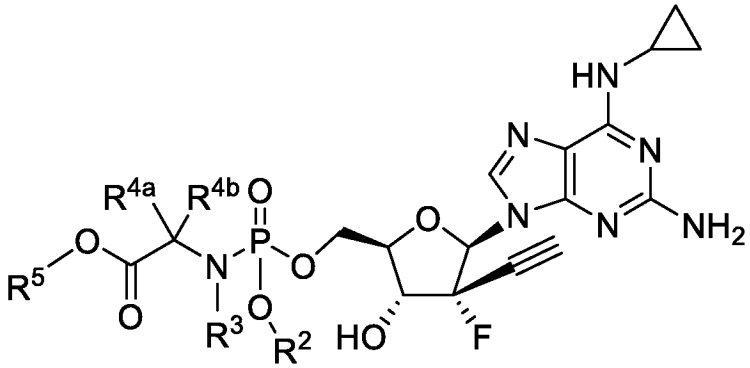

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

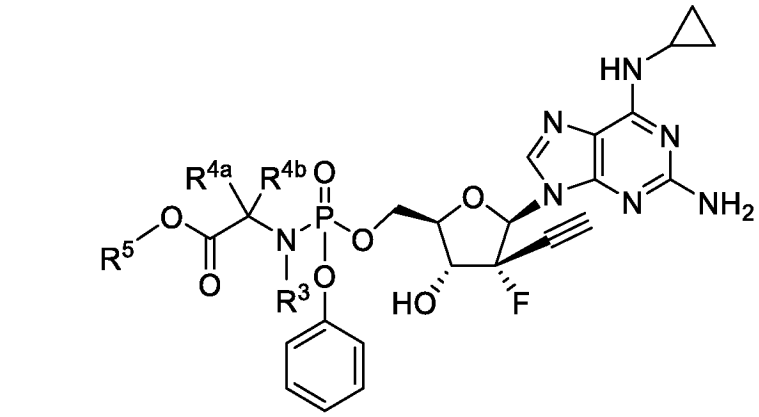

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

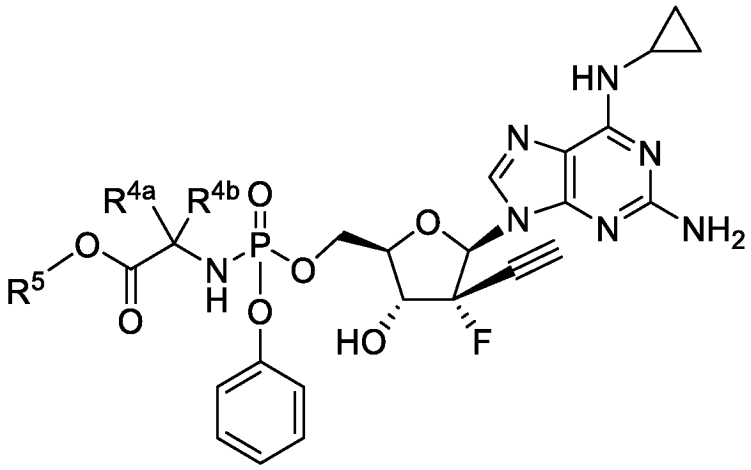


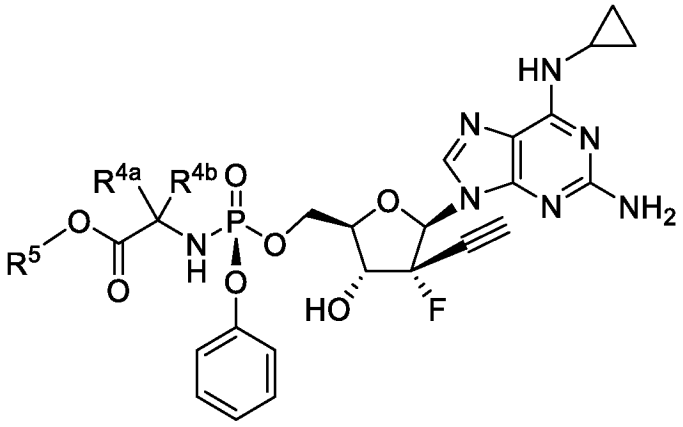


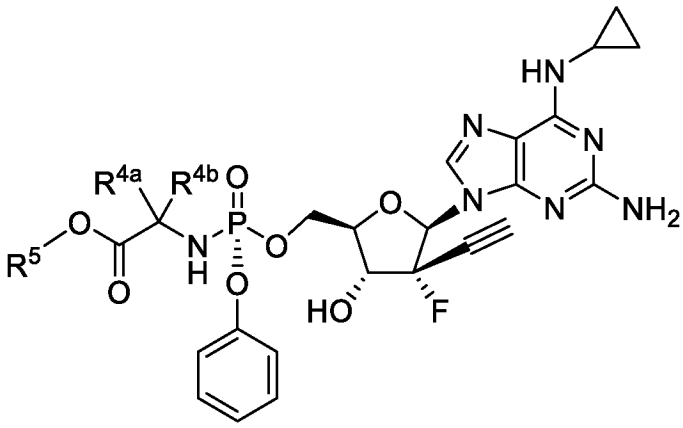


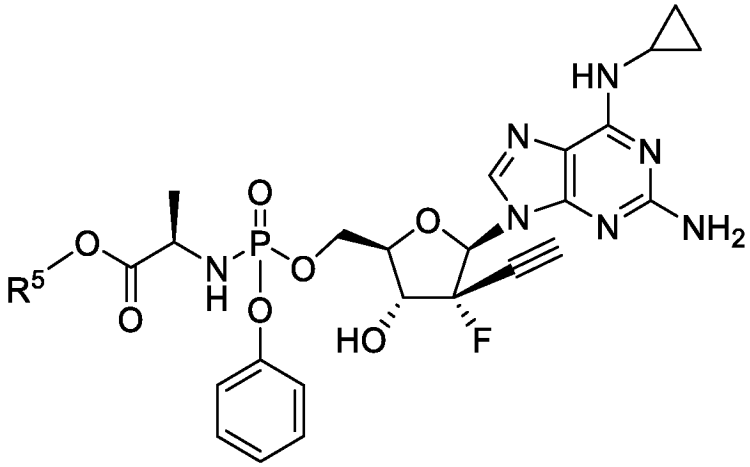


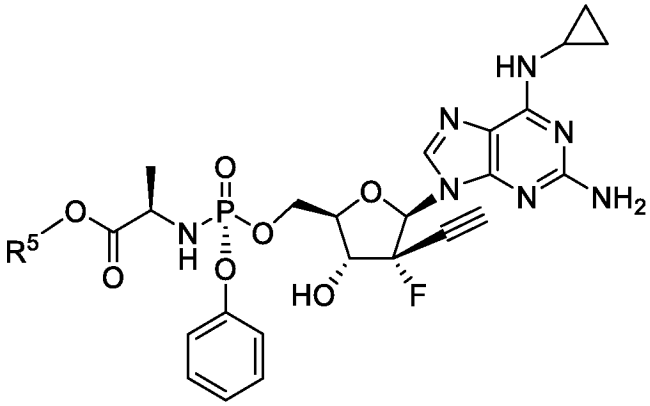


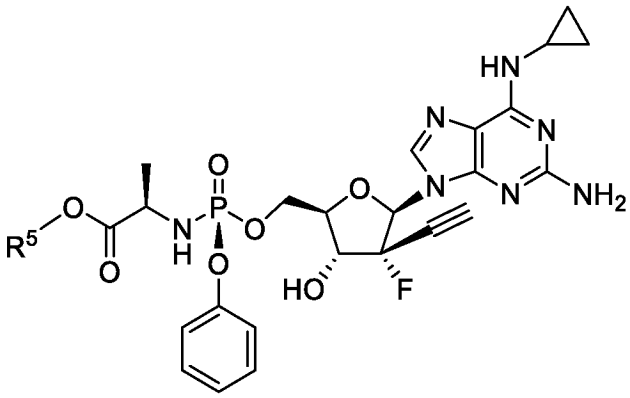


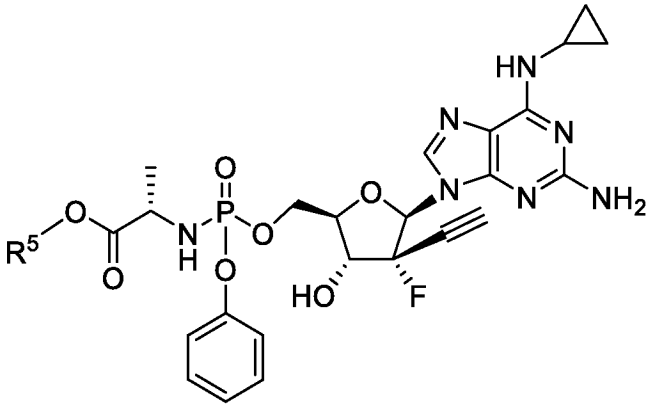


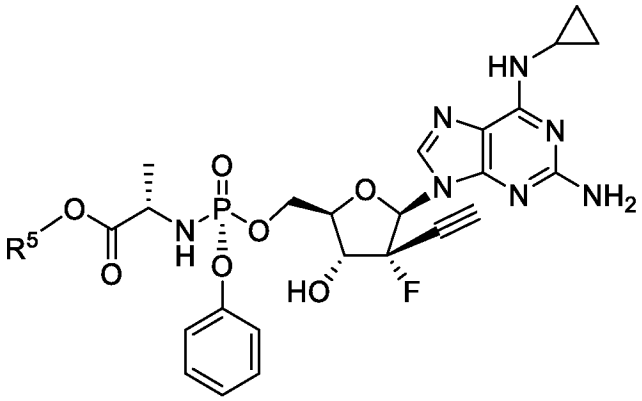


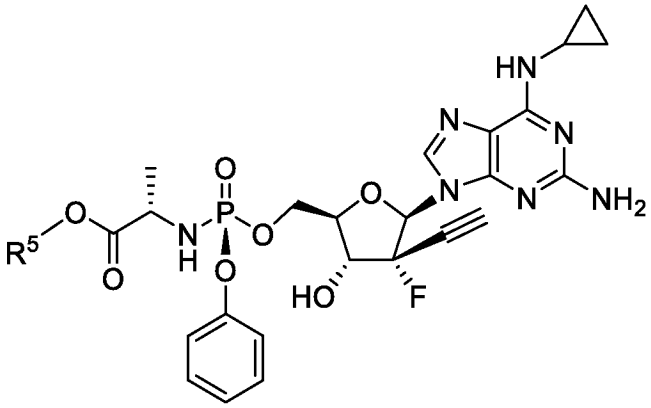


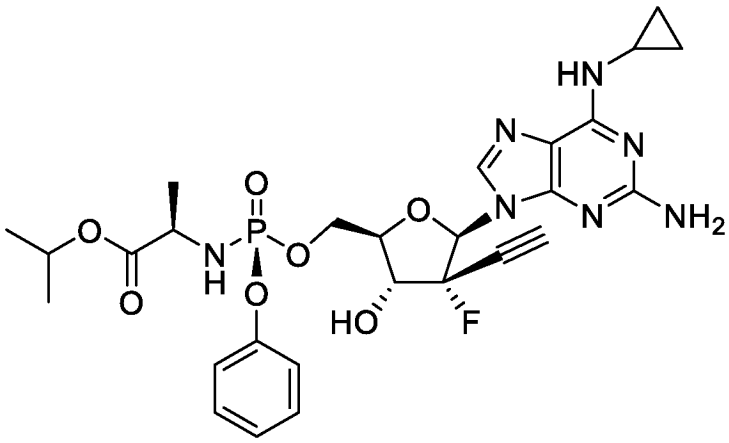


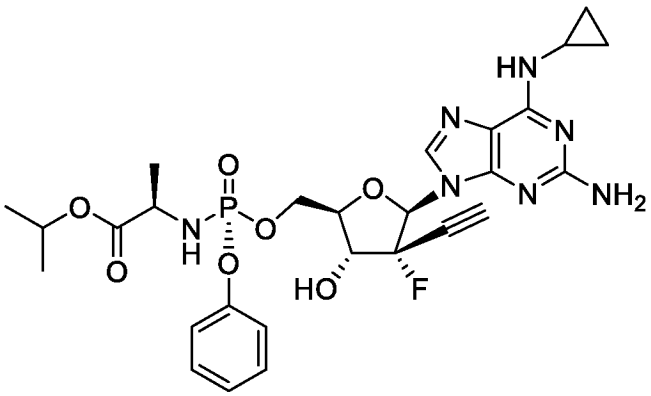


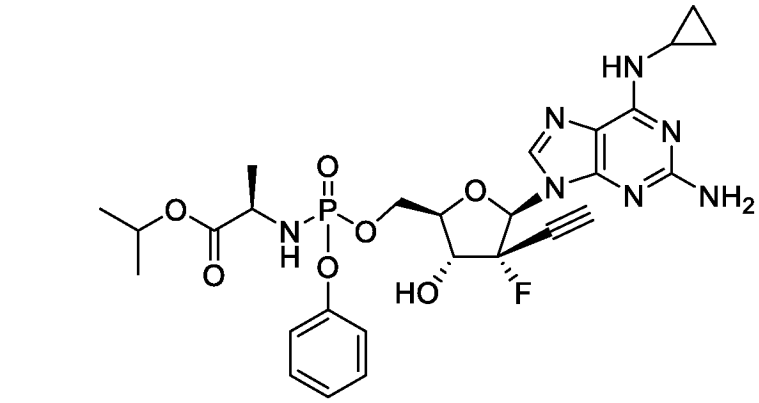


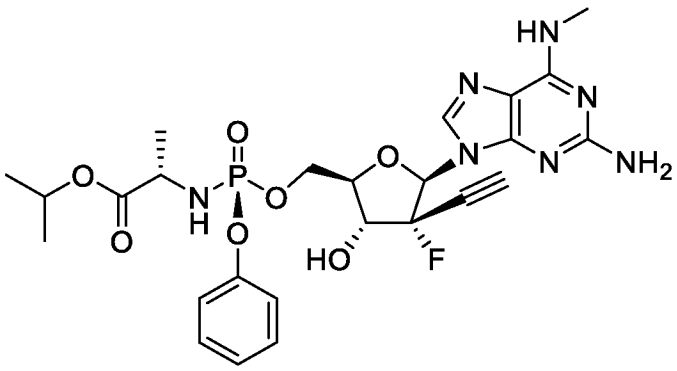


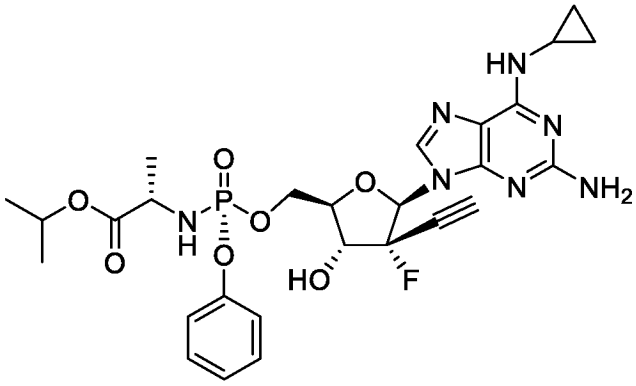


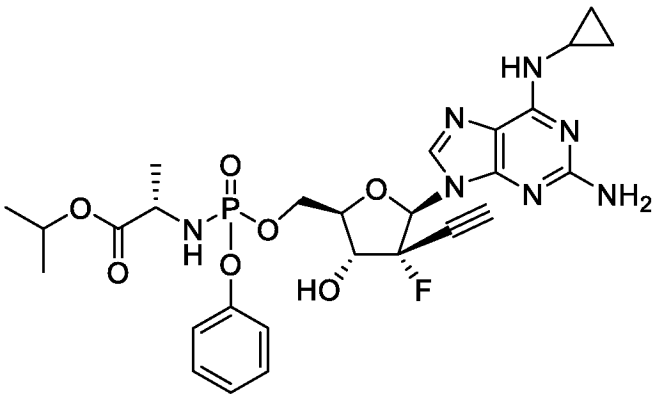


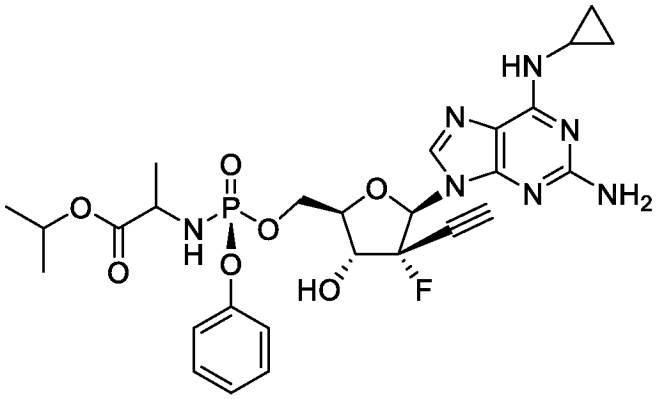


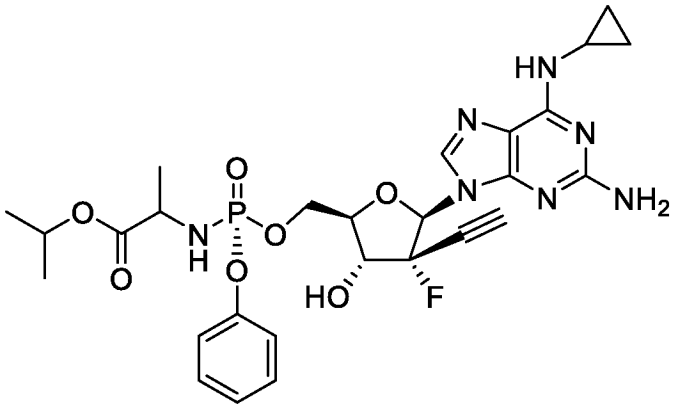

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

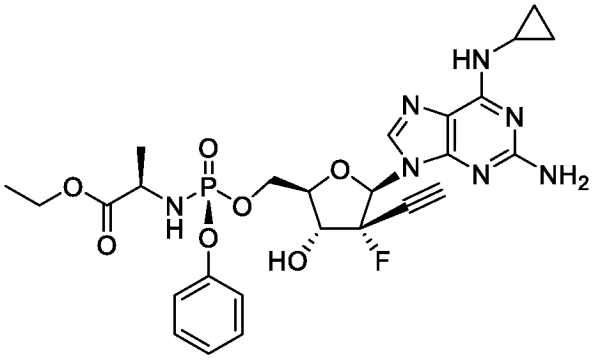

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

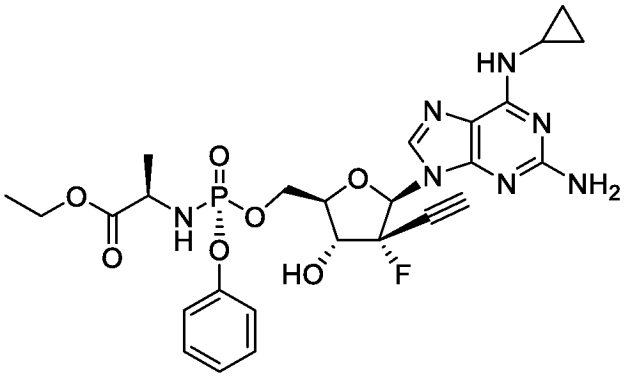

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

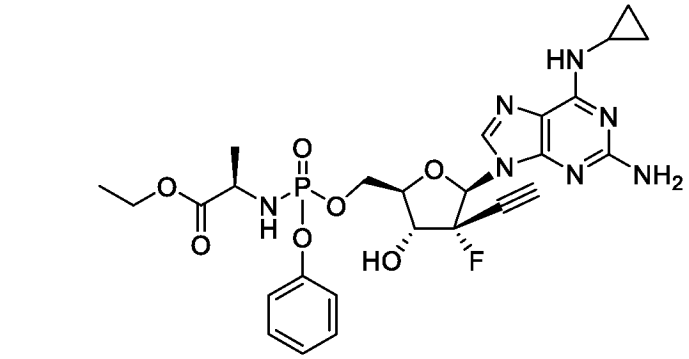

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F

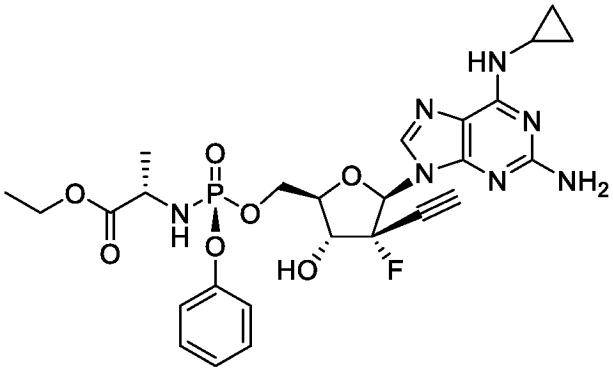


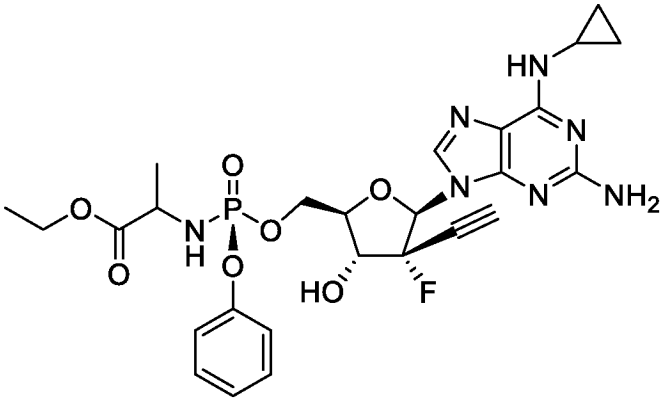


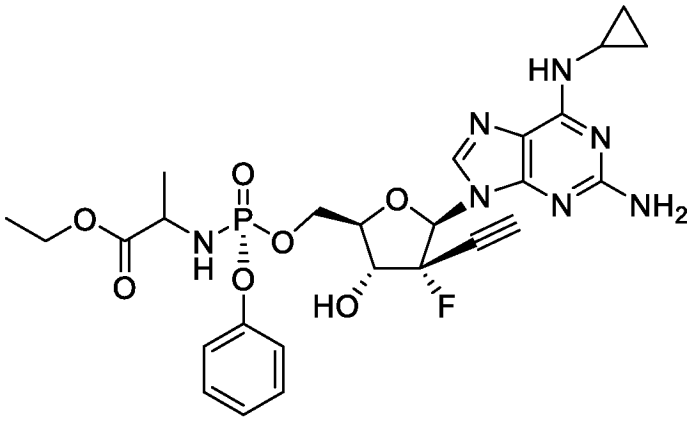


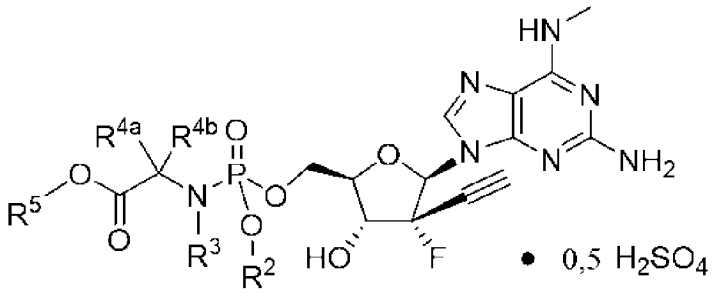


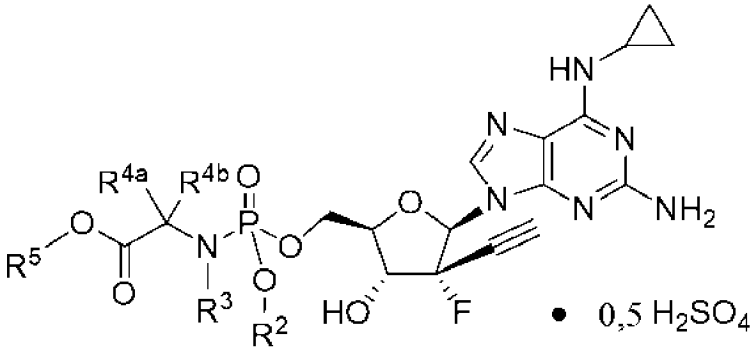


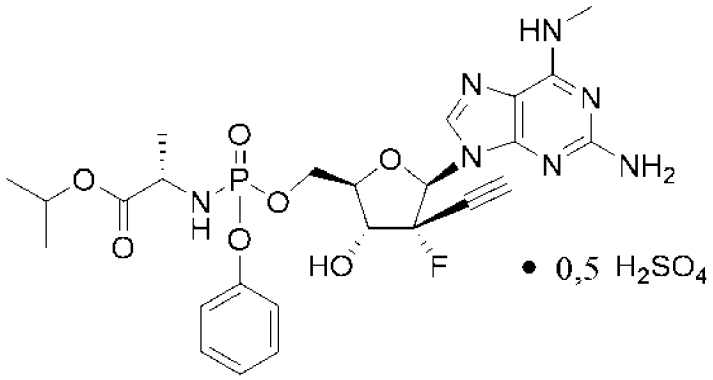


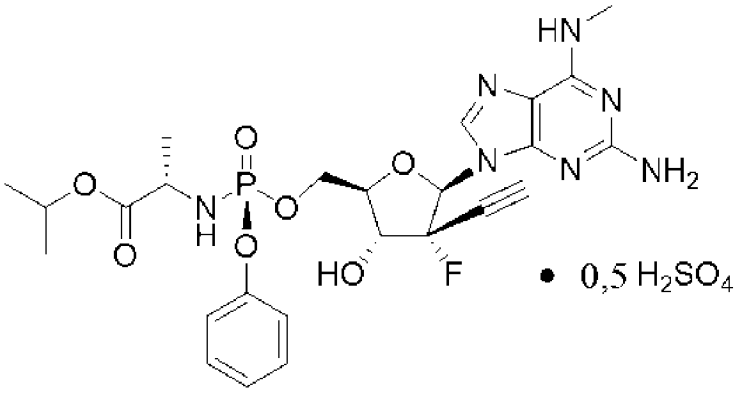


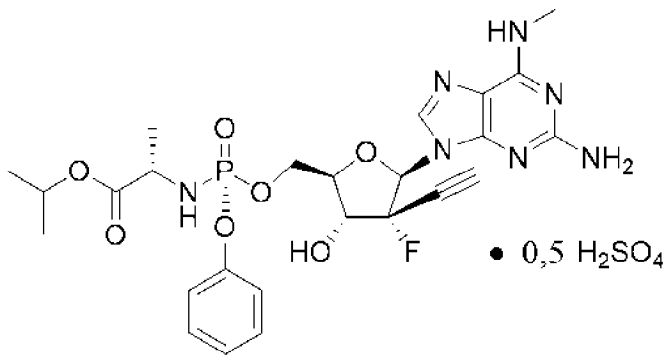




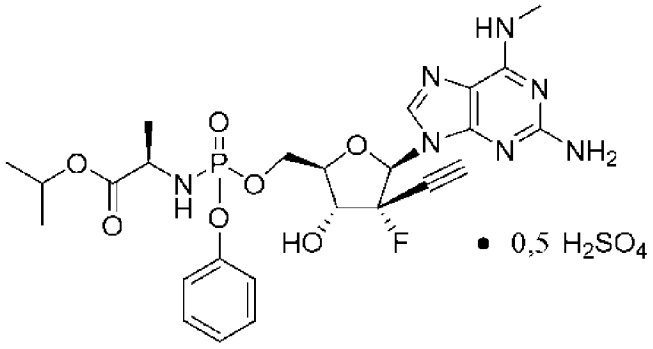


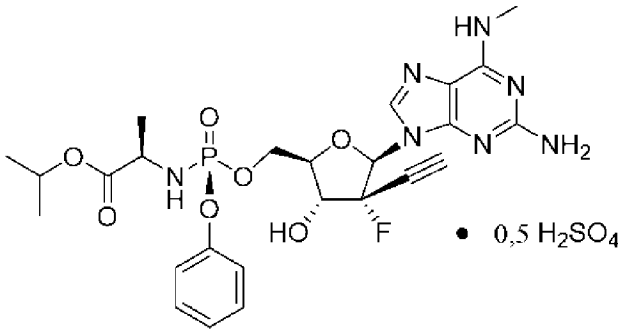


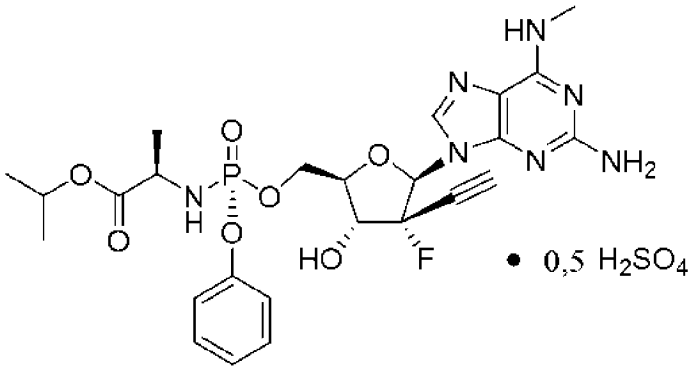


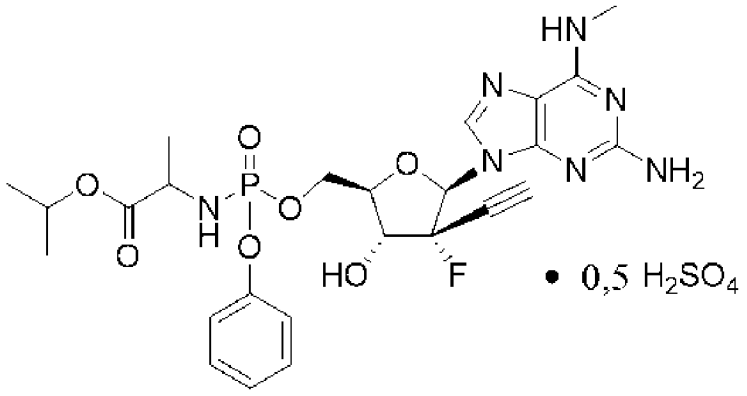


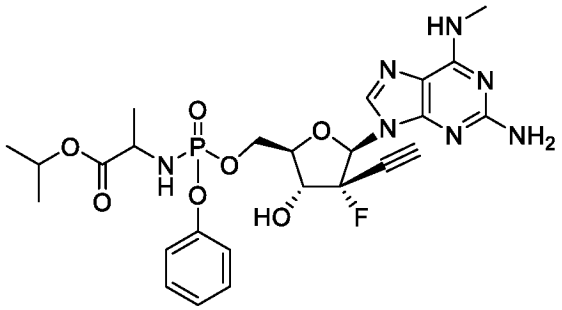
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы IIIe включают:


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4

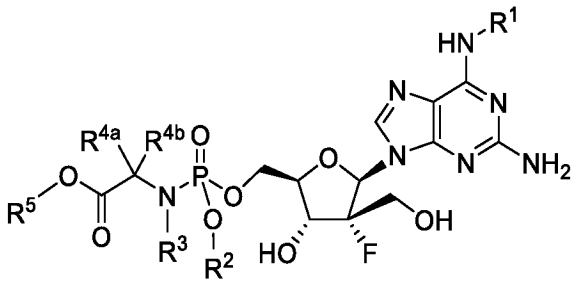

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F
• 0,5 H2SO4


HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
F

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы III для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, представляет собой соединение формулы IIIf:



Формула IIIf

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

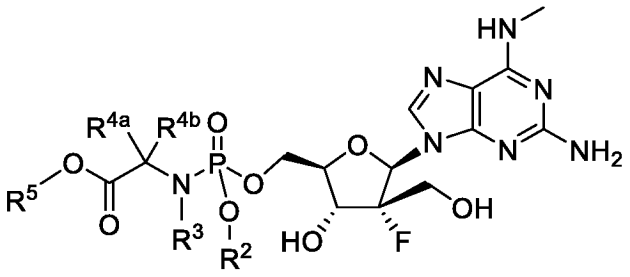
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf R^5 представляет собой изопропил.

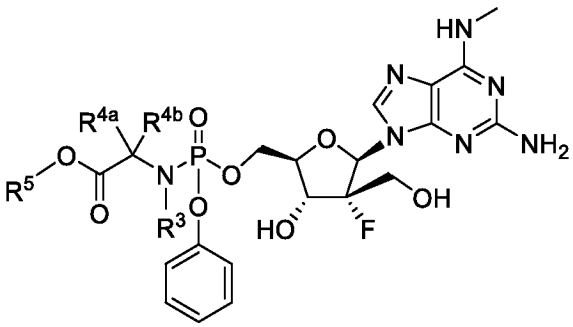
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

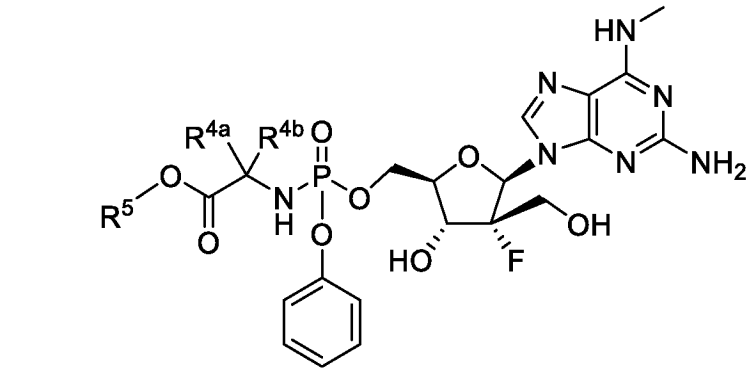
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

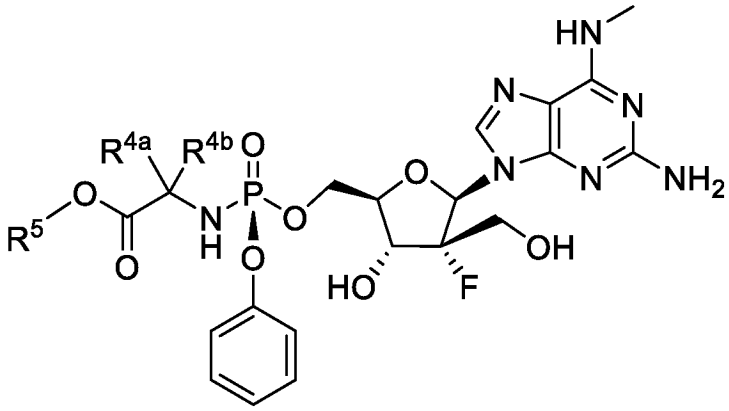
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIf фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

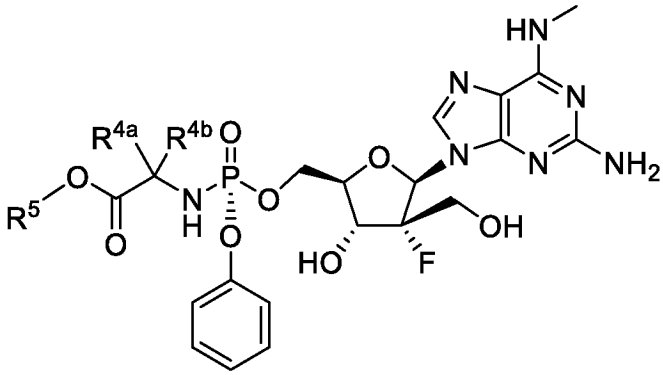
Неограничивающие примеры соединения формулы IIIf включают:

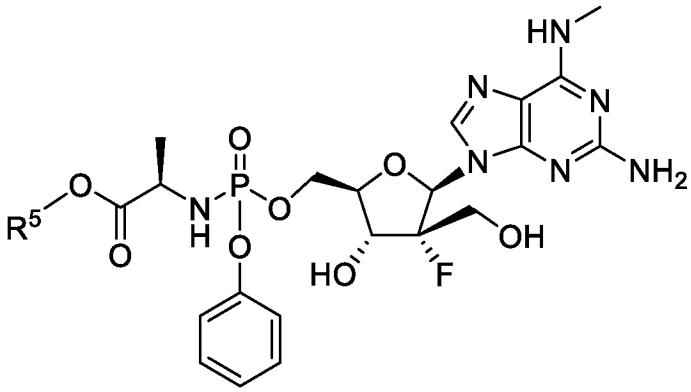


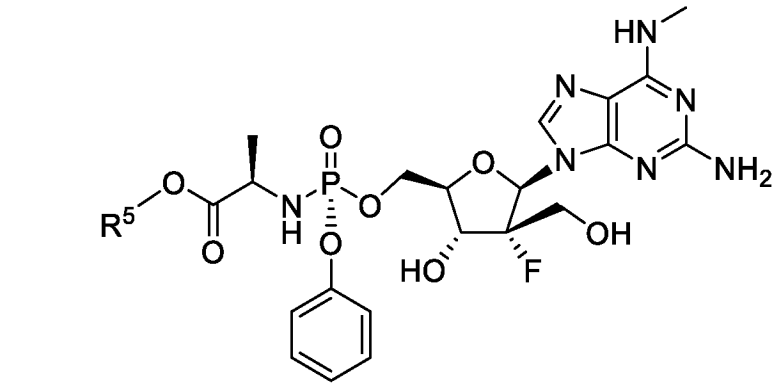


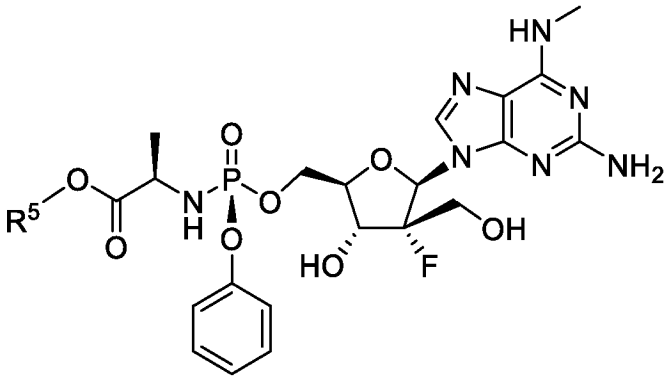


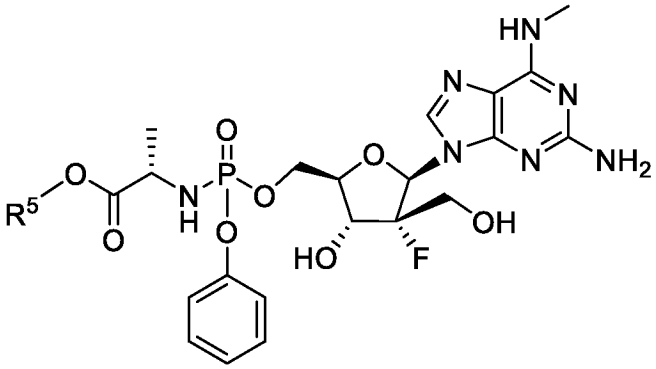


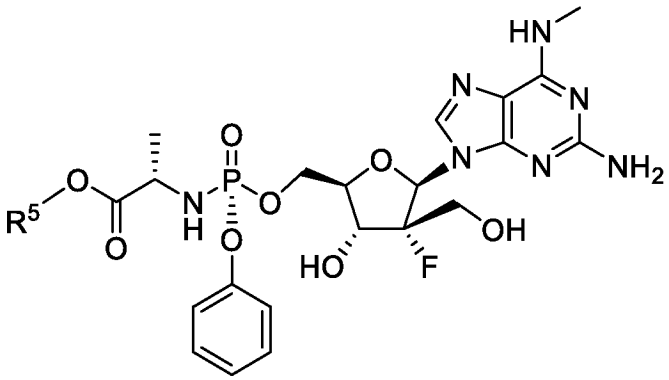


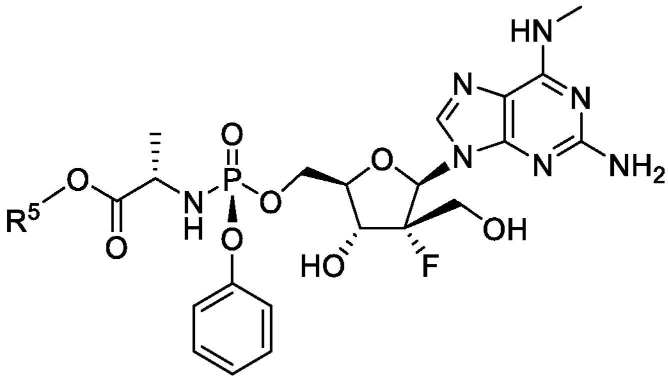


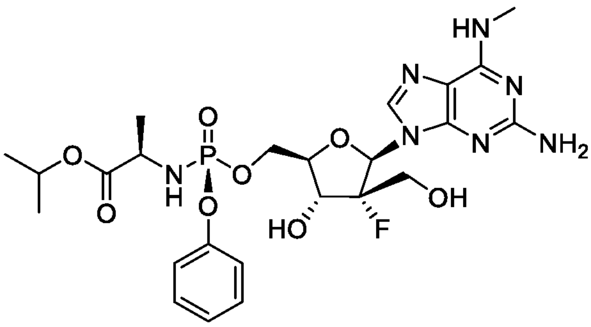

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
HO
F
OH

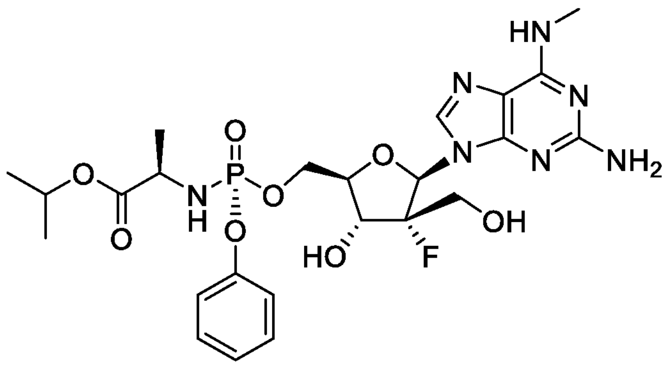

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
HO
F
OH

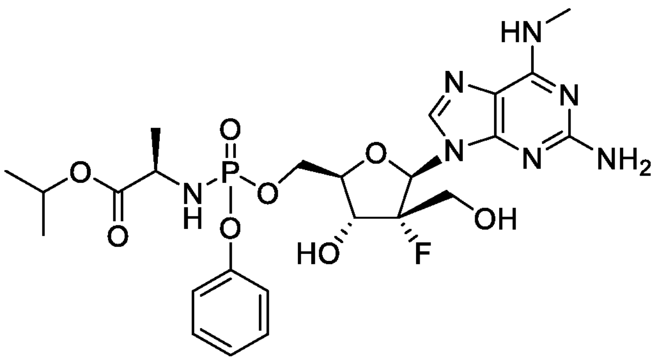

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
HO
F
OH

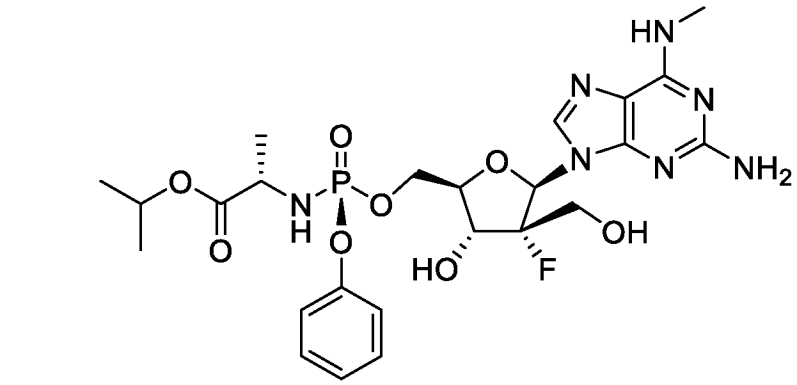

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
HO
F
OH

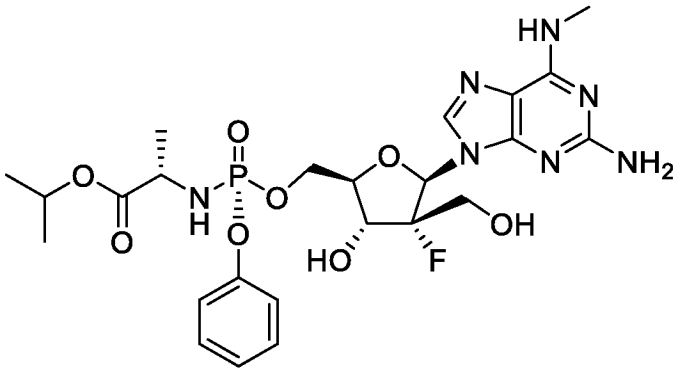


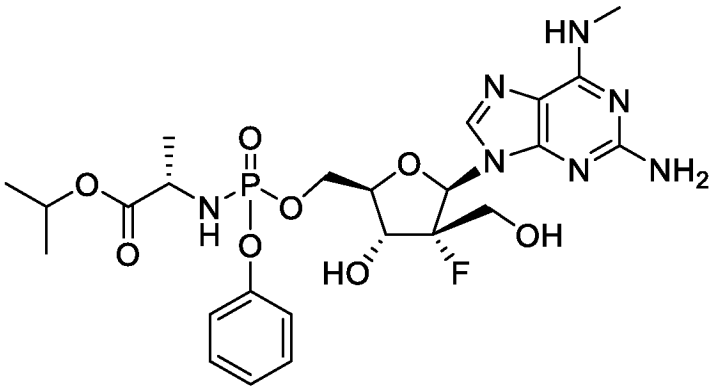


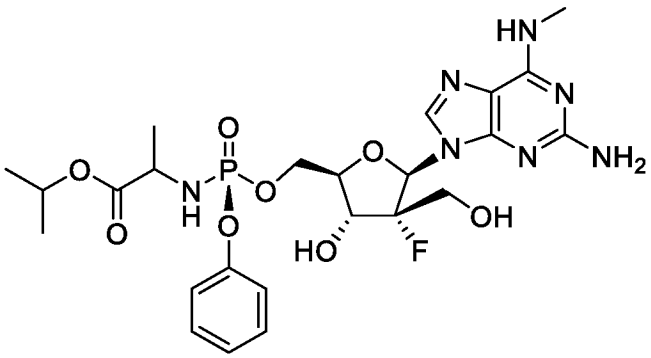


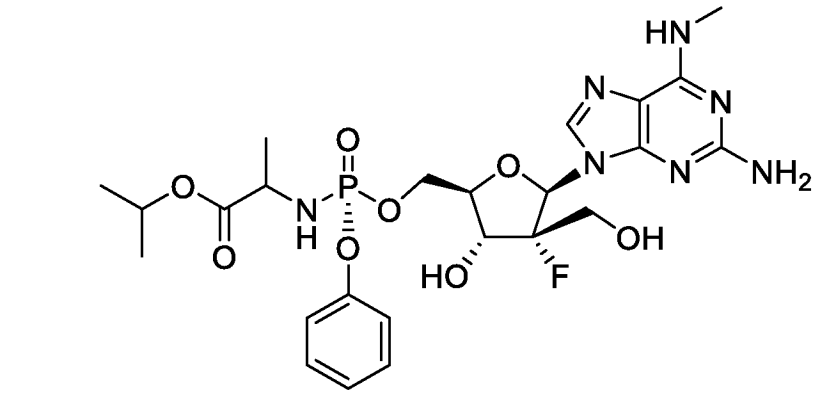


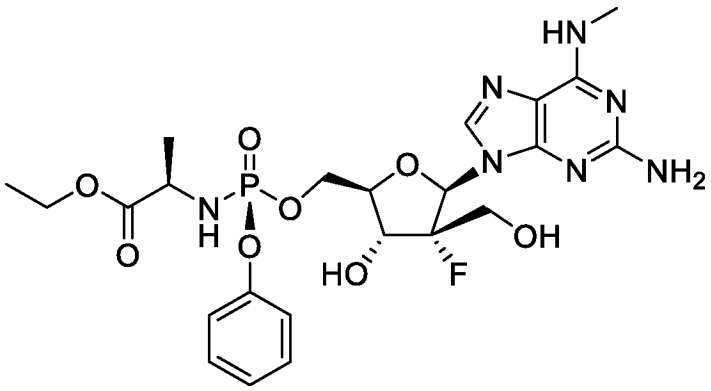


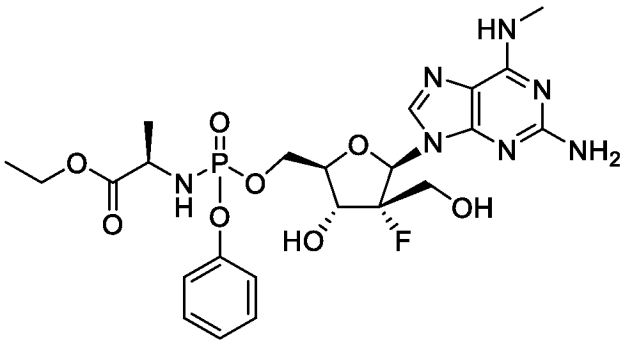


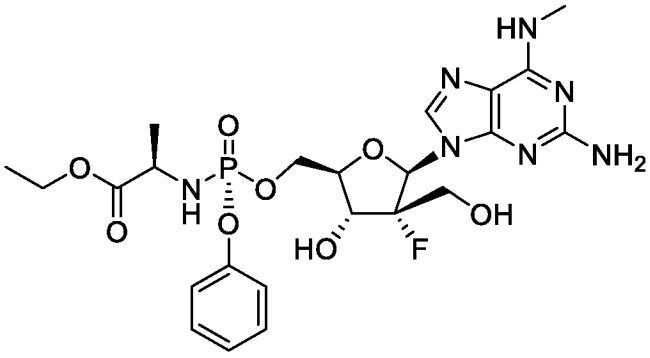


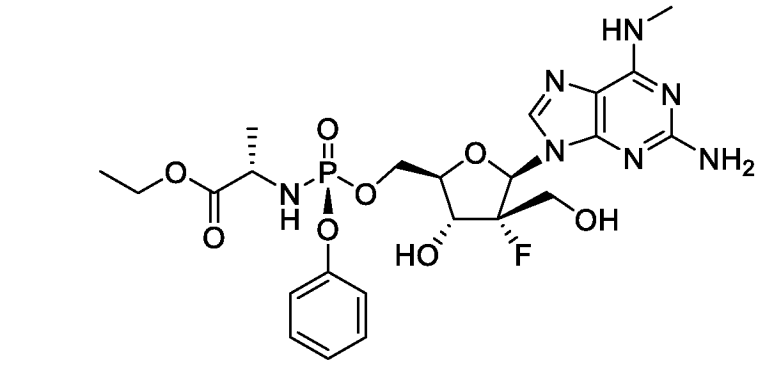


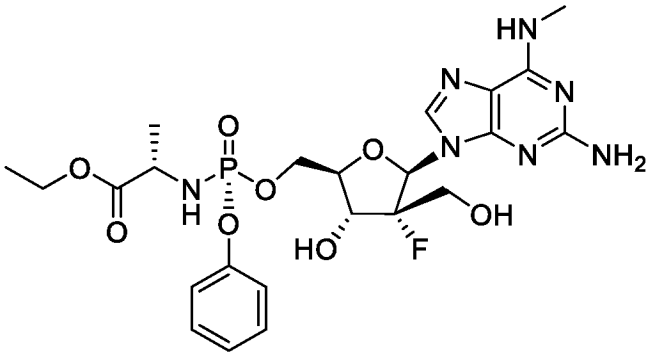

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH

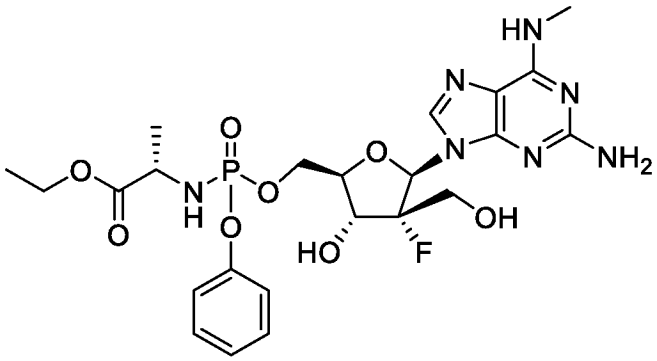

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH

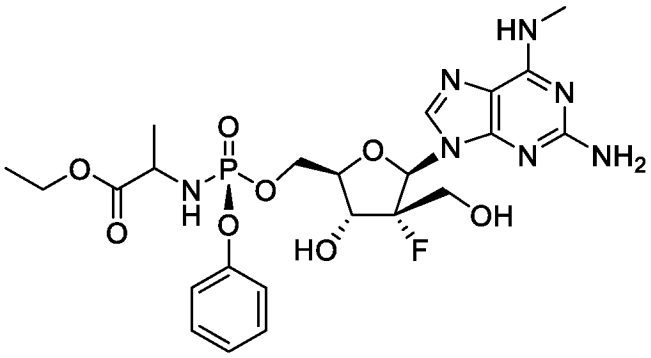

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH

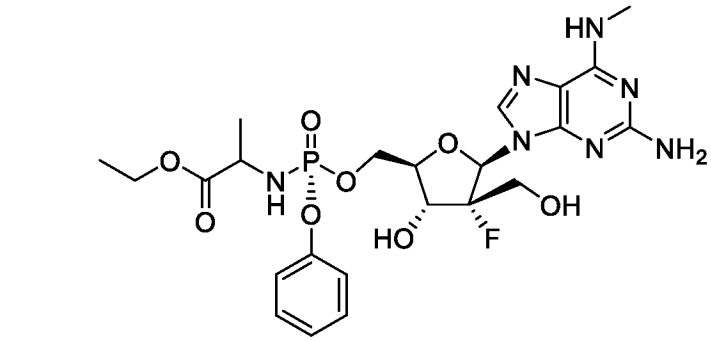

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH

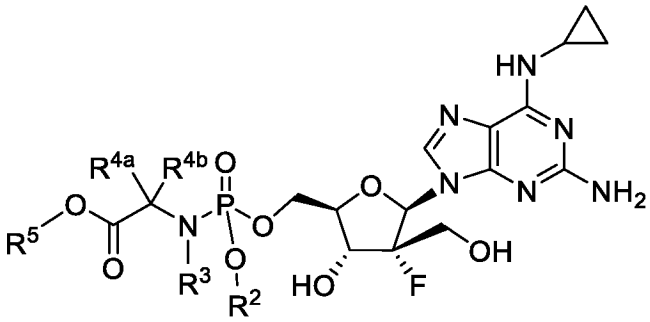


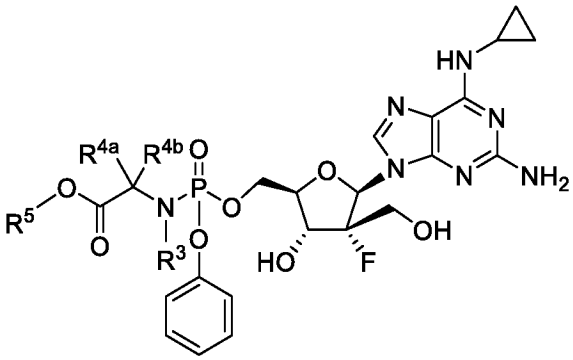


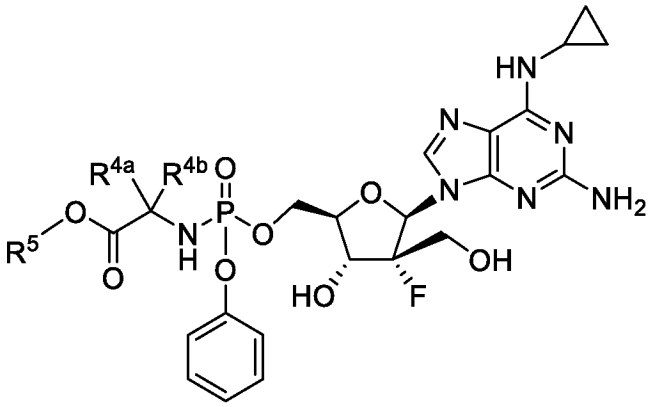


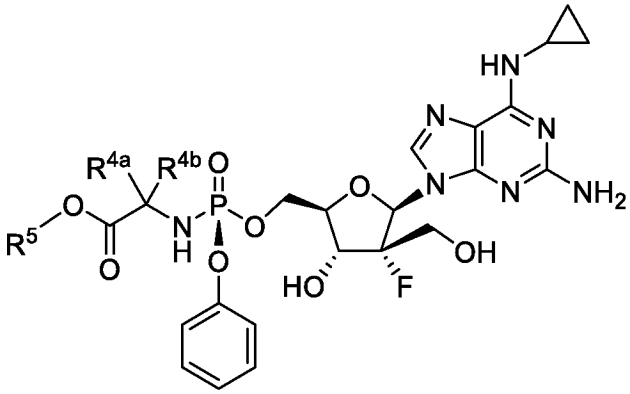


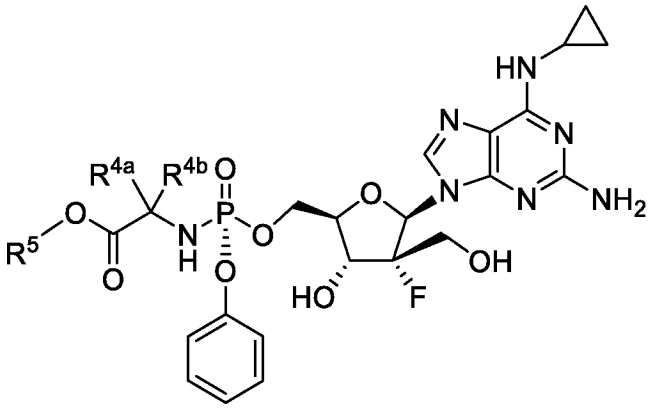


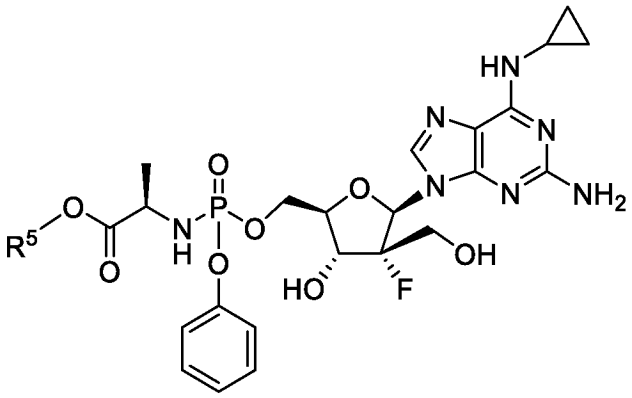


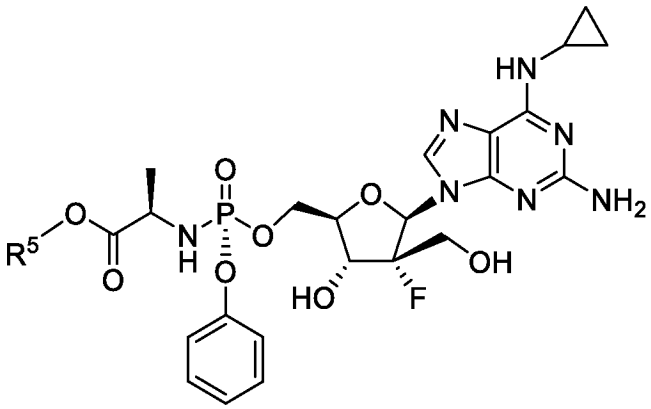


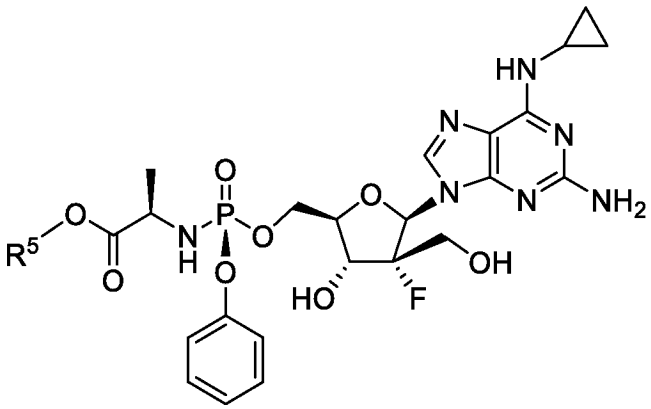


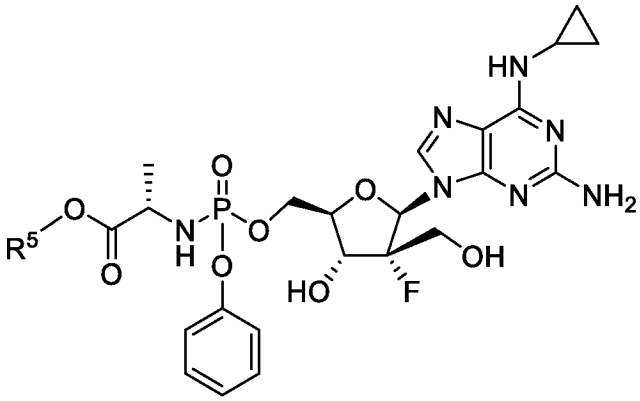


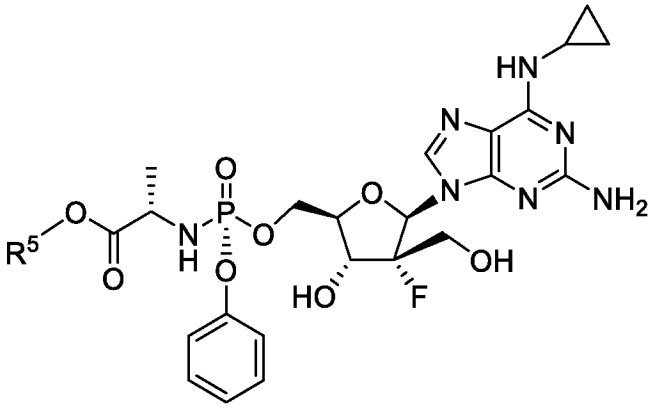


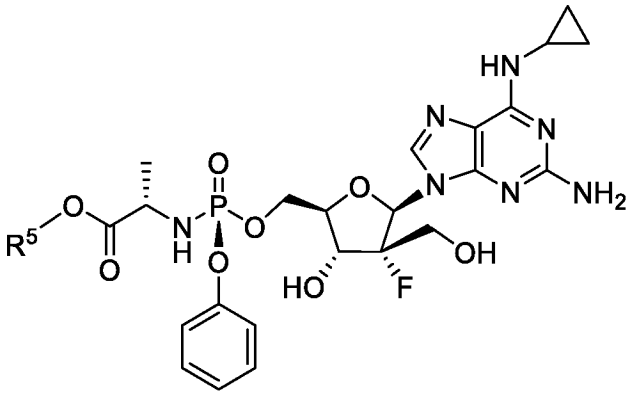


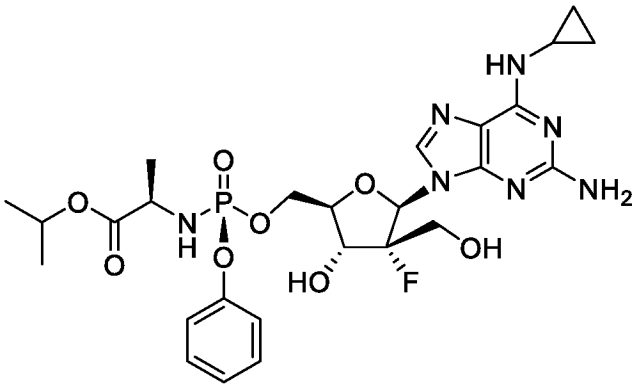


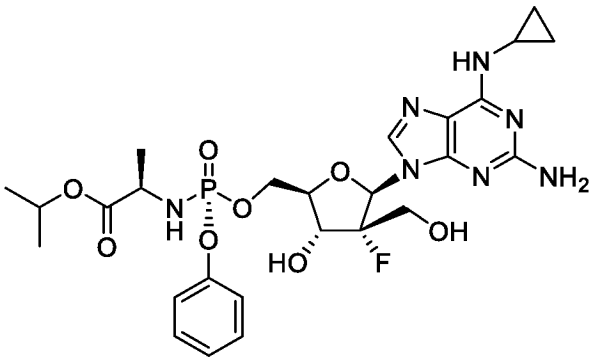


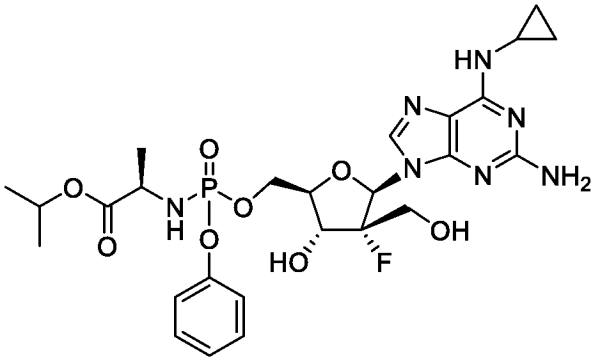


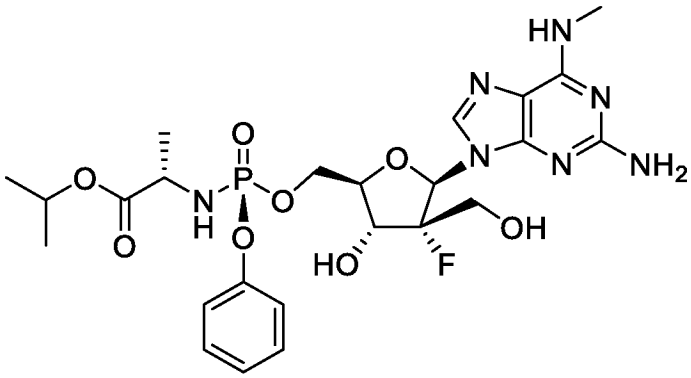


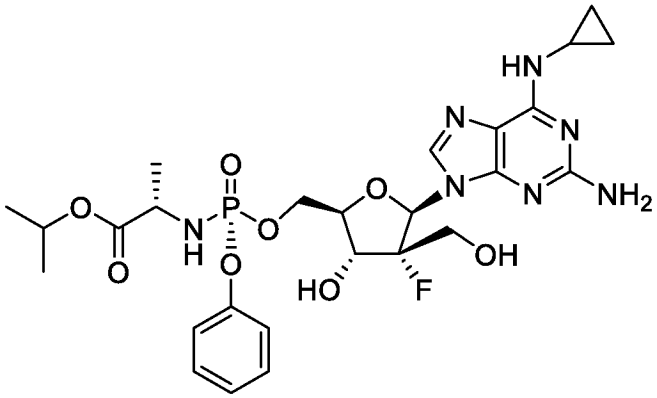


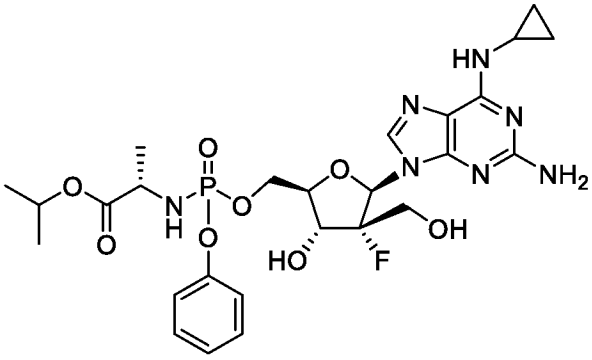


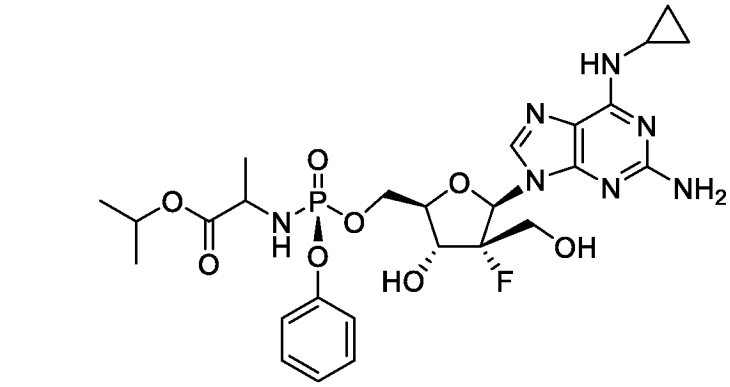


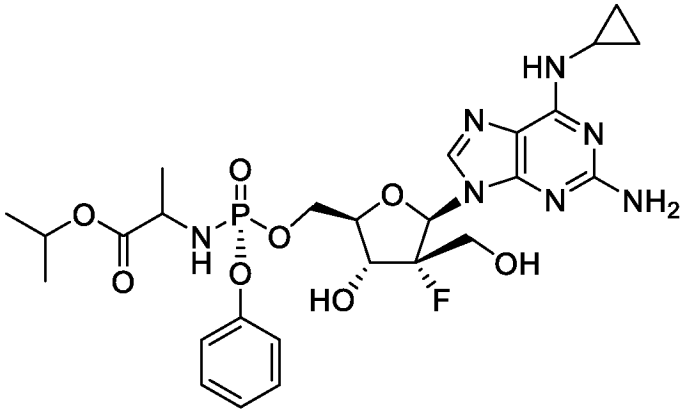


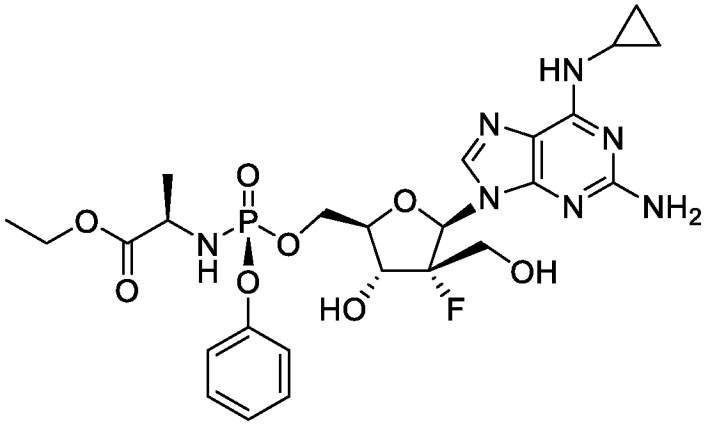


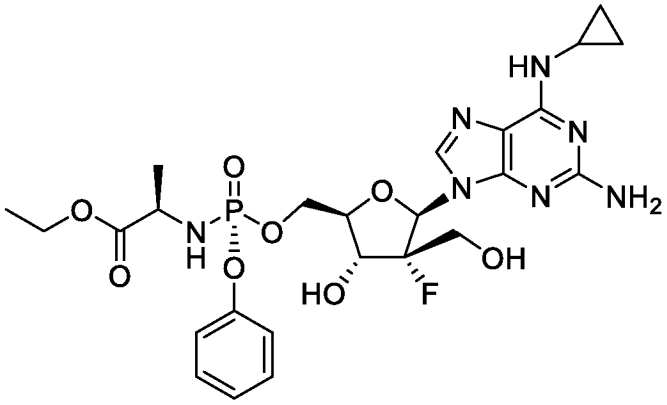


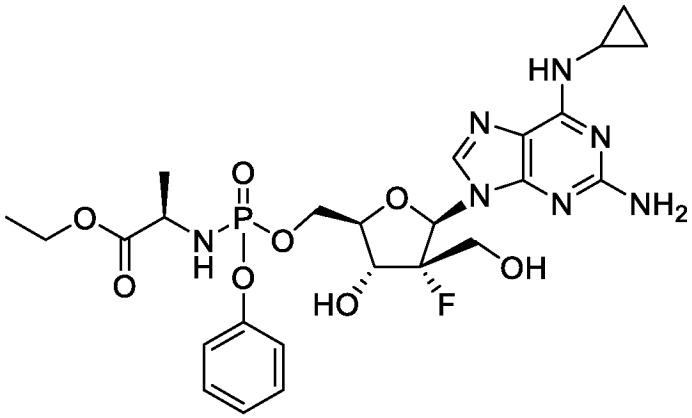


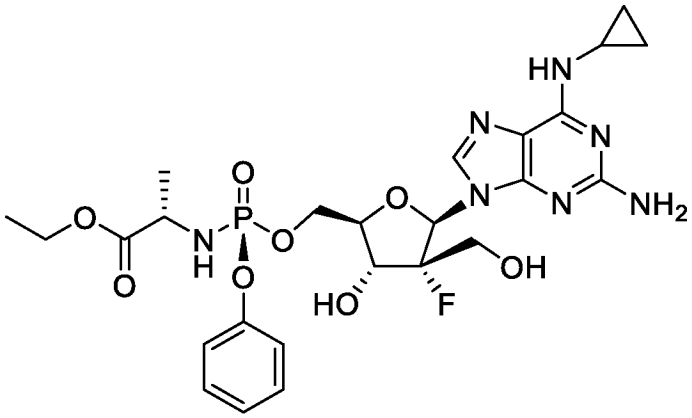


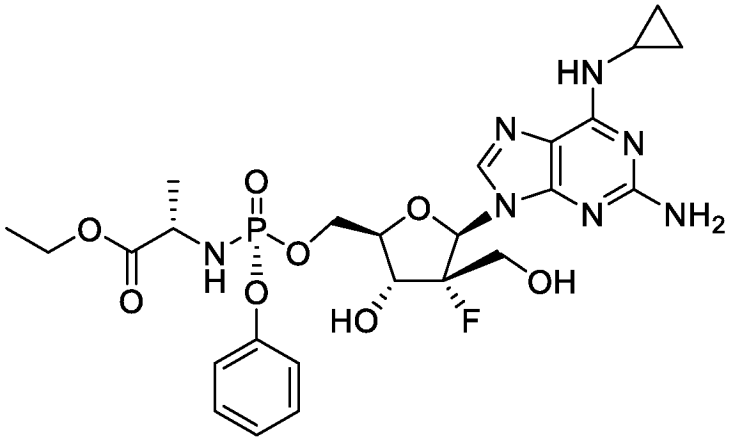


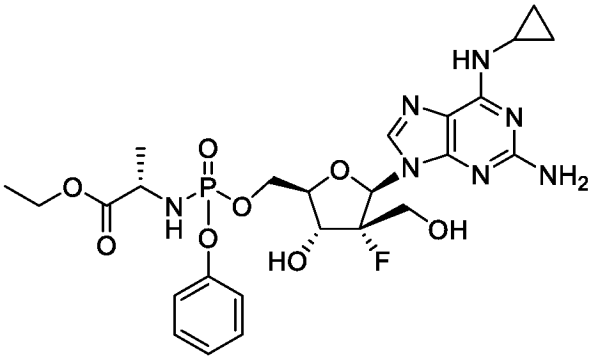


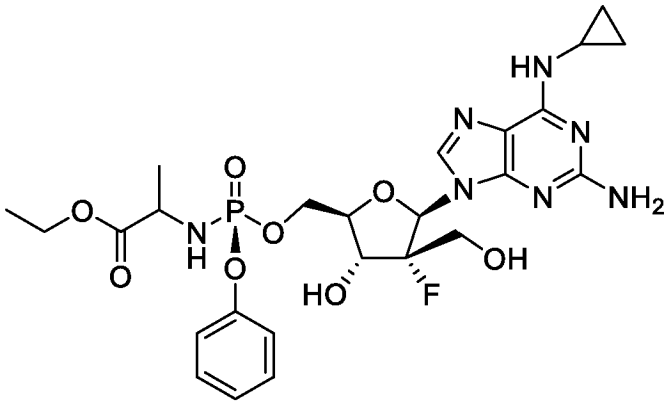


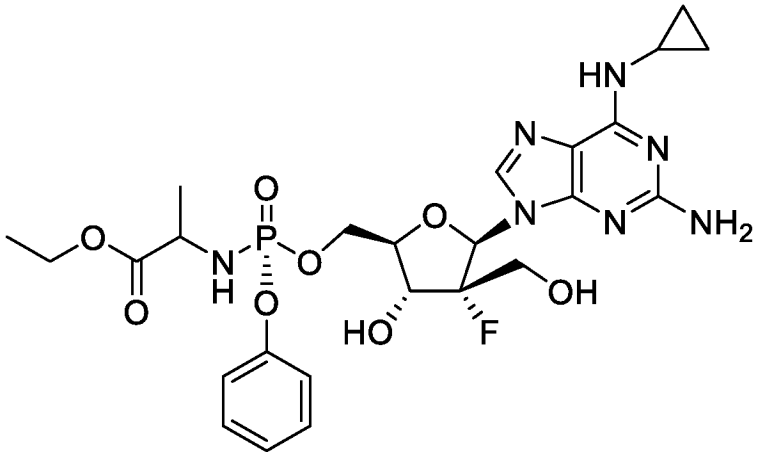


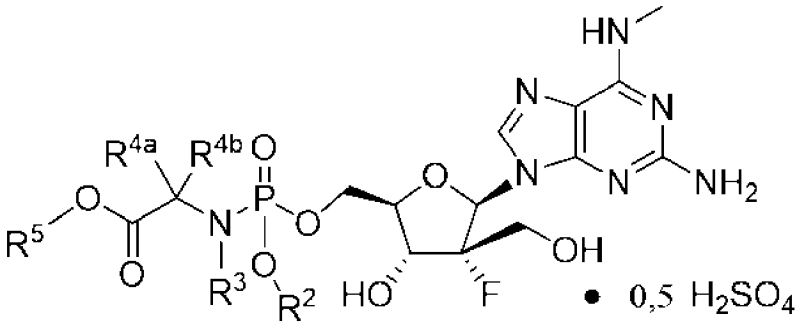


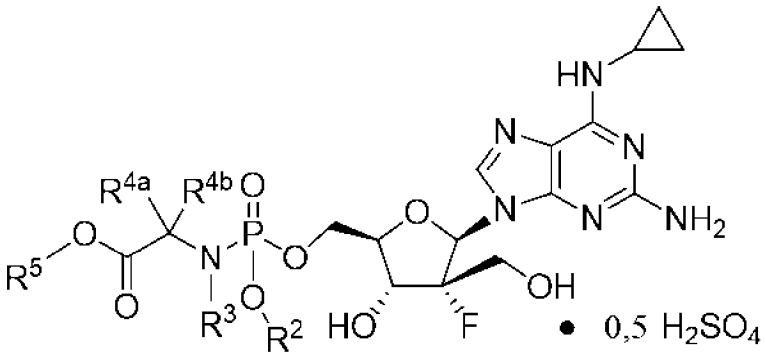


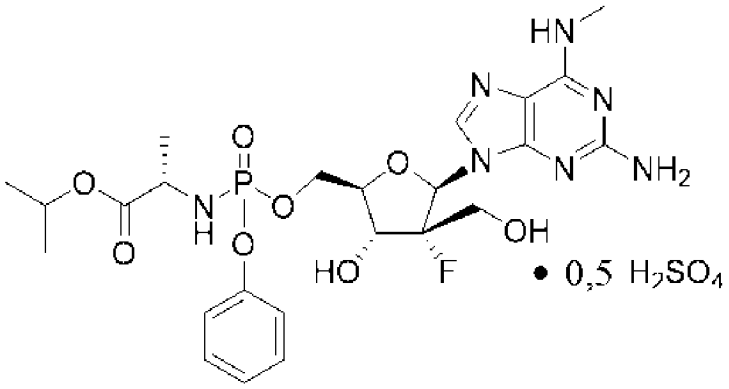


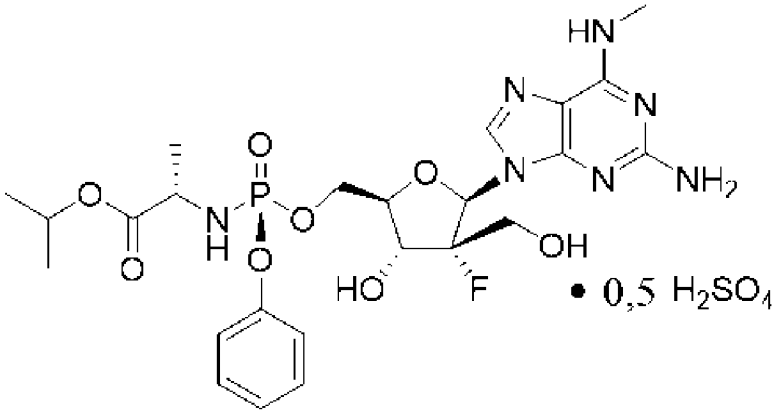


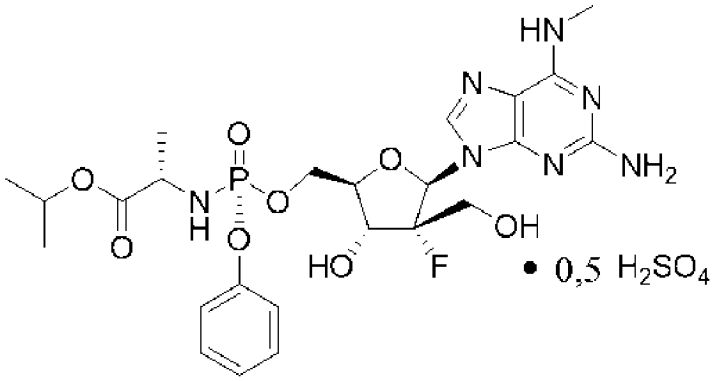


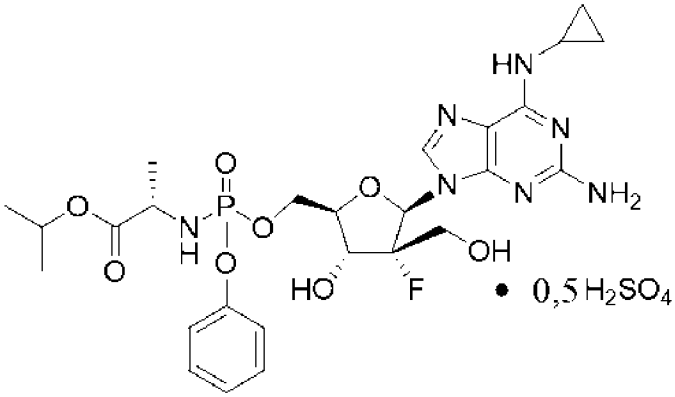


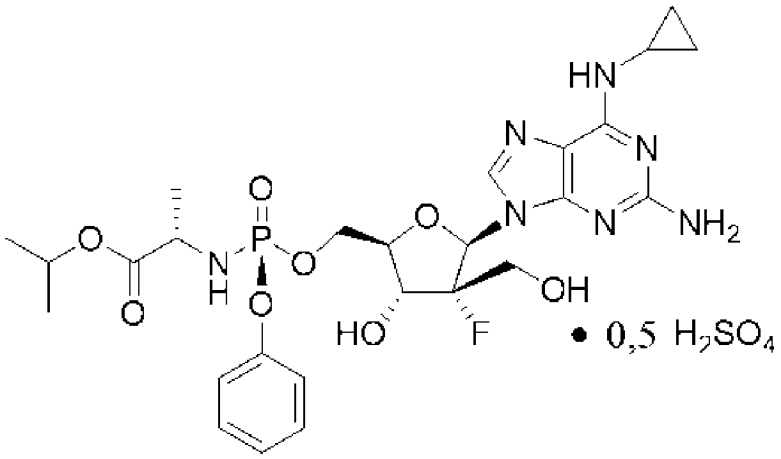



HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH
• 0,5 H2SO4

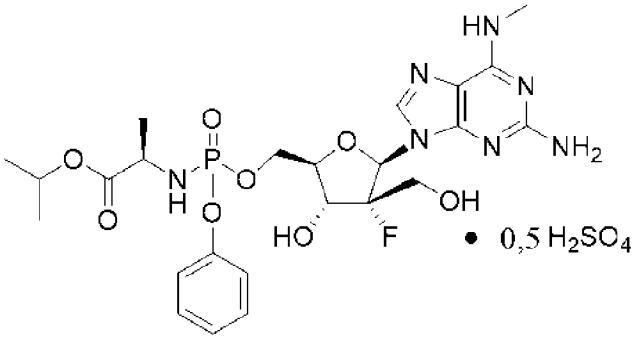

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH
• 0,5 H2SO4

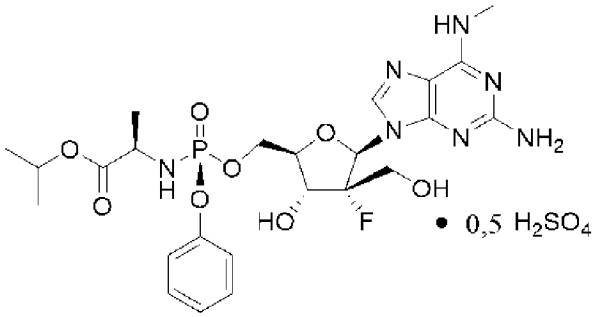

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH
• 0,5 H2SO4

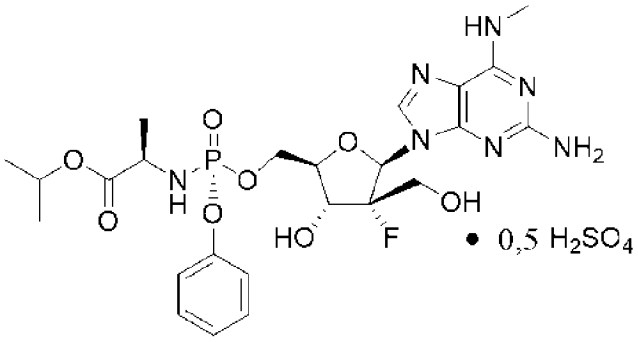

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
O
HO
F
OH
• 0,5 H2SO4

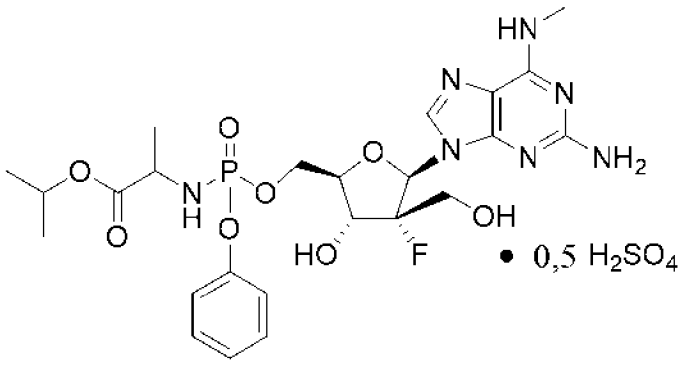


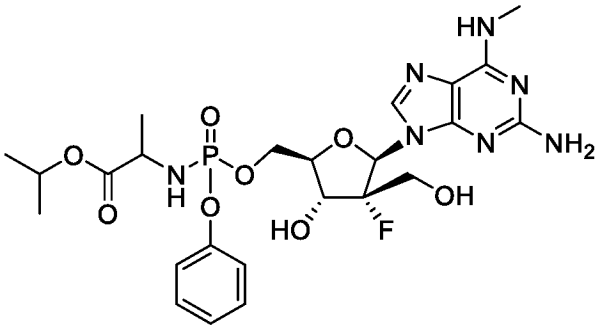
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы IIIe включают:

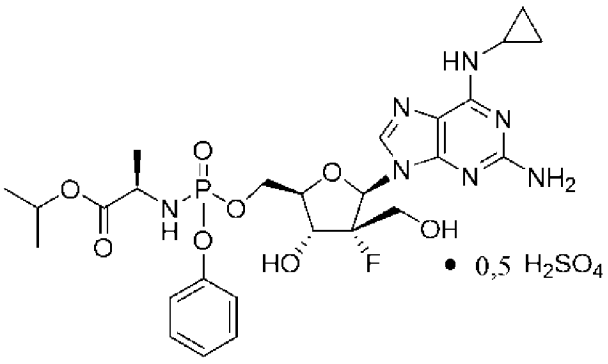


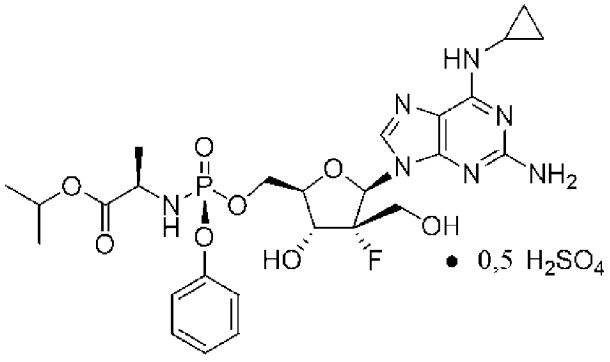


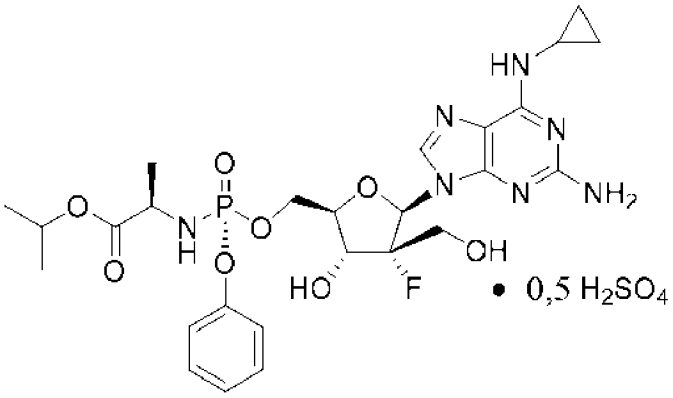


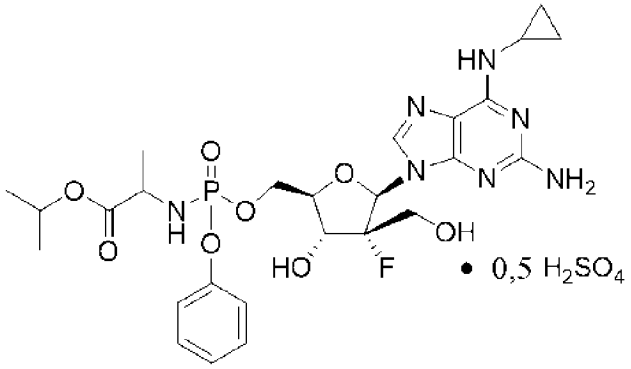


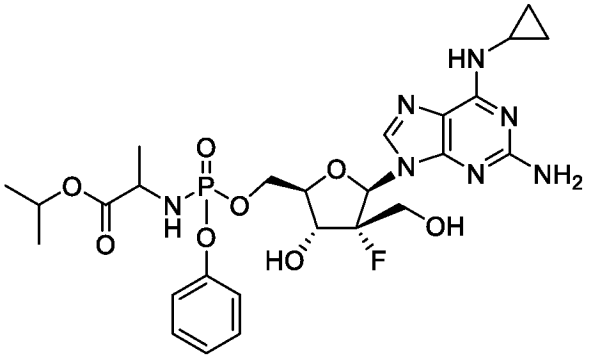




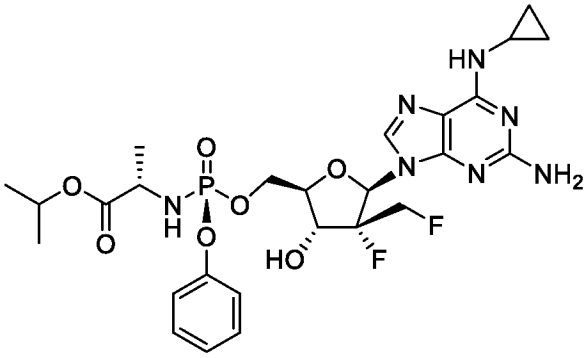


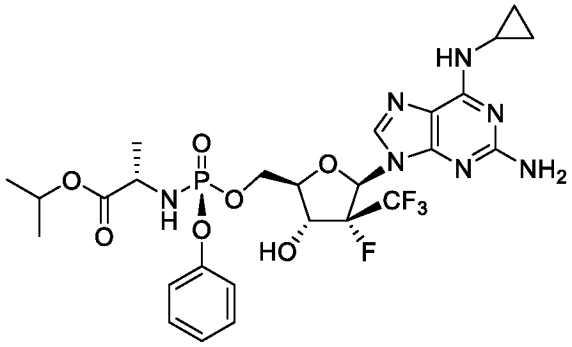


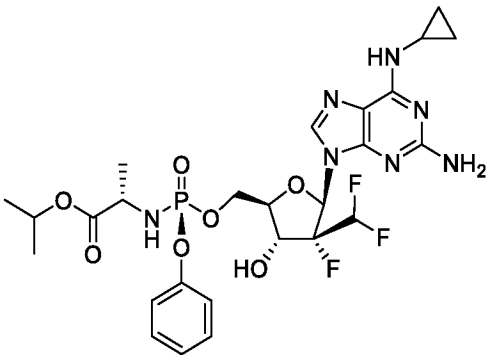


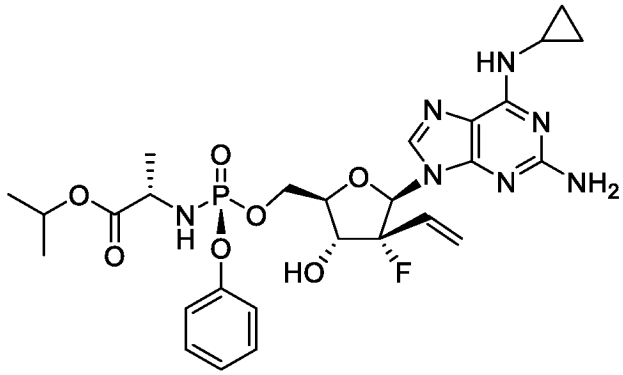


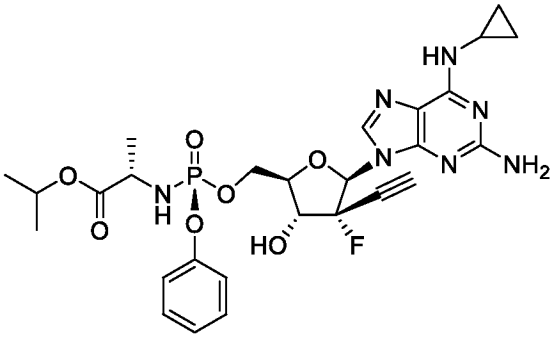
Неограничивающие примеры соединения формулы III включают:

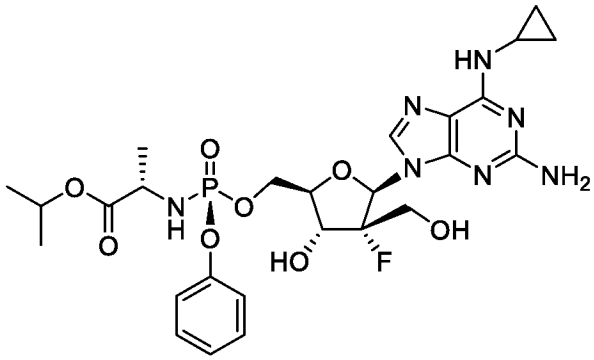


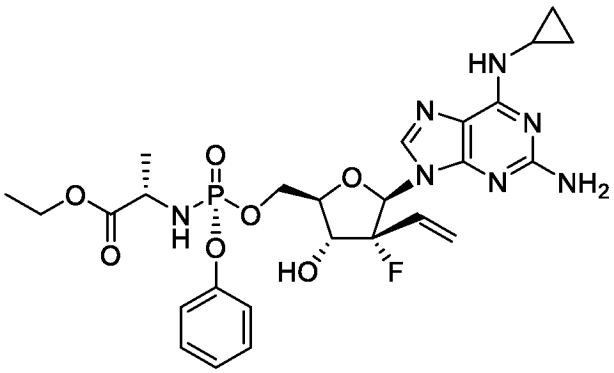


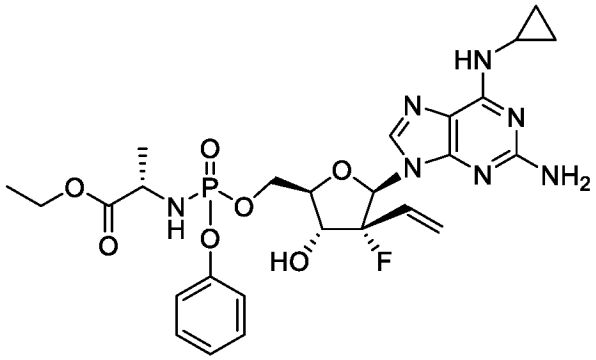




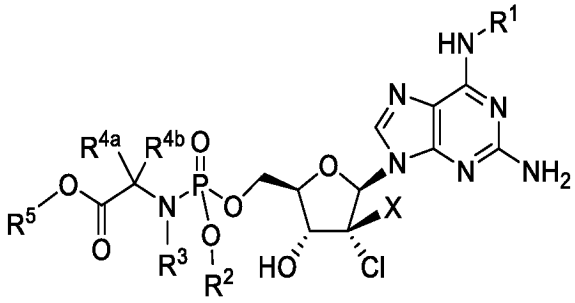








Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



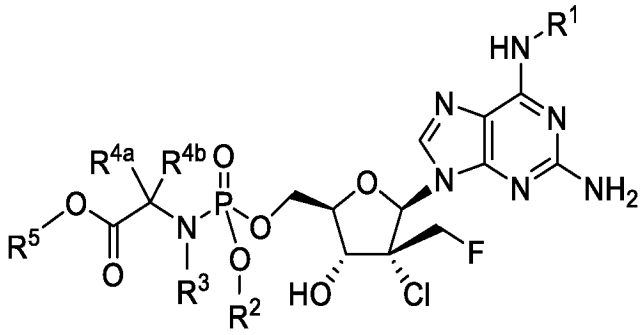
Формула IV

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

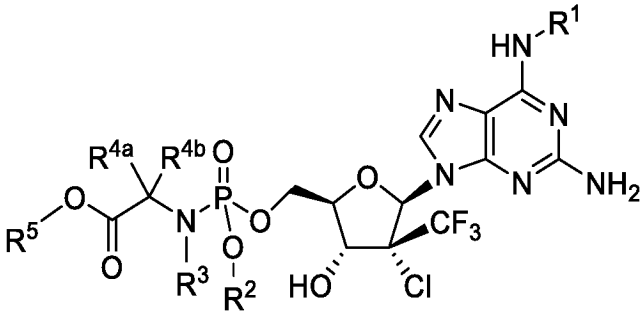
X выбран из C_1-C_3галогеналкила (включая C_1-$_3$фторалкил и C_1-$_3$хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила и C_1-C_3гидроксиалкила; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

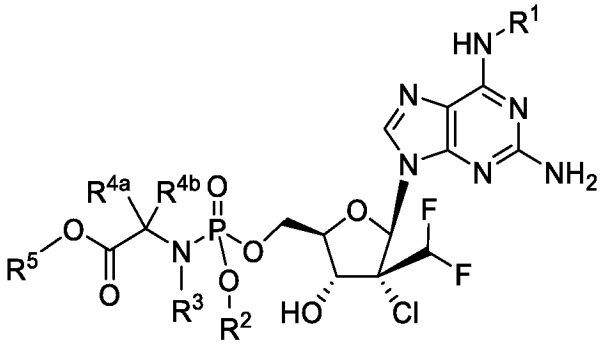
Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы IVa, формулы IVb, формулы IVc, формулы IVd, формулы IVe или формулы IVf:



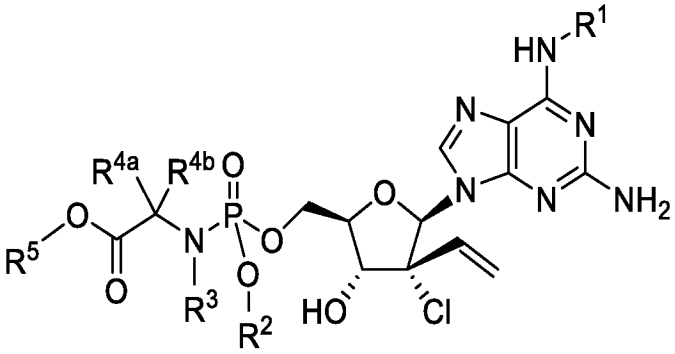
Формула IVa



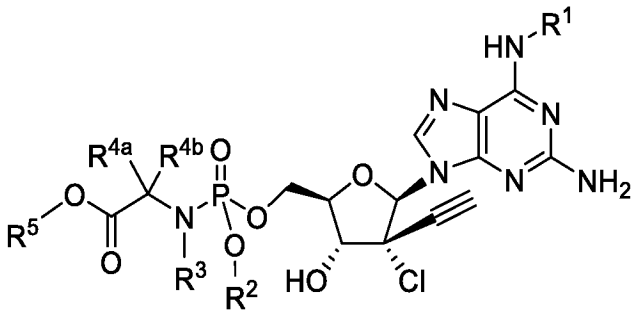
Формула IVb



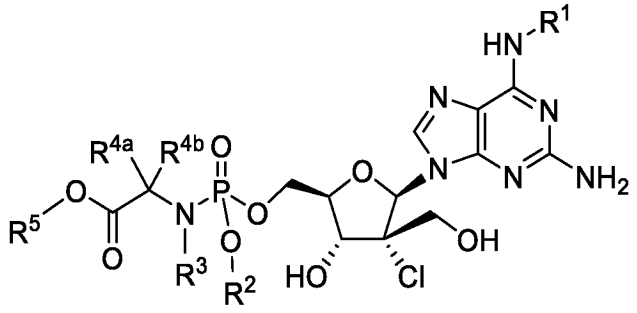
Формула IVc



Формула IVd

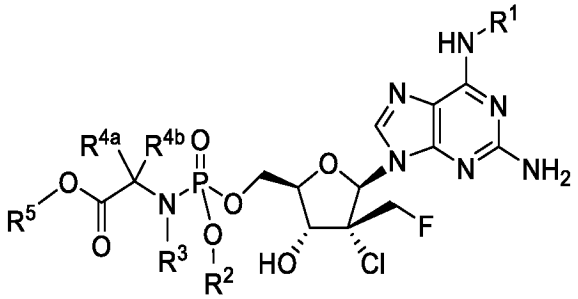


Формула IVe



Формула IVf

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, представляет собой соединение формулы IVa:



Формула IVa

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVa R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVa R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVa R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVa R^2 представляет собой нафтил.

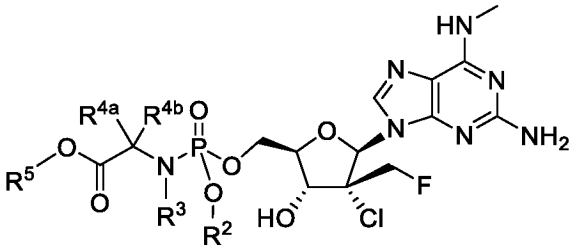
Согласно одному варианту осуществления формулы IVa R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

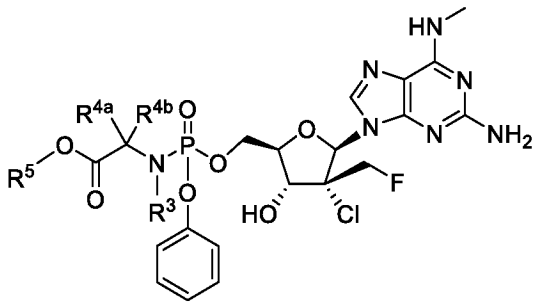
Согласно одному варианту осуществления формулы IVa R^5 представляет собой изопропил.

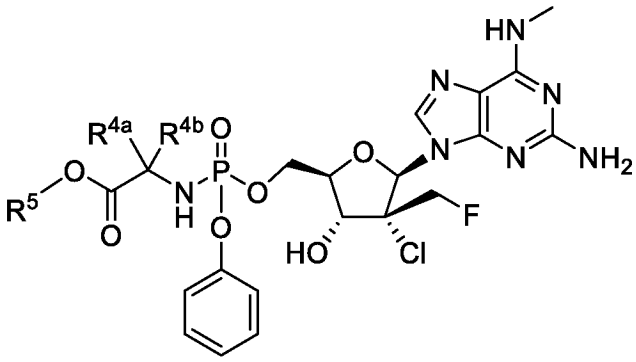
Согласно одному варианту осуществления формулы Iva соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

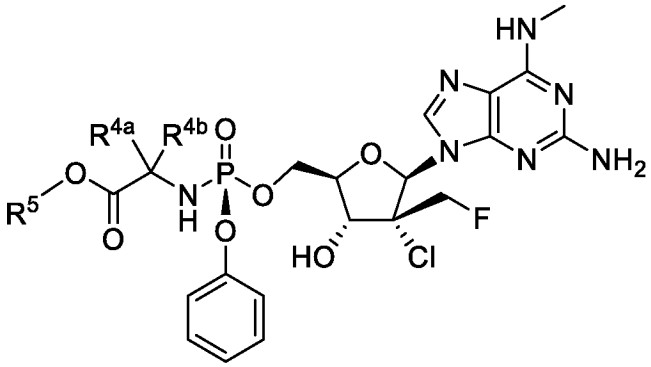
Согласно одному варианту осуществления формулы Iva соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

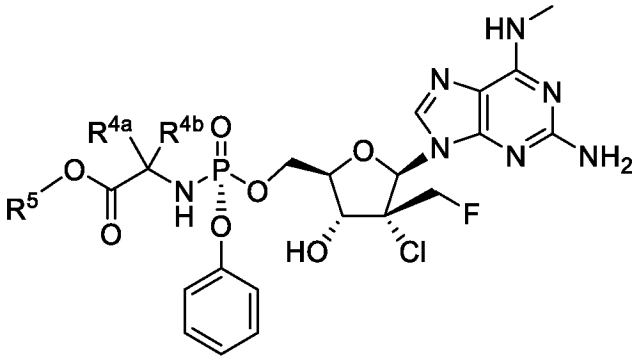
Неограничивающие примеры соединения формулы IVa включают:

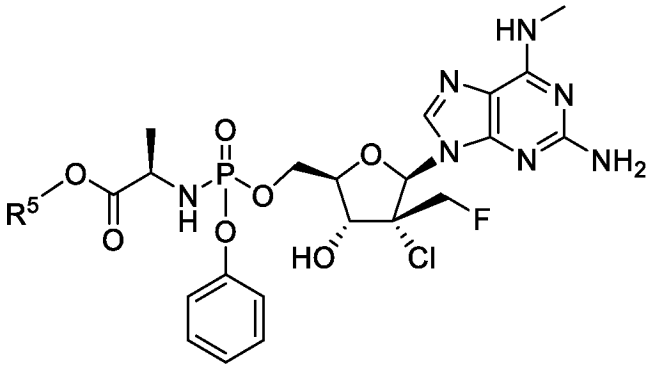


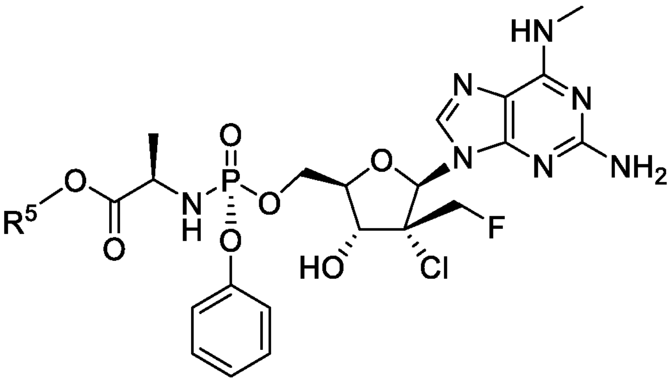


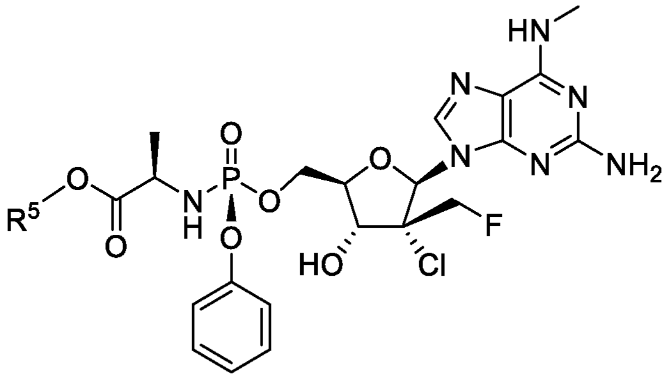


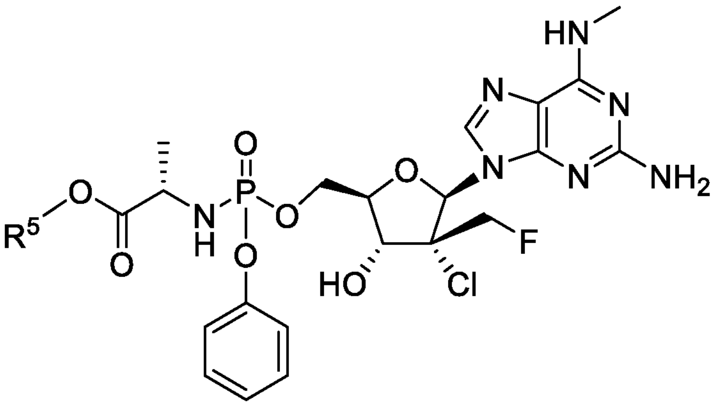


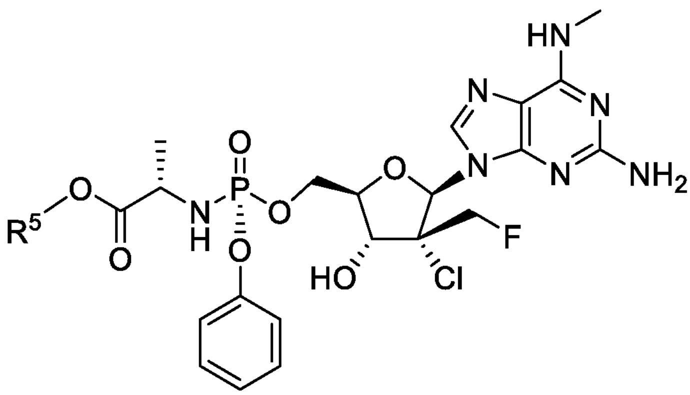


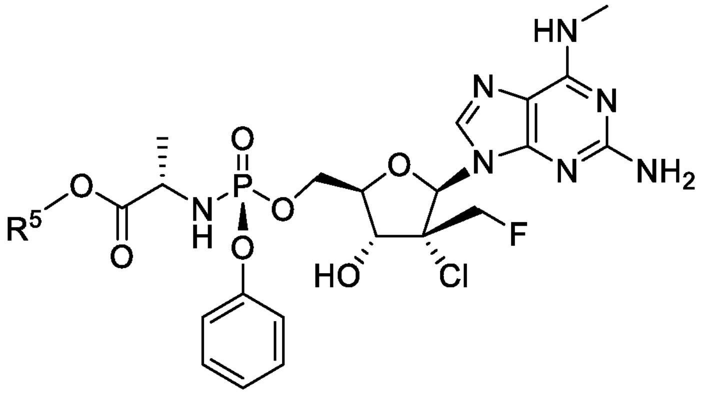


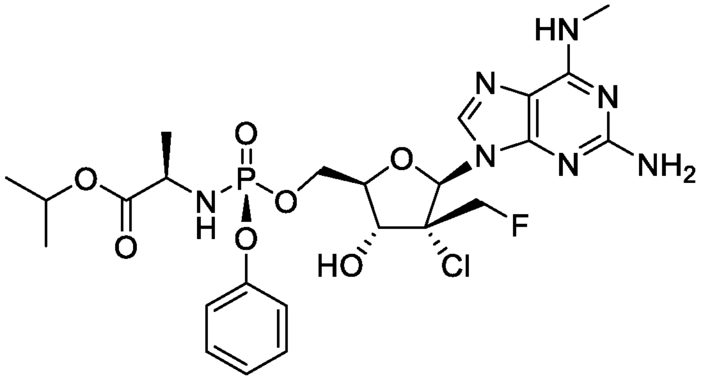


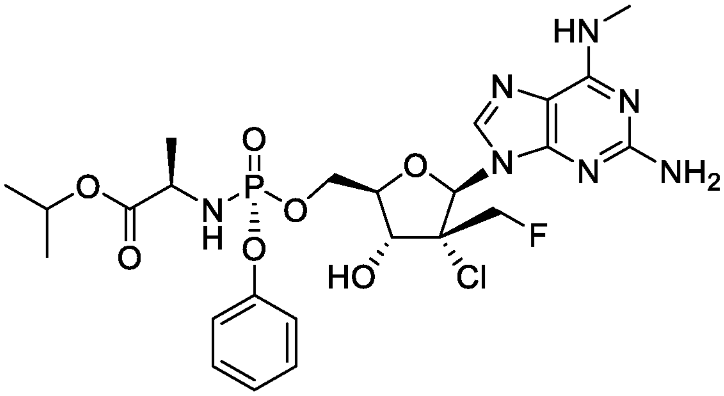


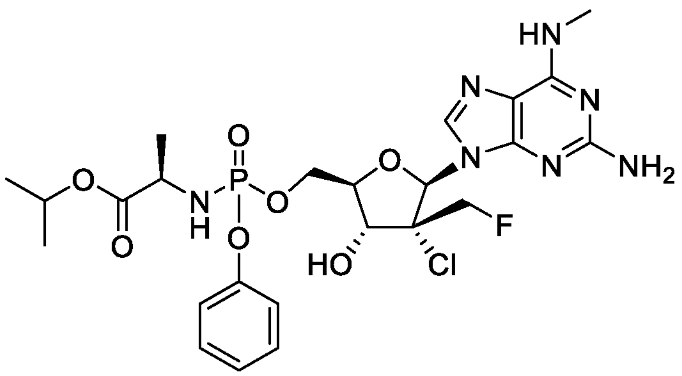


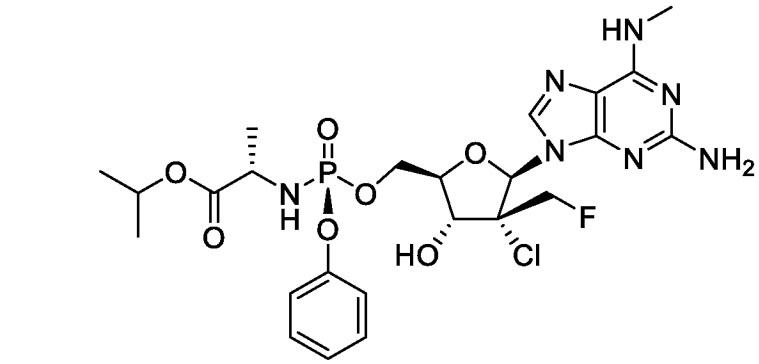


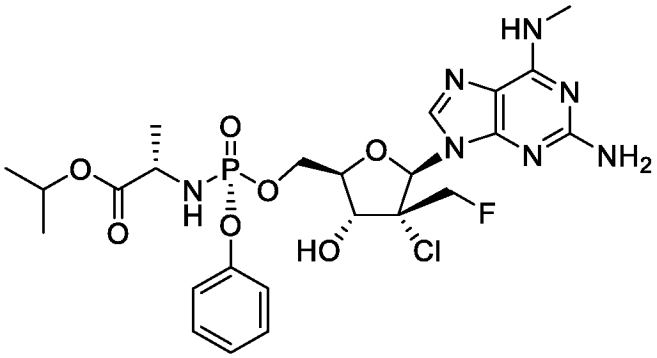

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
R5
O
HO
Cl
F

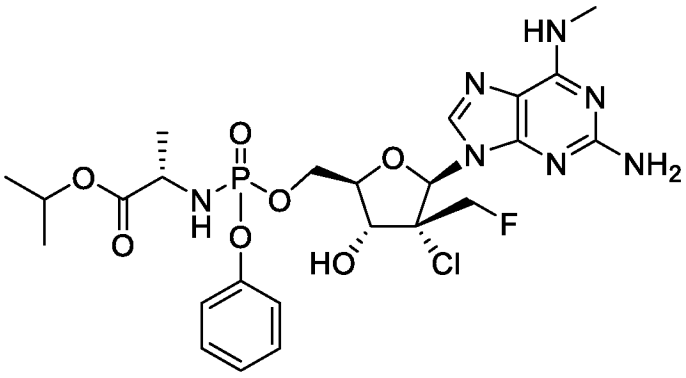

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
Cl
F

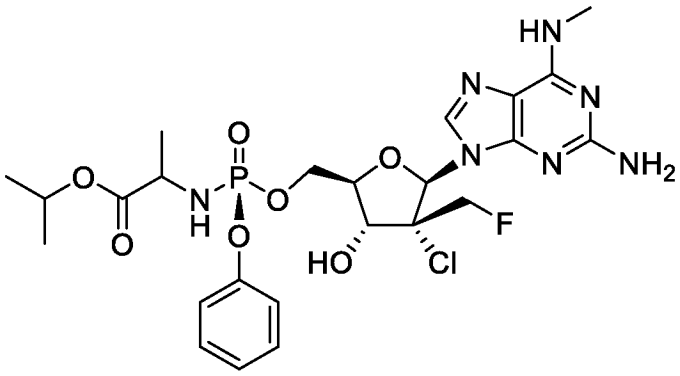

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
Cl
F

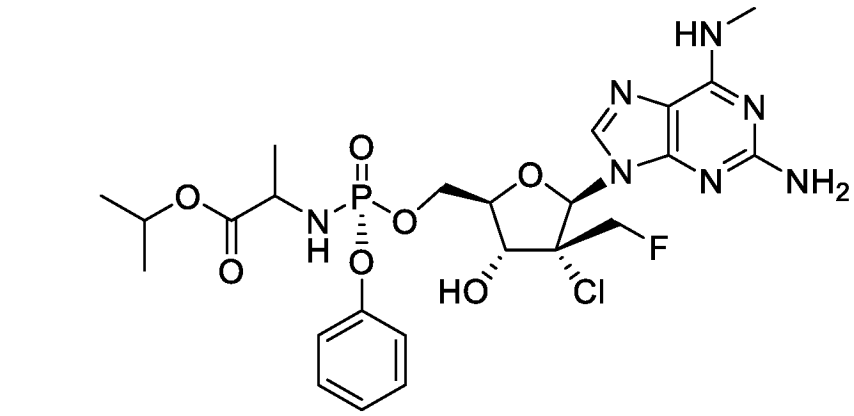

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
HO
Cl
F

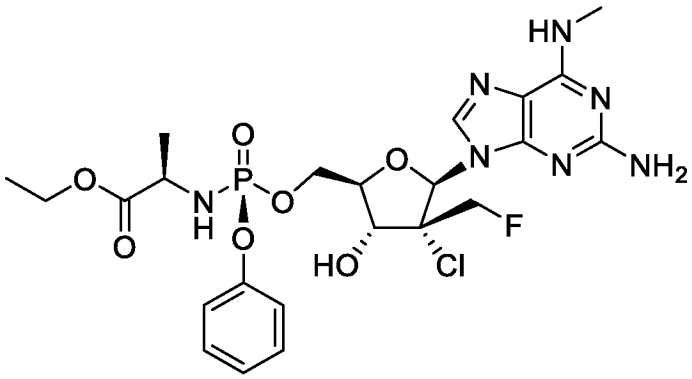


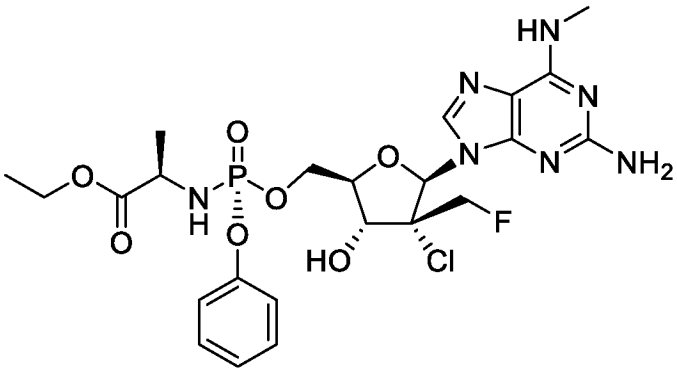


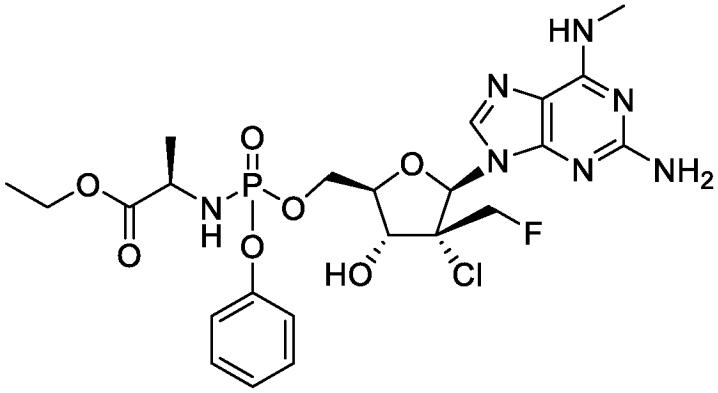


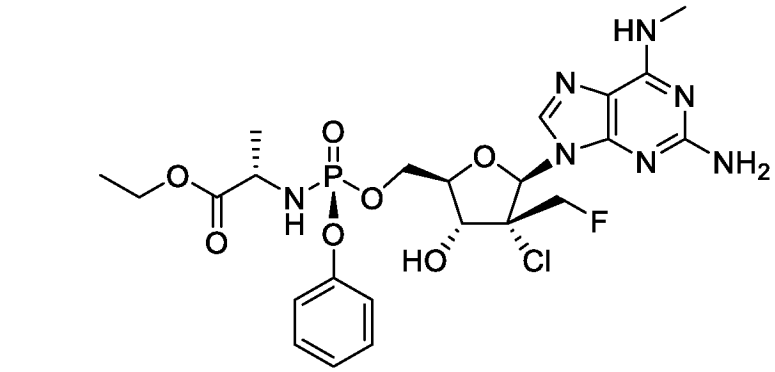


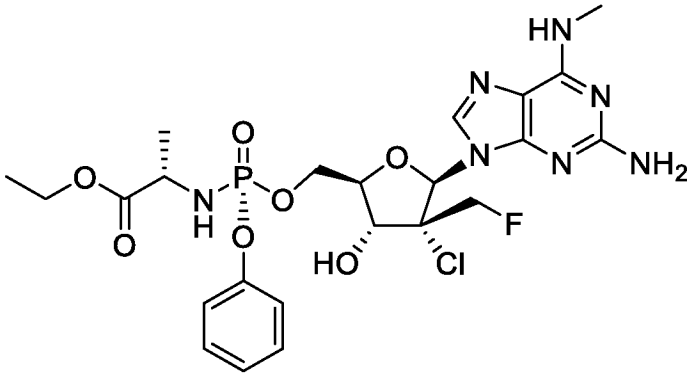

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
Cl

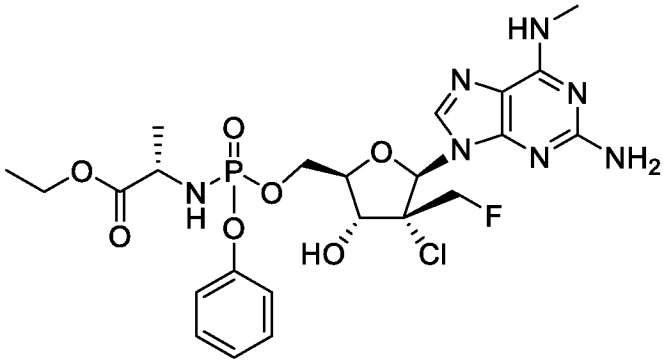

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
Cl

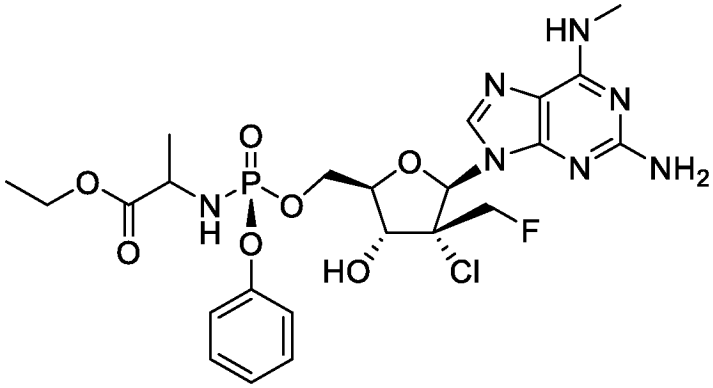

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
Cl

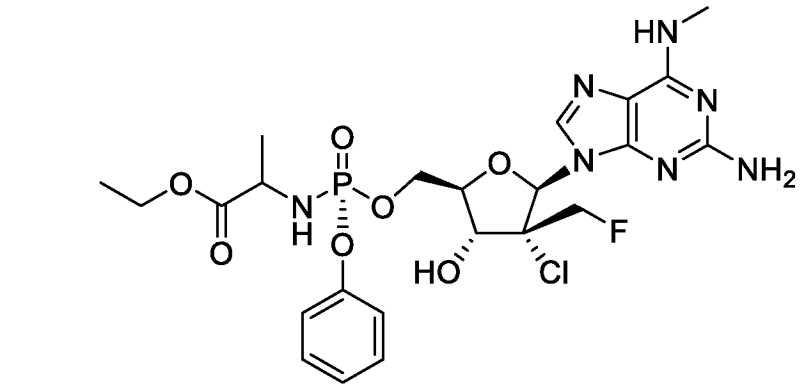

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
Cl

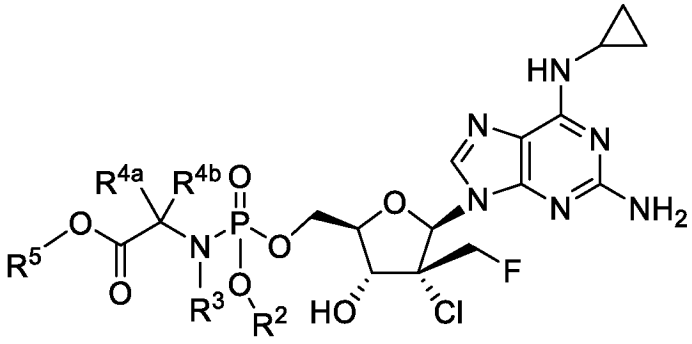


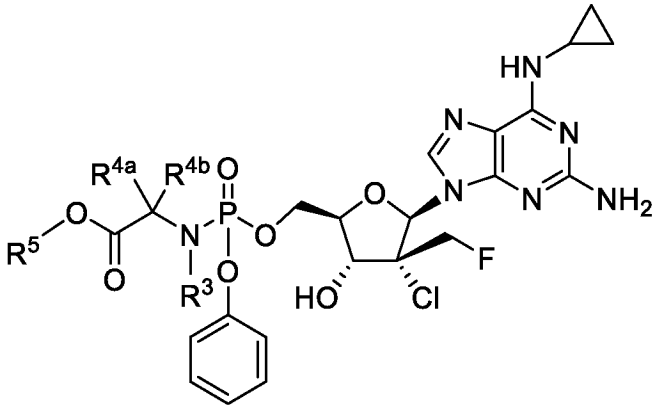


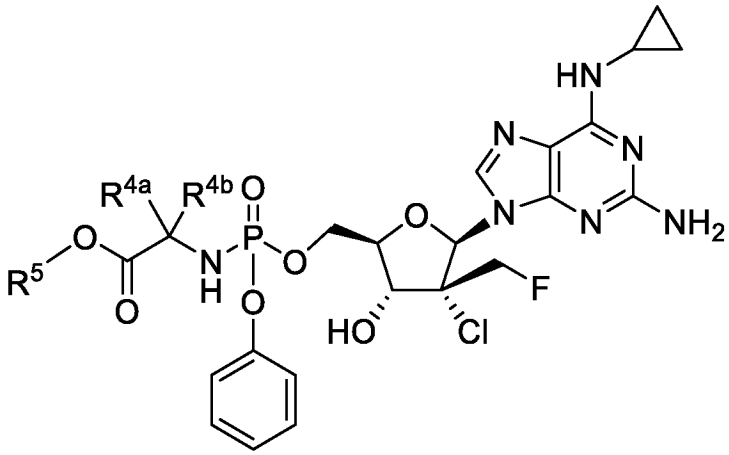


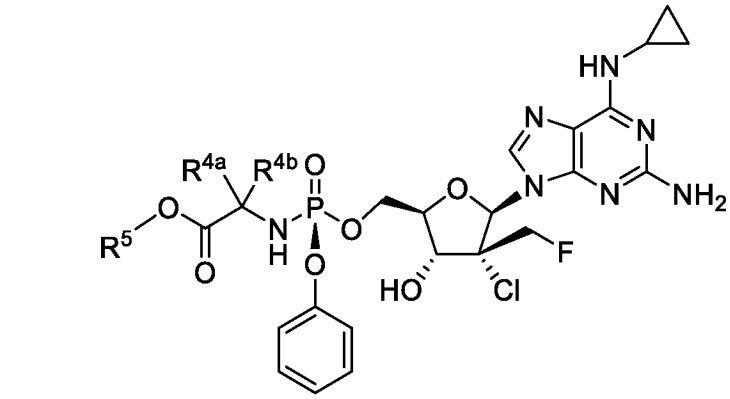


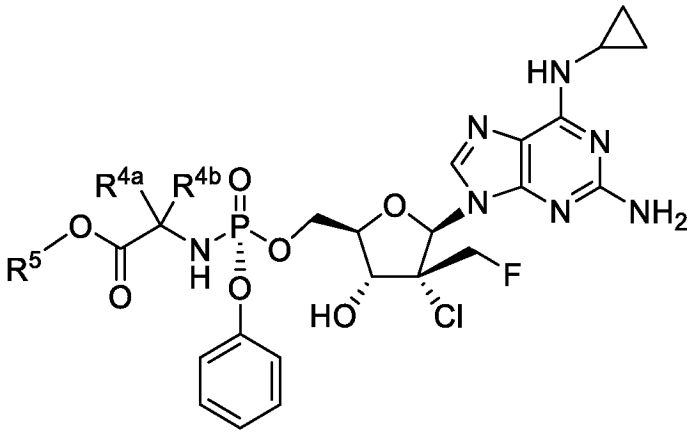

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
Cl

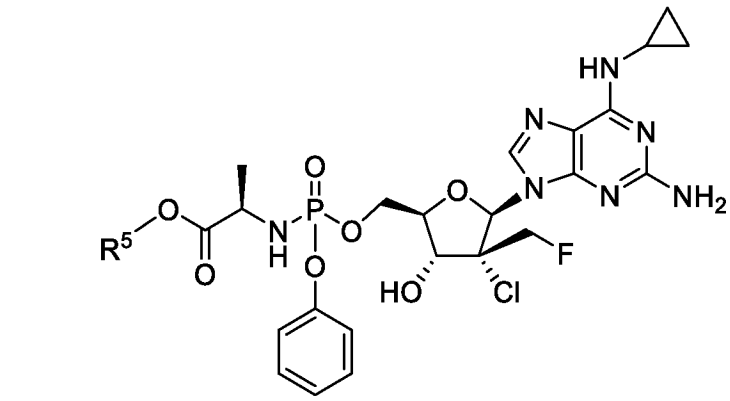

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
O
O
R3
R2
F
HO
Cl

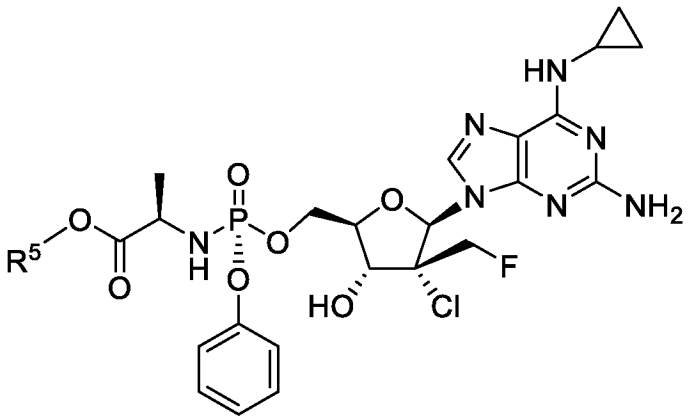

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
O
R3
O
F
HO
Cl

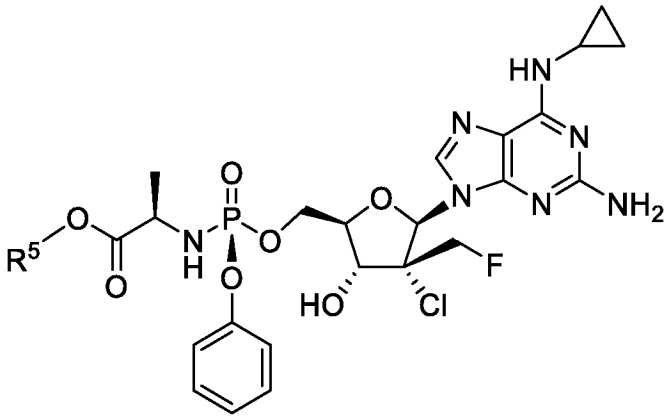

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
F
HO
Cl

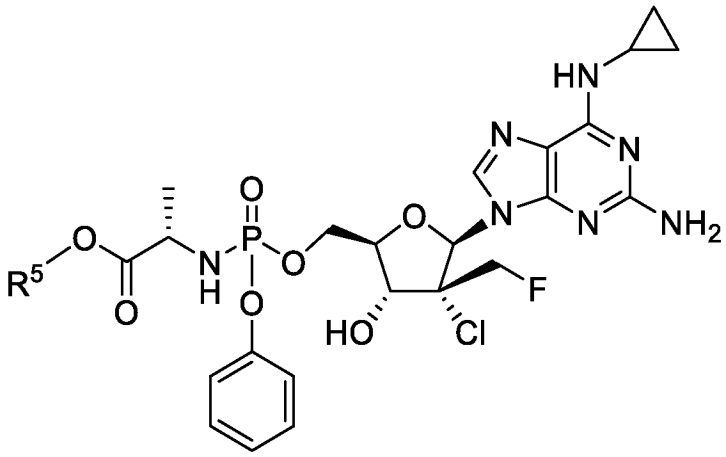


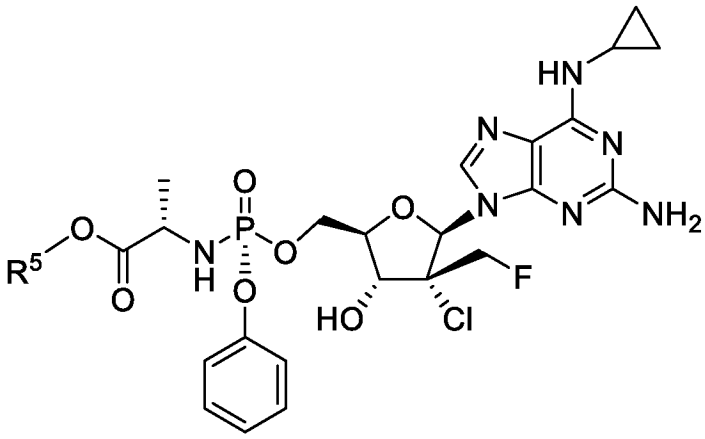


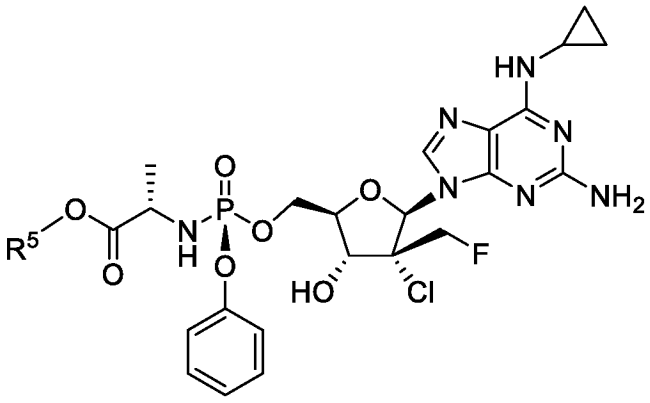


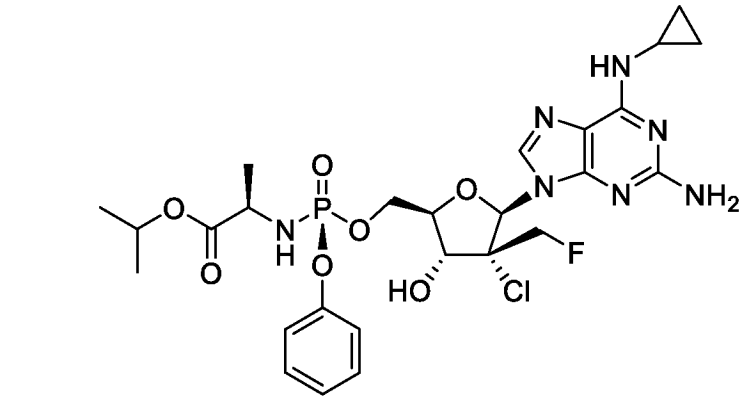


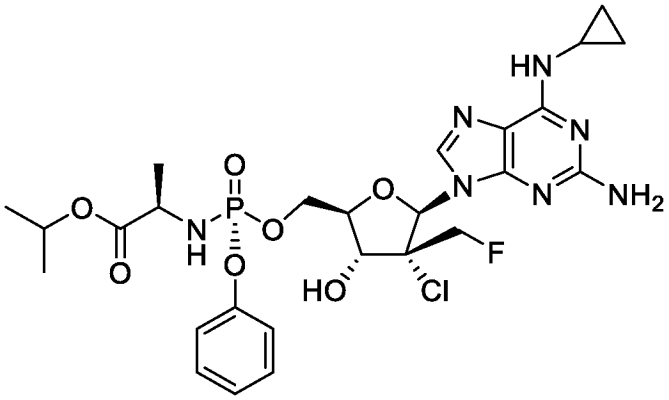


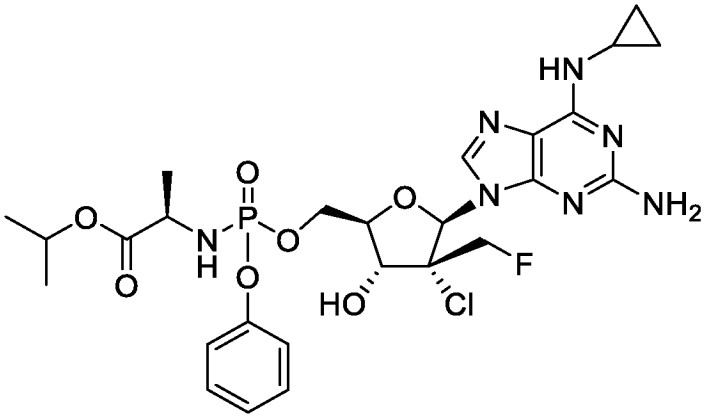


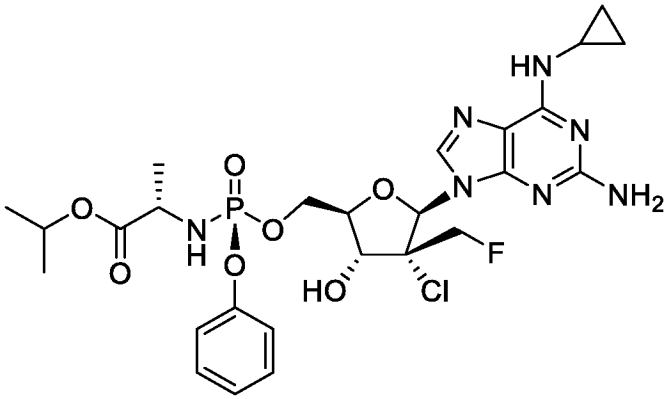


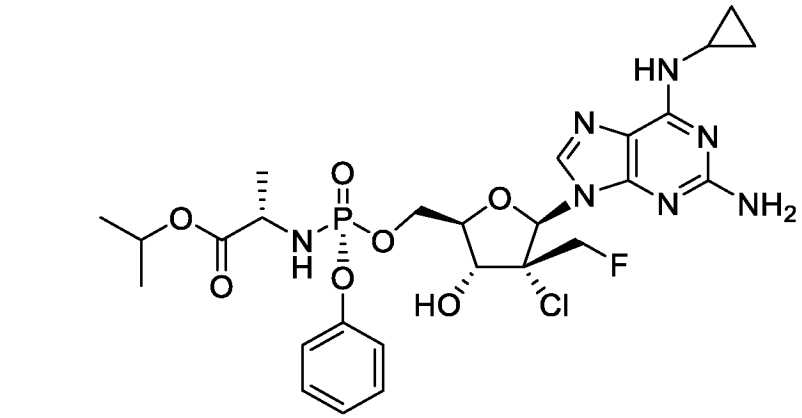


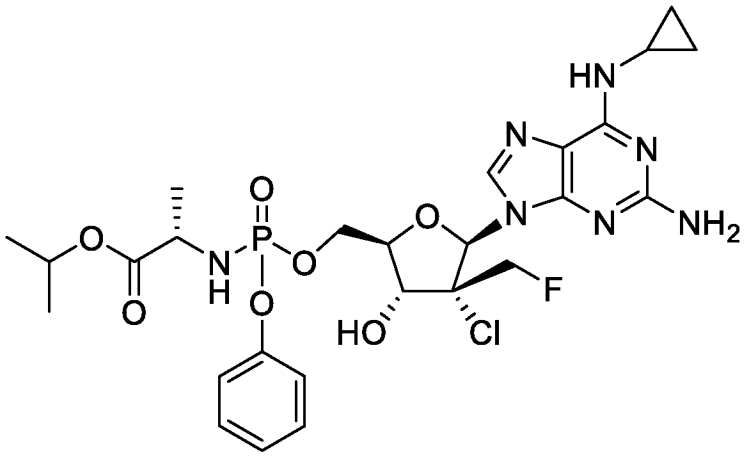


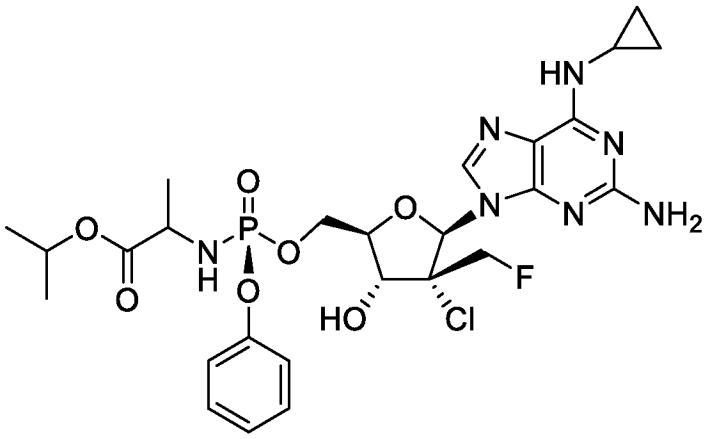


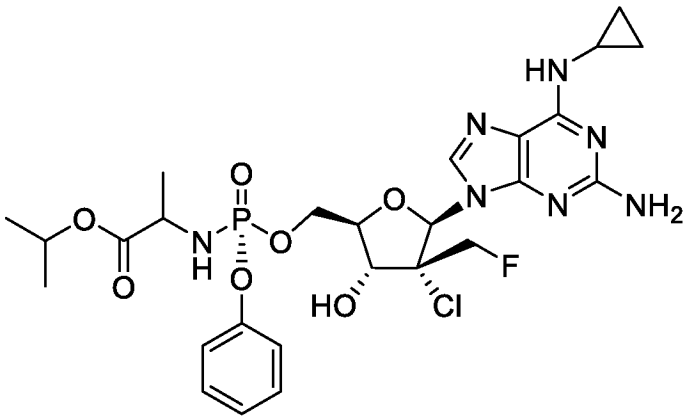


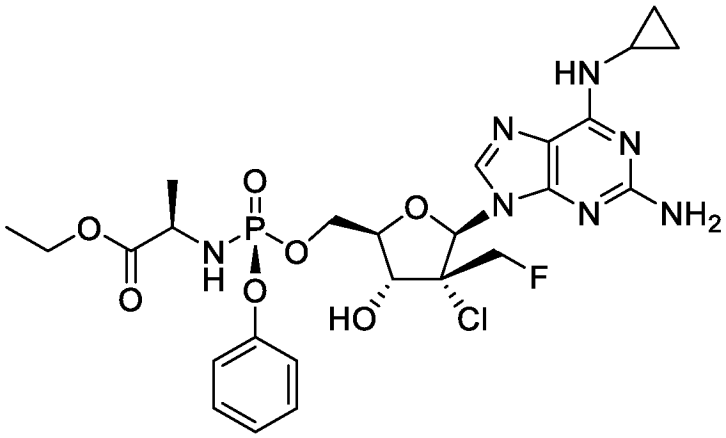


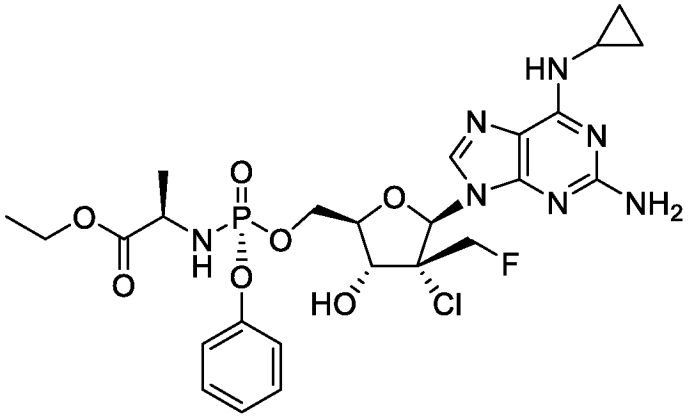


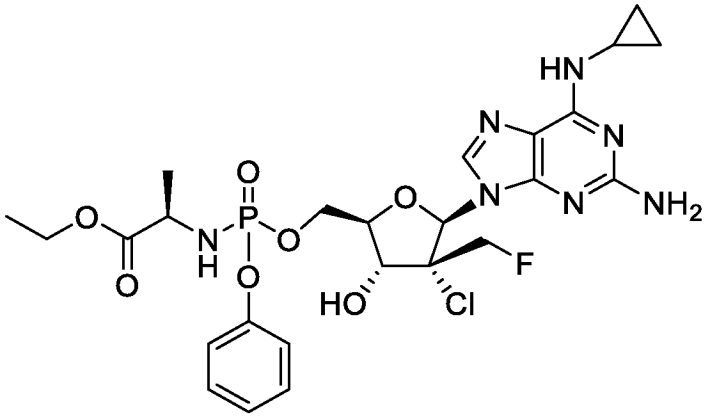


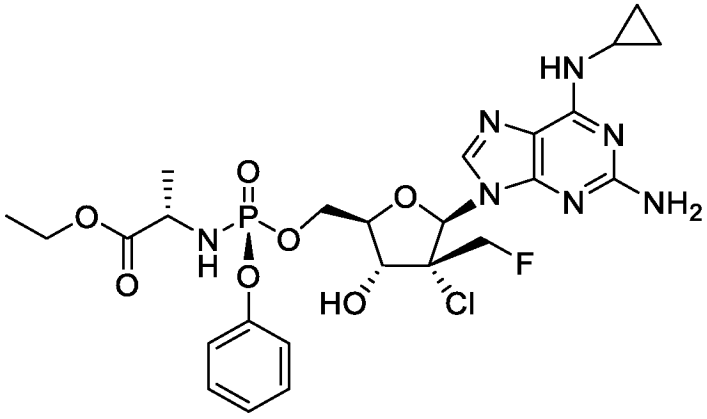


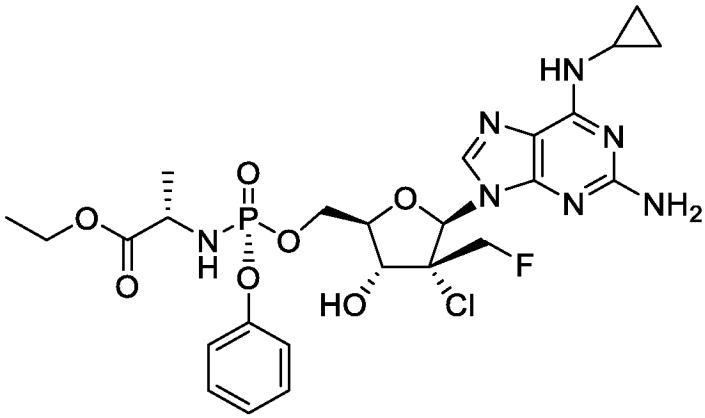


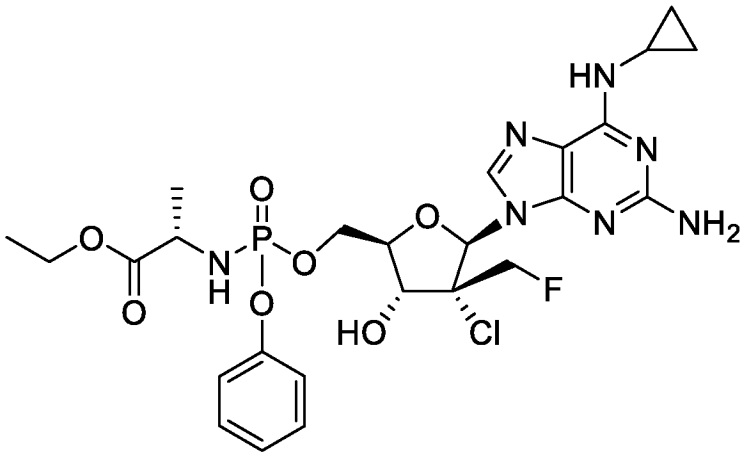


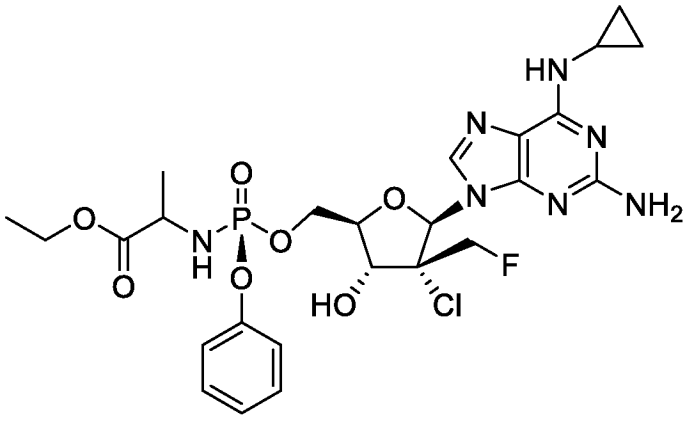


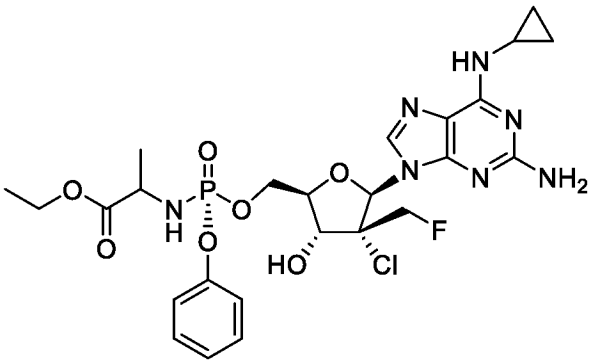




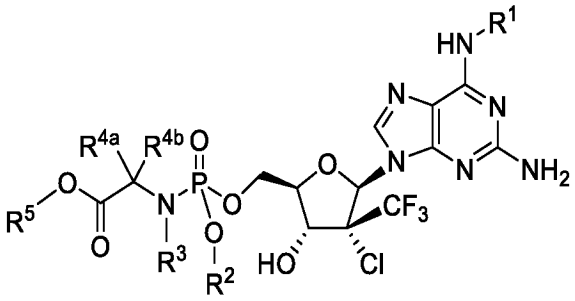








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, представляет собой соединение формулы IVb:



Формула IVb

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb R^2 представляет собой нафтил.

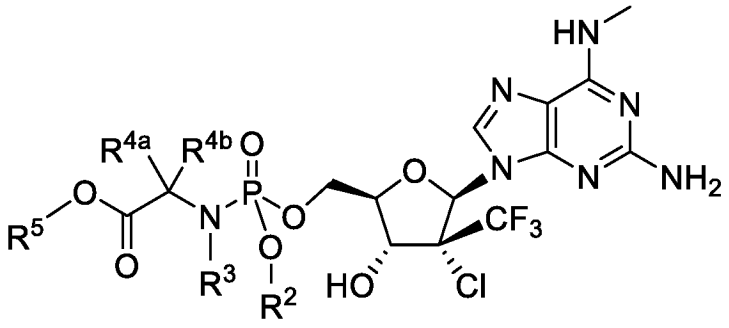
Согласно одному варианту осуществления формулы IVb R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

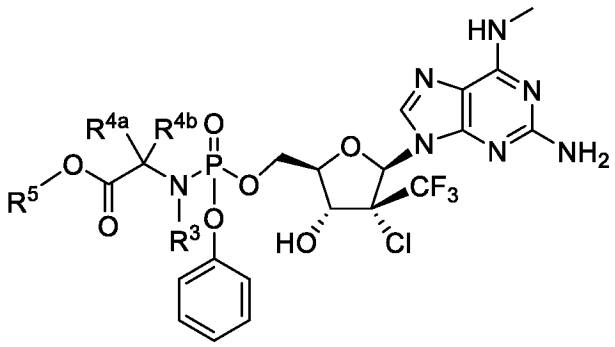
Согласно одному варианту осуществления формулы IVb R^5 представляет собой изопропил.

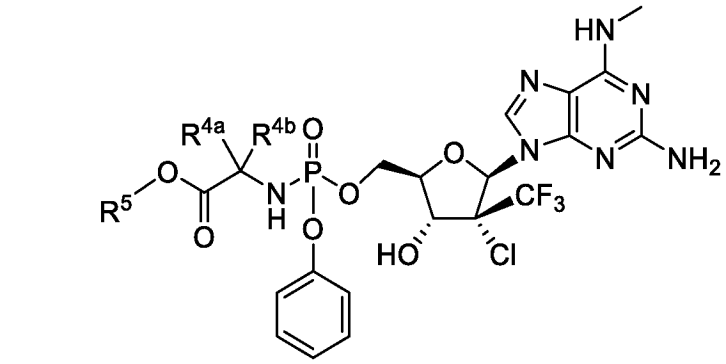
Согласно одному варианту осуществления формулы IVb соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

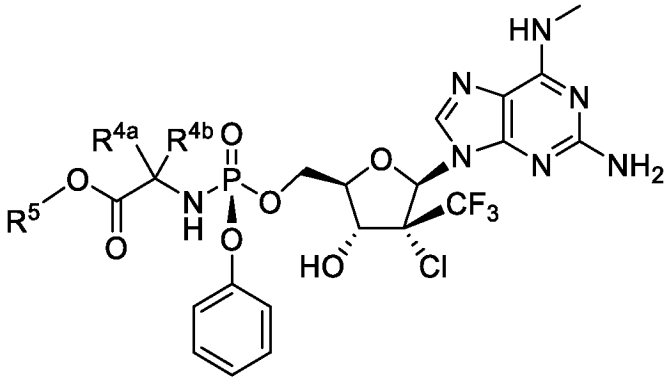
Согласно одному варианту осуществления формулы IVb соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

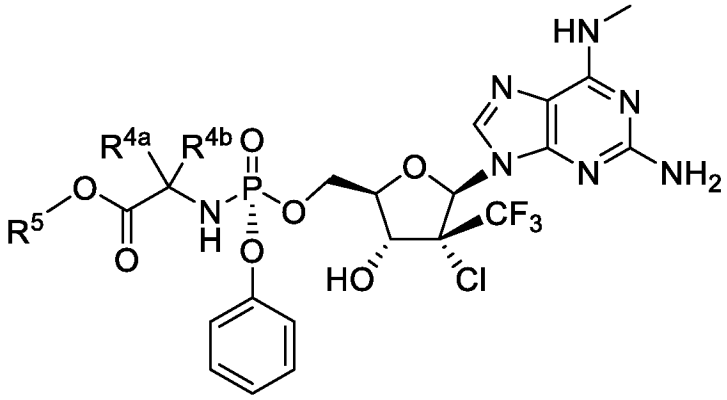
Неограничивающие примеры соединения формулы IVb включают:

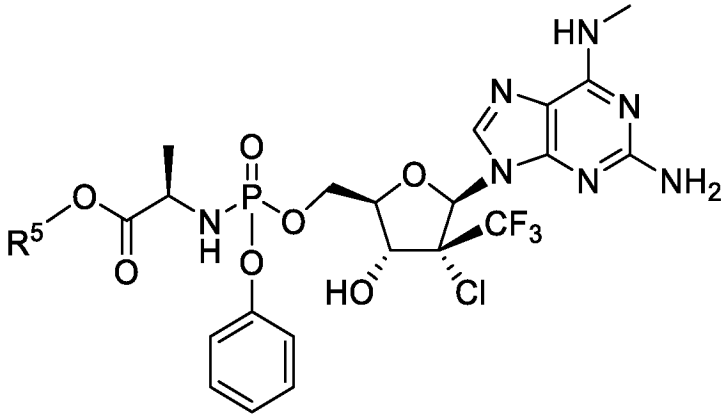


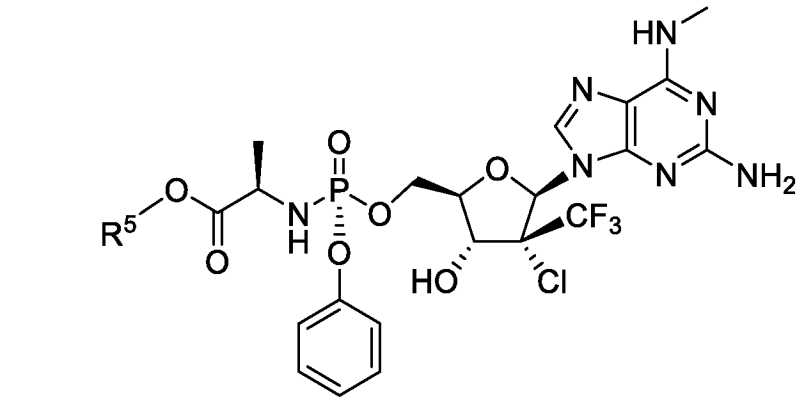


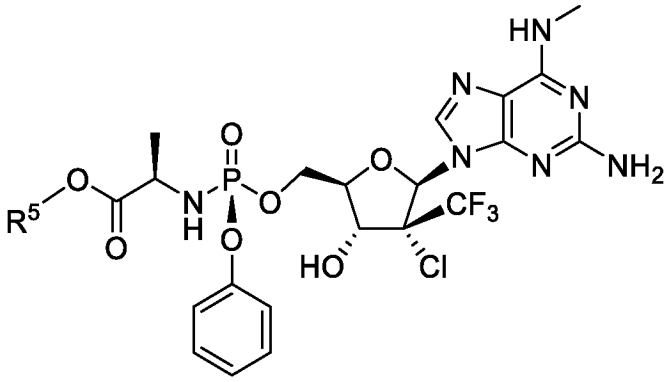


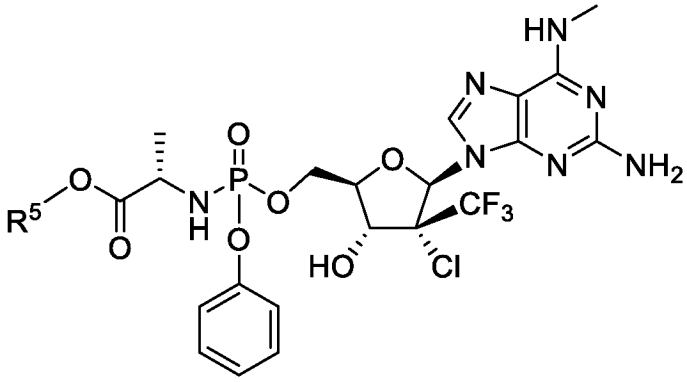


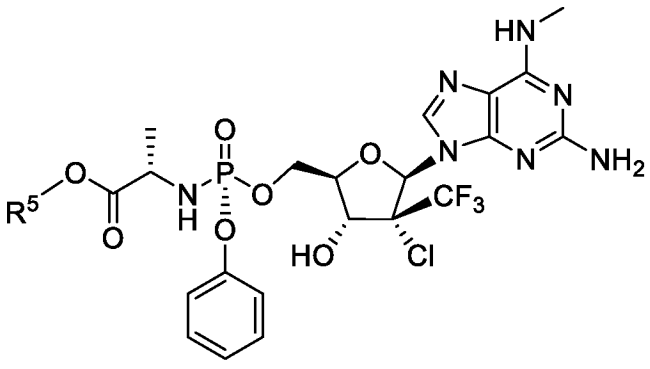


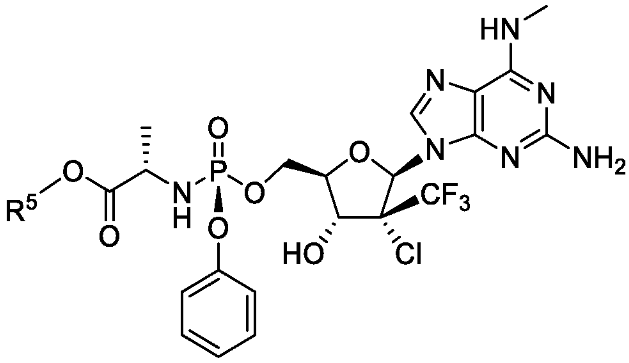




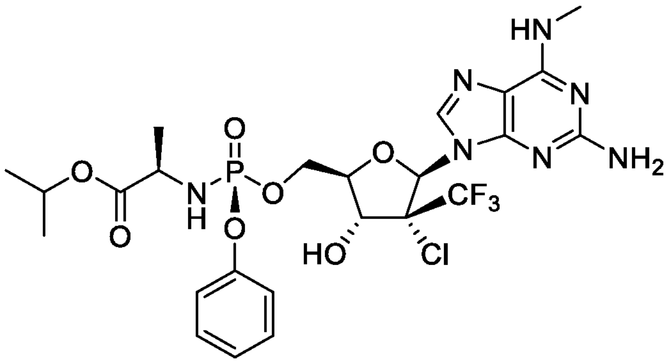




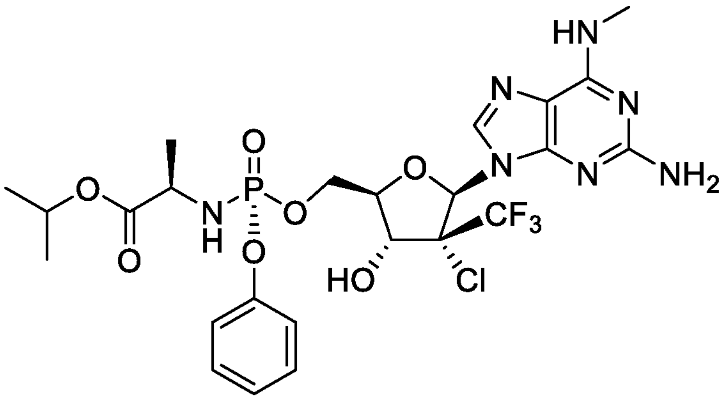




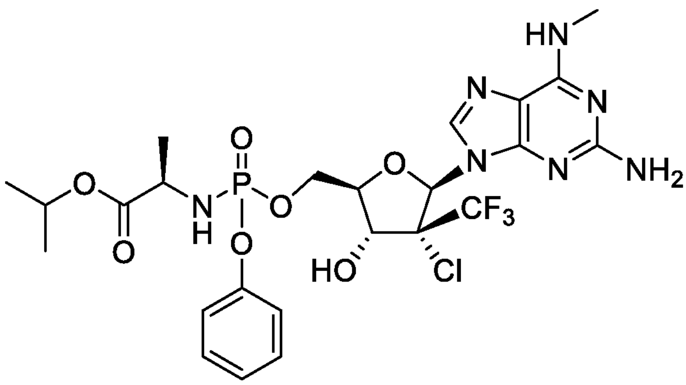
HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
R5
O
O
NH
O
O
CF3
HO
Cl
O



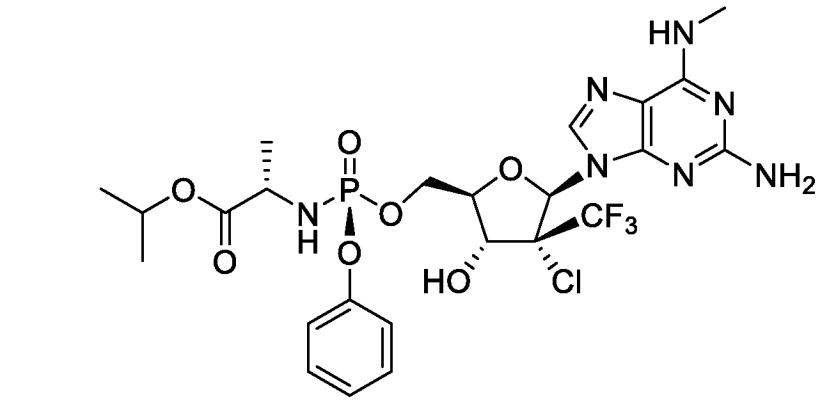
HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
NH
O
O
CF3
HO
Cl
O

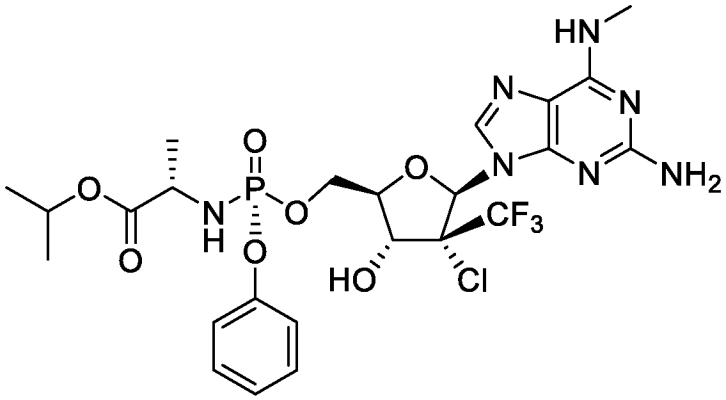


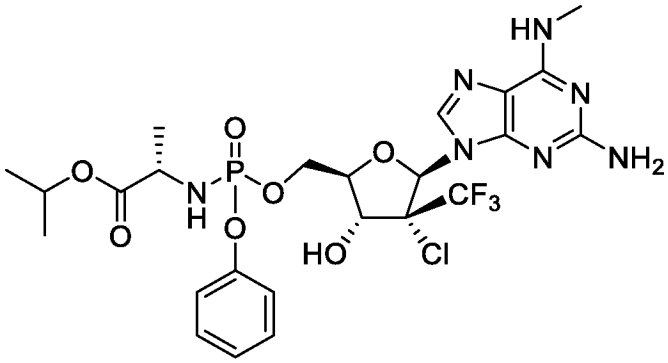
HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
NH
O
O
CF3
HO
Cl
O

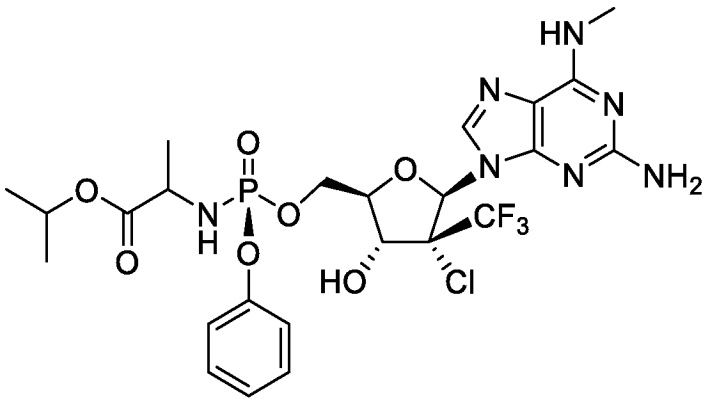


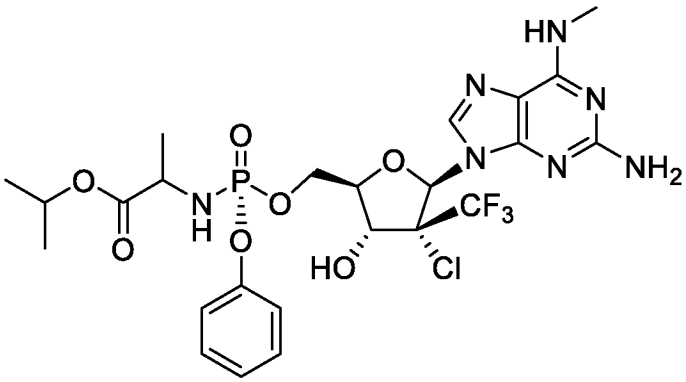
HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
NH
O
O
CF3
HO
Cl
O

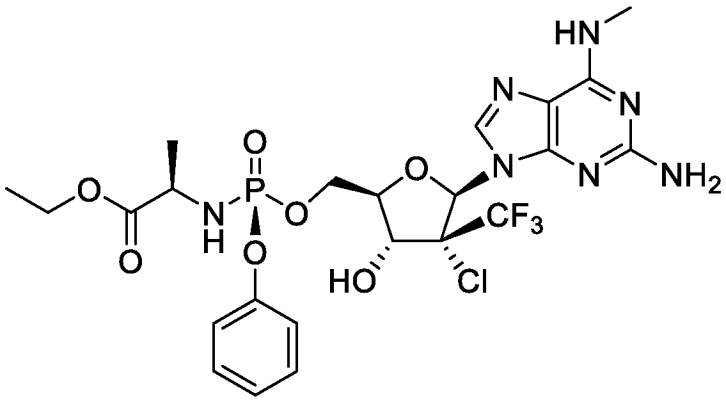


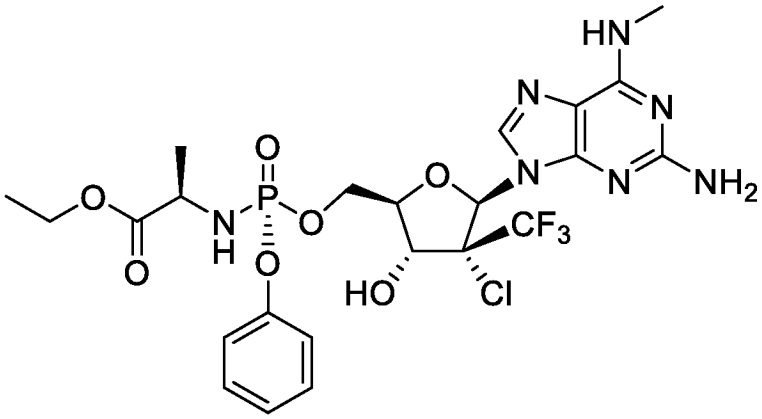


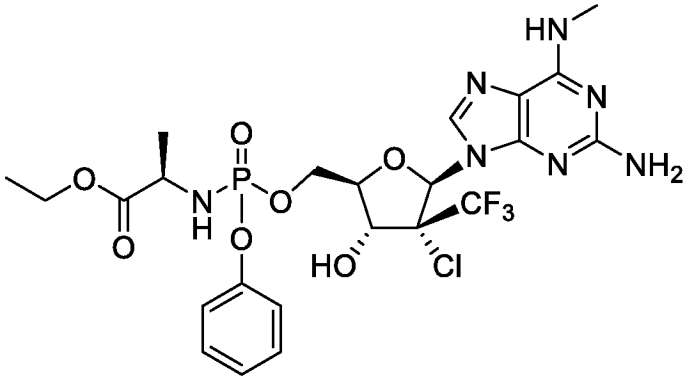


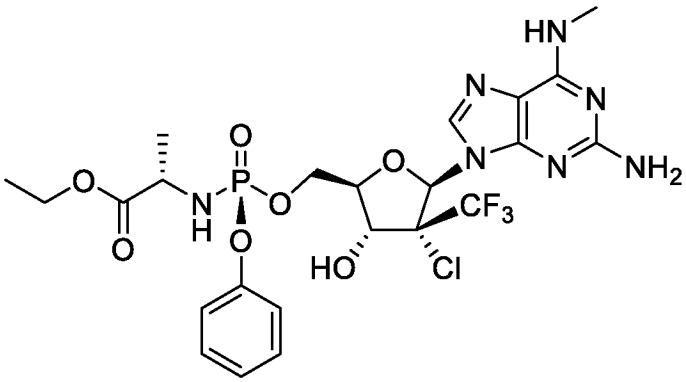


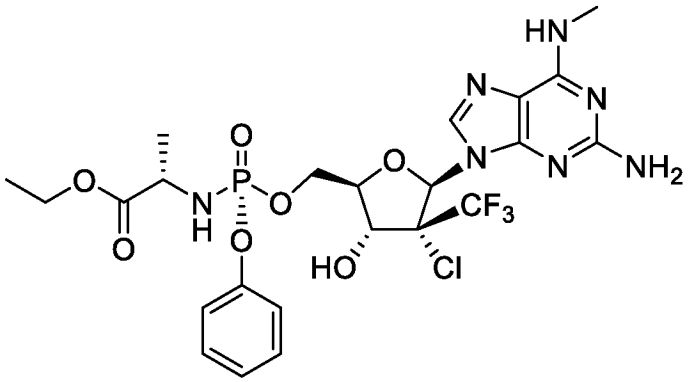


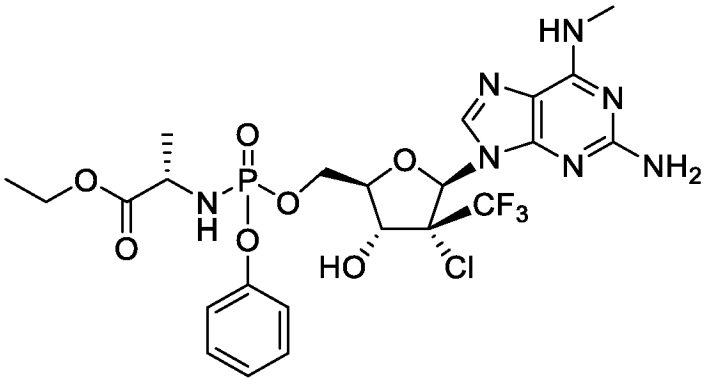


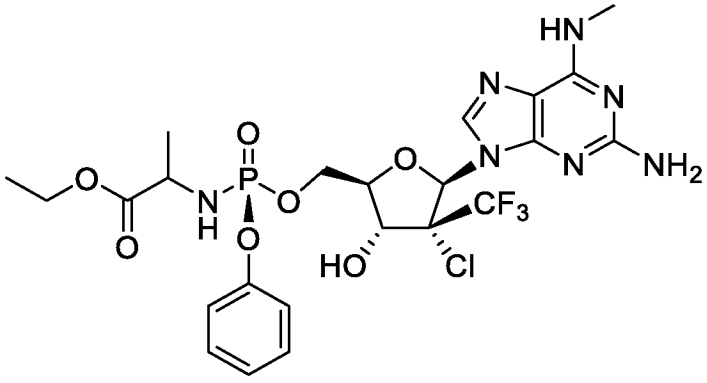


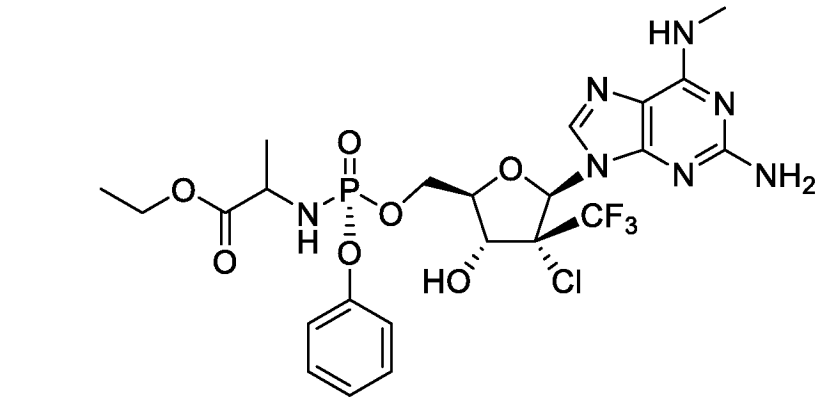


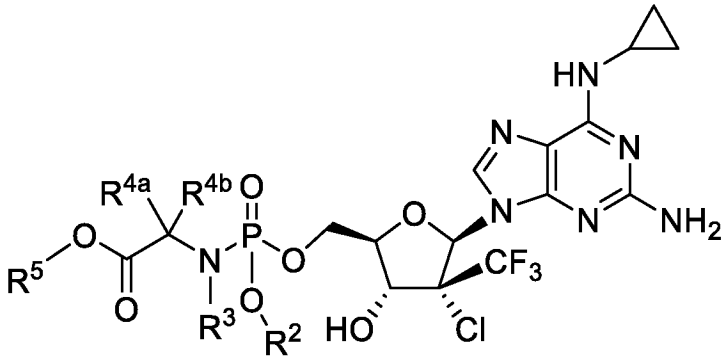


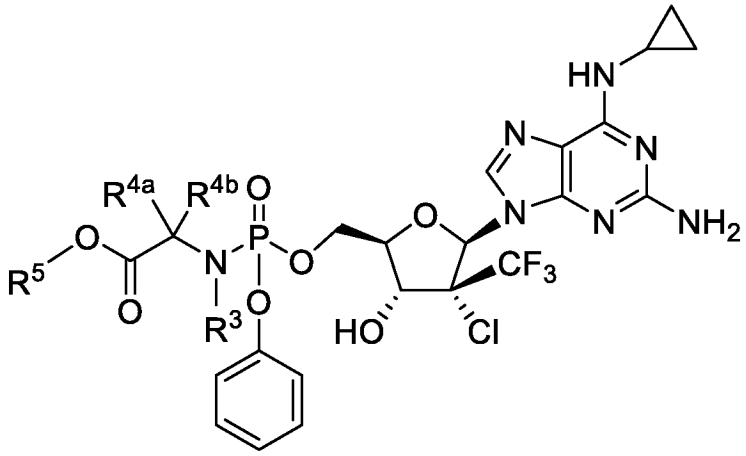


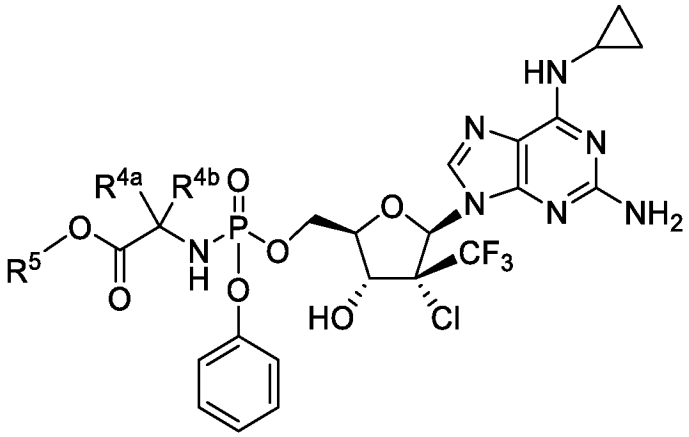


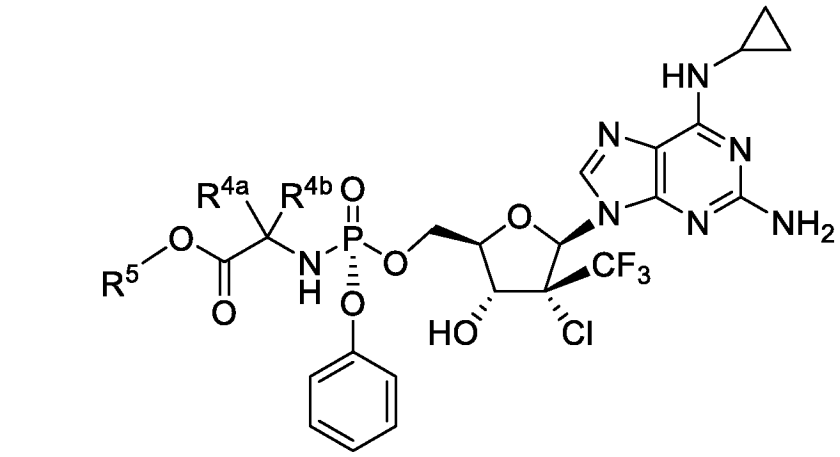


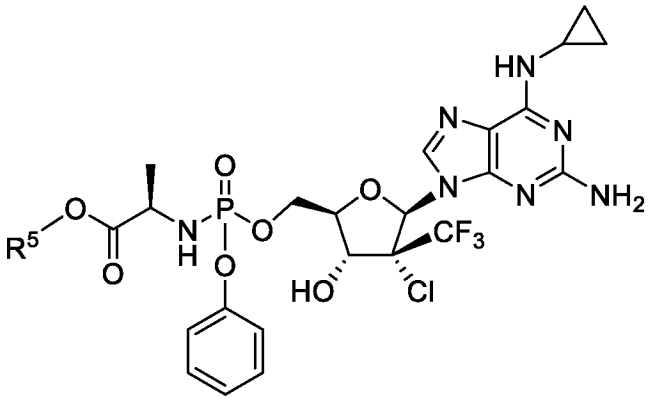


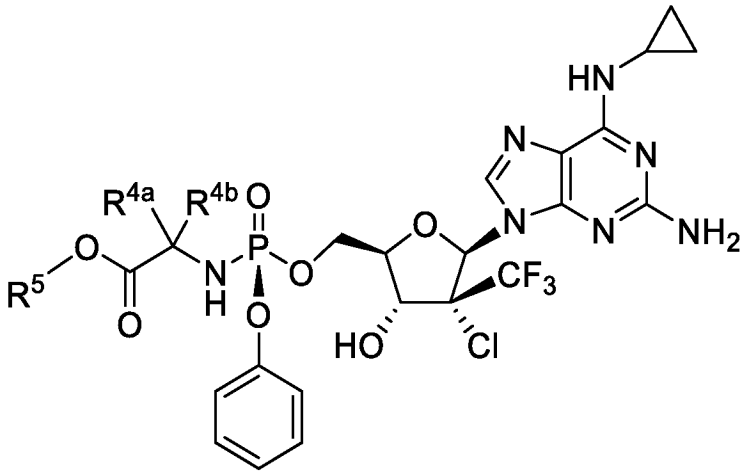


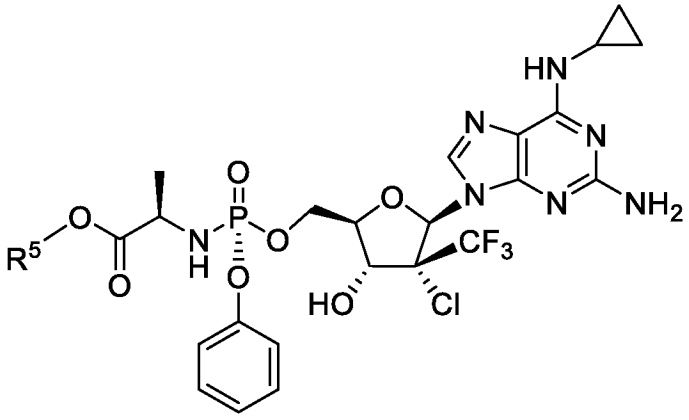


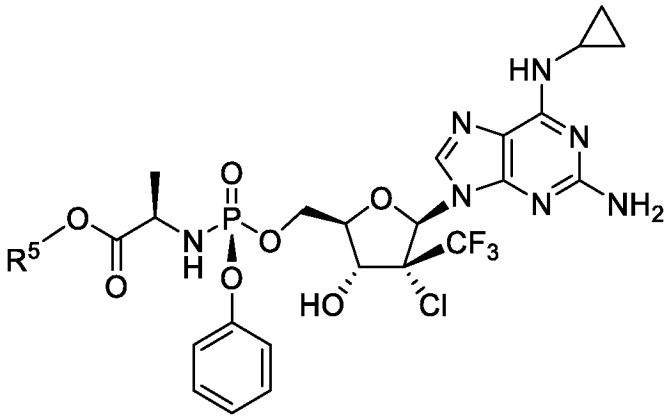


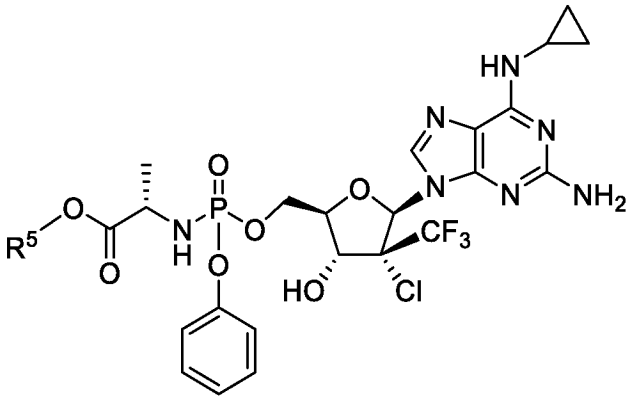


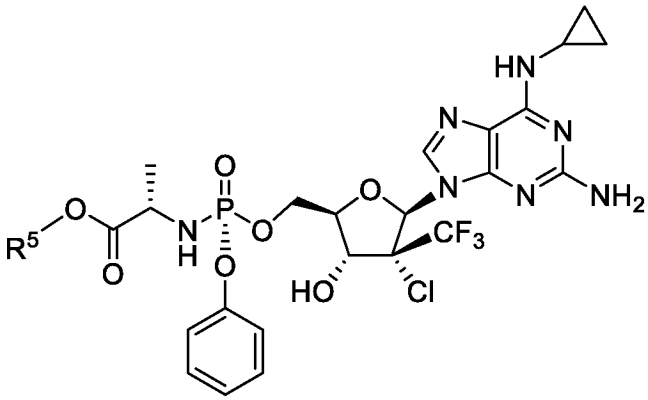


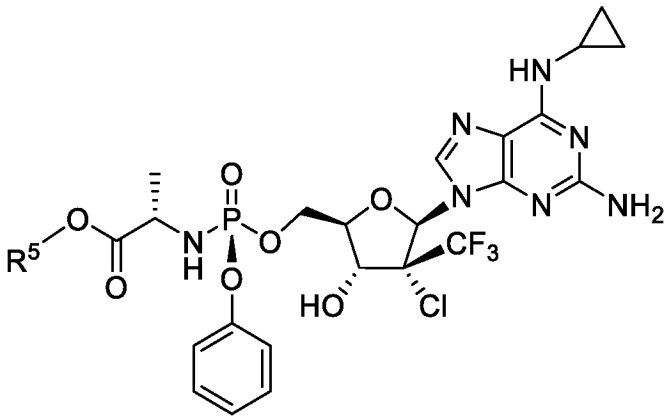


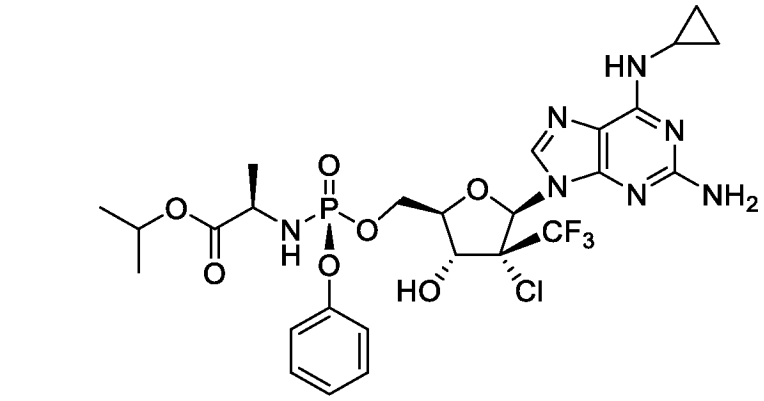


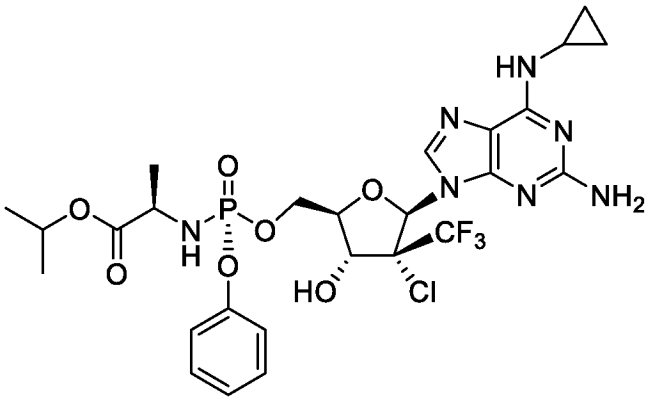


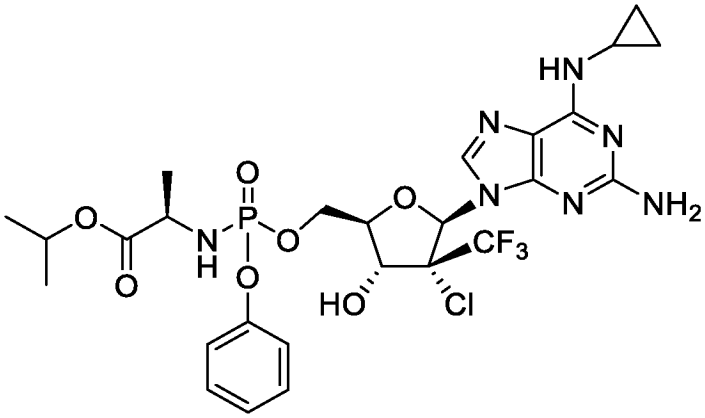


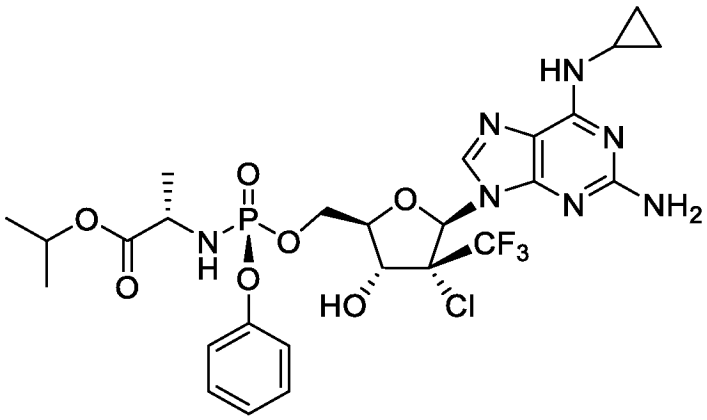


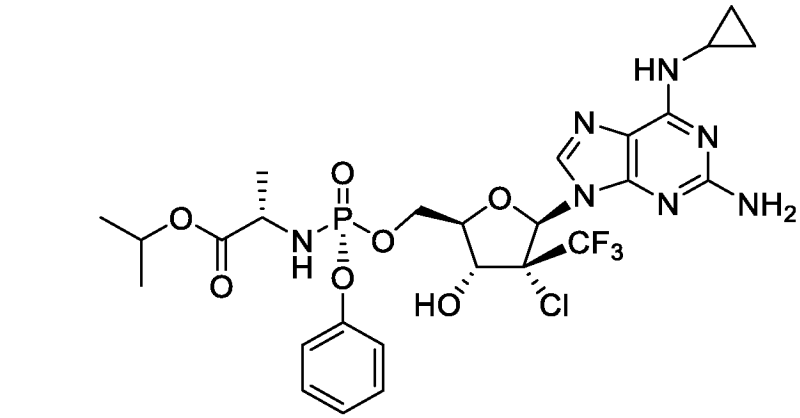


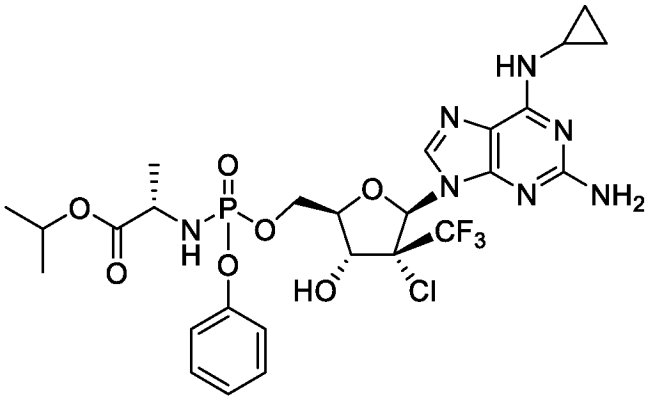


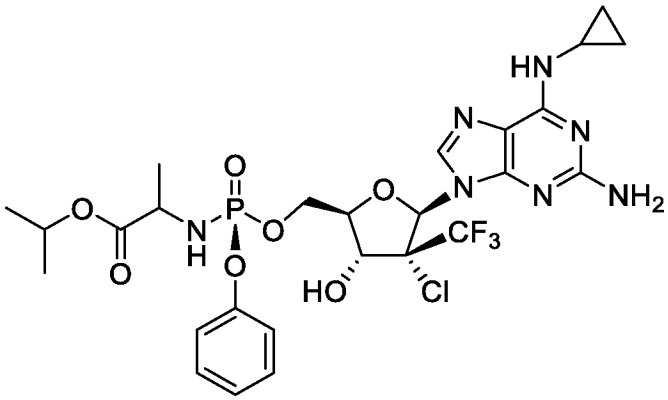


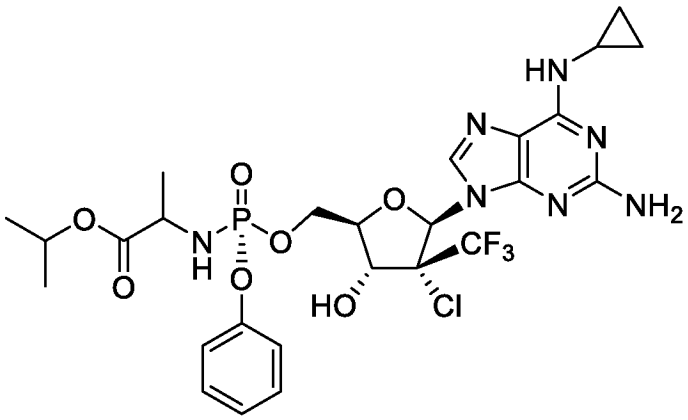


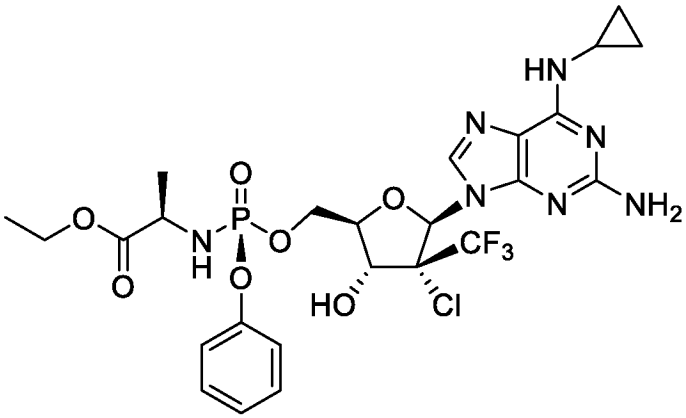


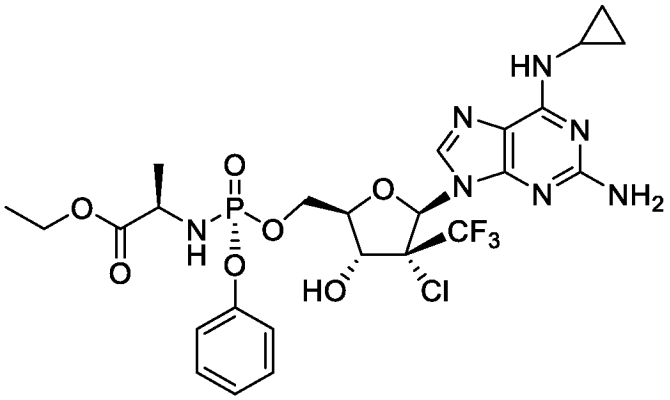


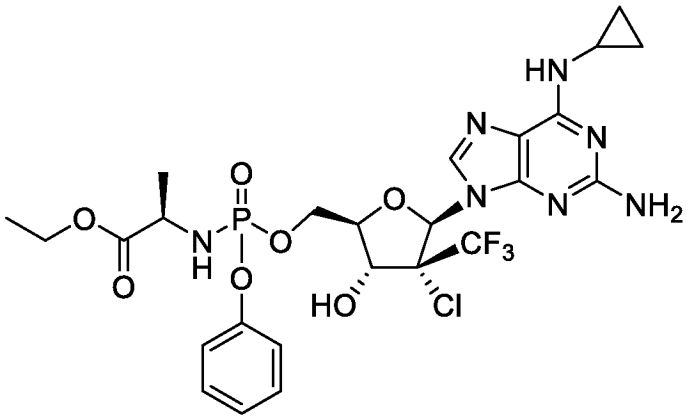


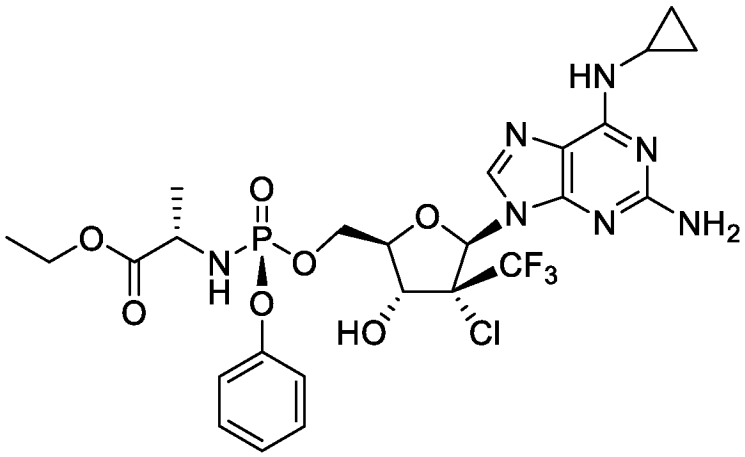


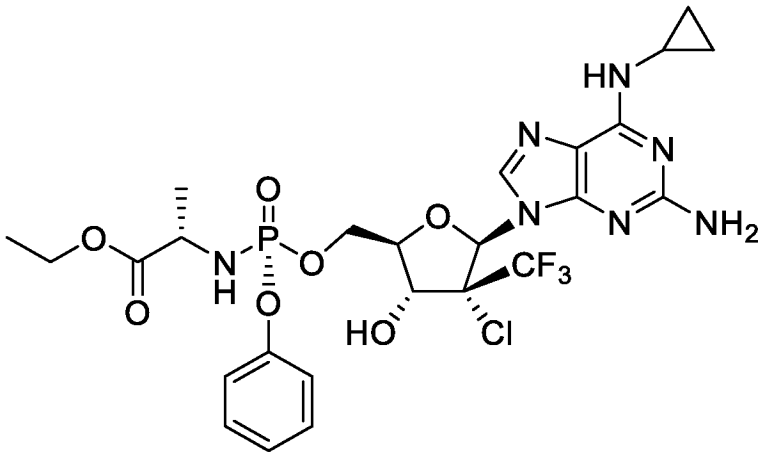


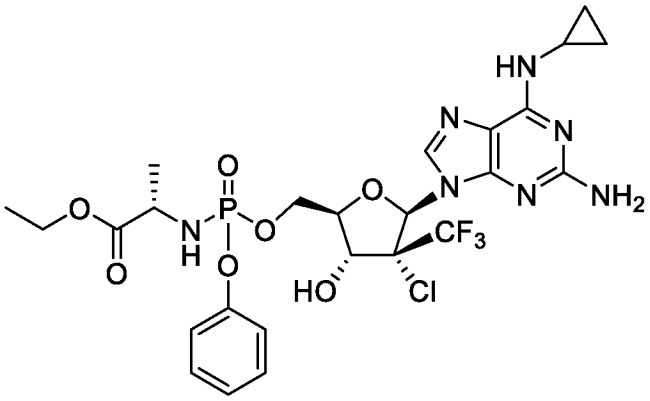


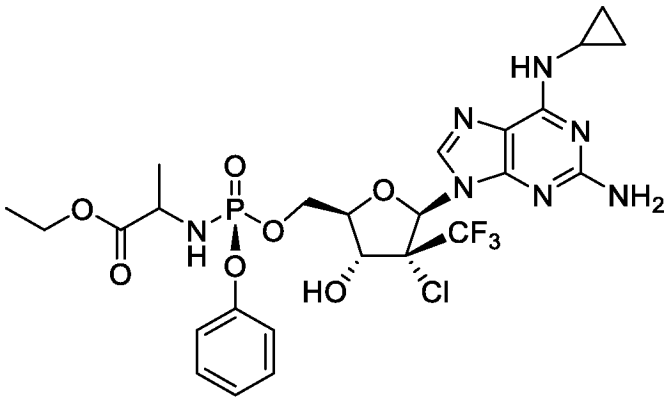


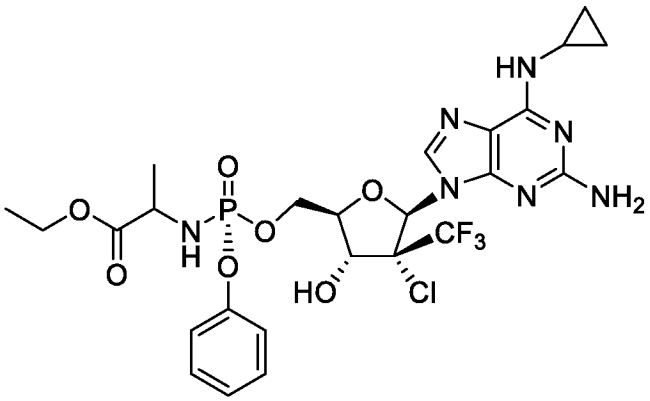




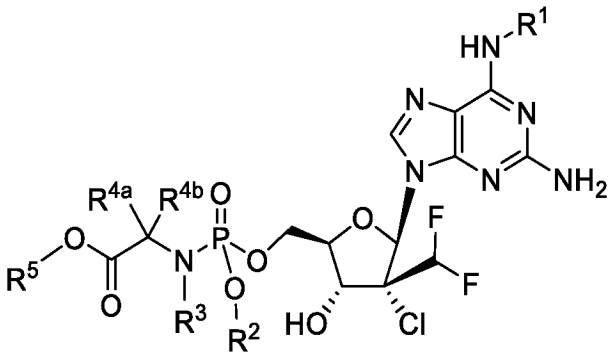








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, представляет собой соединение формулы IVc:



Формула IVc

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVc R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVc R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVc R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVc R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVc R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

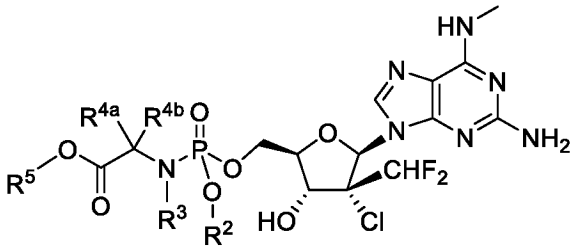
Согласно одному варианту осуществления формулы IVc R^5 представляет собой изопропил.

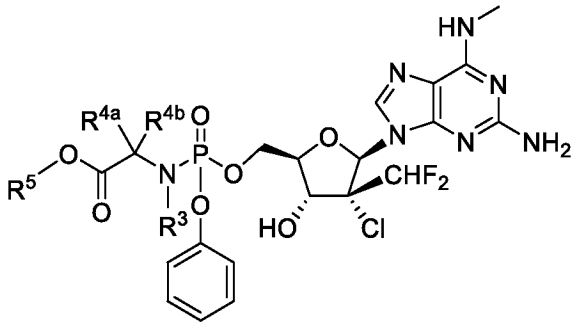
Согласно одному варианту осуществления формулы IVc соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

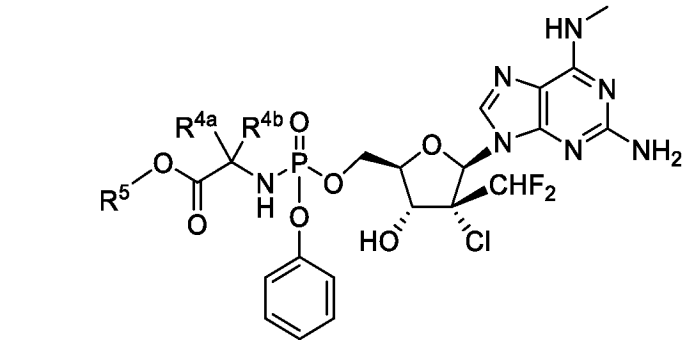
Согласно одному варианту осуществления формулы IVc соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

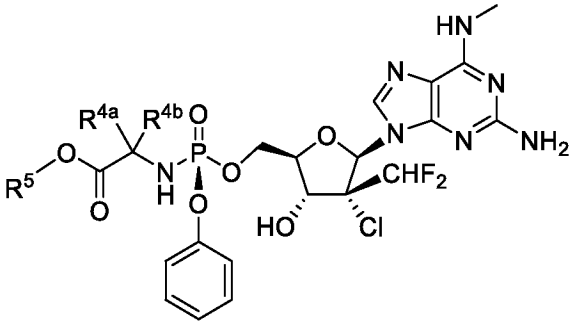
Согласно одному варианту осуществления формулы IVc фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

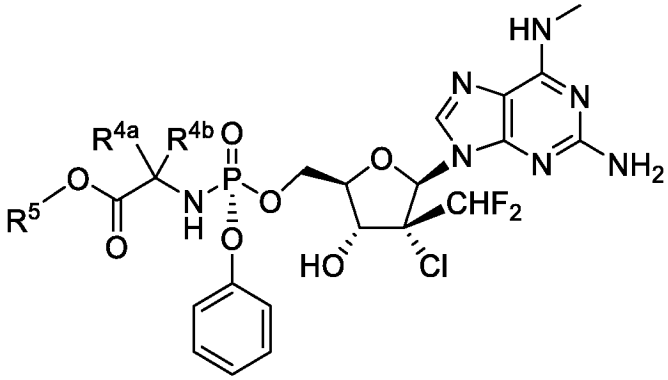
Неограничивающие примеры соединения формулы IVc включают:

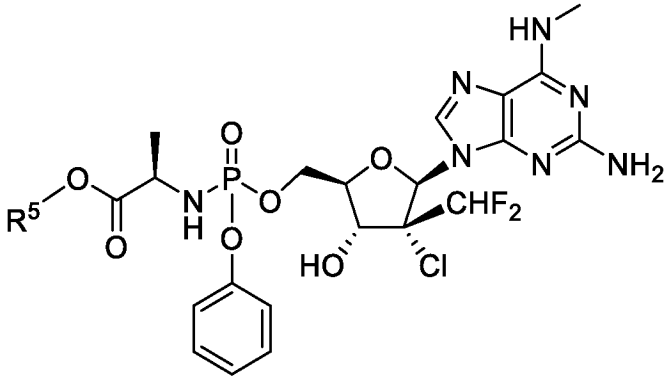


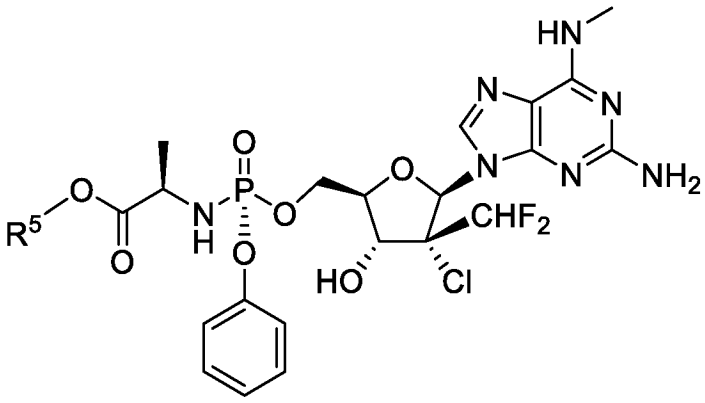


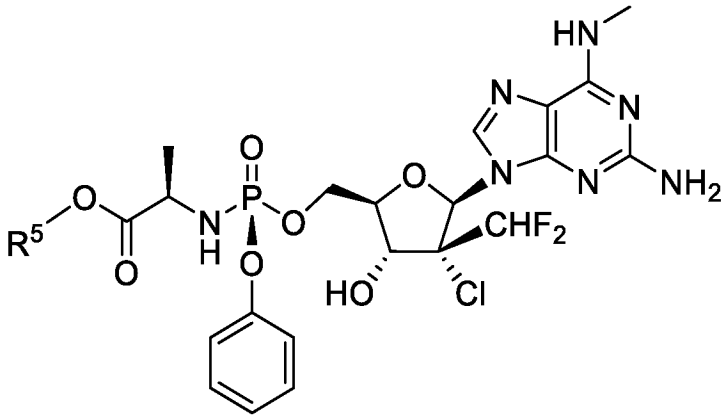


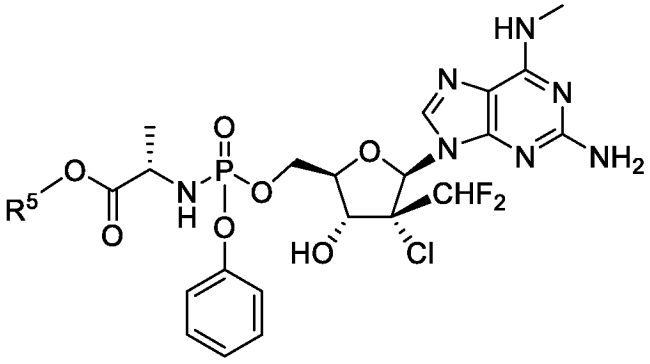


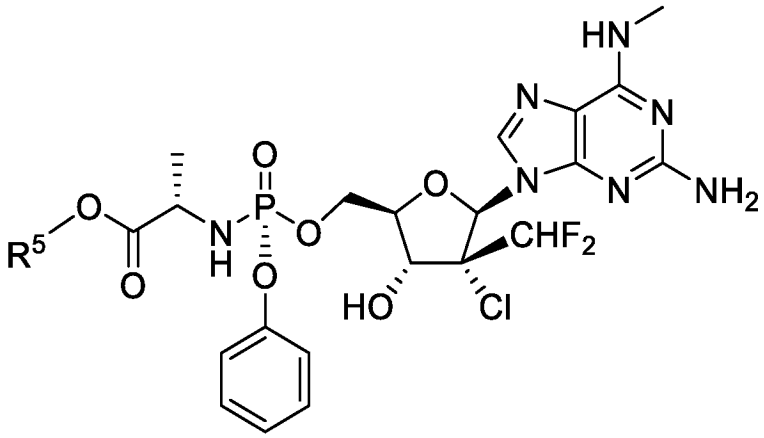


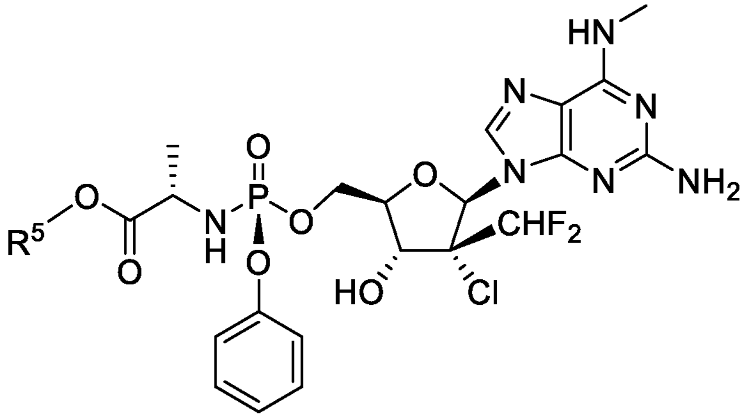


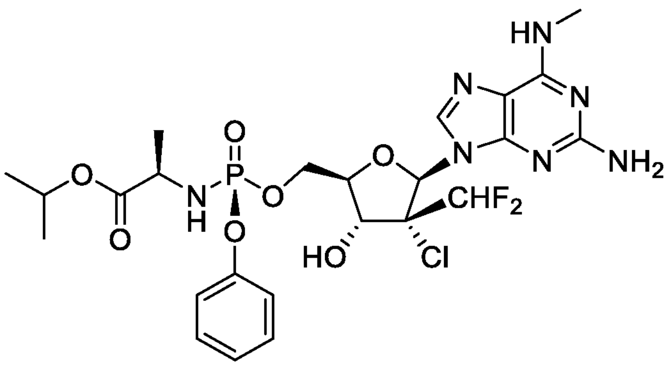

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
CHF2
HO
Cl

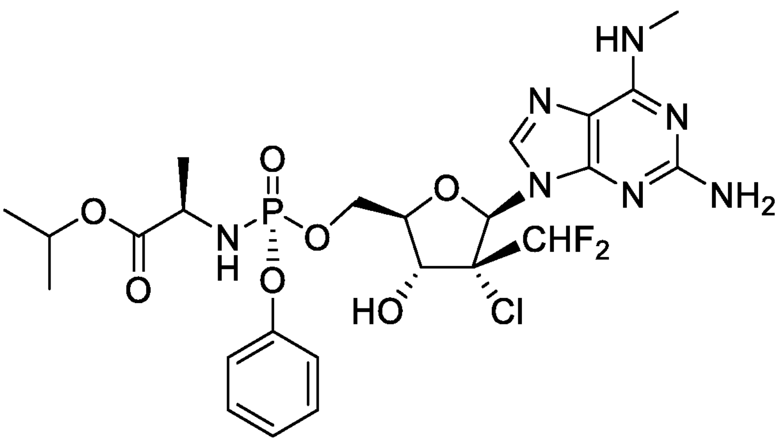

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
CHF2
HO
Cl

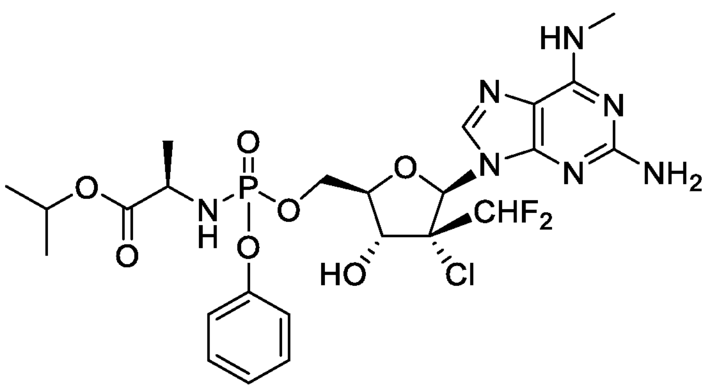

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
CHF2
HO
Cl

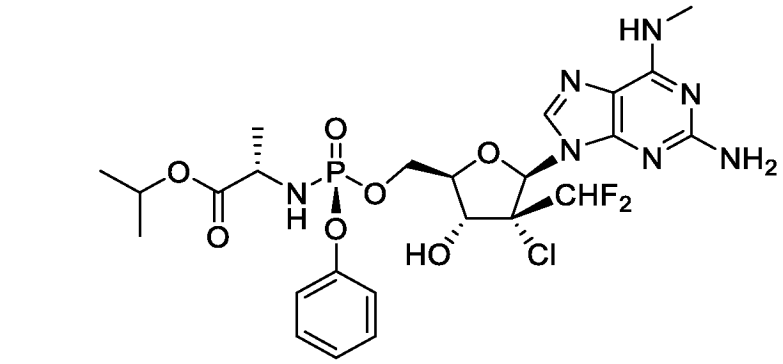

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
CHF2
HO
Cl

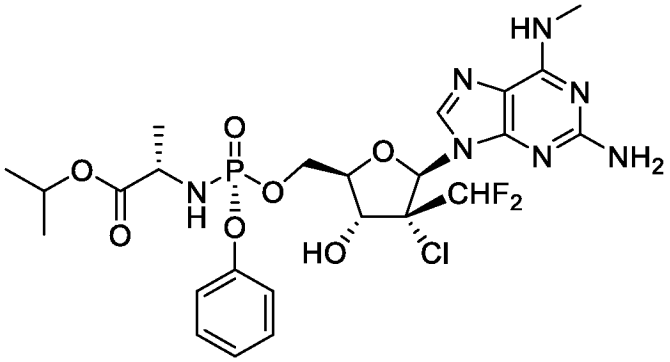

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
Cl

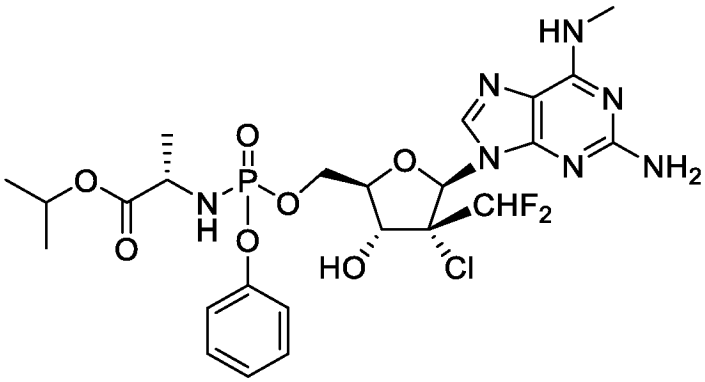

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
Cl

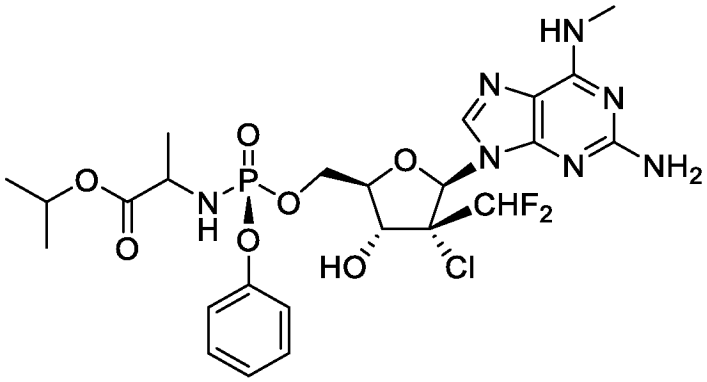

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
Cl

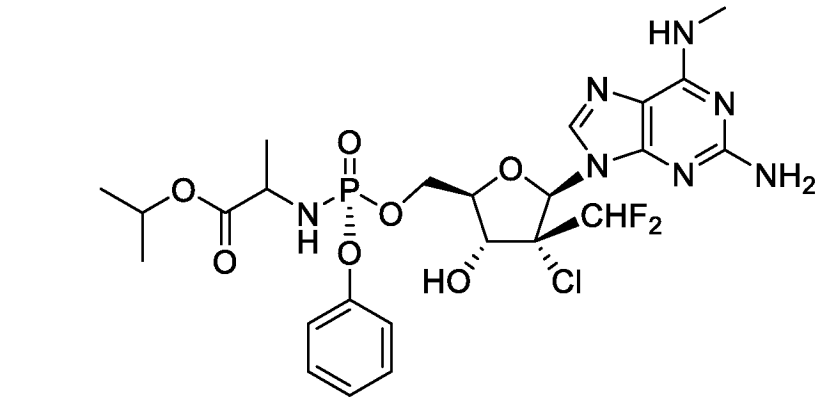

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
O
N
H
O
O
O
CHF2
HO
Cl

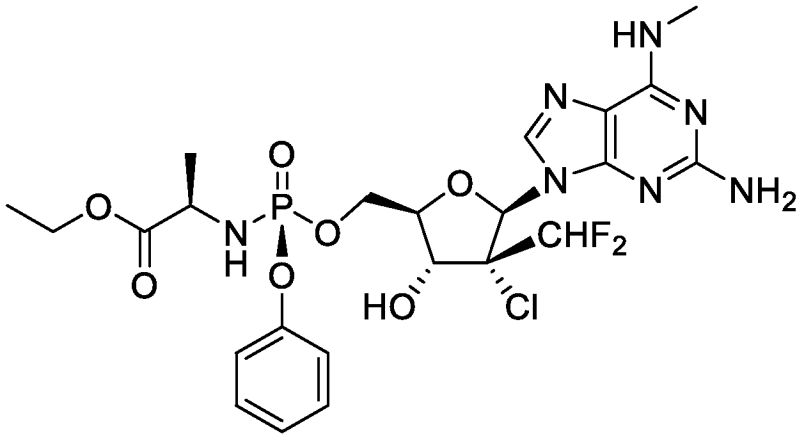


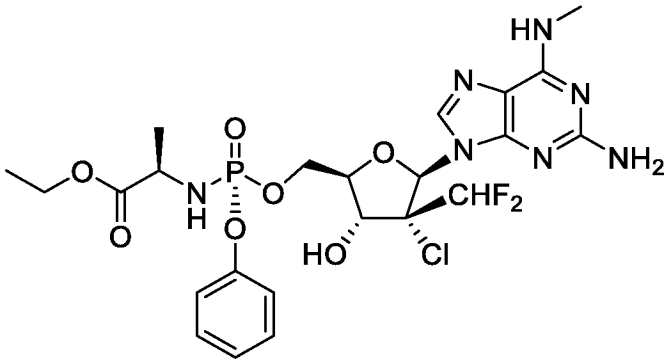


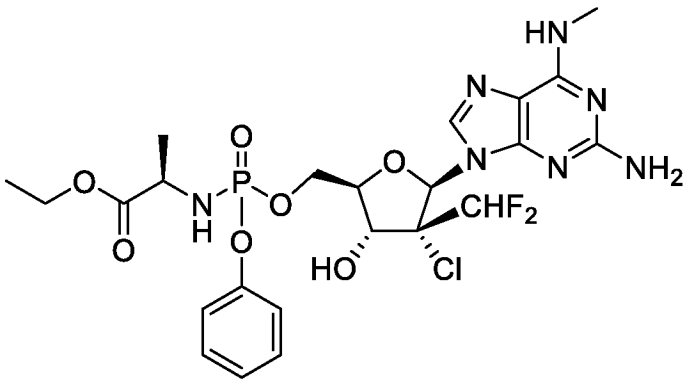


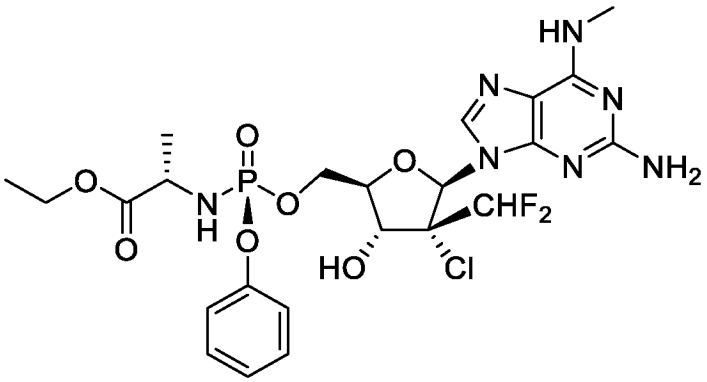


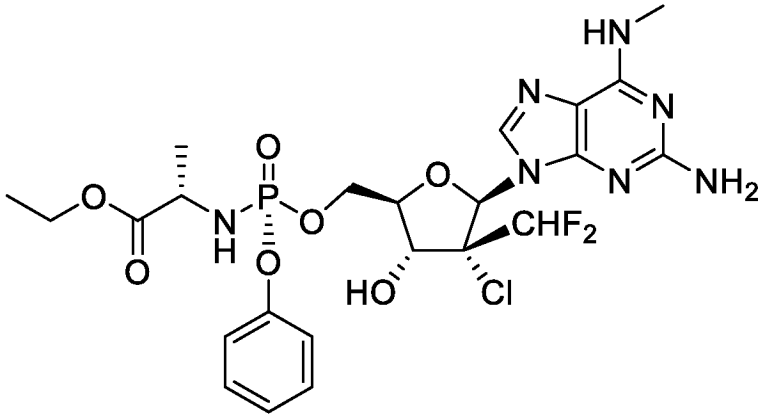


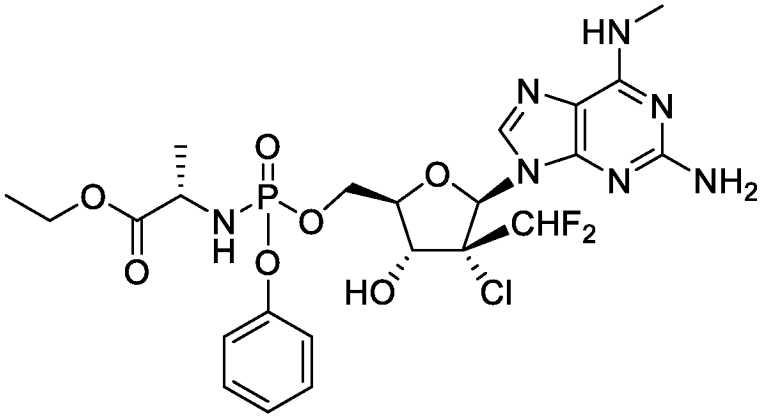


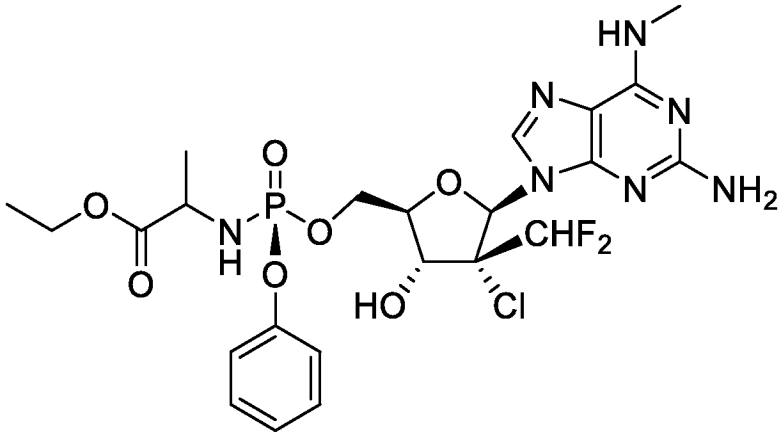


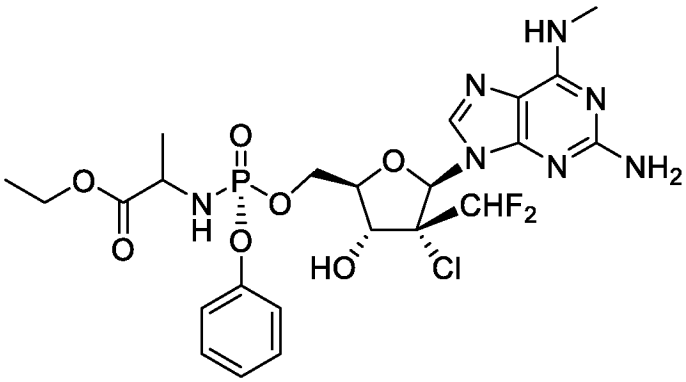


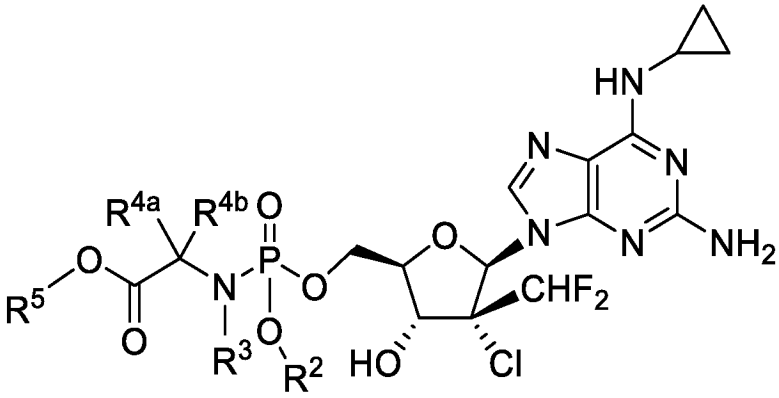


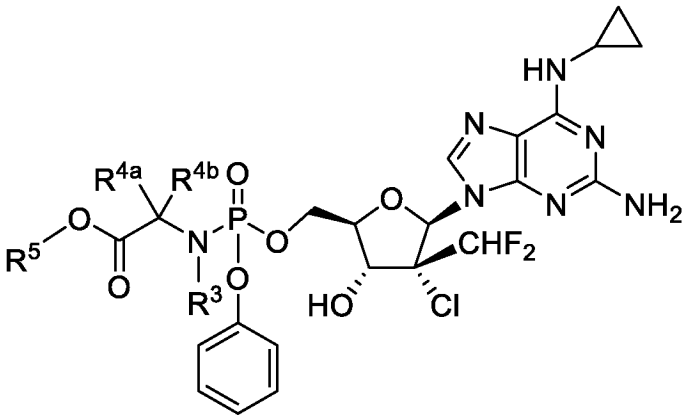


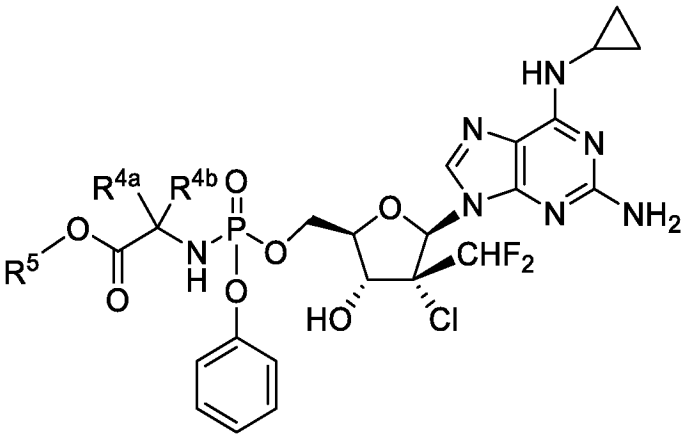


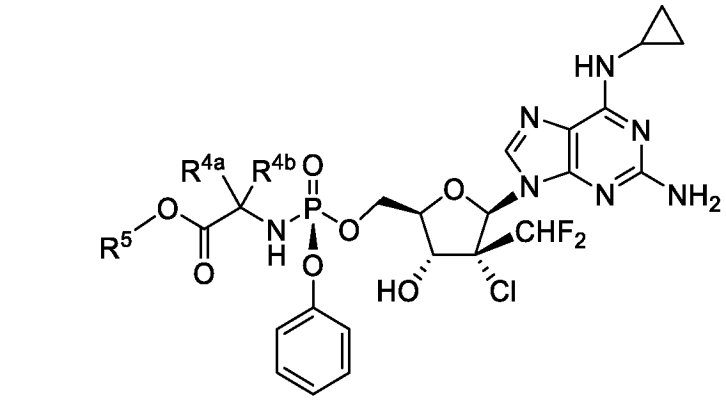


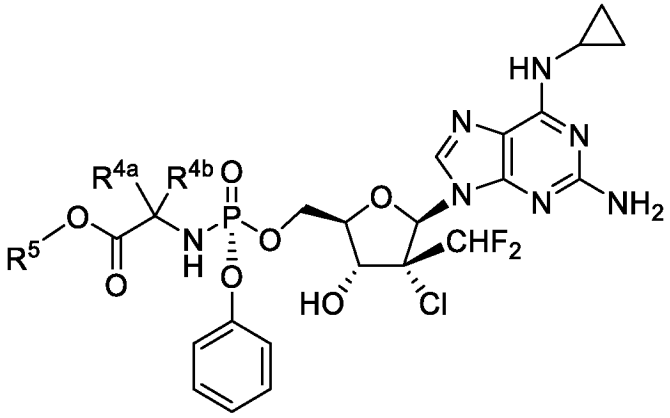


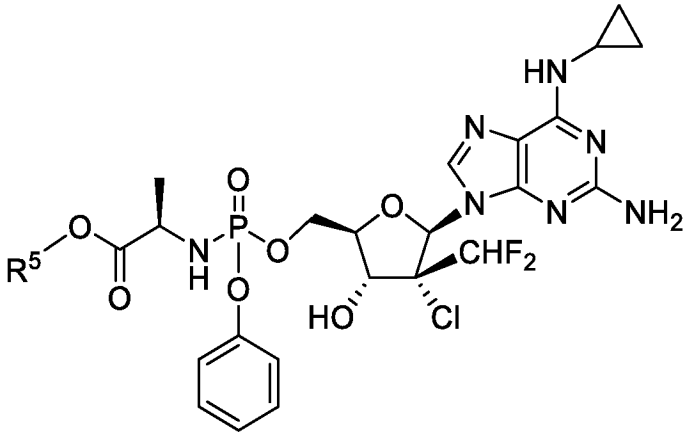


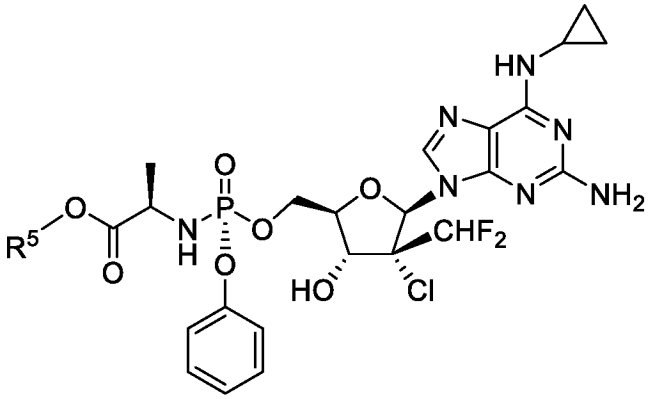


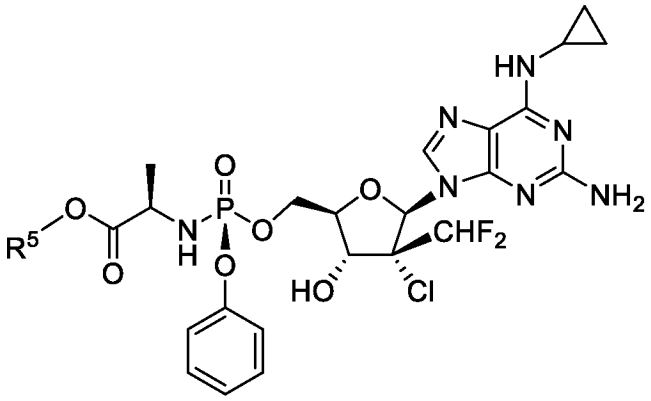


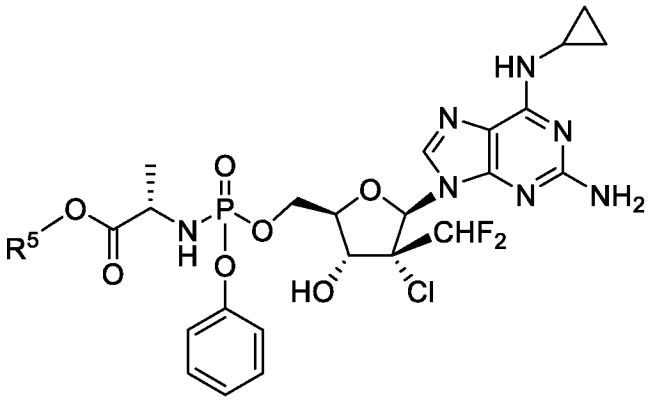


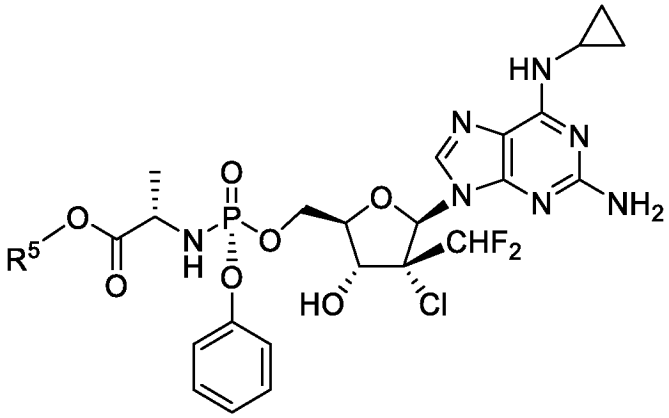


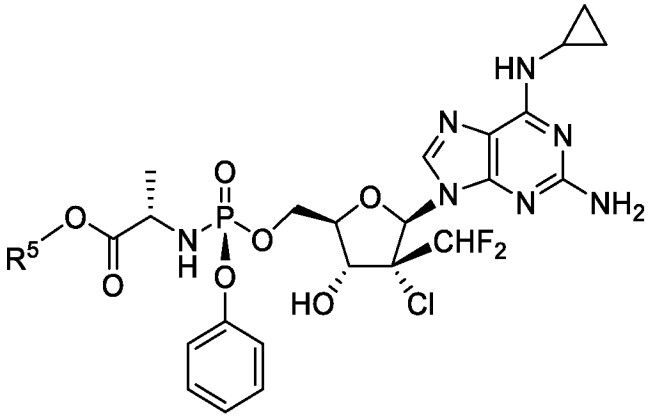


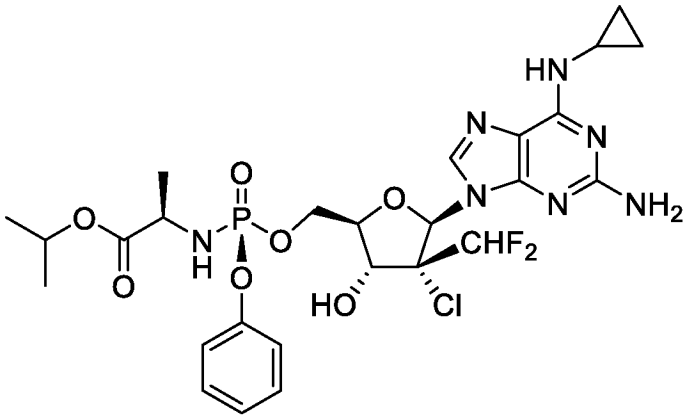


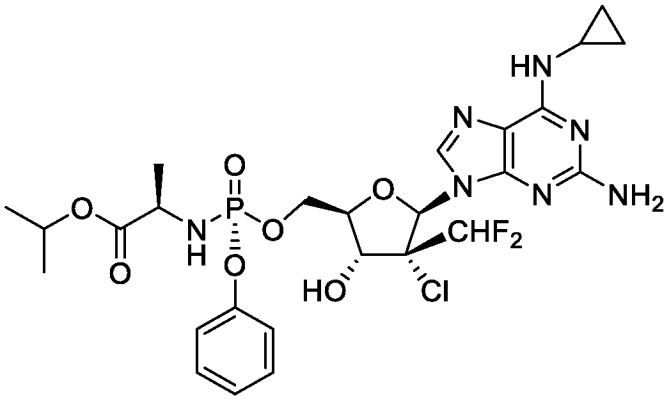


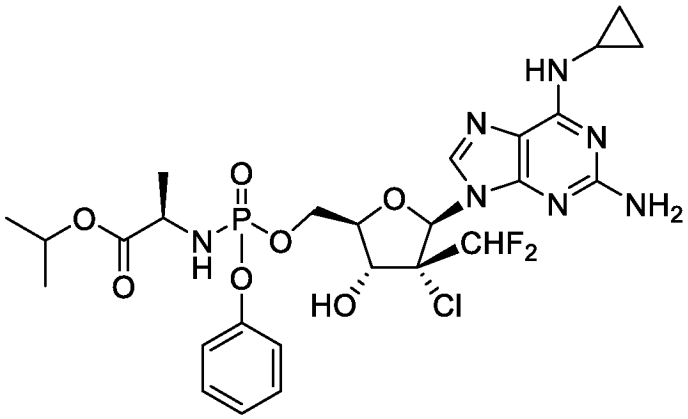


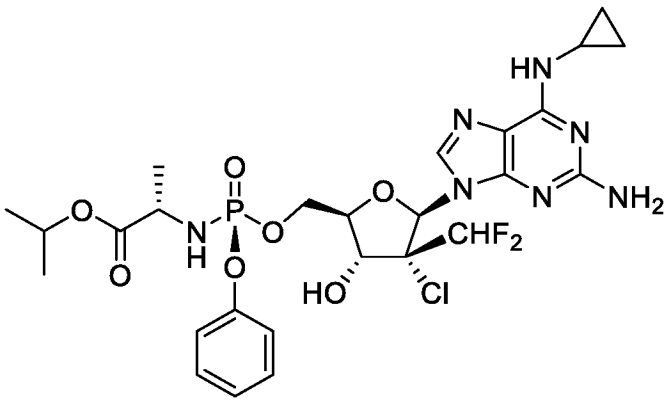


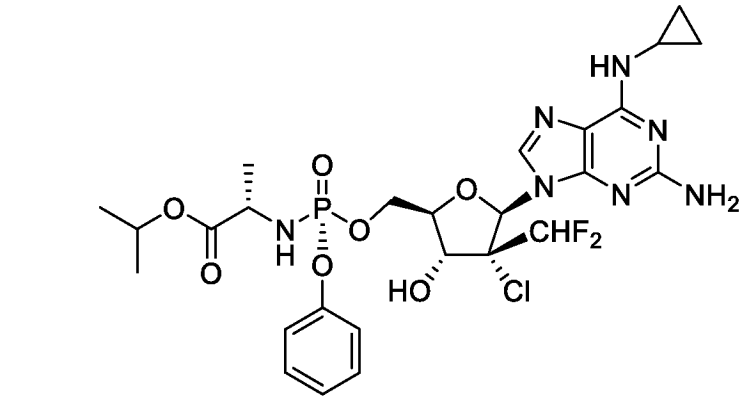


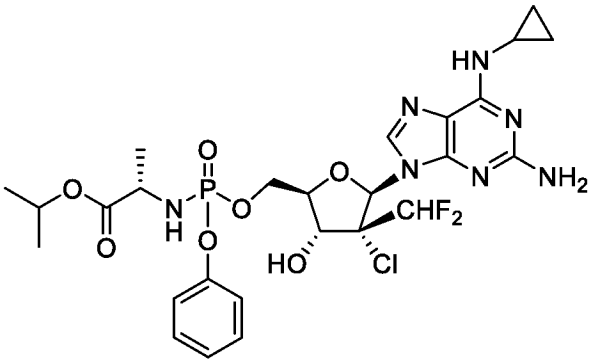


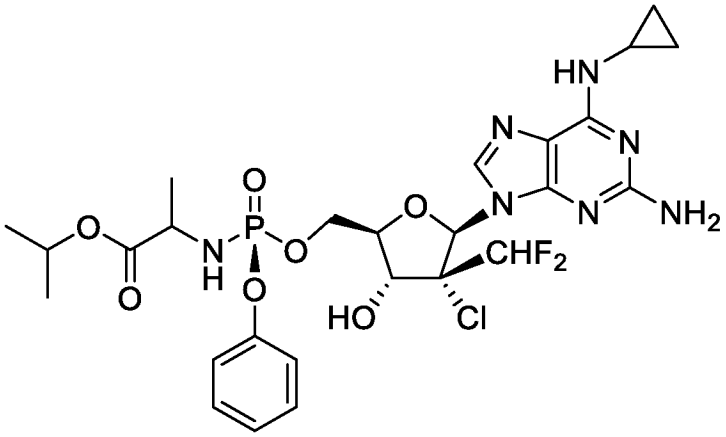


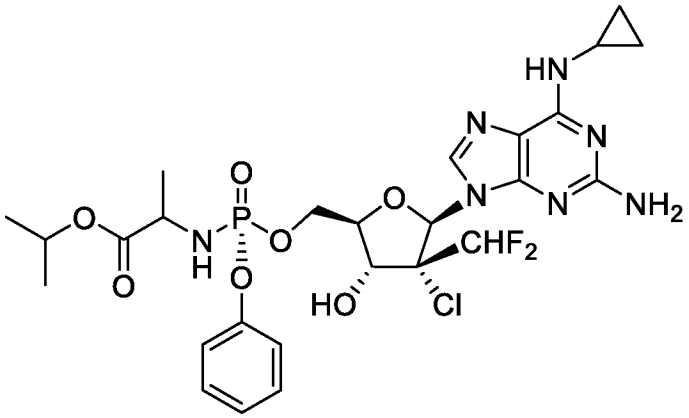


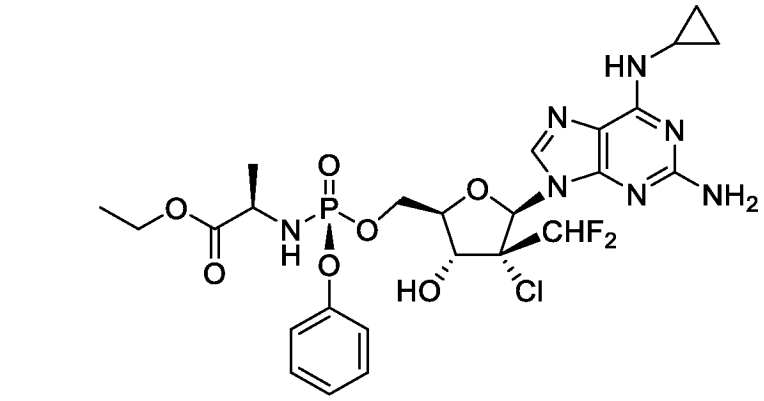


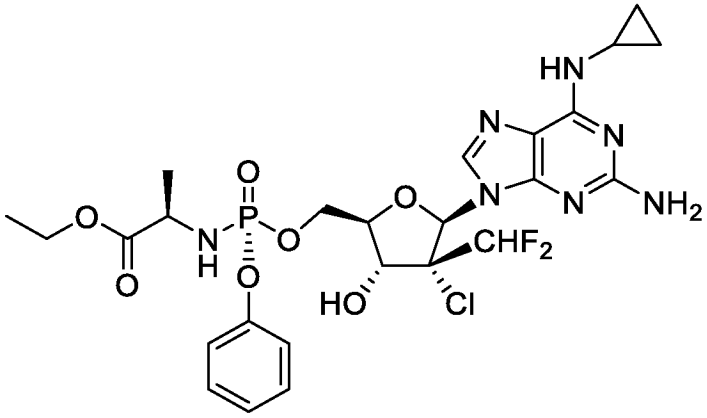


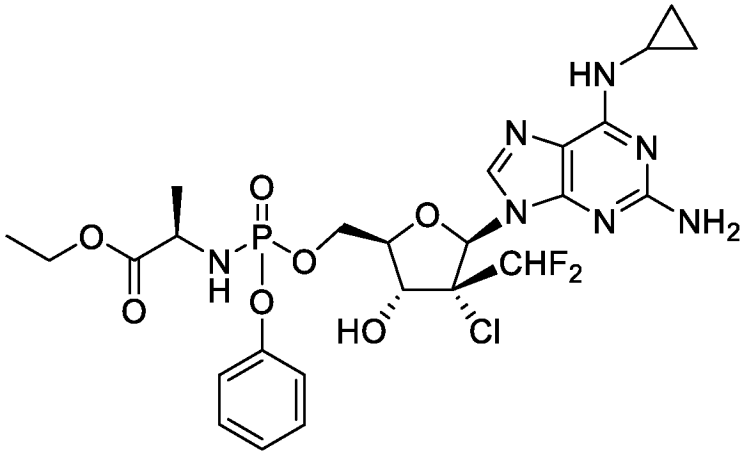


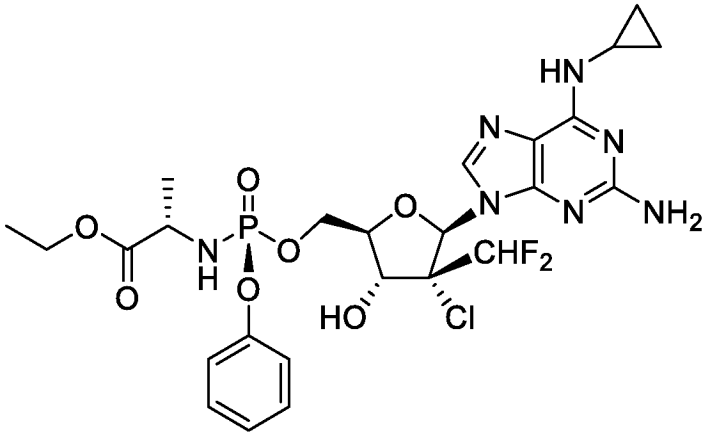


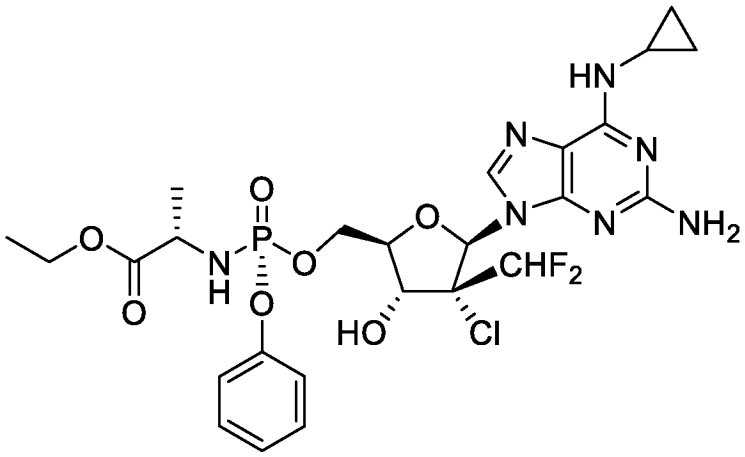


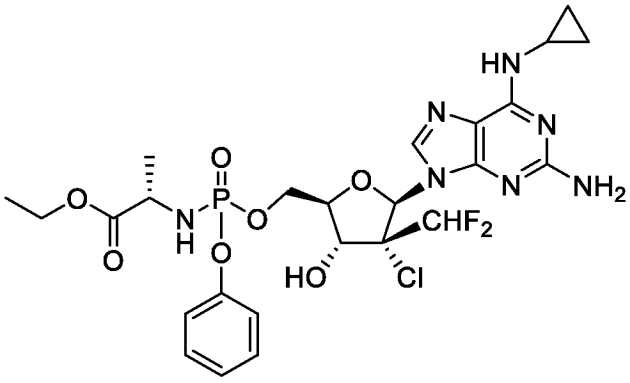


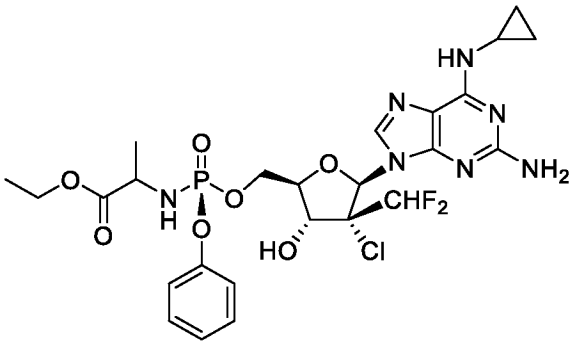


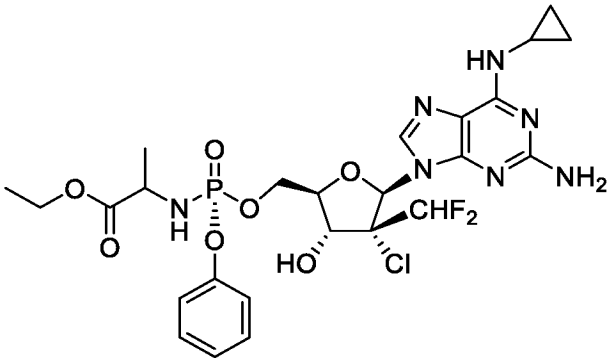




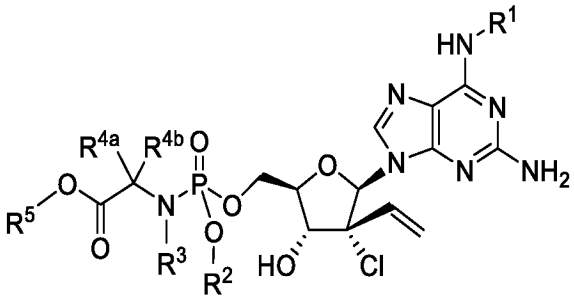








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19 представляет собой соединение формулы IVd:



Формула IVd

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVd R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVd R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVd R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVd R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVd R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

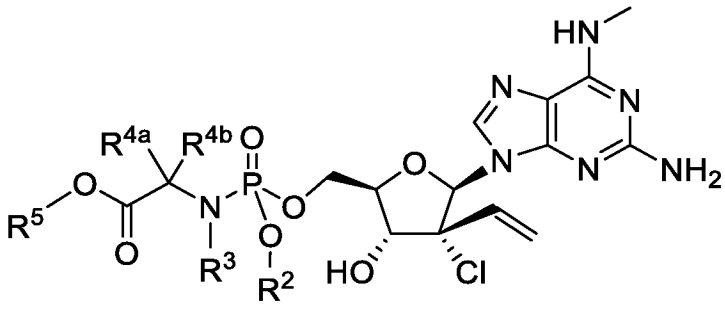
Согласно одному варианту осуществления формулы IVd R^5 представляет собой изопропил.

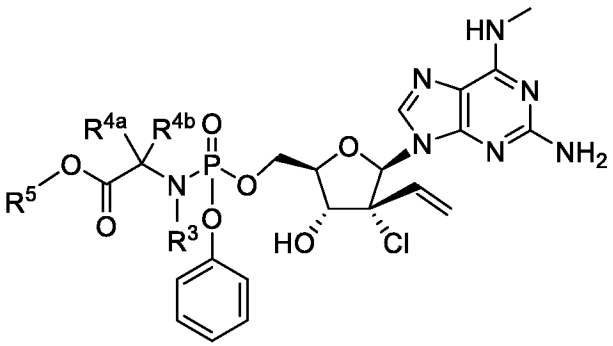
Согласно одному варианту осуществления формулы IVd соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

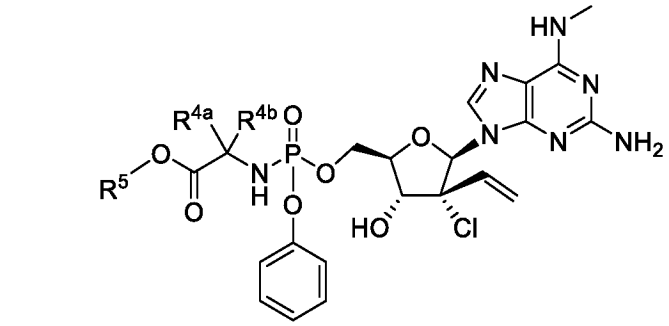
Согласно одному варианту осуществления формулы IVd соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

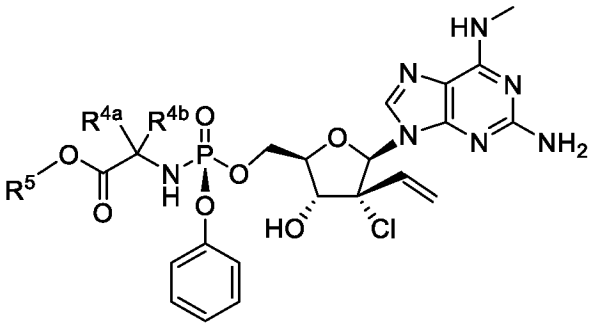
Согласно одному варианту осуществления формулы IVd фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

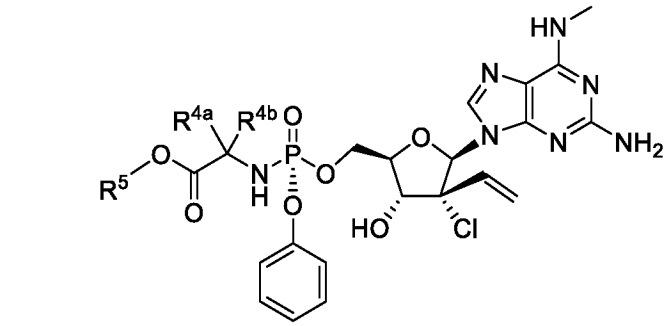
Неограничивающие примеры соединения формулы IVd включают:

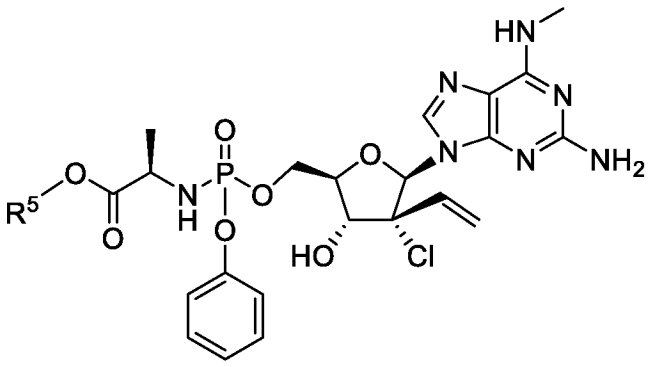


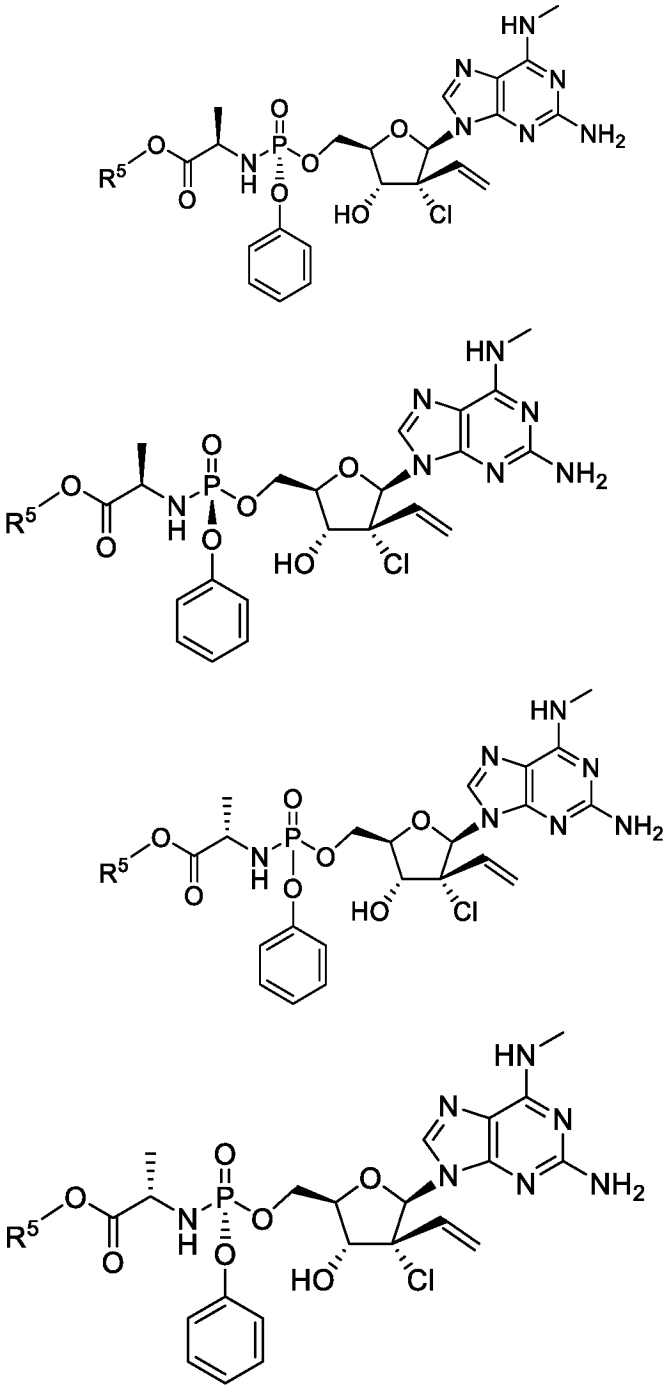


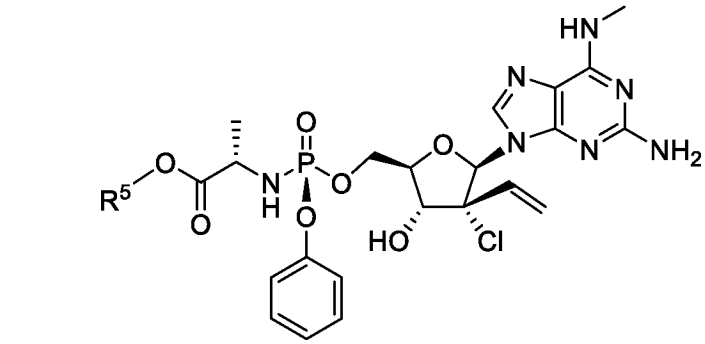


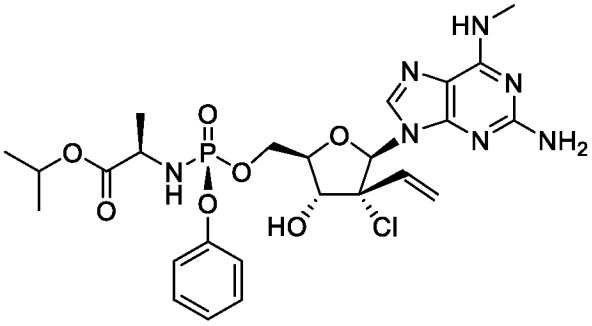


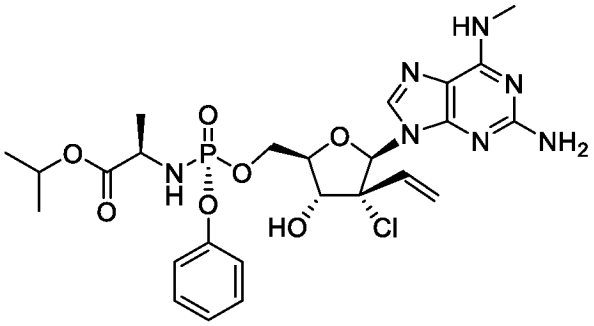


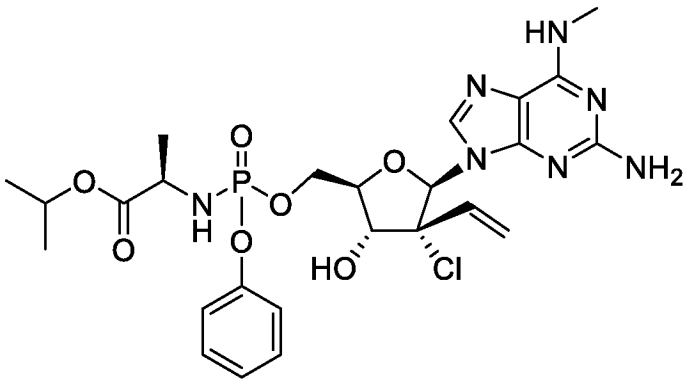


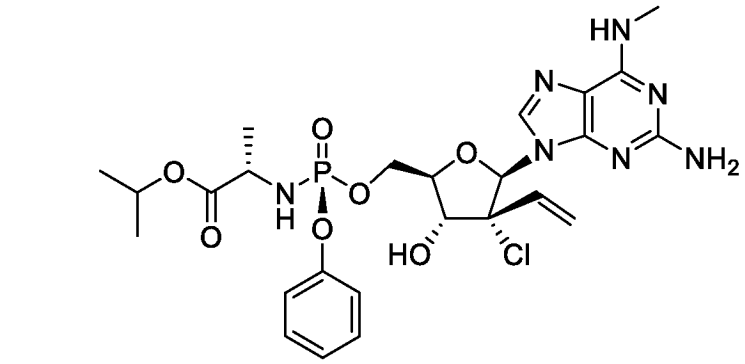


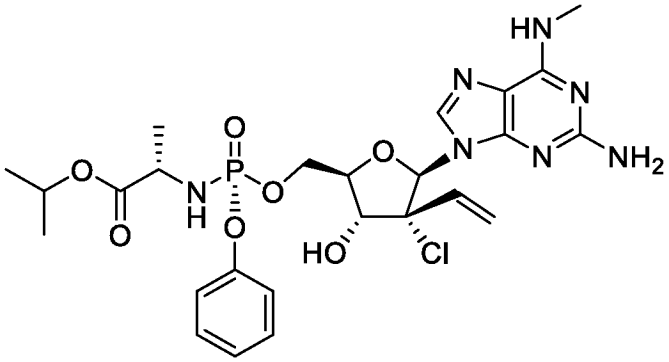

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl

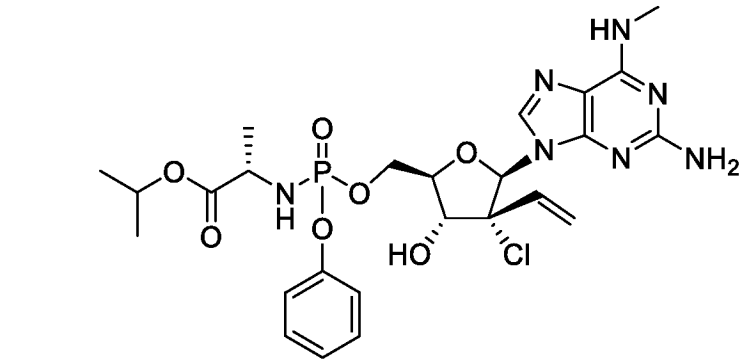

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

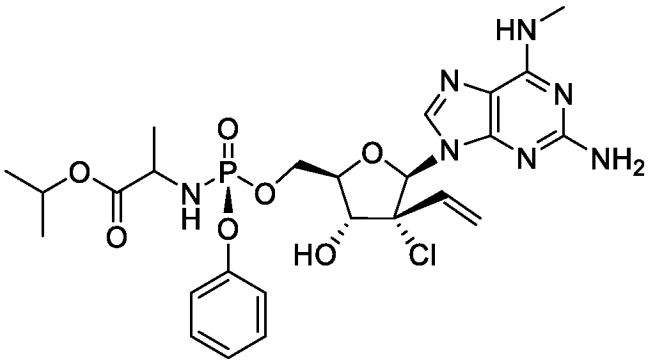

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

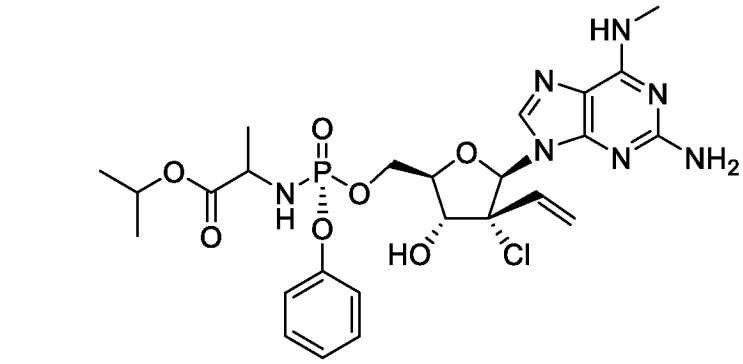

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

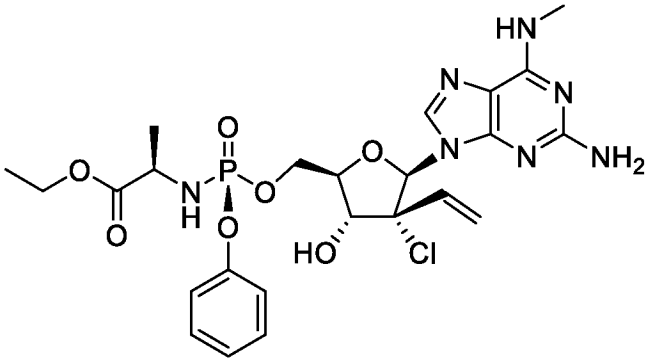


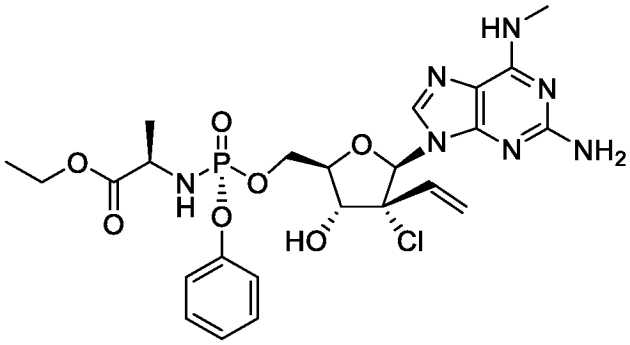


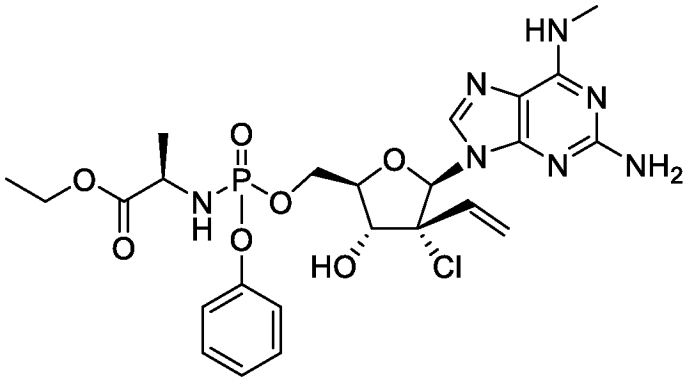


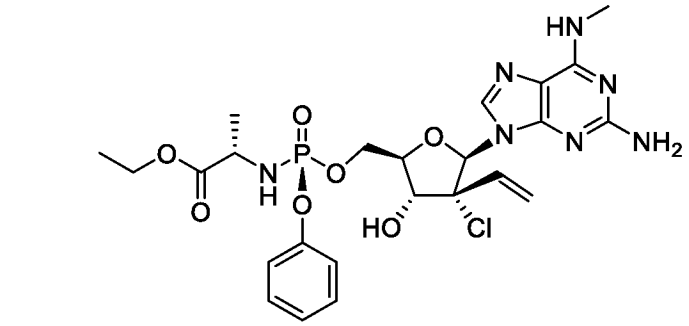


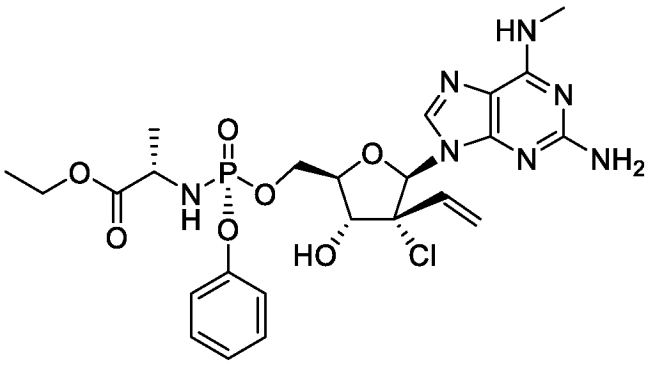


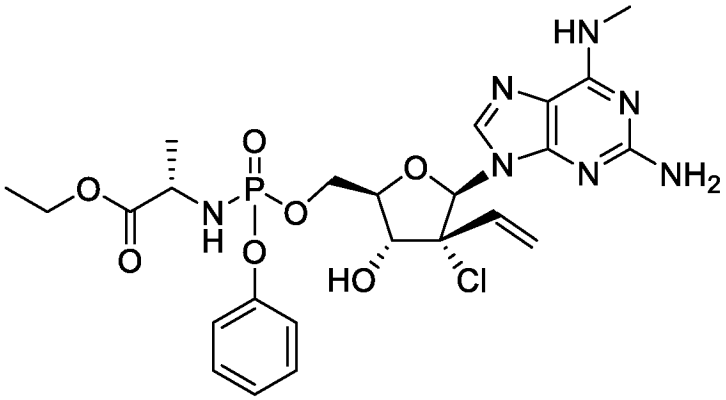


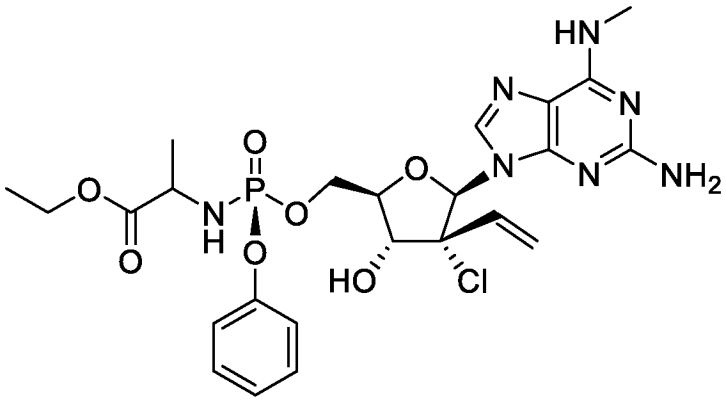


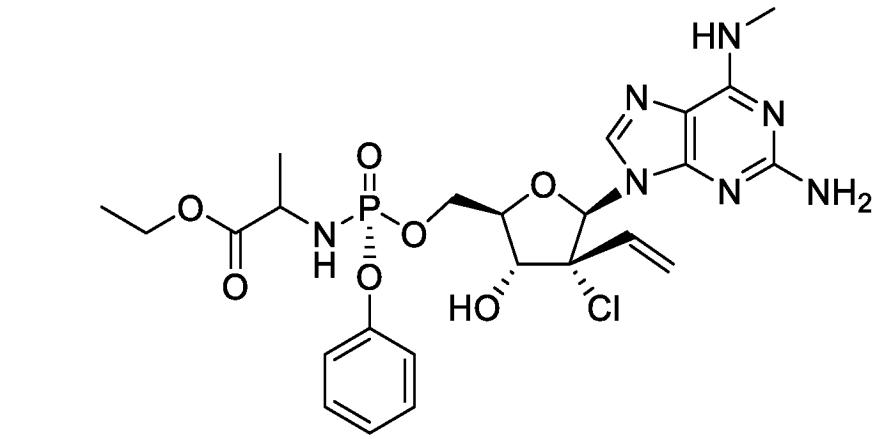


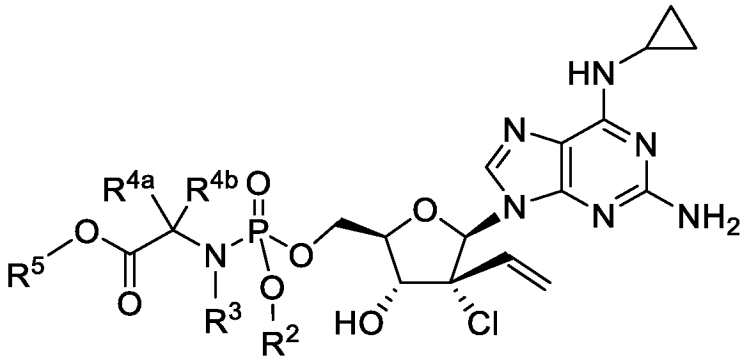


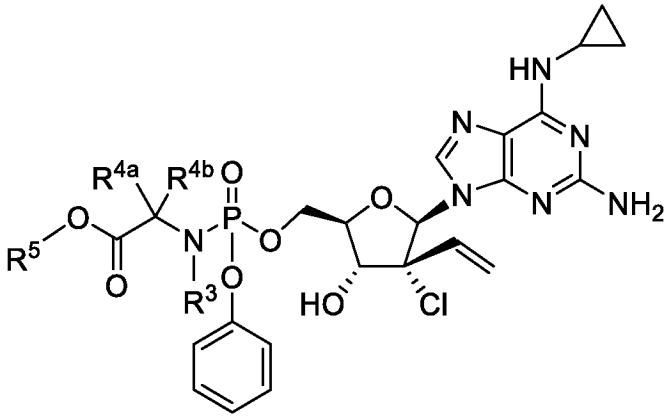


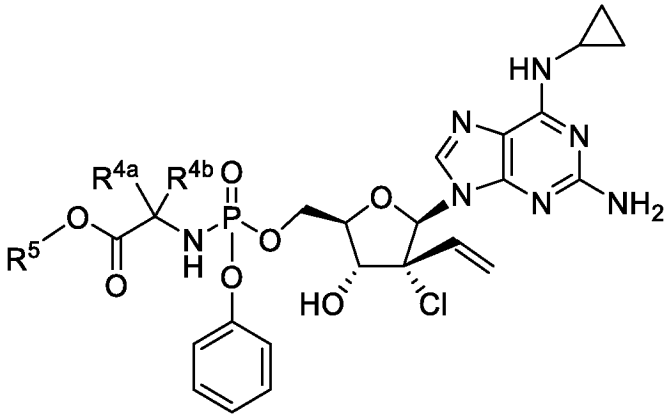


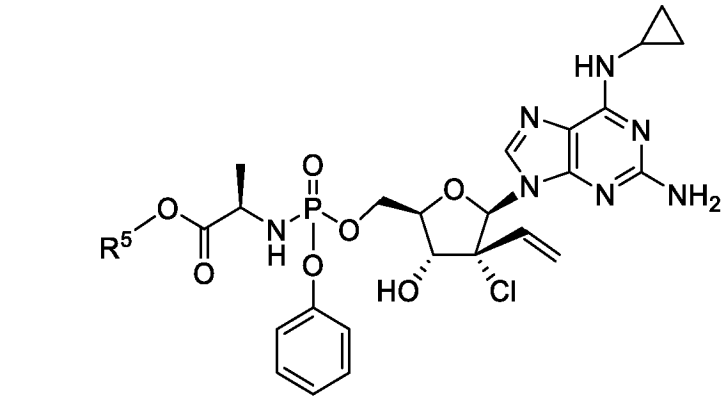


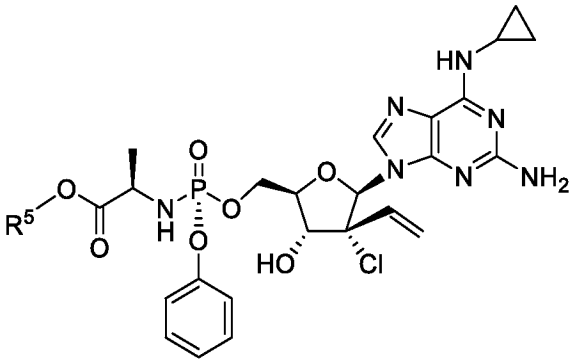


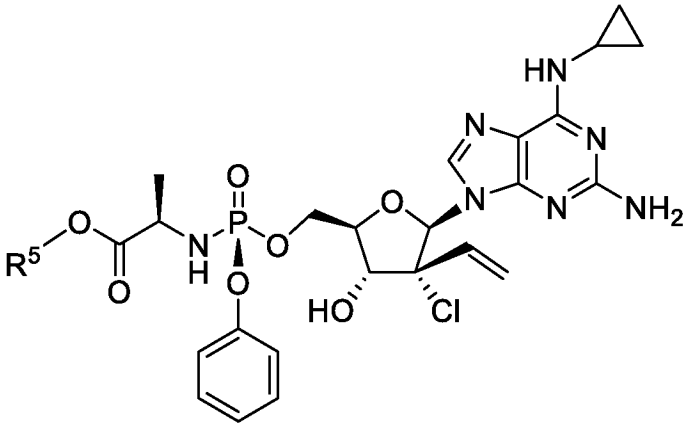


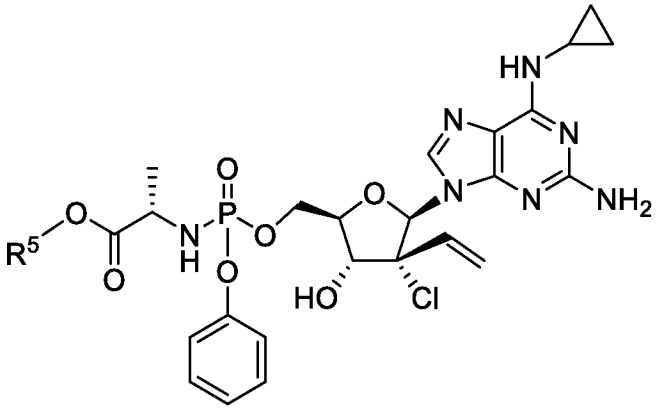


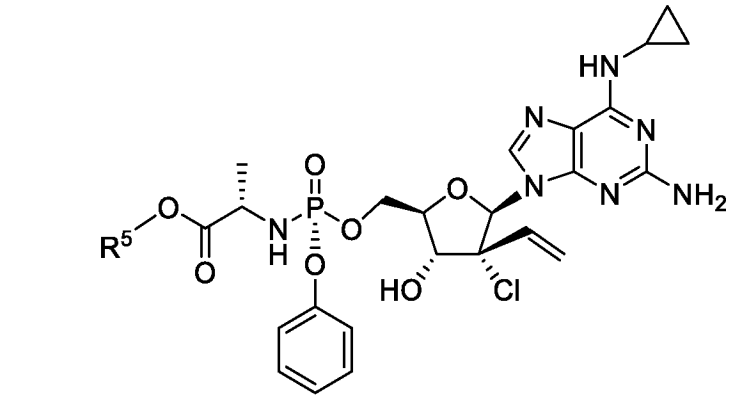


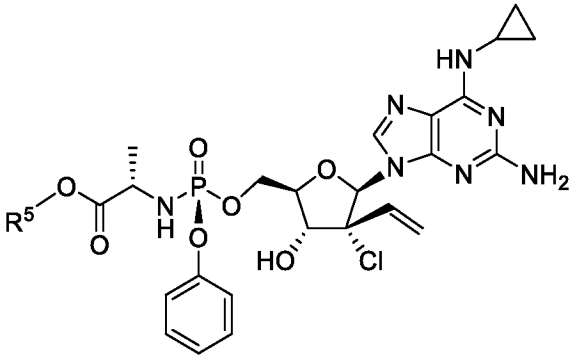




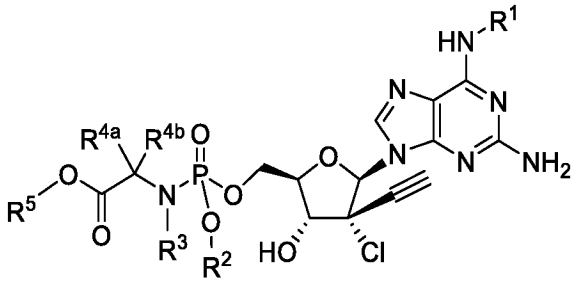








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19 представляет собой соединение формулы IVe:



Формула IVe

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVe R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVe R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVe R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVe R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVe R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

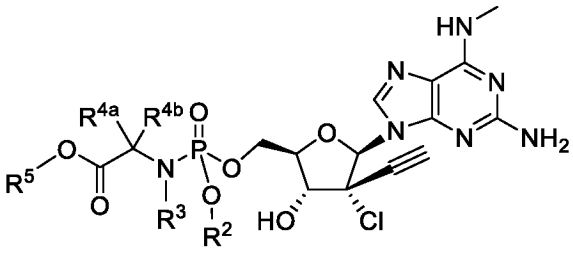
Согласно одному варианту осуществления формулы IVe R^5 представляет собой изопропил.

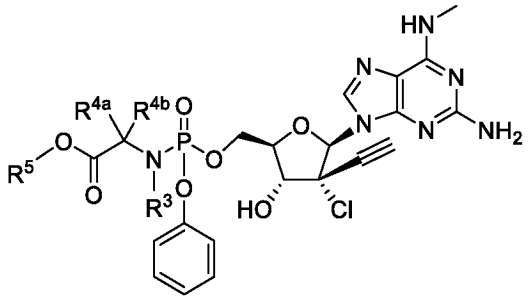
Согласно одному варианту осуществления формулы IVe соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

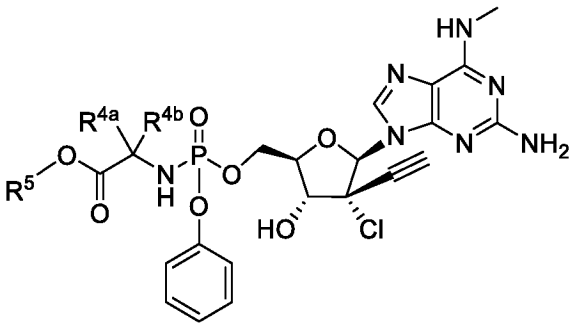
Согласно одному варианту осуществления формулы IVe соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

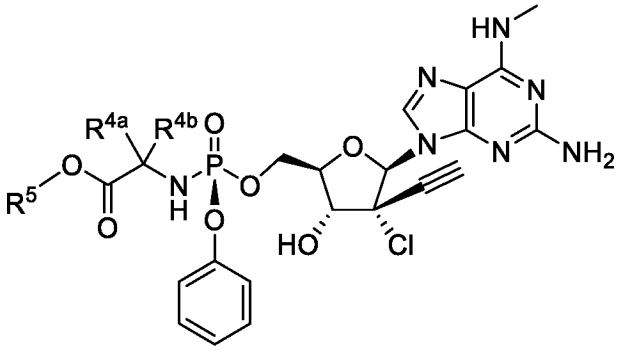
Согласно одному варианту осуществления формулы IVe фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

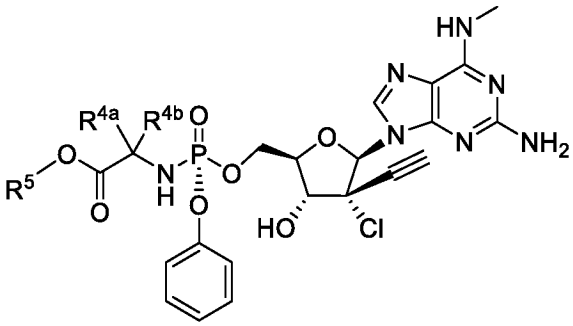
Неограничивающие примеры соединения формулы IVe включают:

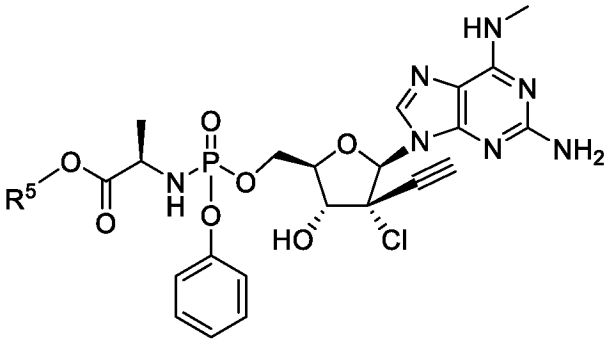


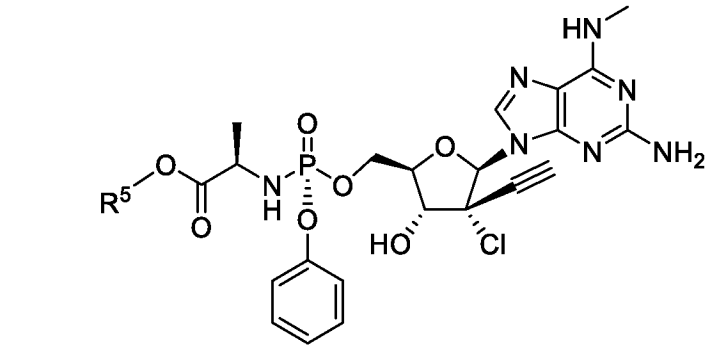


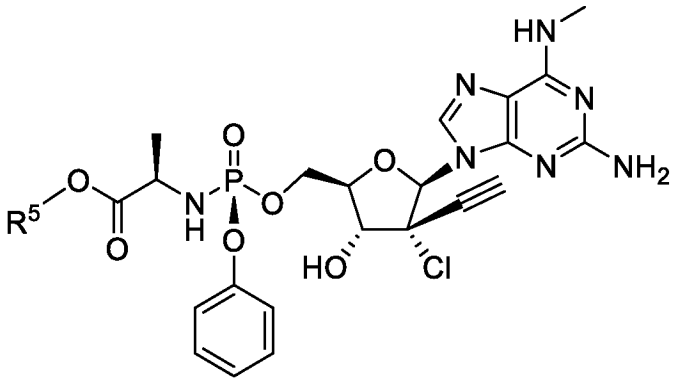


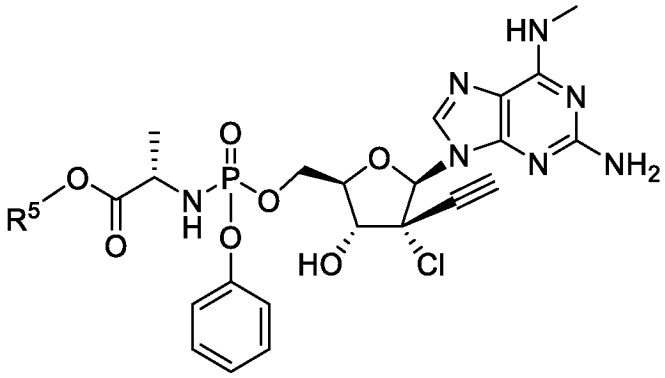


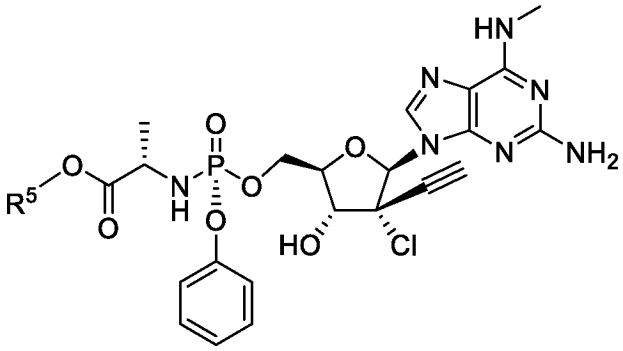


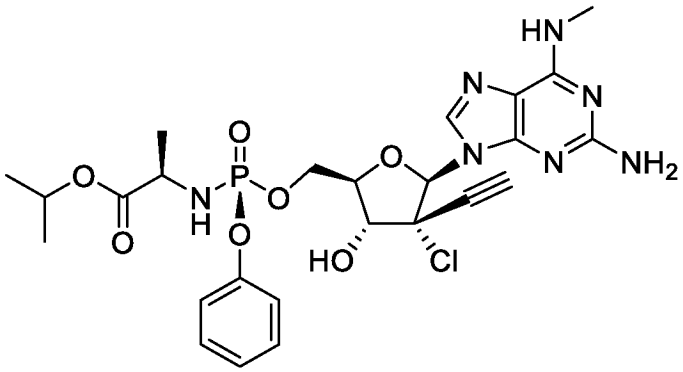


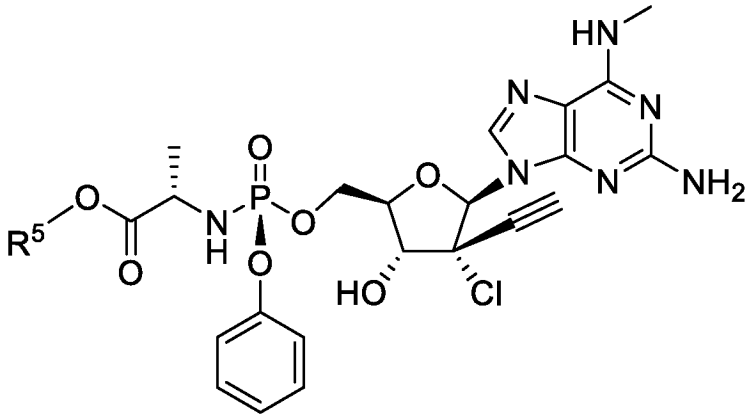

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
HO
Cl

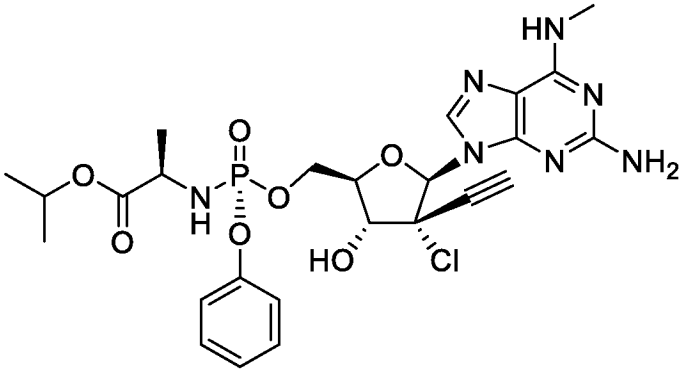

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
HO
Cl

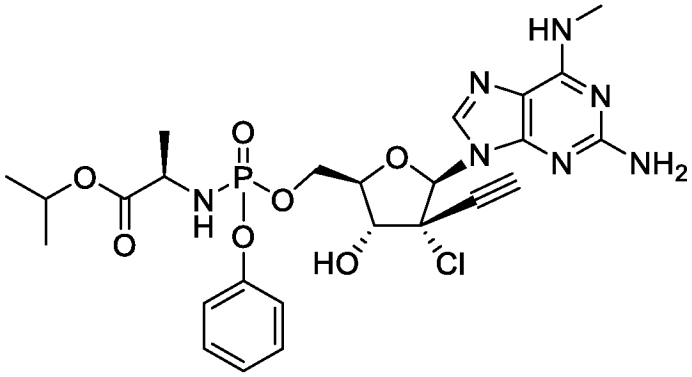

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
HO
Cl

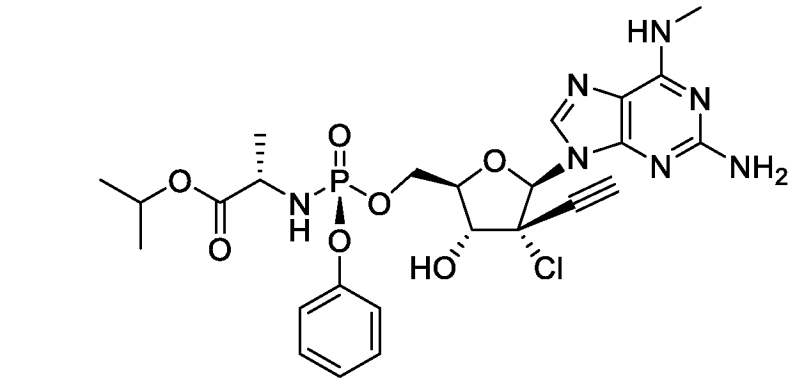

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
HO
Cl

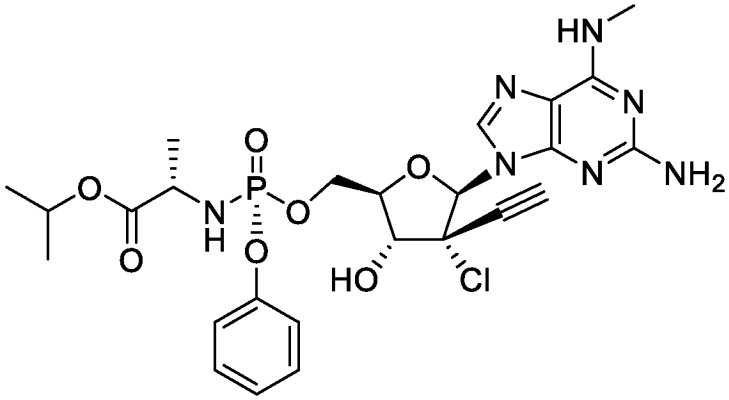


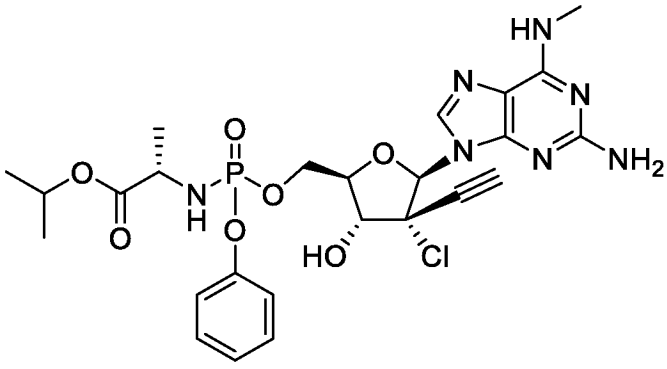


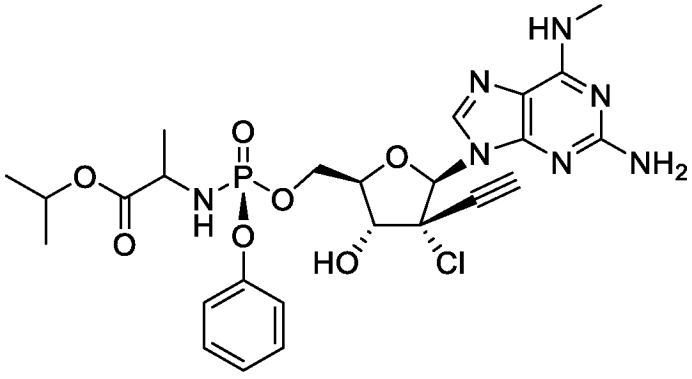


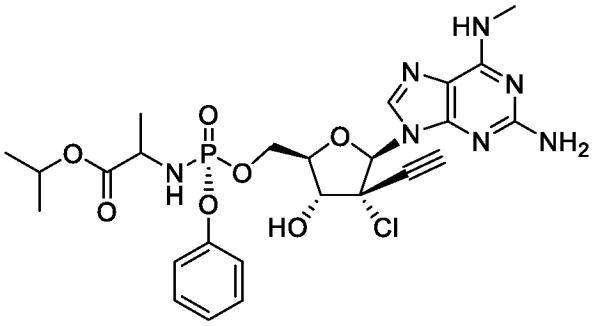


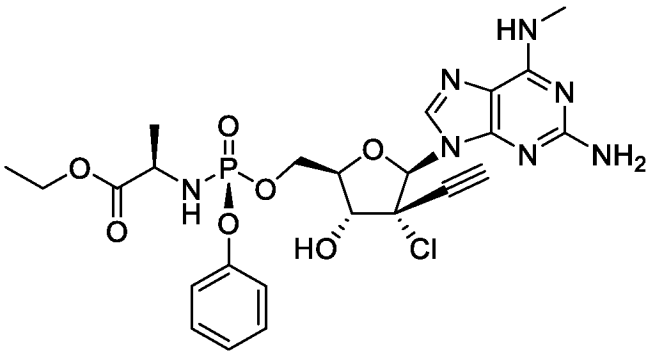


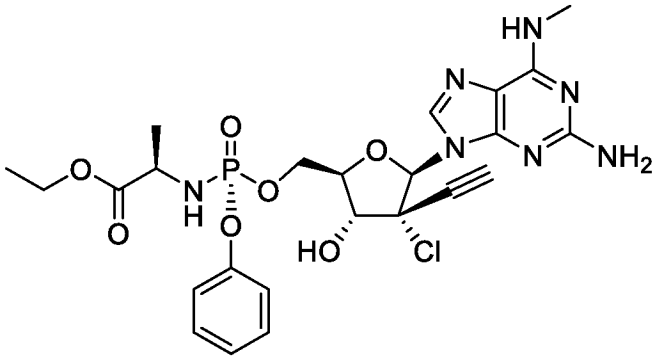


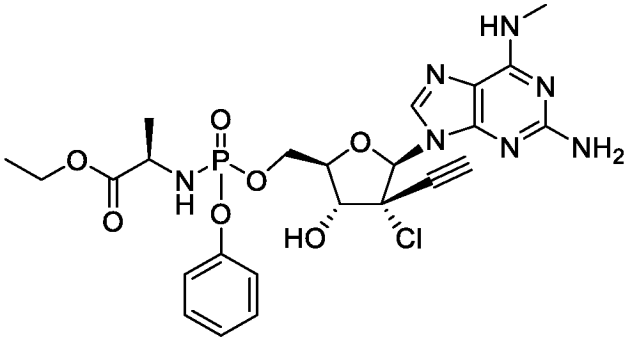


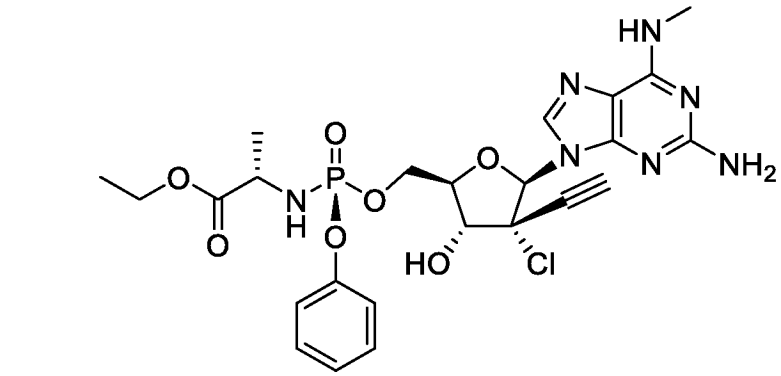


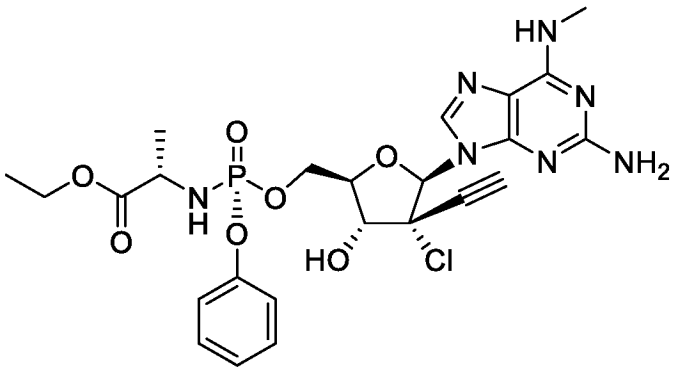

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

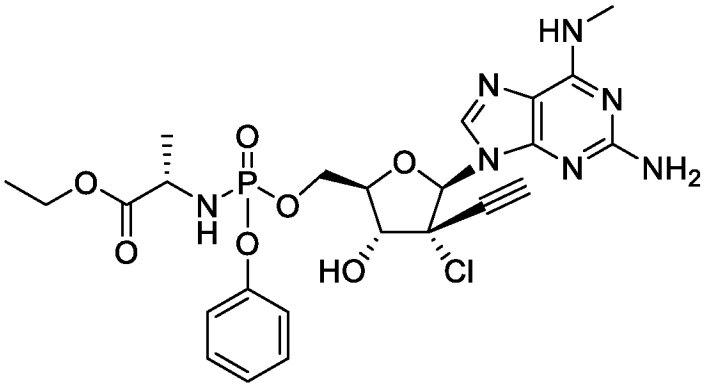

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

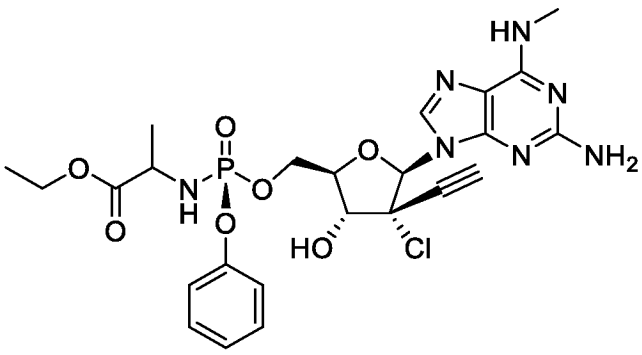

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

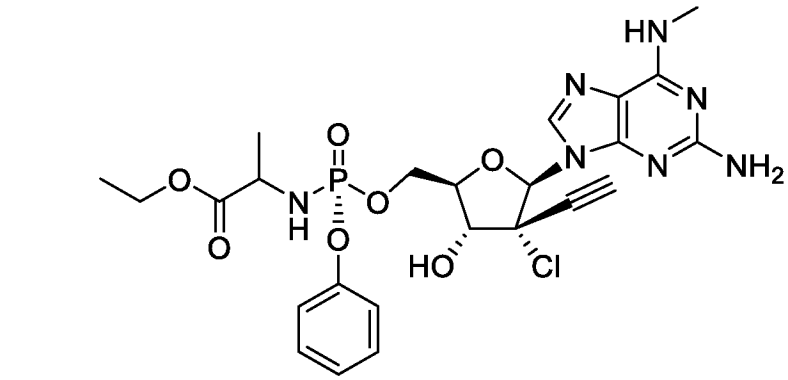

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
O
N
H
O
O
HO
Cl

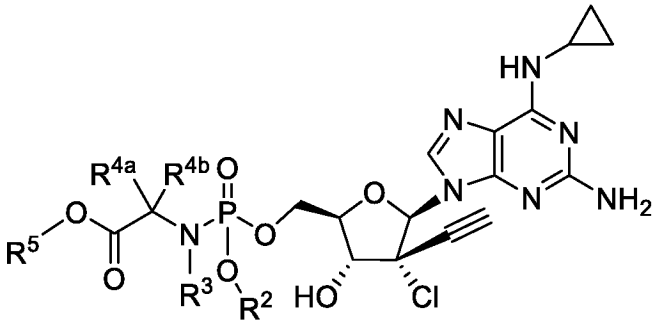


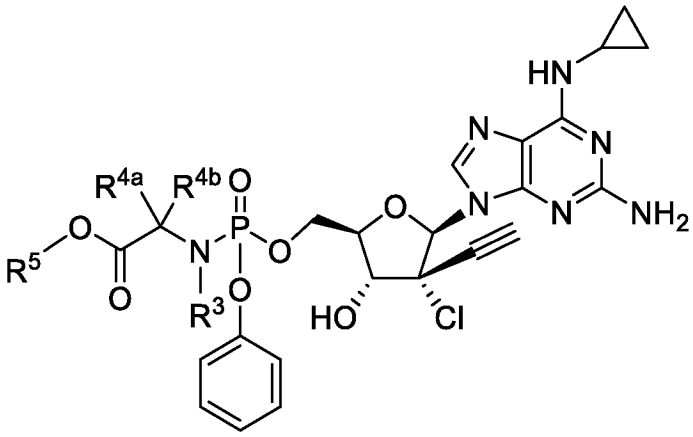


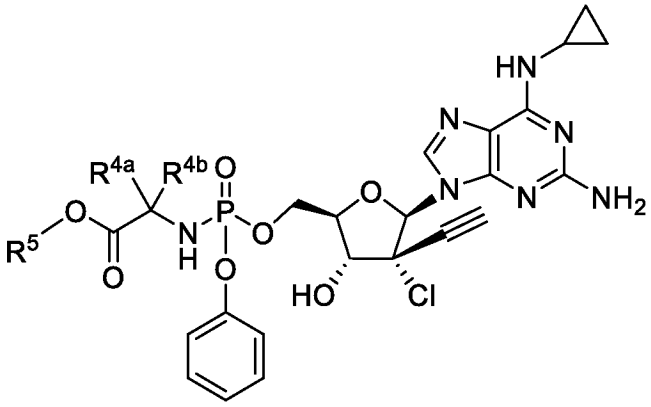


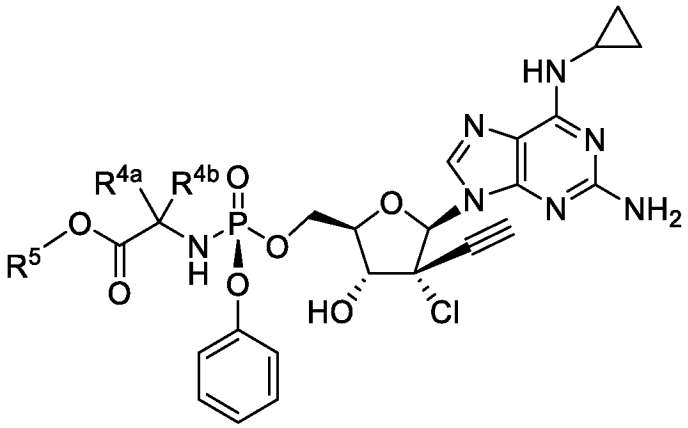


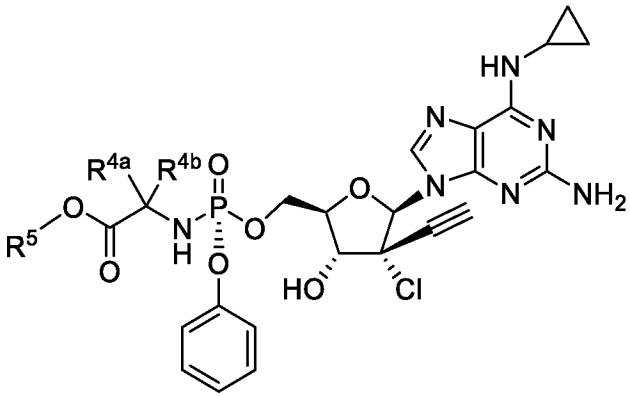


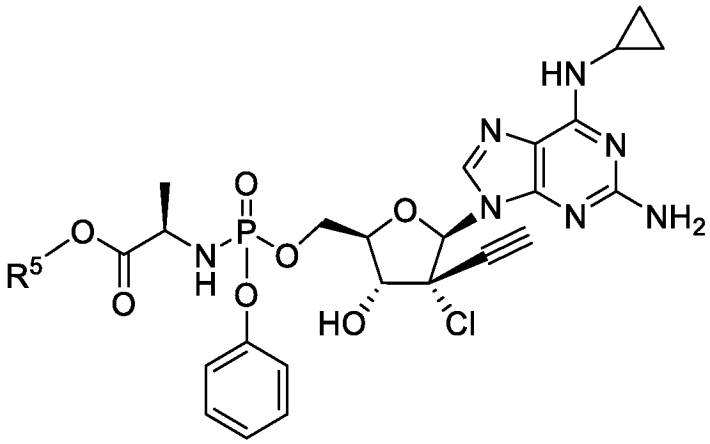


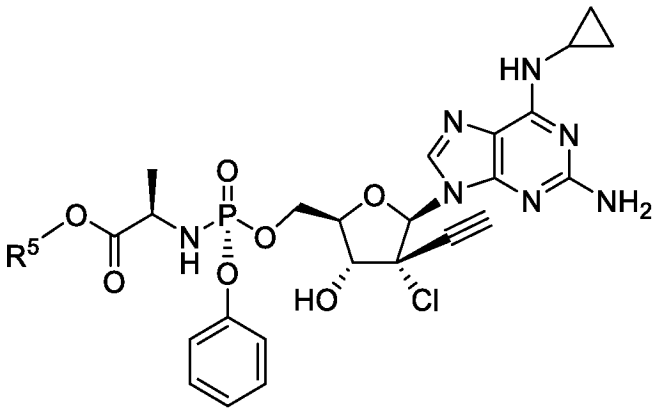


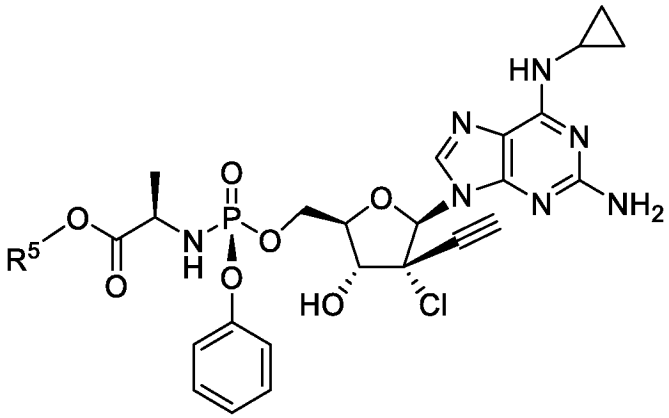


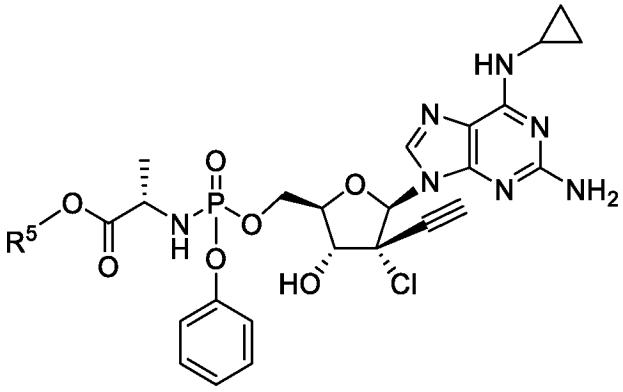


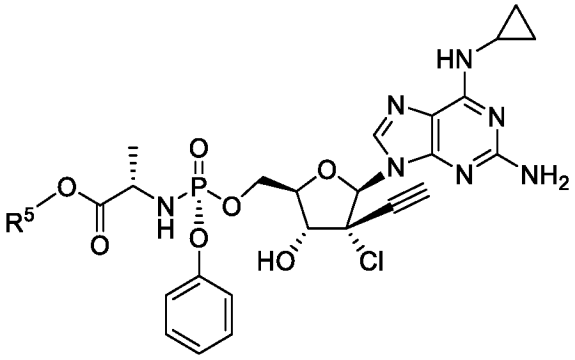


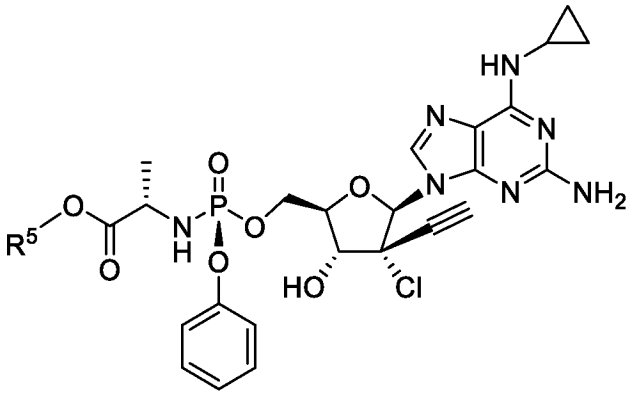




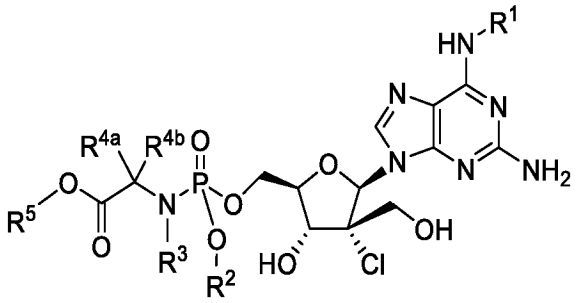








Согласно одному варианту осуществления соединение формулы IV для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, представляет собой соединение формулы IVf:



Формула IVf

или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVf R^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVf R^1 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVf R^2 представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVf R^2 представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVf R^{4a} представляет собой водород, и R^{4b} представляет собой метил.

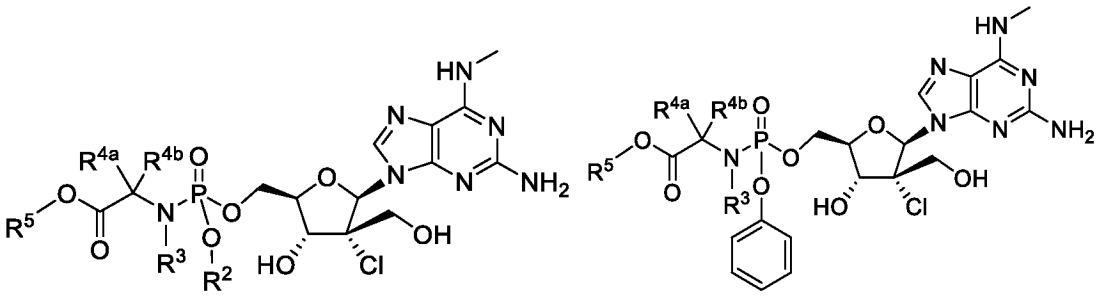
Согласно одному варианту осуществления формулы IVf R^5 представляет собой изопропил.

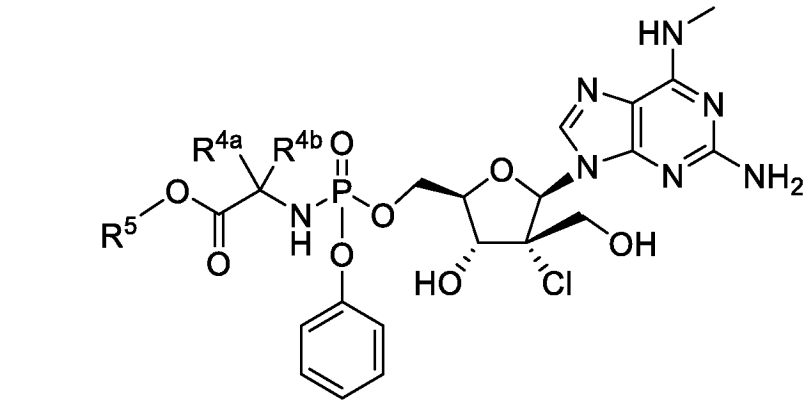
Согласно одному варианту осуществления формулы IVf соединение представляет собой S_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

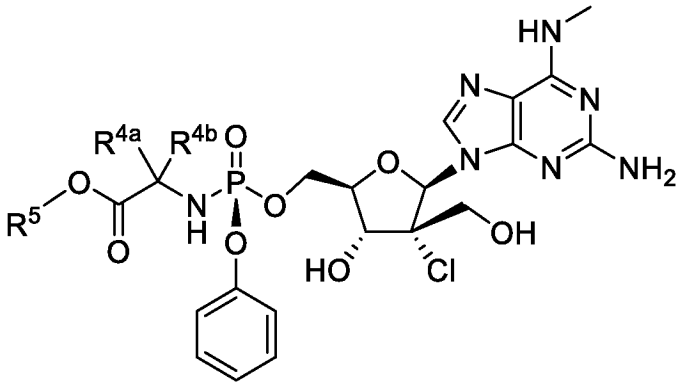
Согласно одному варианту осуществления формулы IVf соединение представляет собой R_p-изомер, и фосфорамидат имеет L-конфигурацию.

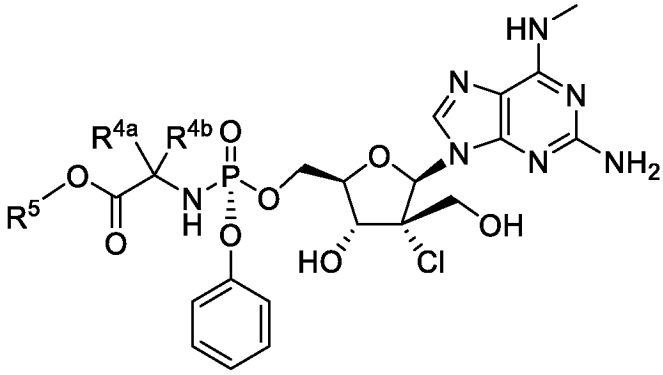
Согласно одному варианту осуществления формулы IVf фармацевтически приемлемая соль представляет собой полусульфатную соль.

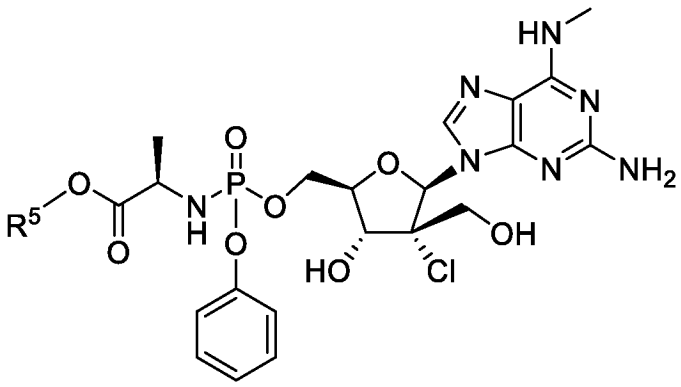
Неограничивающие примеры соединения формулы IVf включают:

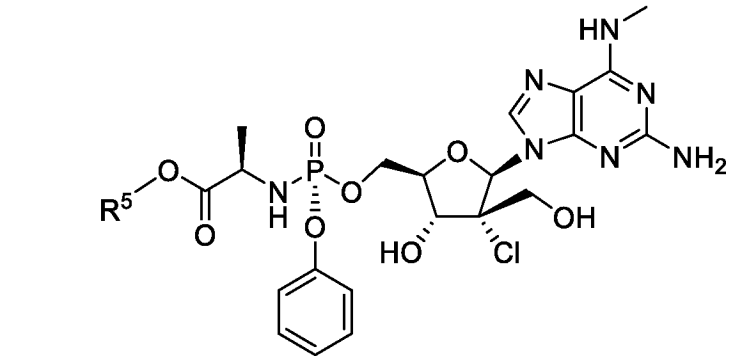


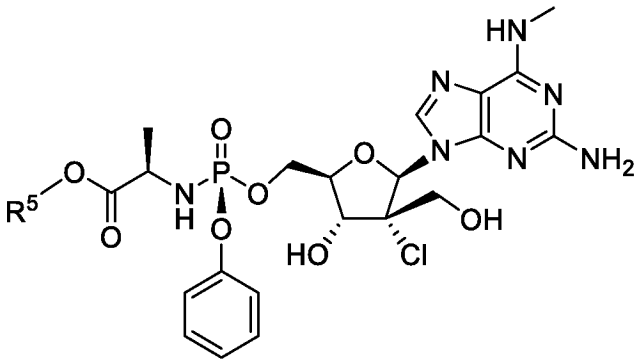


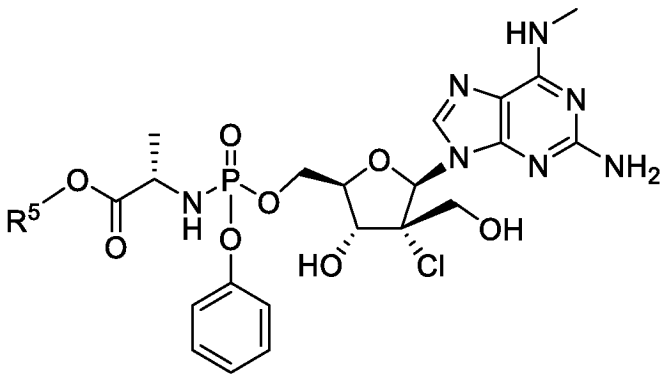


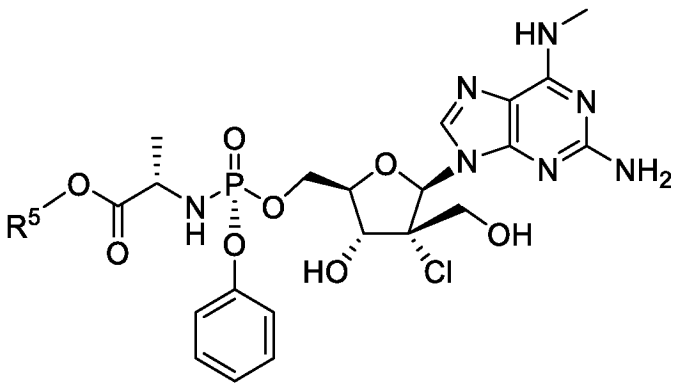


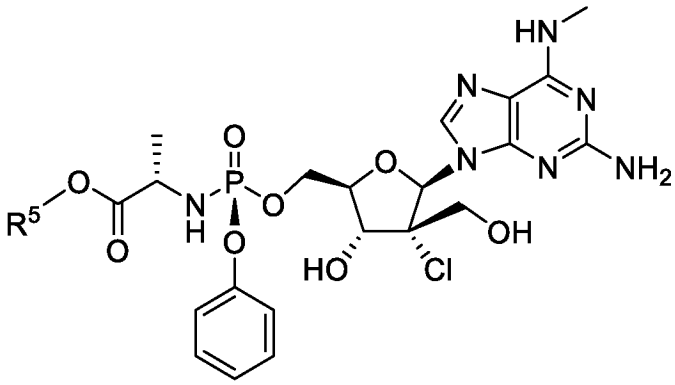


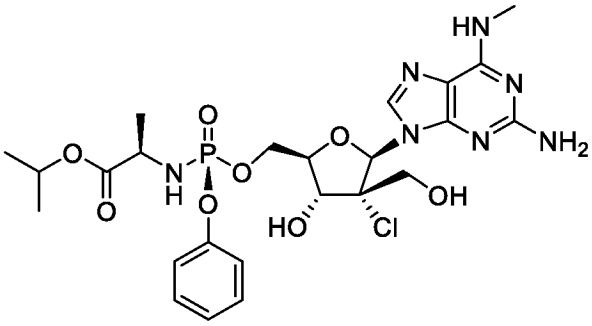


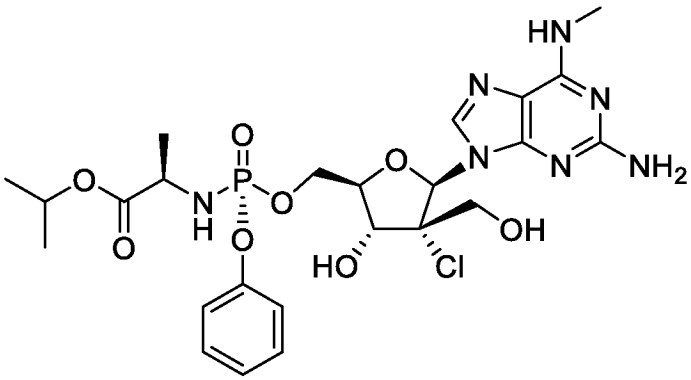


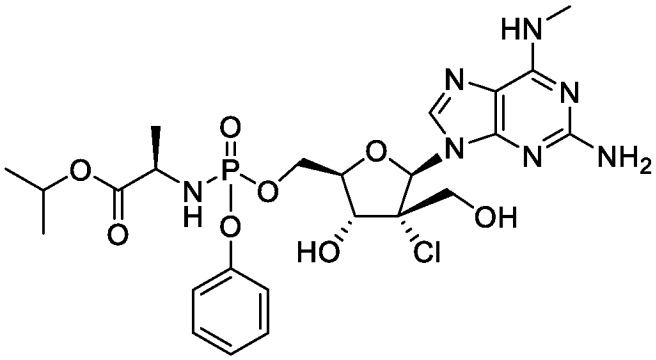


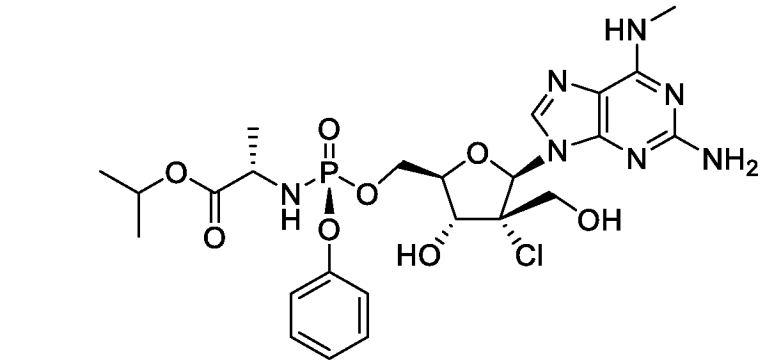


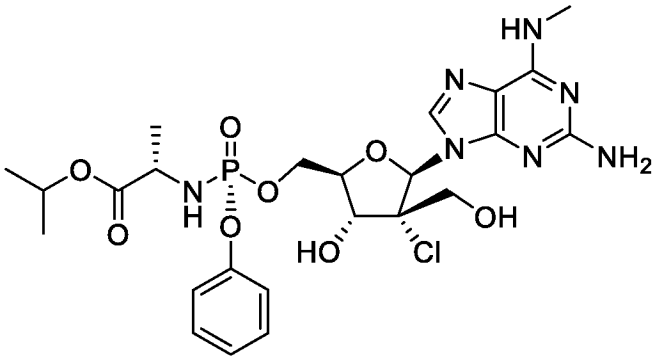

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
R5
O
N
H
O
O
OH
HO
Cl

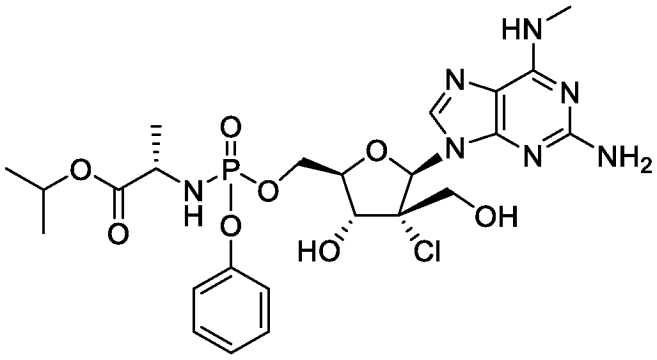

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
OH
HO
Cl

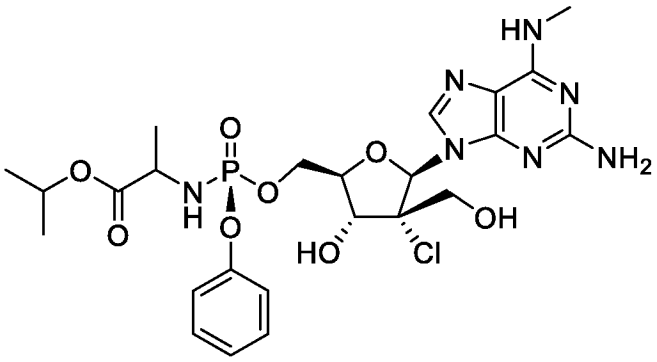

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
OH
HO
Cl

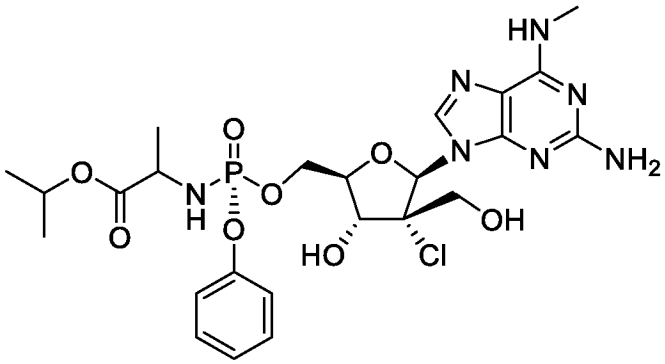

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
N
H
O
O
OH
HO
Cl

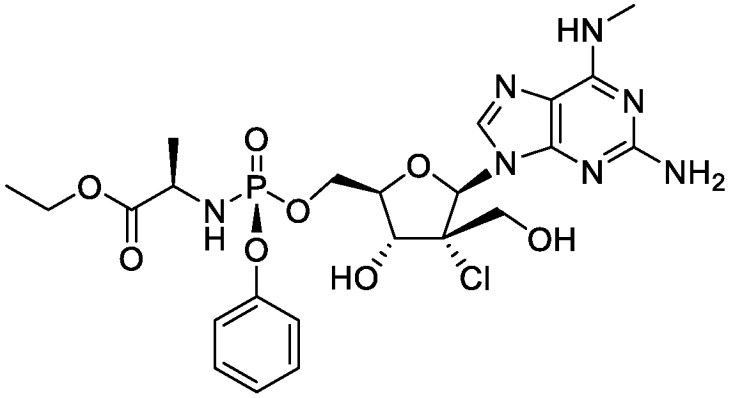


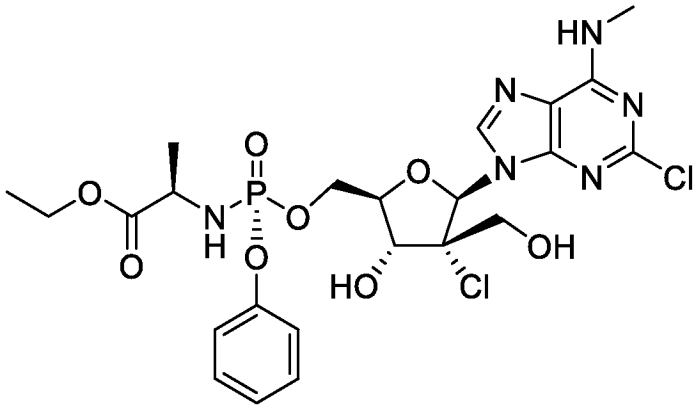


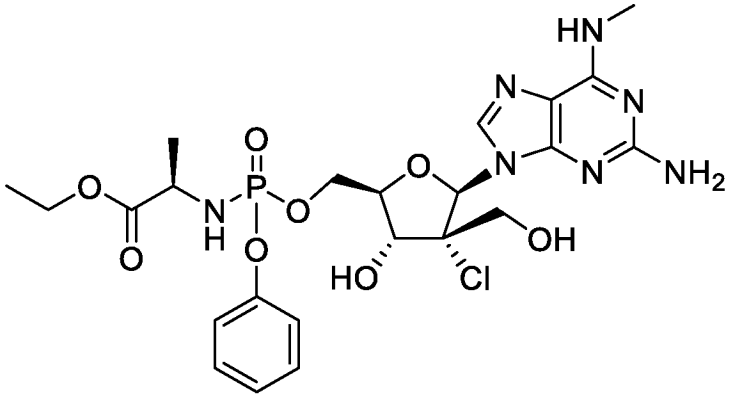


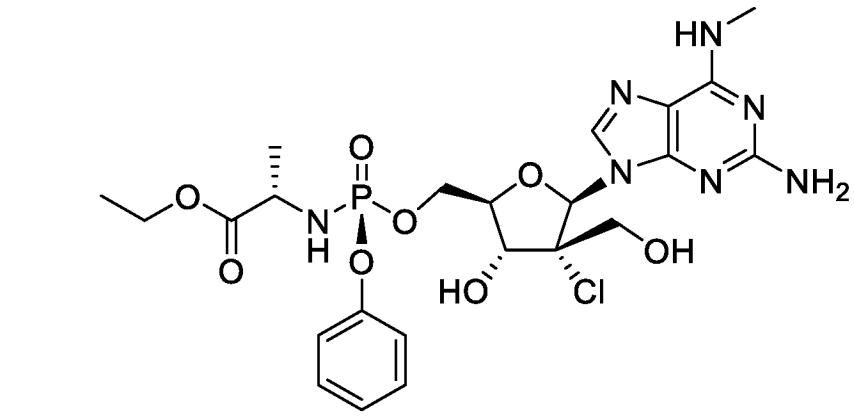


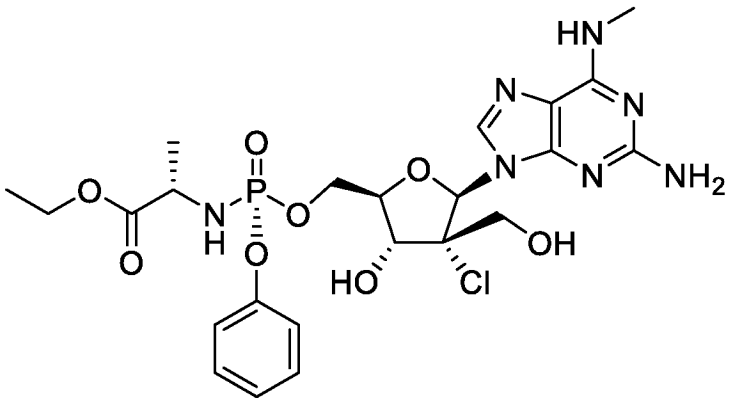


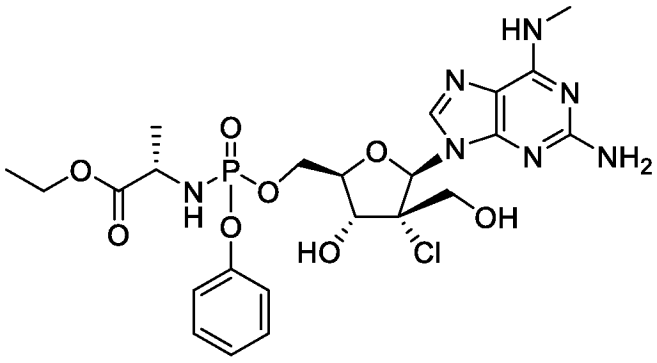


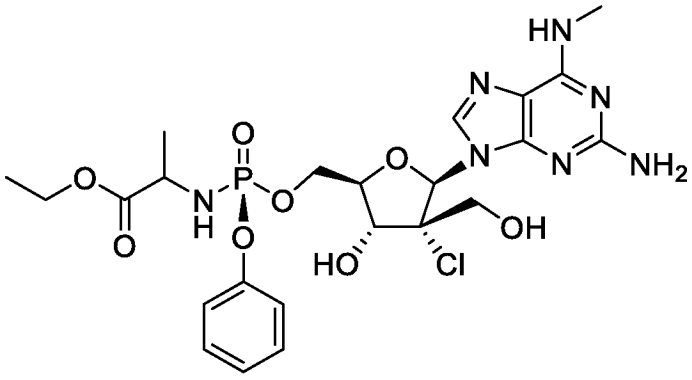


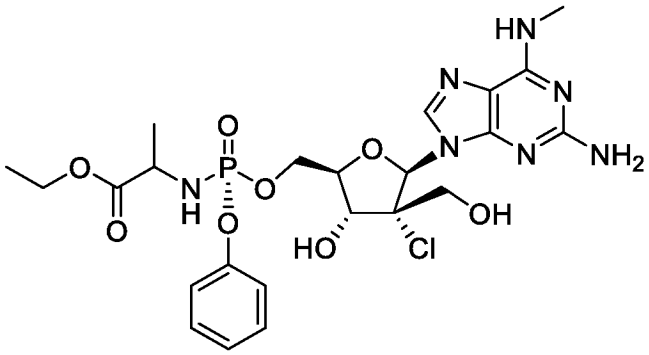


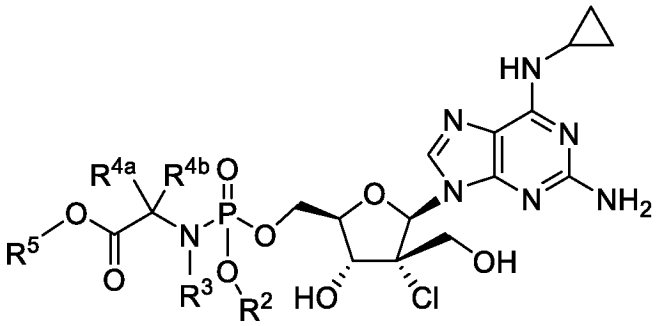


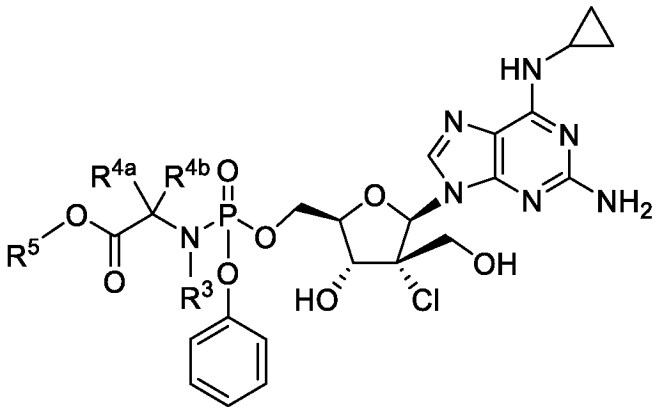


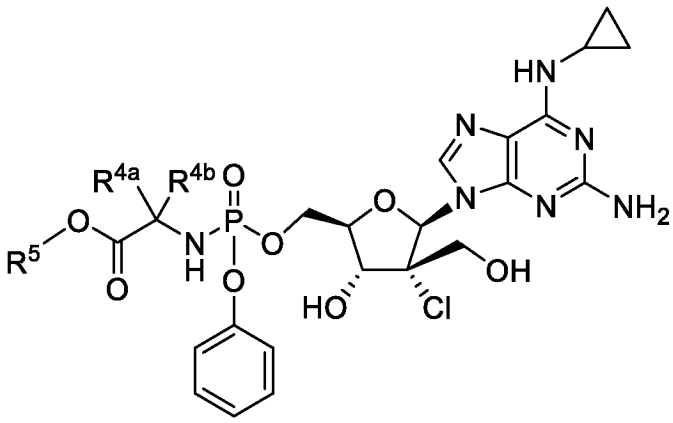


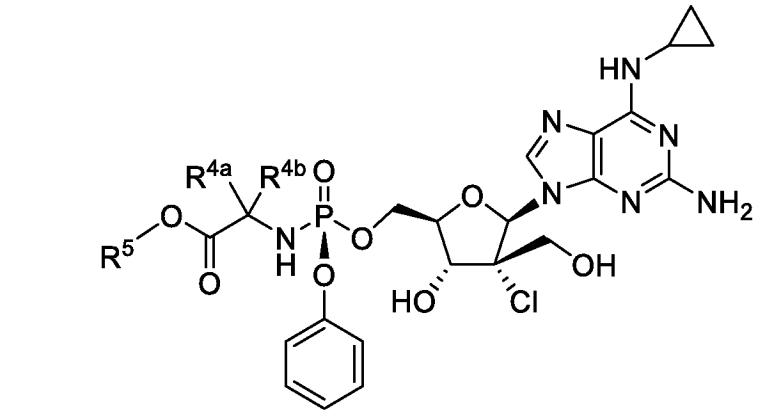


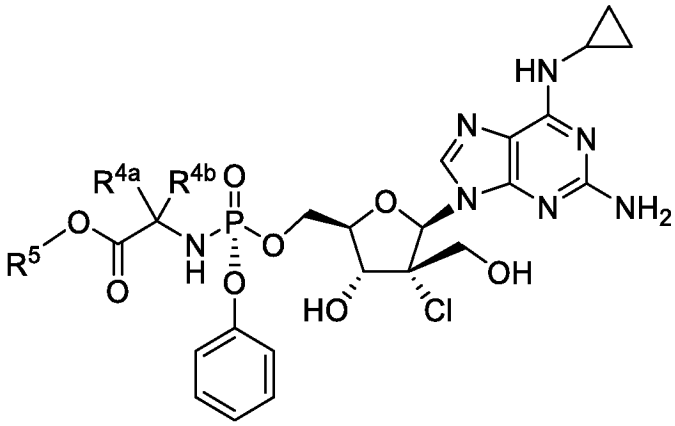


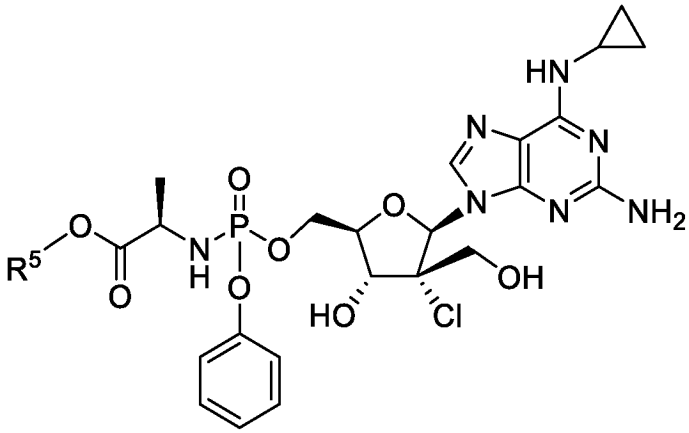


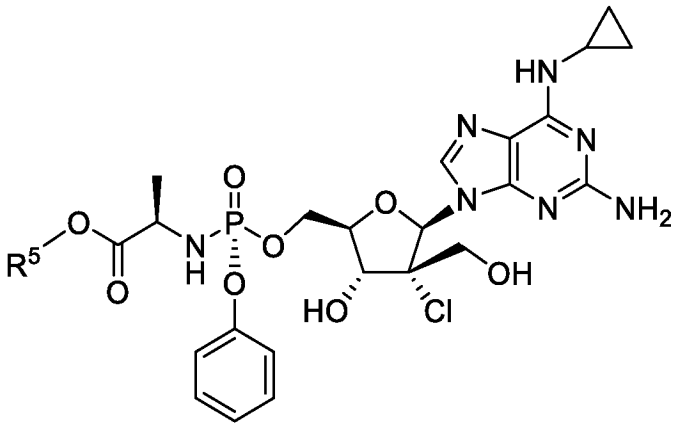


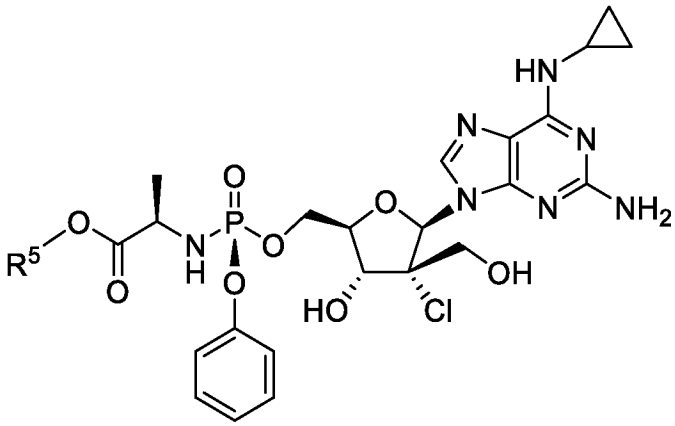


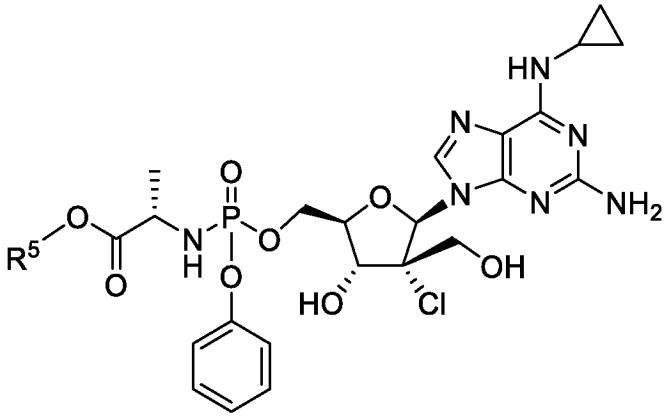


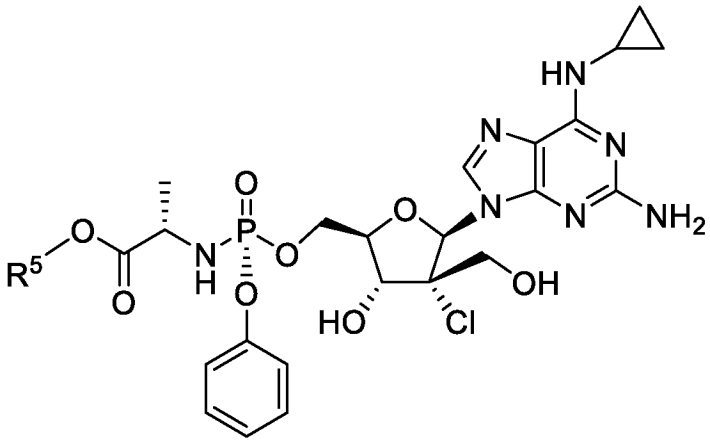


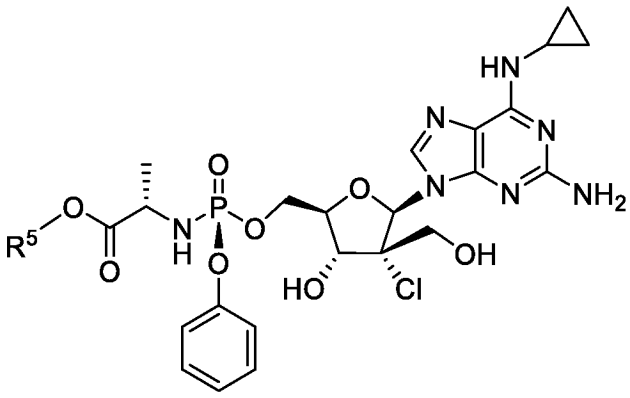




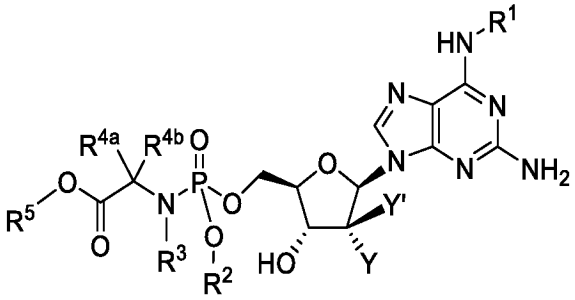








Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы V для лечения или предотвращения заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, как описано в настоящем документе:



Формула V

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Y и Y' независимо выбраны из Cl и F; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

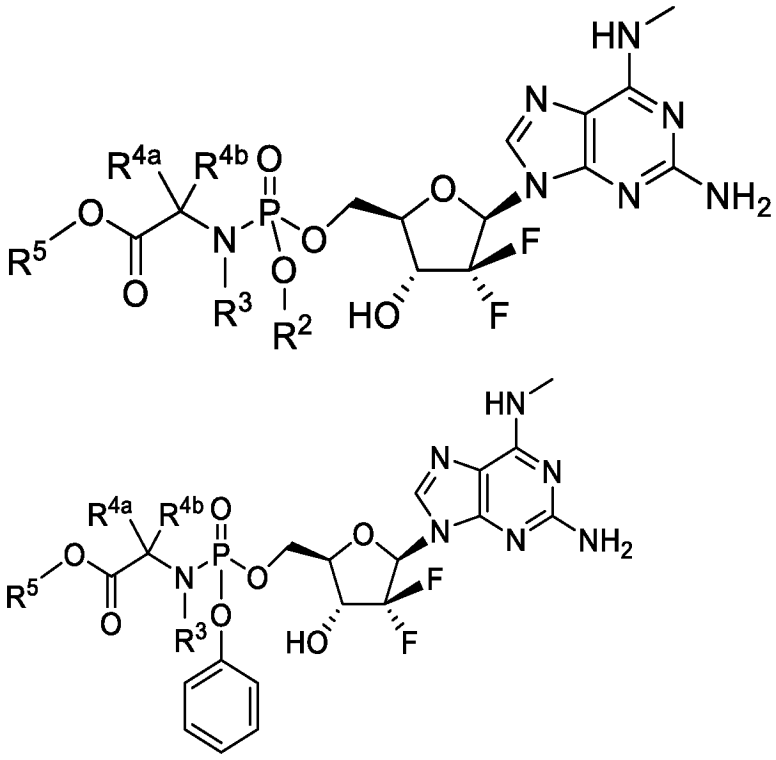
Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

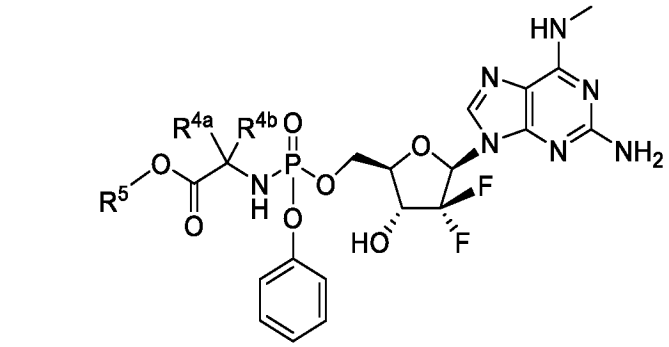
Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

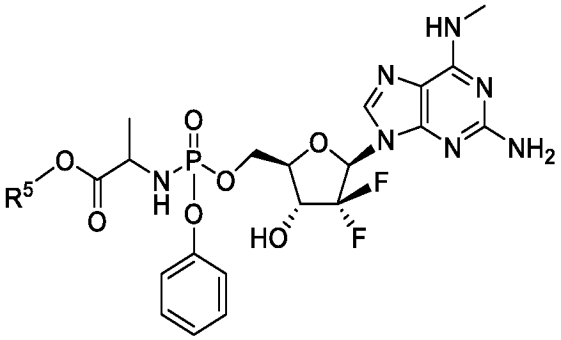
Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

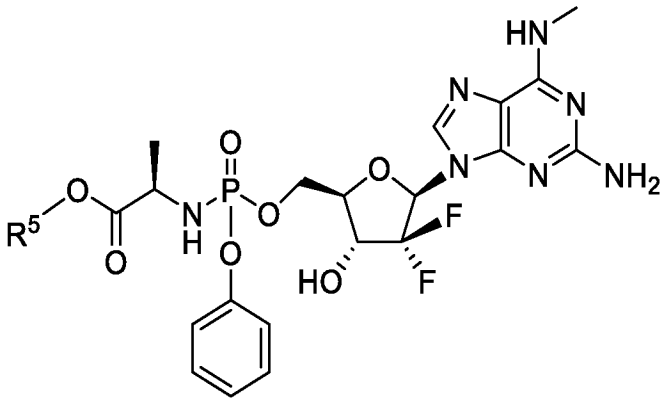
Согласно одному варианту осуществления формулы IV Y' представляет собой F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

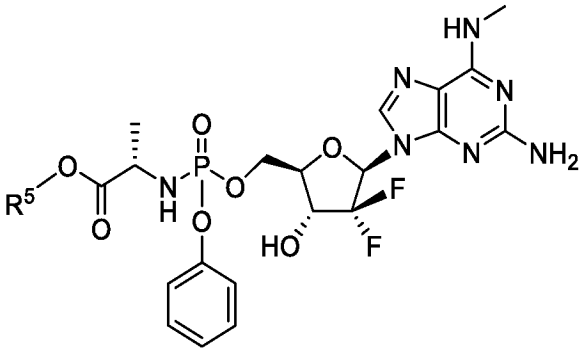
Неограничивающие примеры соединения формулы V включают

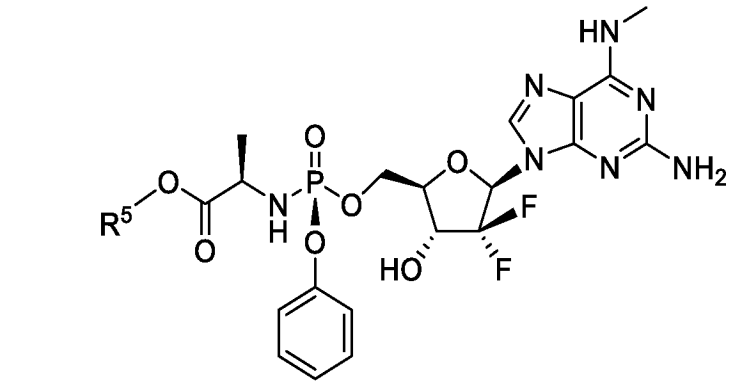


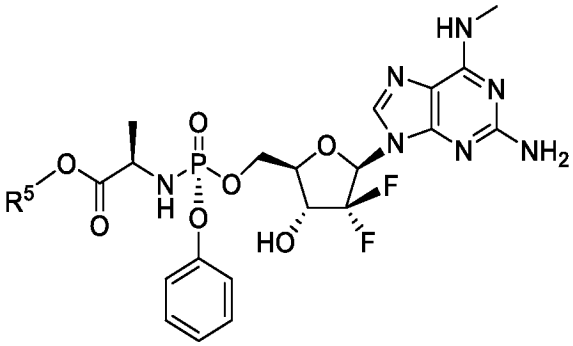


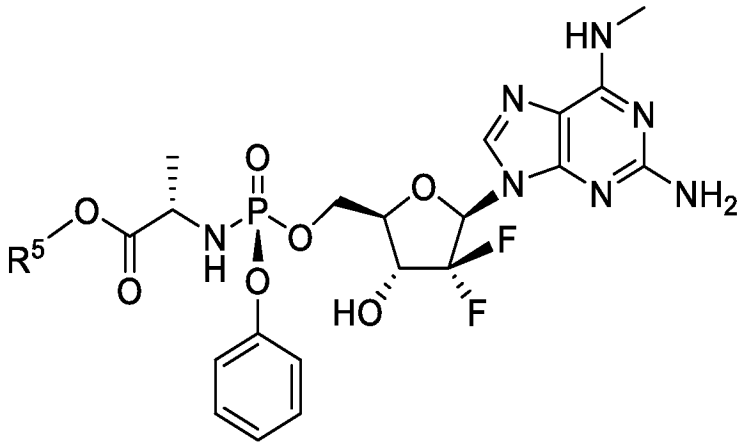


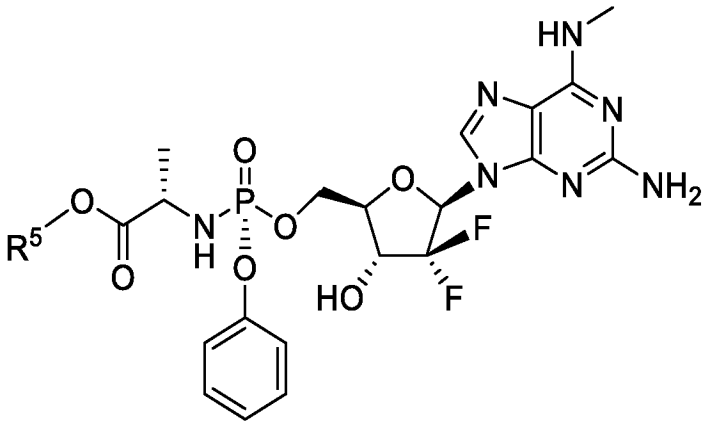


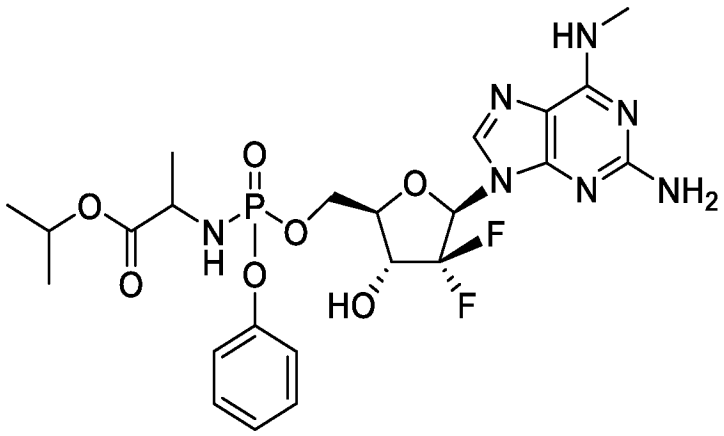


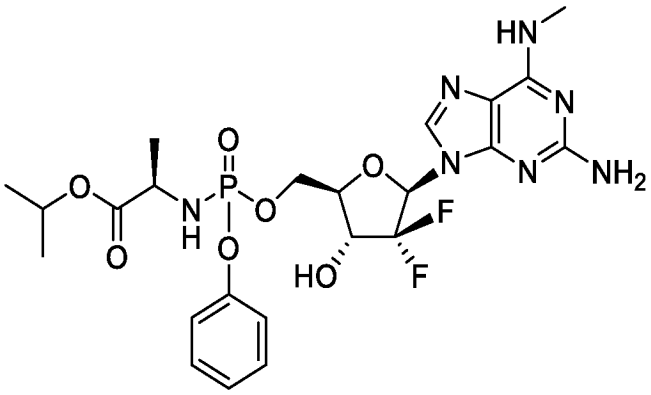


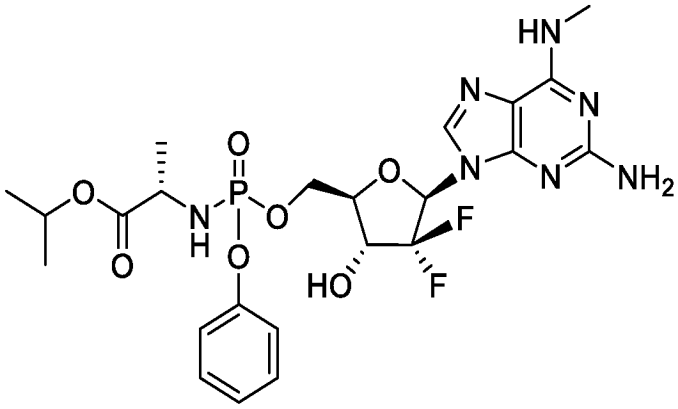


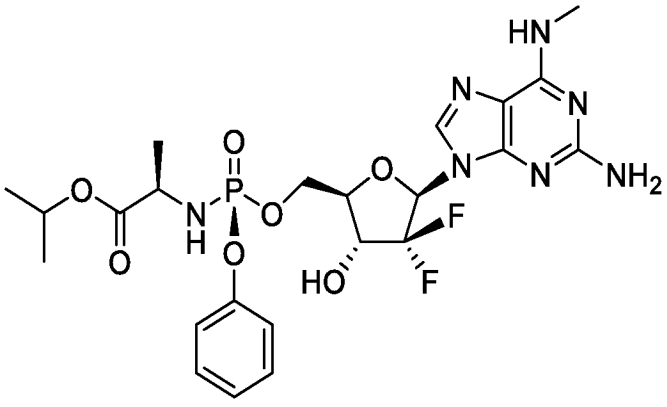


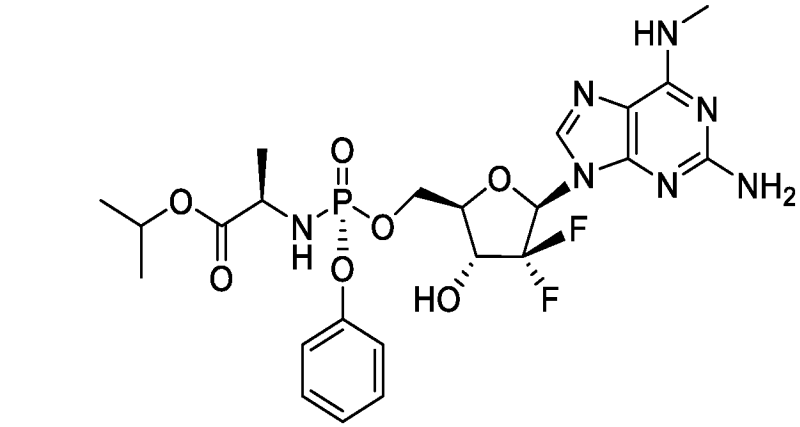


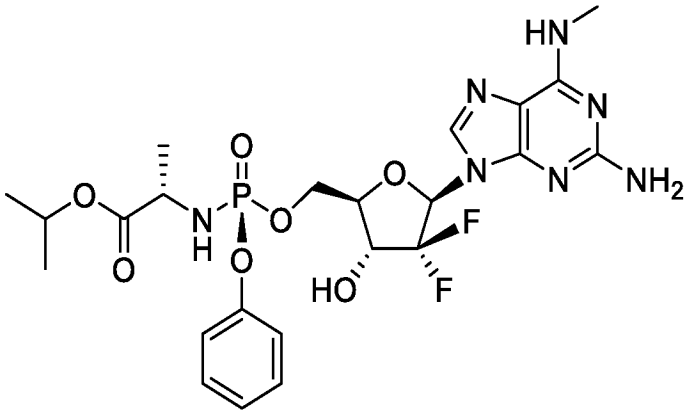


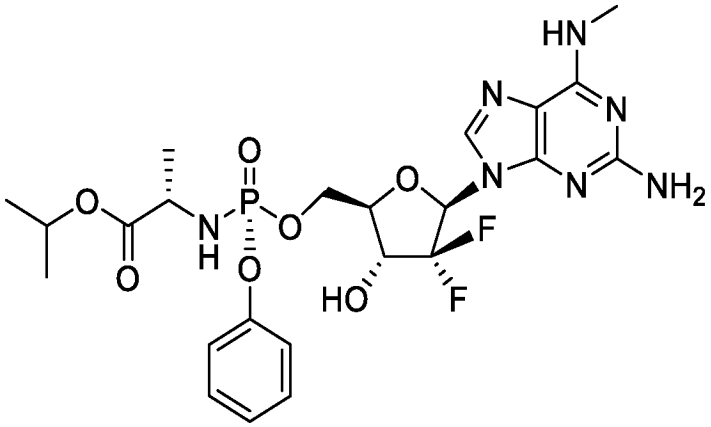


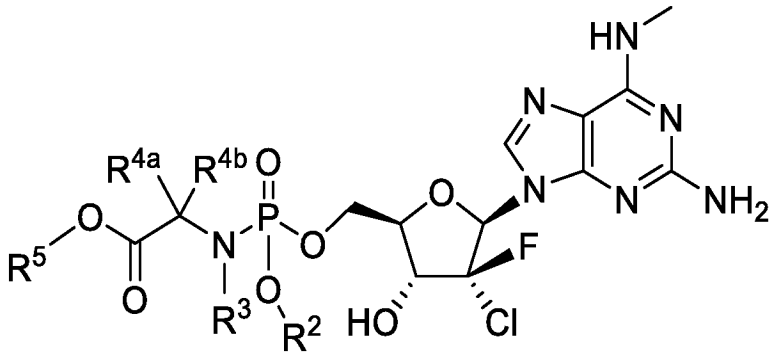


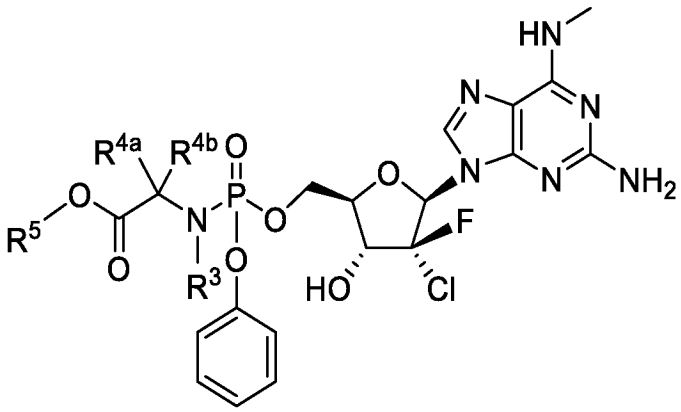


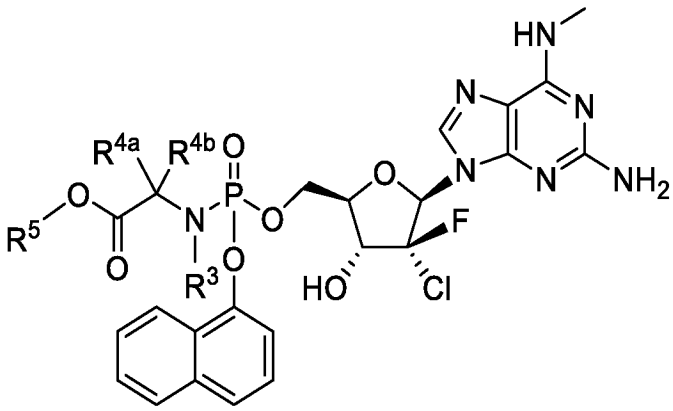

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
F

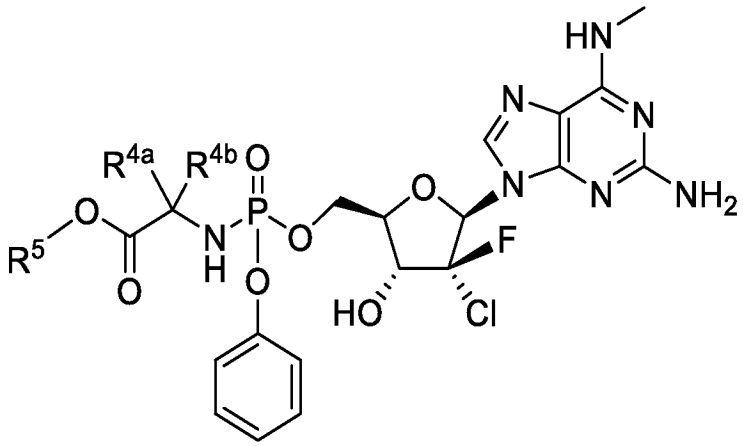

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
F

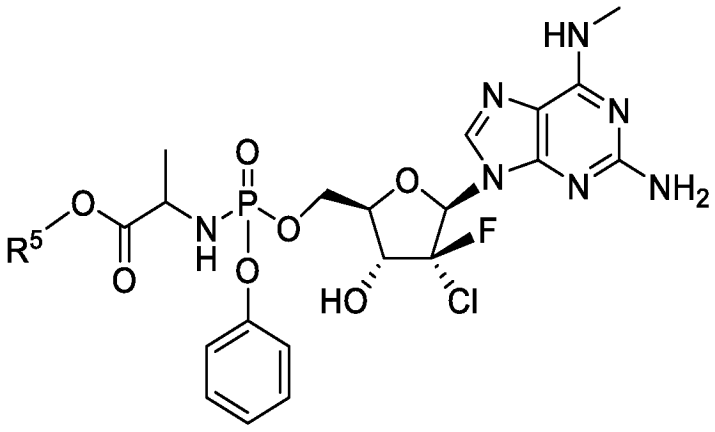

HN
N
N
N
N
NH2
O
O
P
O
N
H
O
O
O
F
HO
F

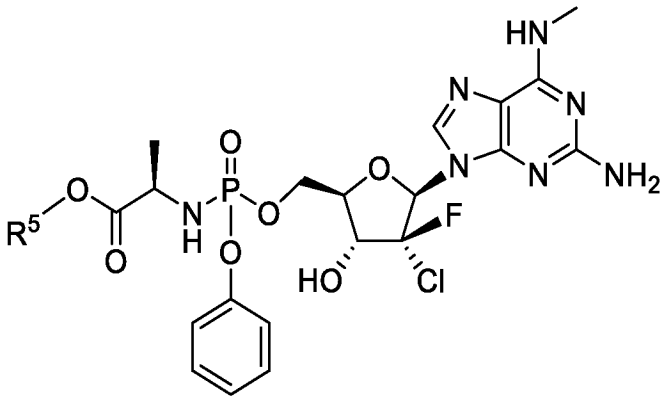

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
R5
O
O
N
R3
O
R2
O
F
HO
Cl

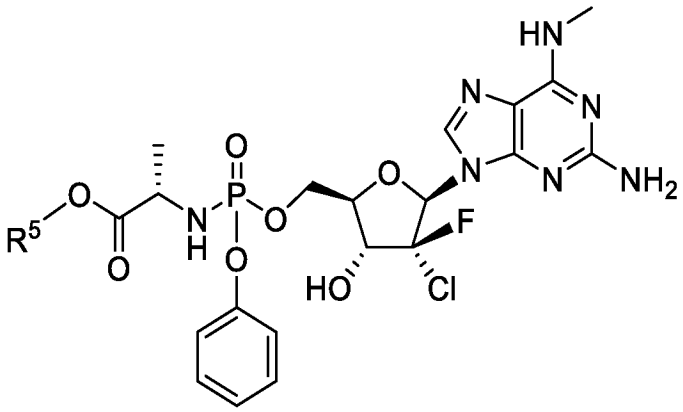


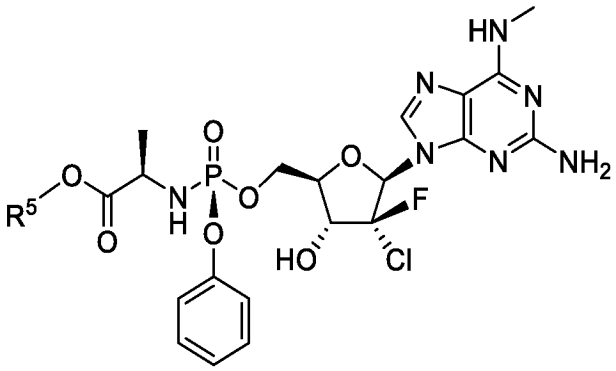


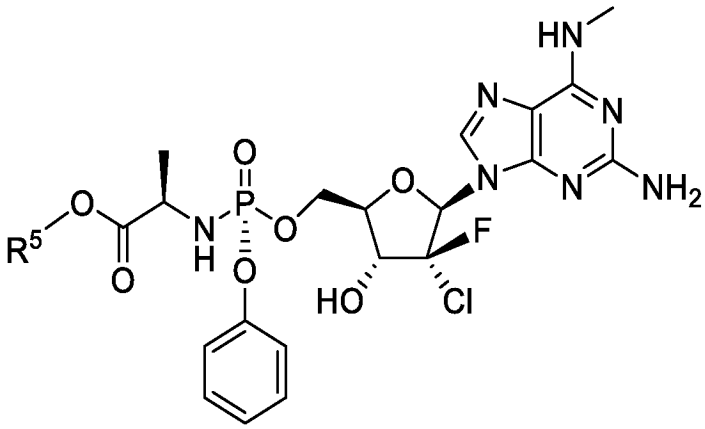


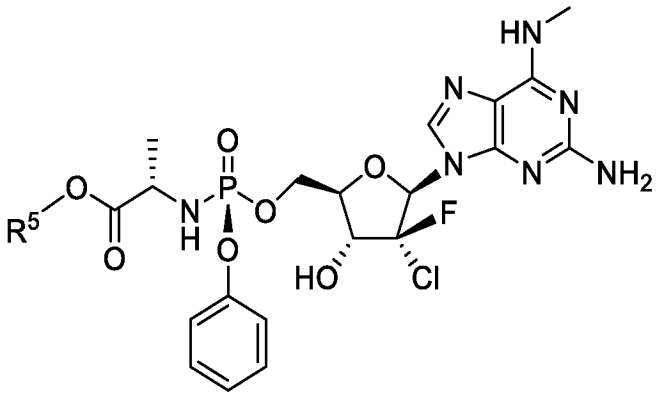


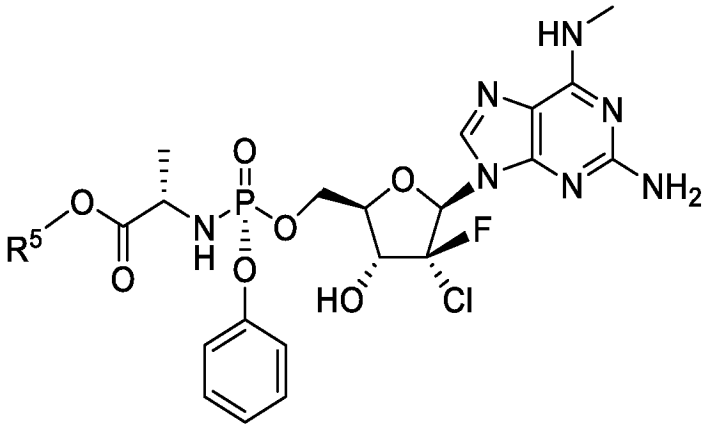


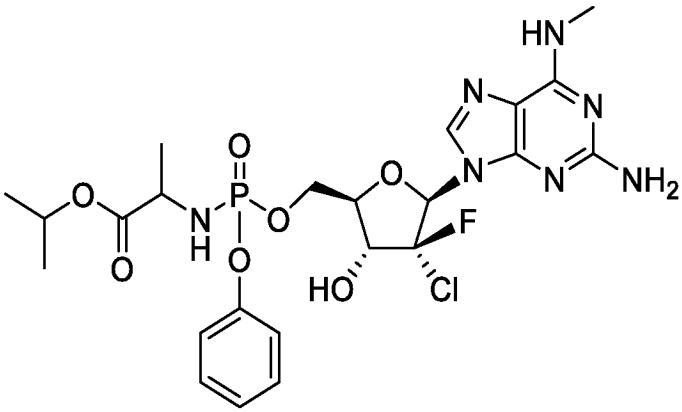


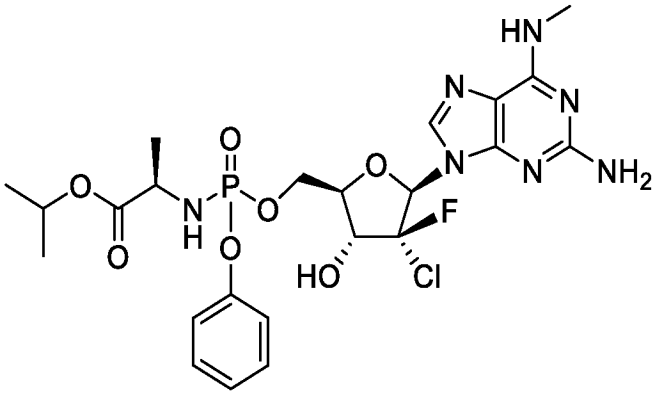


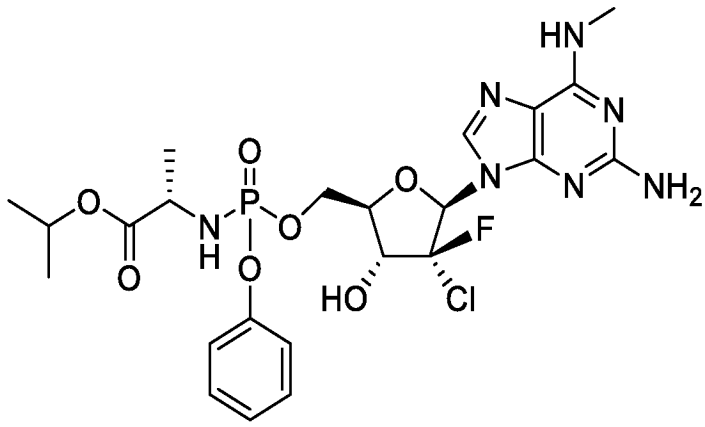


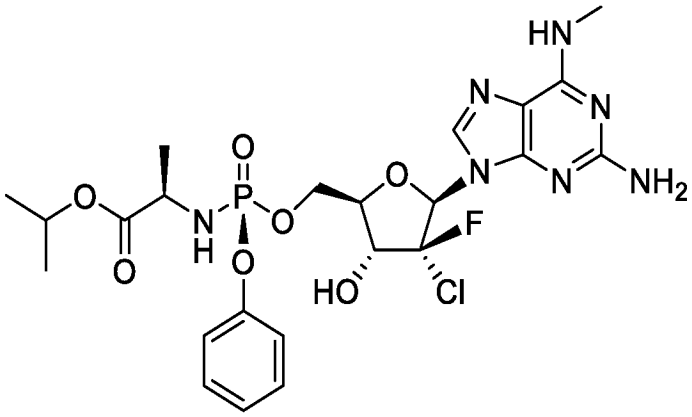

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
F
HO
Cl

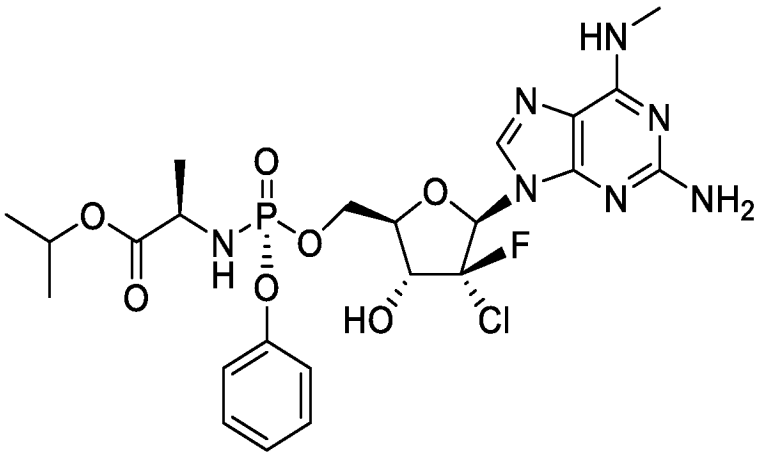

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
F
HO
Cl

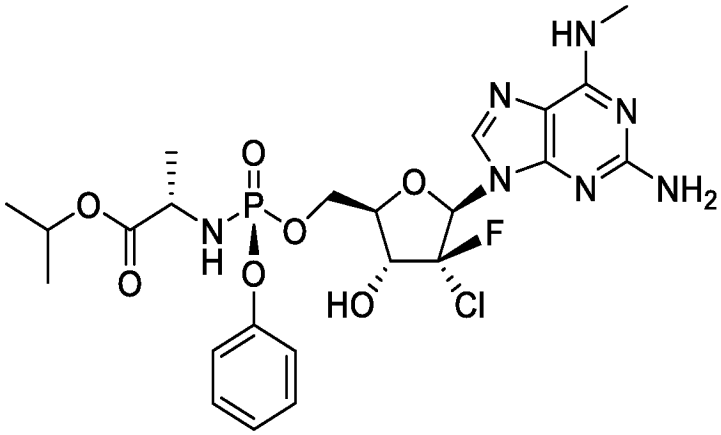

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
O
N
H
O
F
HO
Cl

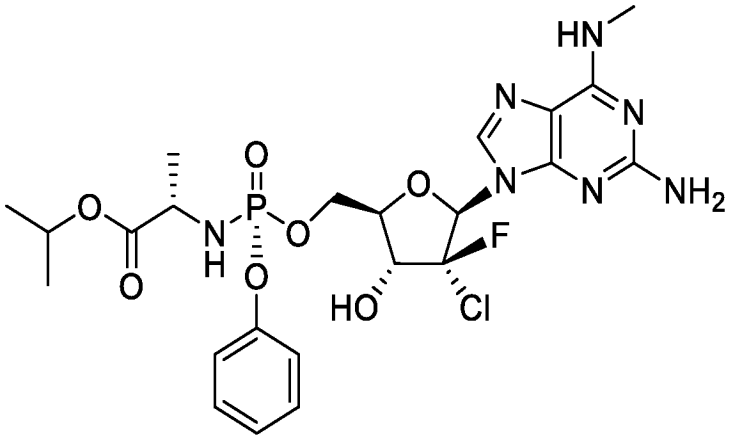

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
O
N
H
O
F
HO
Cl

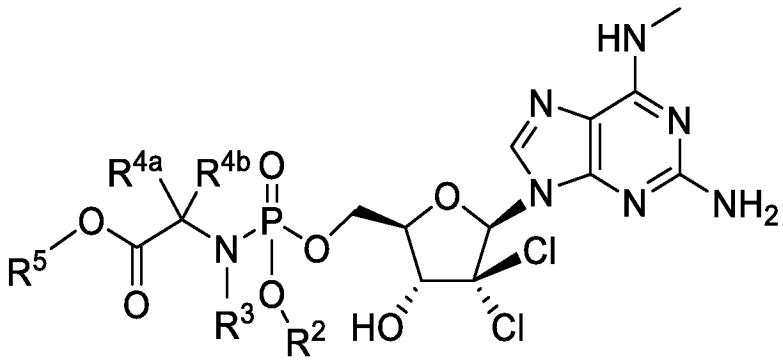


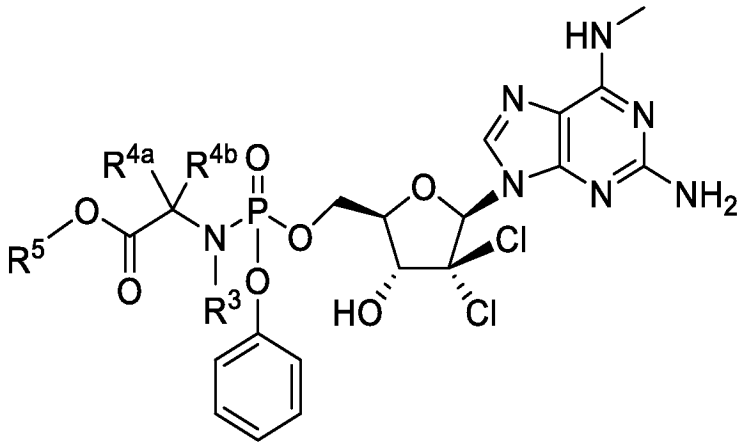


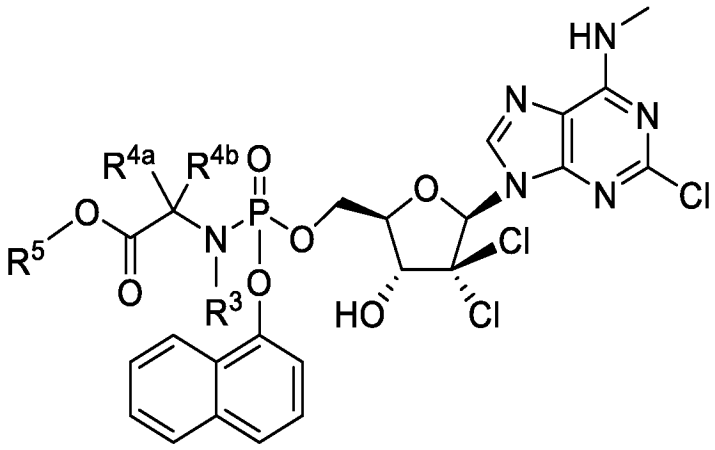


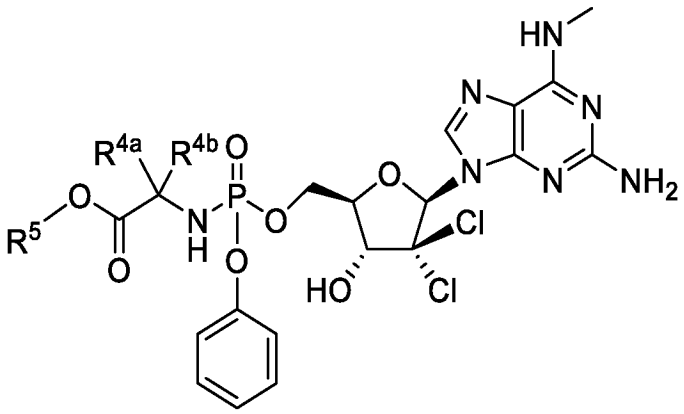


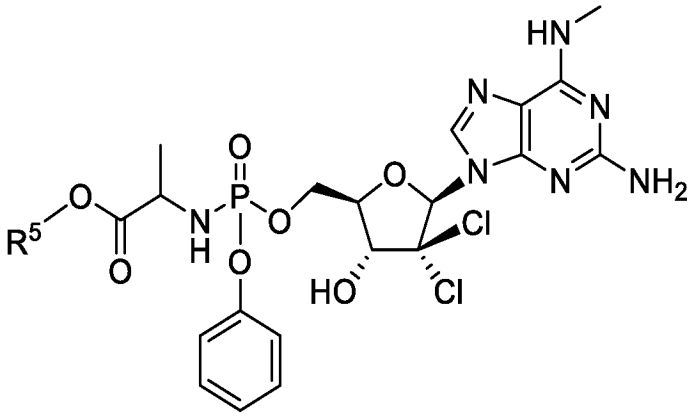


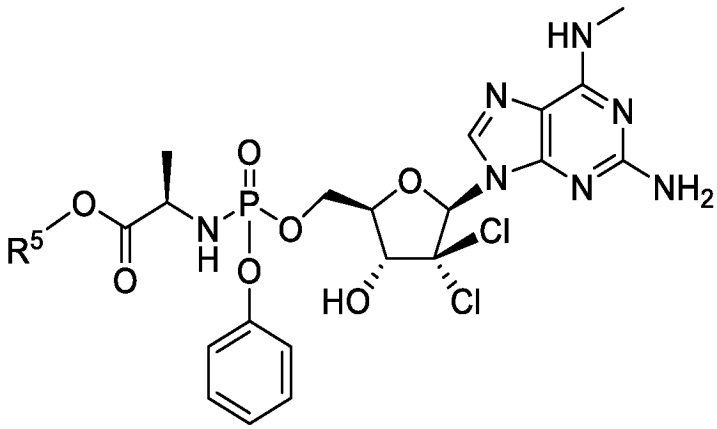


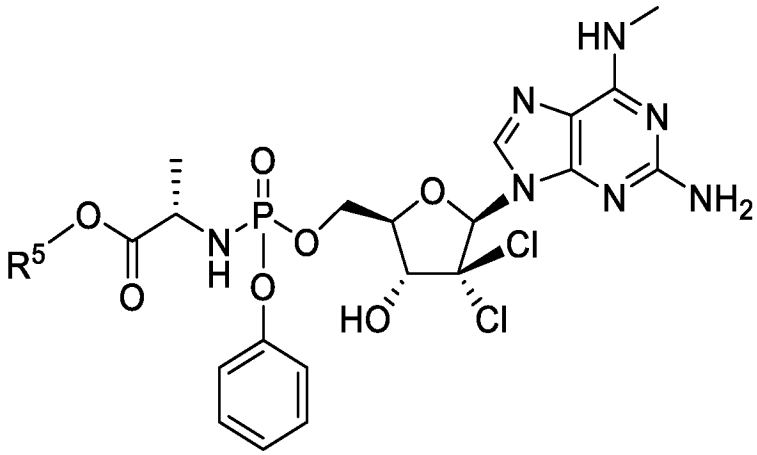


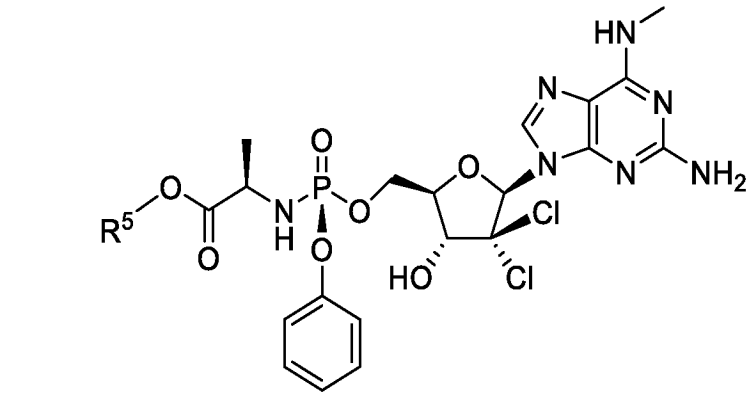


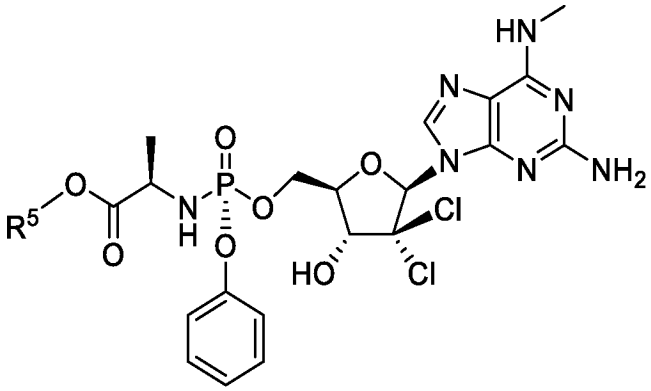

HN
N
N
N
N
NH2
R4a
R4b
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

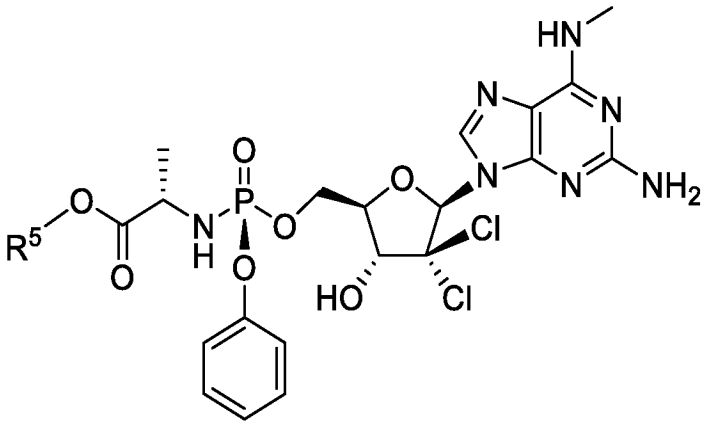

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

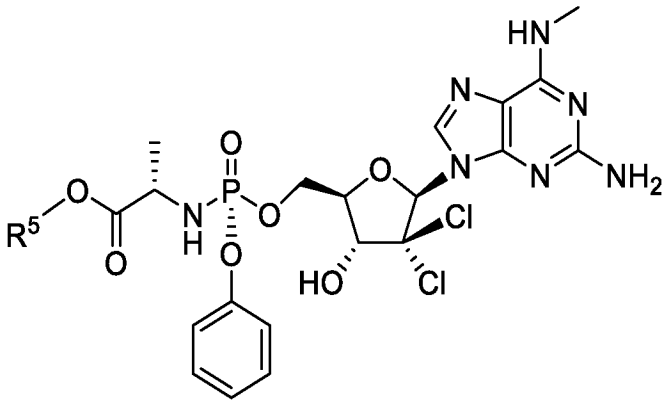

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

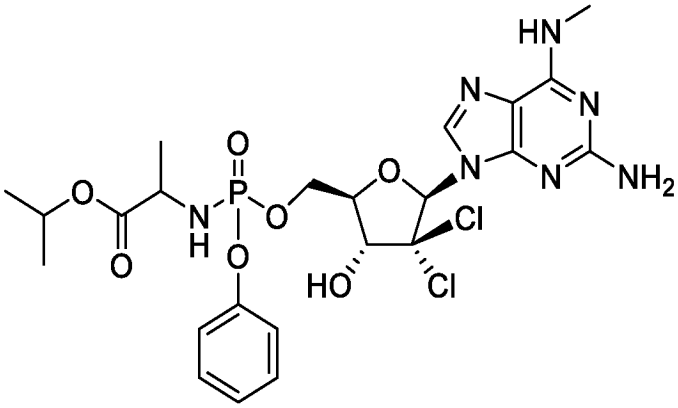

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

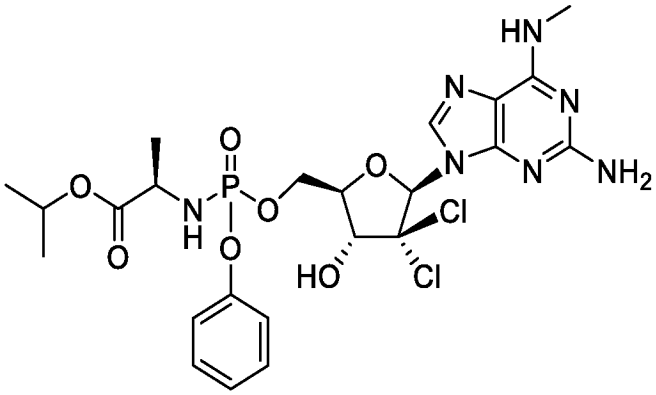

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

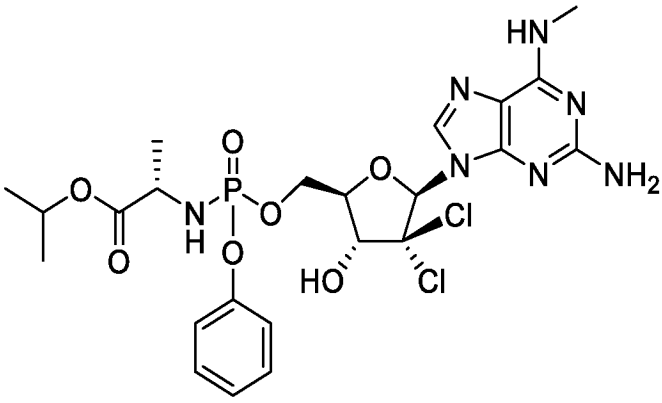

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

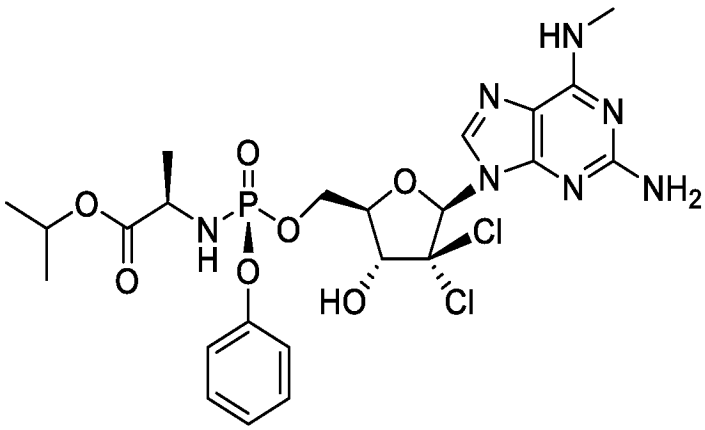

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

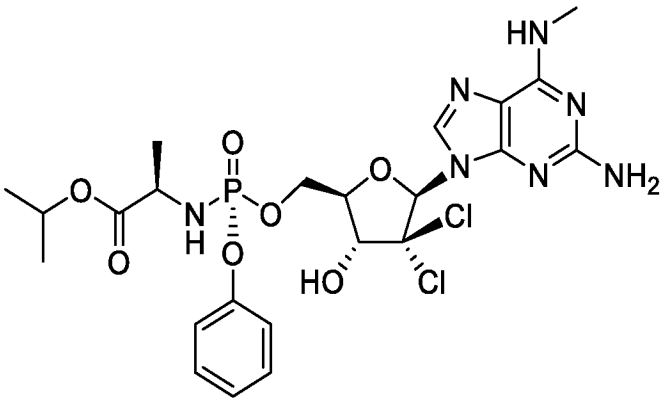

HN
N
N
N
N
NH2
O
P
O
O
R5
O
N
H
O
O
HO
Cl
Cl

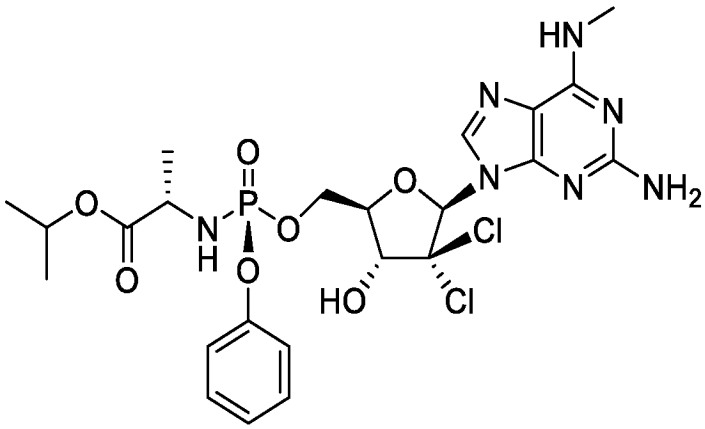


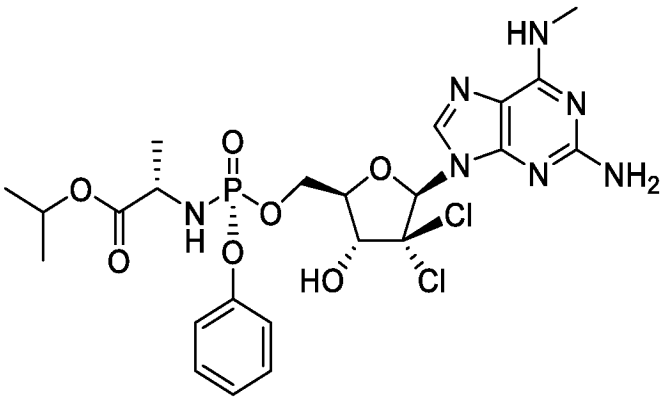


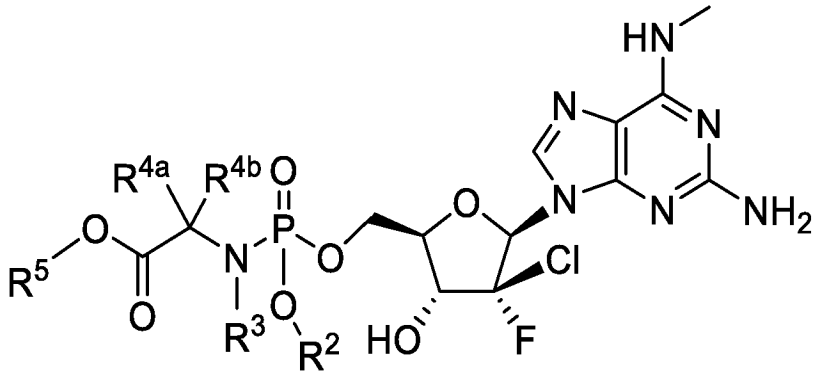


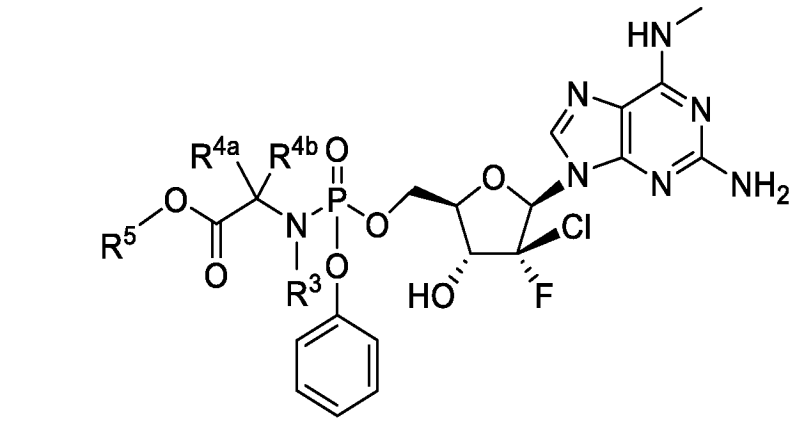


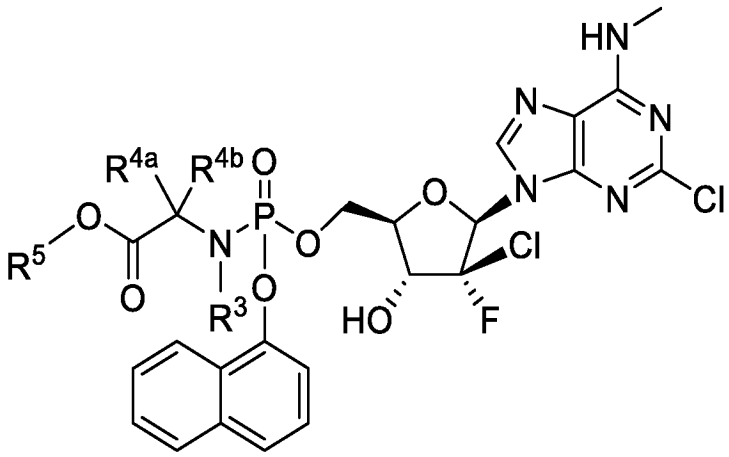


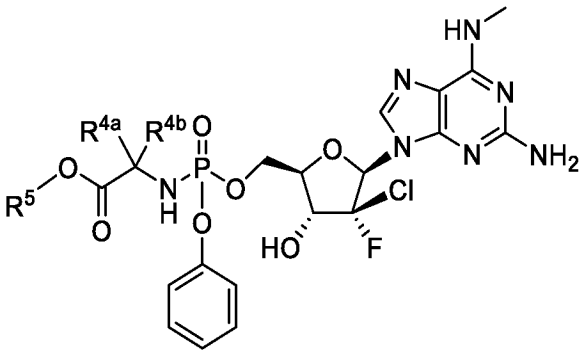


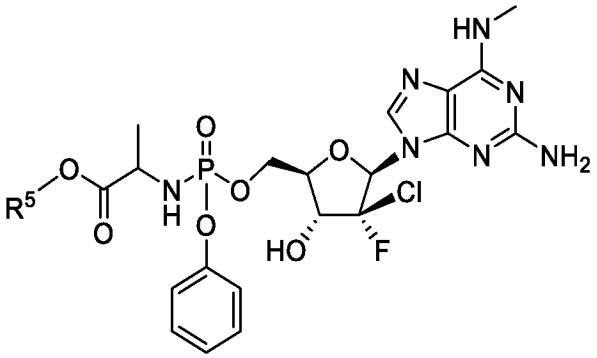


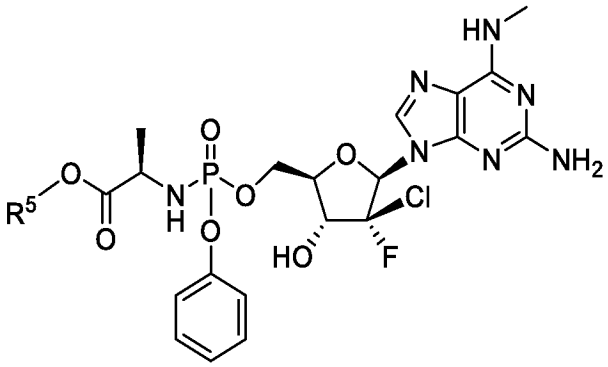


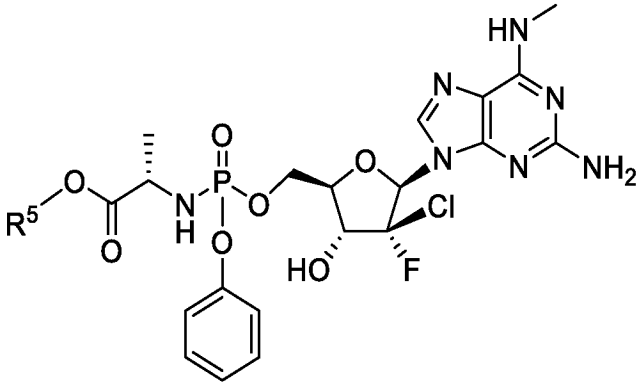


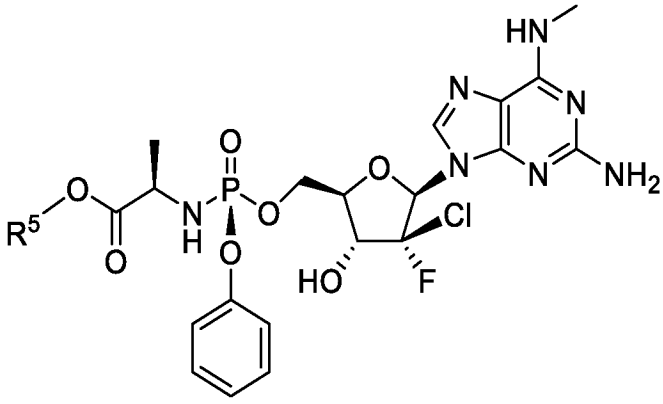


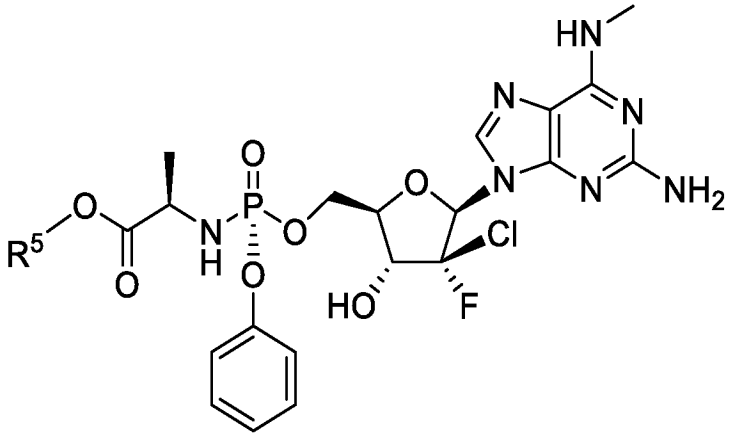


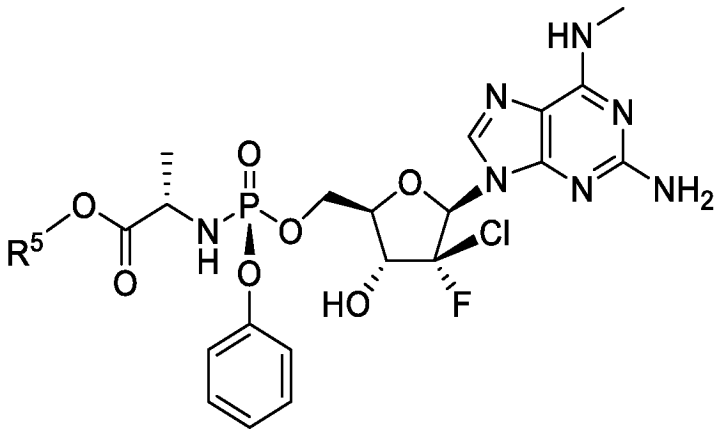


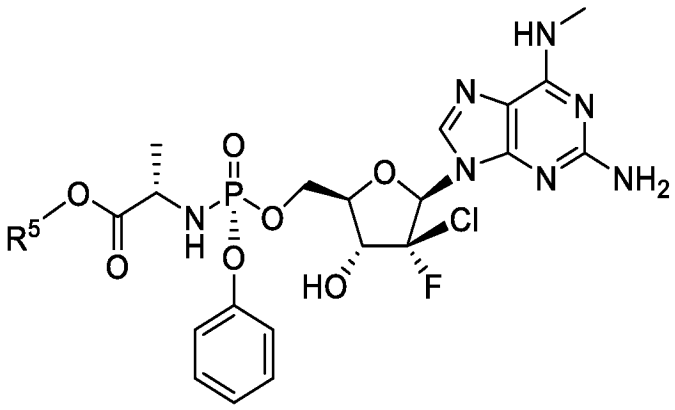


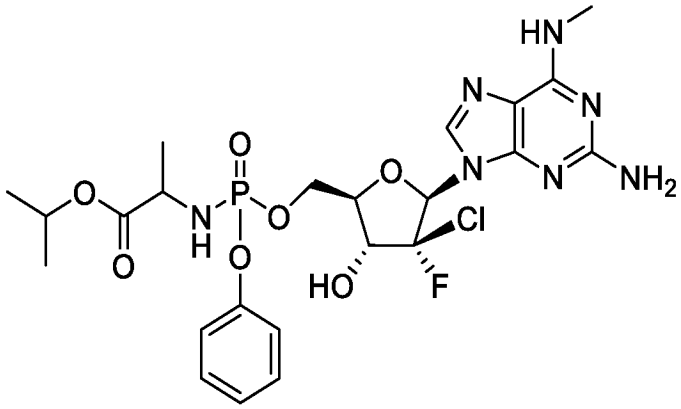


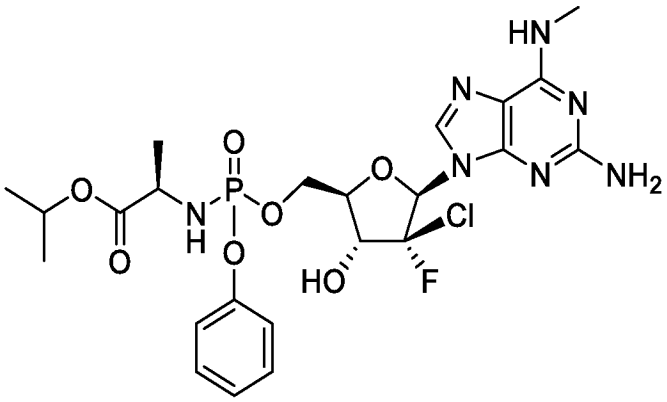


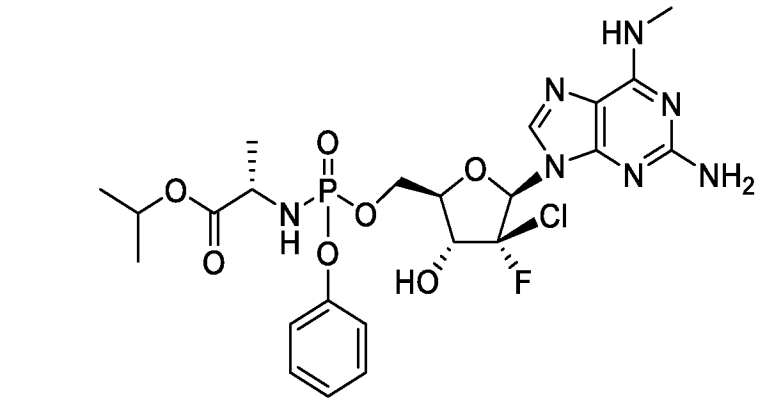


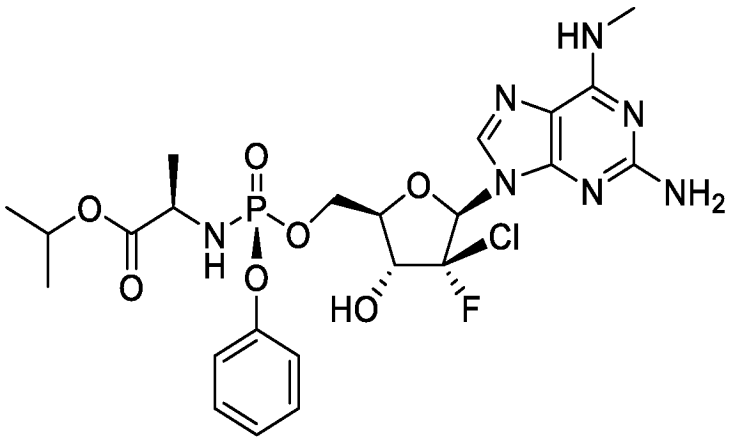


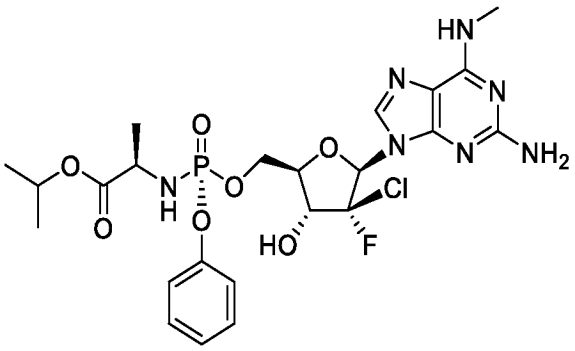


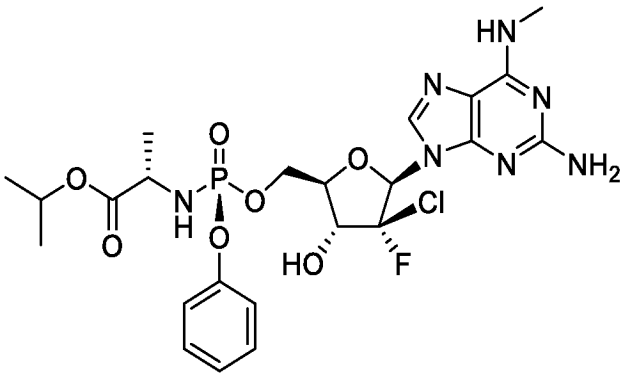


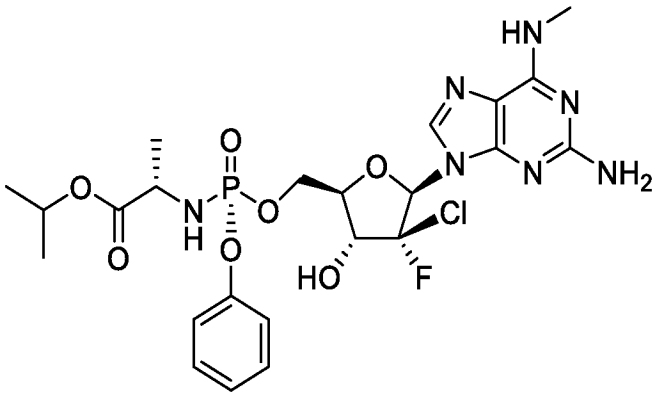




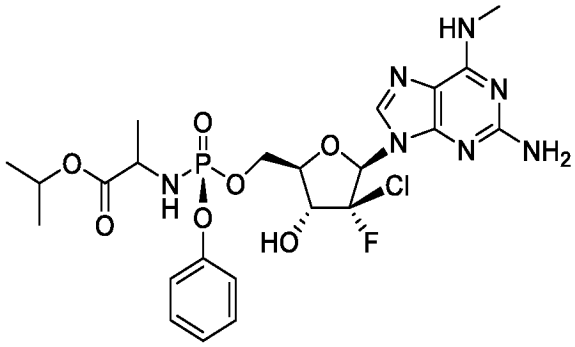


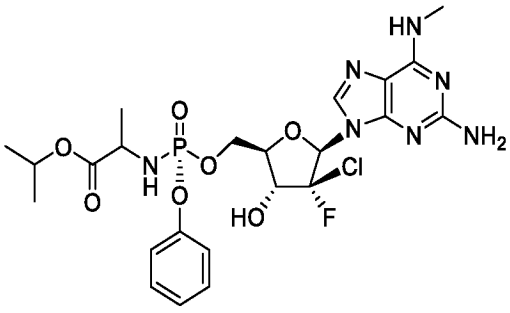


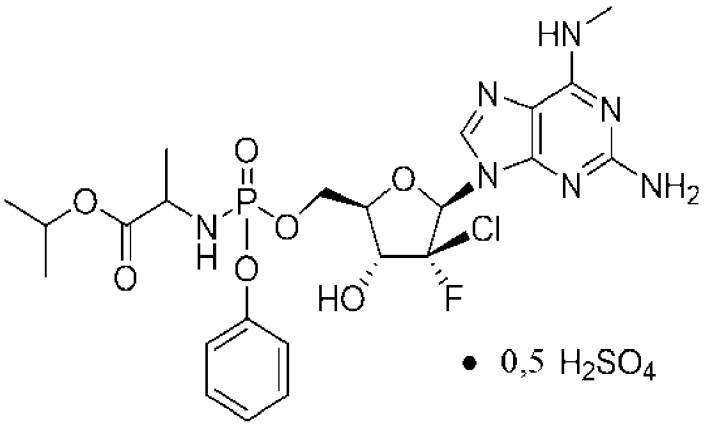




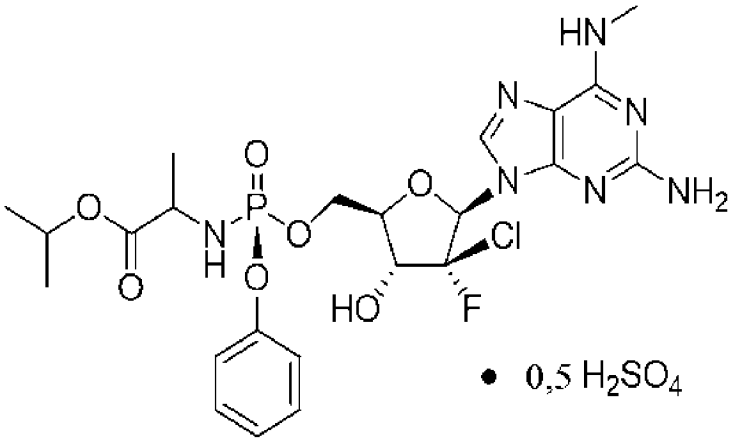
Дополнительные неограничивающие примеры формулы V включают



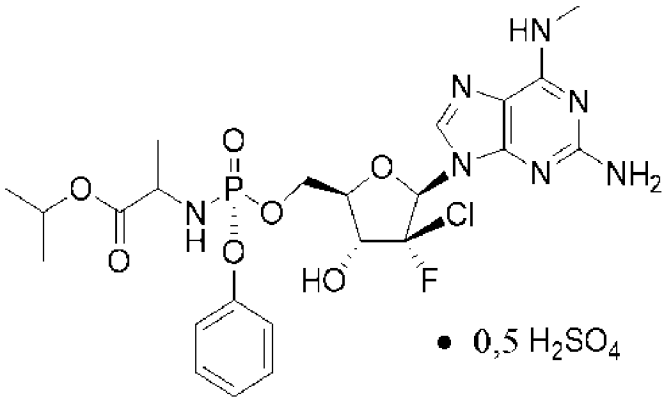




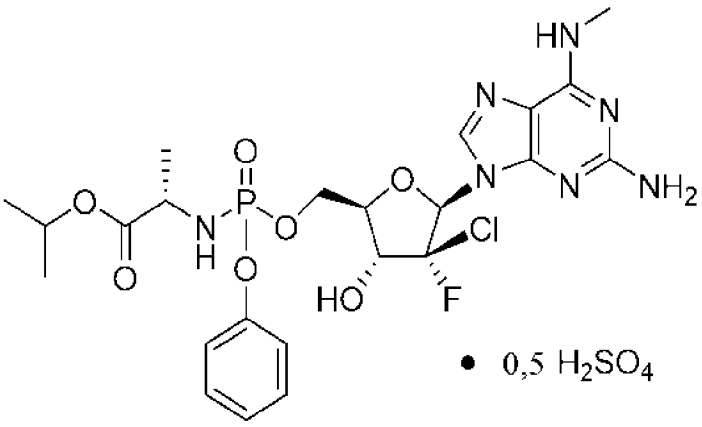
• 0,5 H_2SO_4



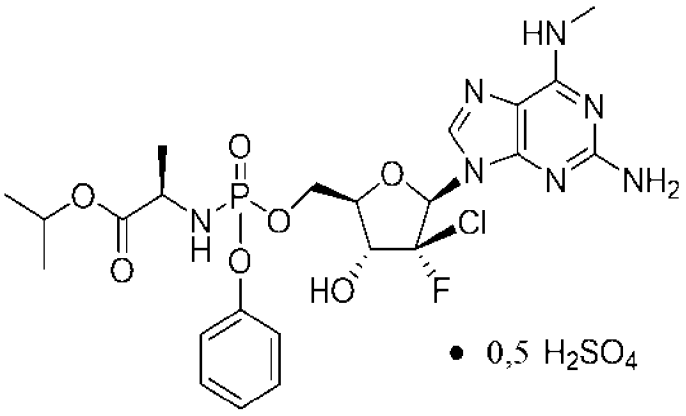
• 0,5 H_2SO_4



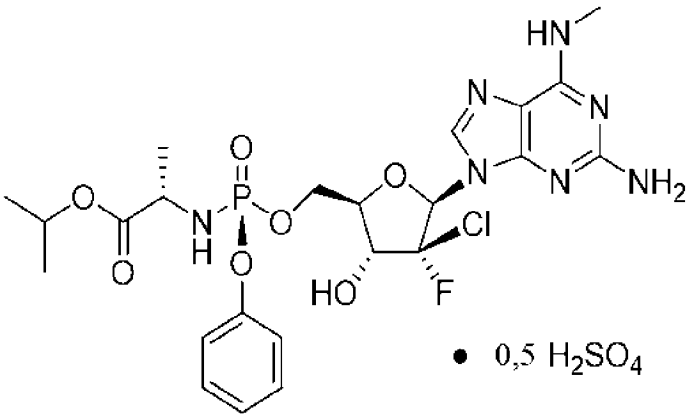
• 0,5 H_2SO_4



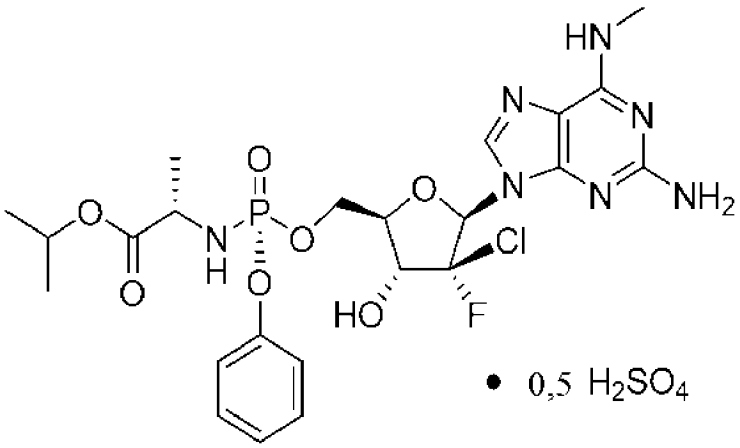
• 0,5 H_2SO_4



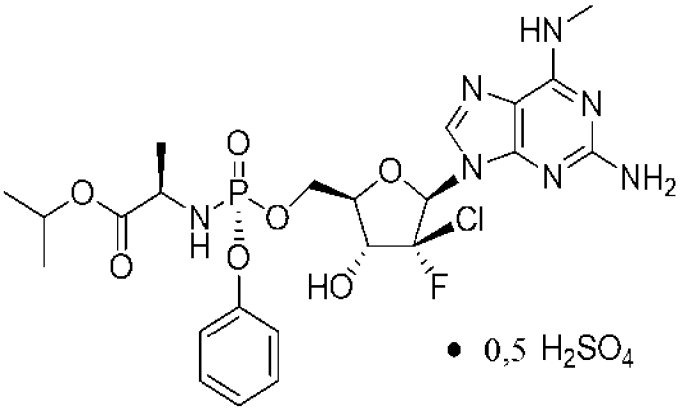
• 0,5 H_2SO_4



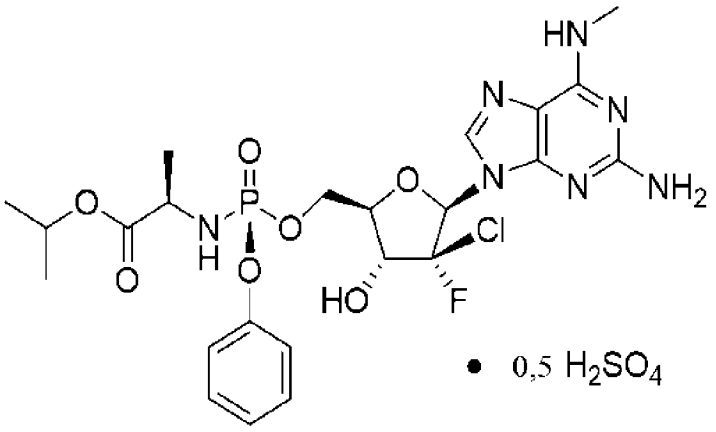
• 0,5 H_2SO_4



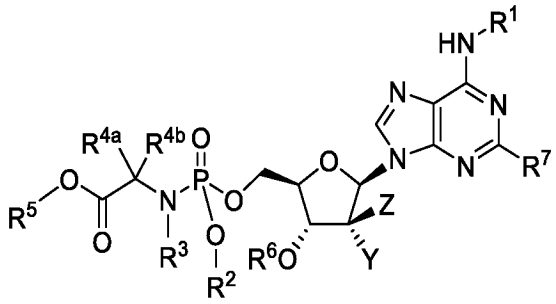
• 0,5 H_2SO_4



• 0,5 H_2SO_4



Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы VI для лечения или профилактики COVID-19 у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула VI

где

R^6 выбран из водорода, -C(O)R^{6A}, -C(O)OR^{6A}, C_{1-6}алкила и -CH_2-O-R^{6A} и согласно альтернативному варианту осуществления -C(O)N$R^{6B}R^{6C}$;

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_1-C_6галогеналкил (например, -$CHCl_2$, -CCl_3, -CH_2Cl, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F), арила и арил(C_{1-6}алкил)-, где арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила, и согласно альтернативному варианту осуществления R^{6A} выбран из C_{1-20}алкила и C_{2-20}алкенила;

R^{6B} и R^{6C} независимо выбраны из водорода, C_{1-20}алкила, C_{2-20}алкенила, арила, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарила и гетероарилалкила, причем C_{1-20}алкил, C_{2-20}алкенил, арил, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарил и гетероарилалкил необязательно могут быть замещены, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкокси (включая, но этим не ограничиваясь, метокси и этокси), гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила;

R^7 представляет собой NH_2, H или -NR^8R^9;

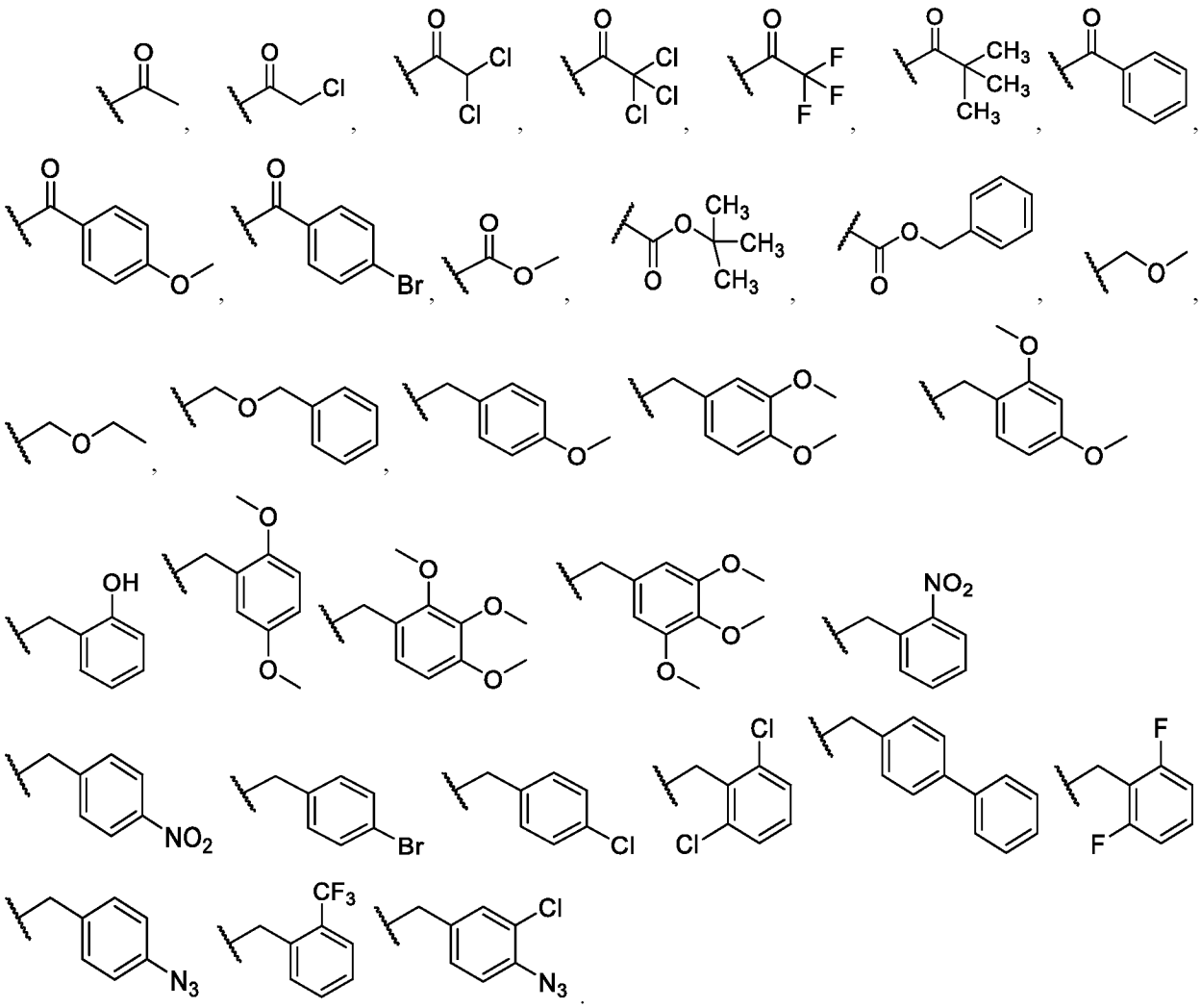
R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, -C(O)R^{6A} и -C(O)OR^{6A};

Y выбран из F и Cl;

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила (включая C_{1-3}фторалкил и C_{1-3}хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена (включая Cl и F), и согласно альтернативному варианту осуществления Z представляет собой C_{1-4}алкил; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

Неограничивающие примеры R^6 включают



Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH_2, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH_2, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH_2, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH_2, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет

собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CF_3, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой Cl, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CH_2CH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой NR^8R^9.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)R^{6A}$.

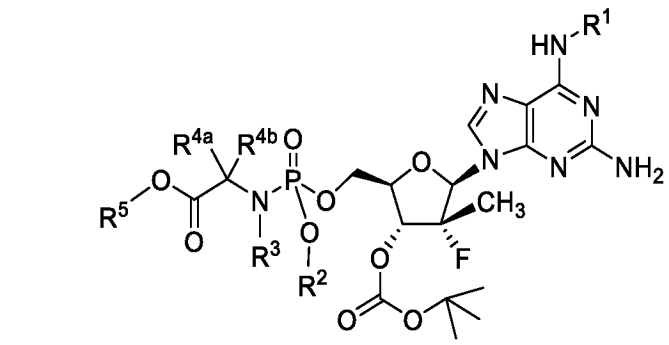
Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой $NHC(O)OR^{6A}$.

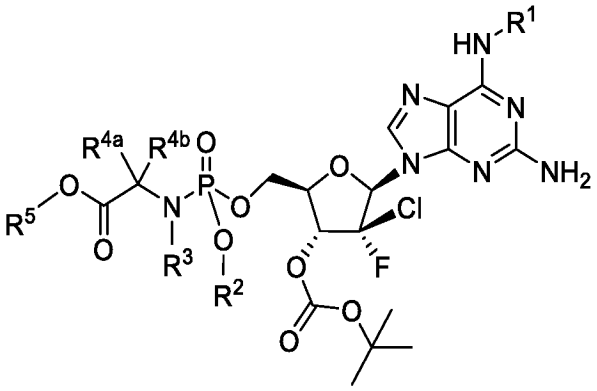
Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

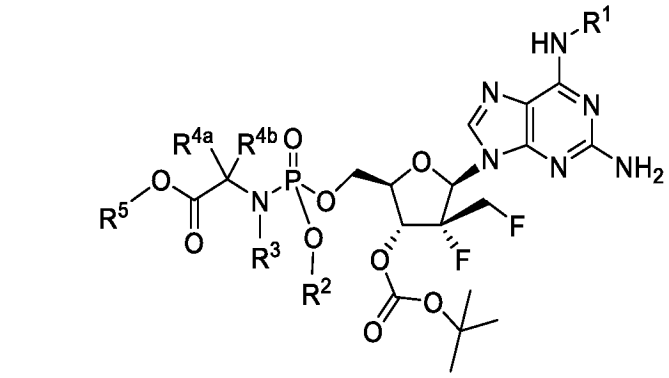
Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

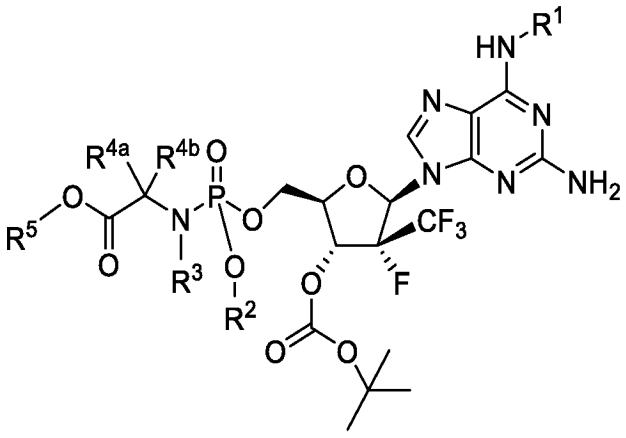
Согласно одному варианту осуществления формулы VI Z представляет собой CCH, Y представляет собой Cl, R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой метил, и R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

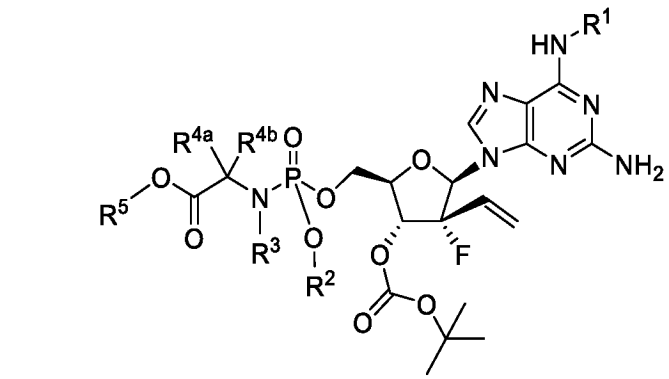
Неограничивающие примеры соединения формулы VI включают

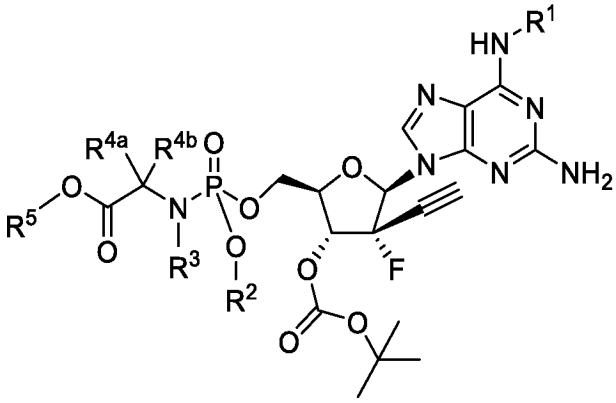


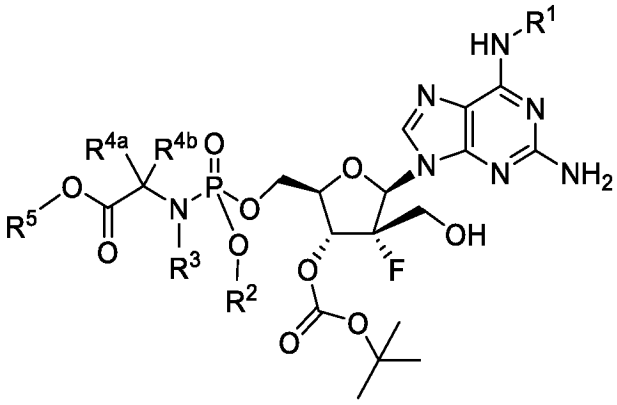


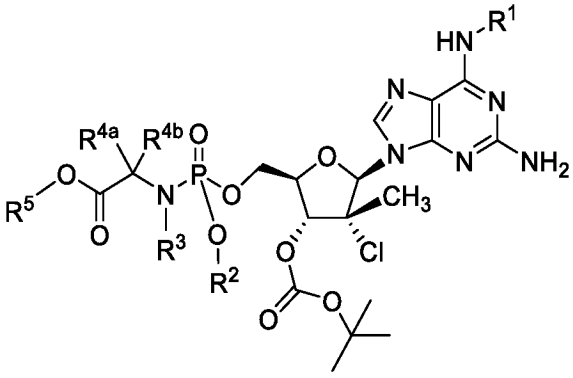


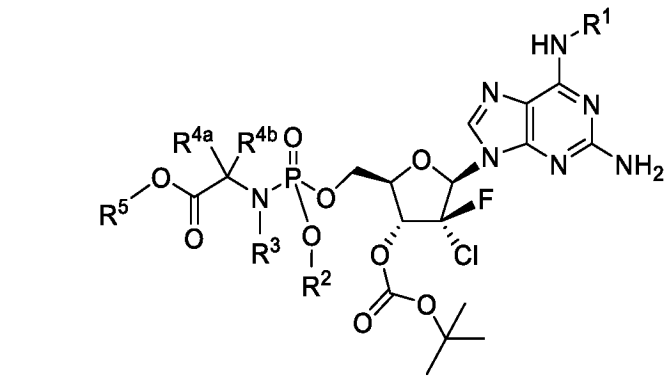


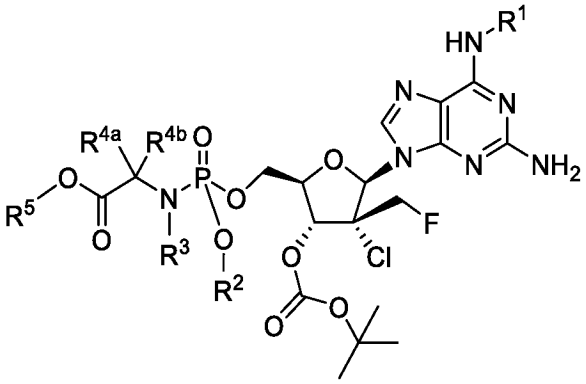


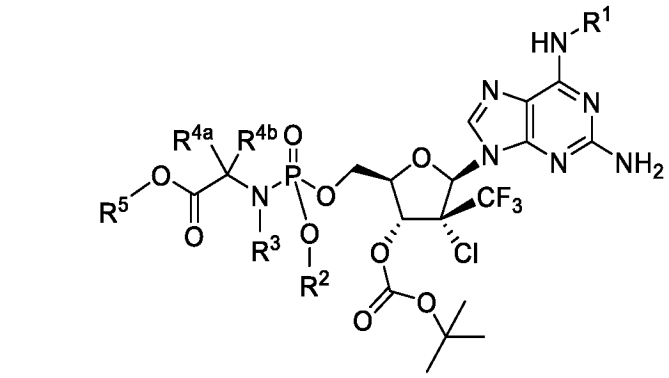


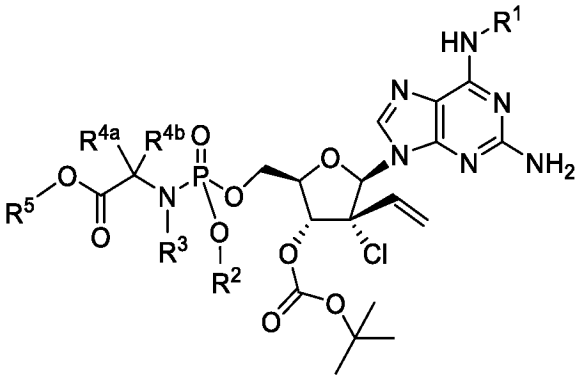


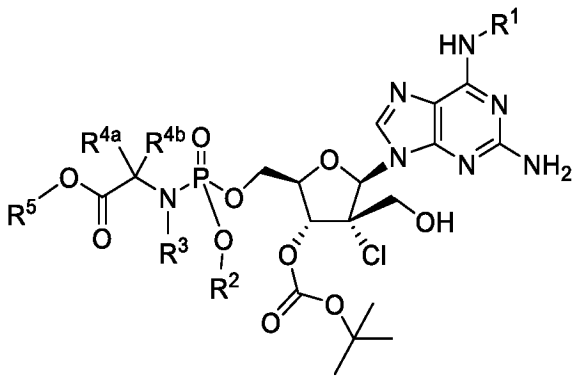


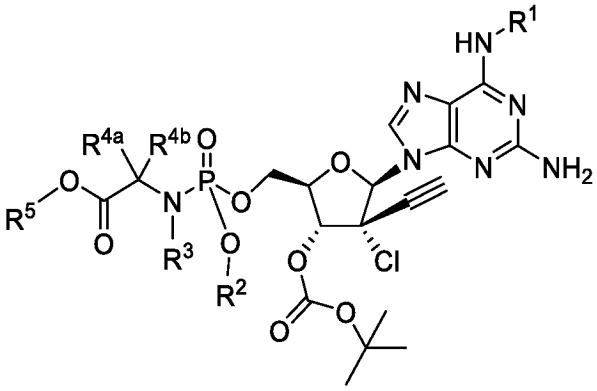


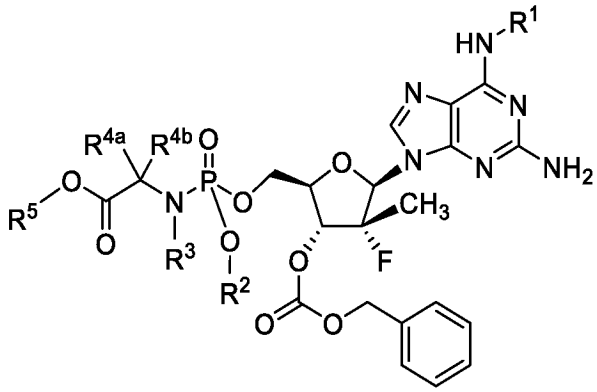


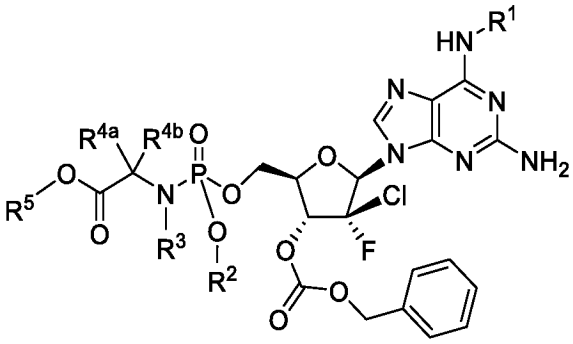


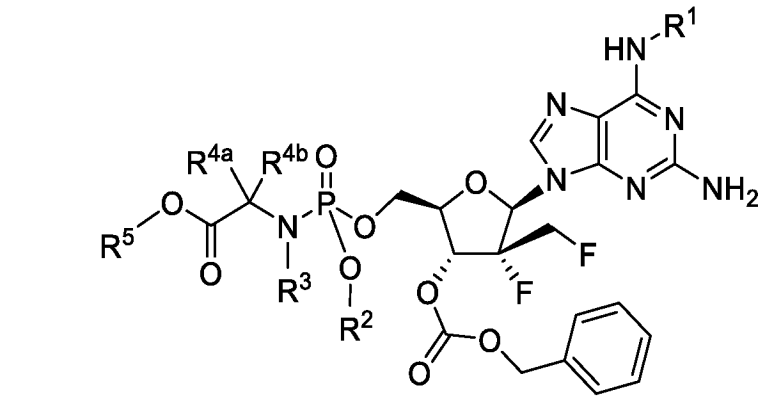


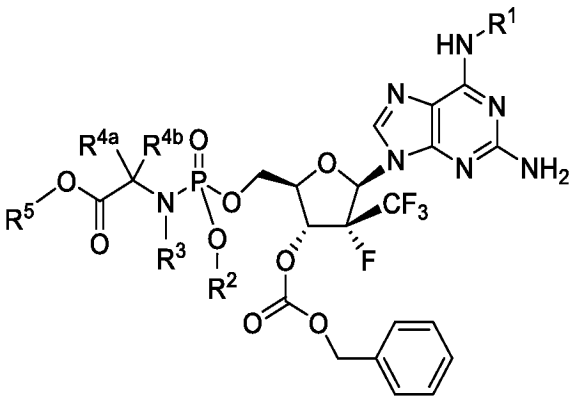


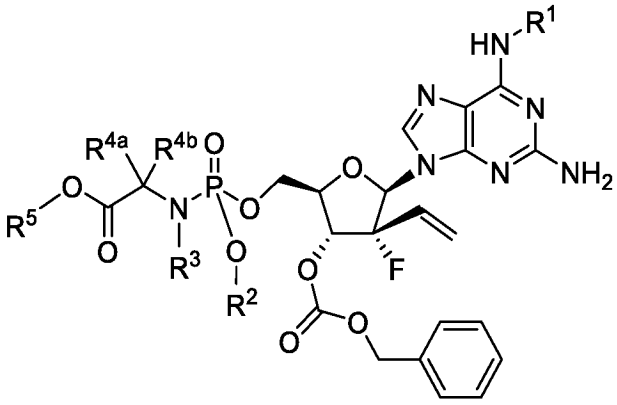


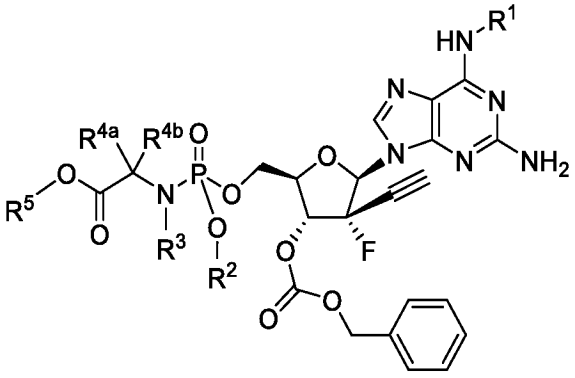


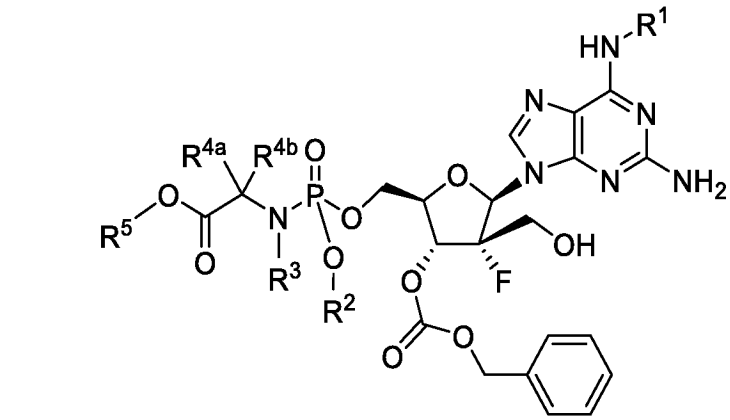


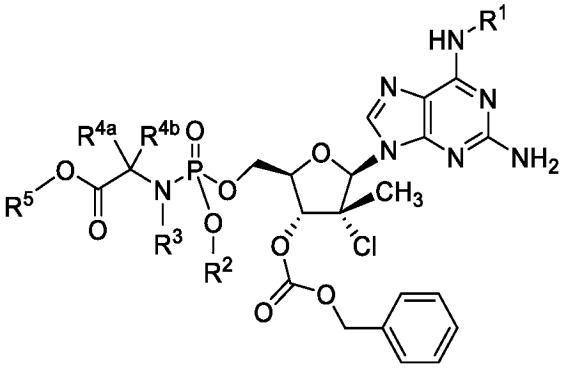


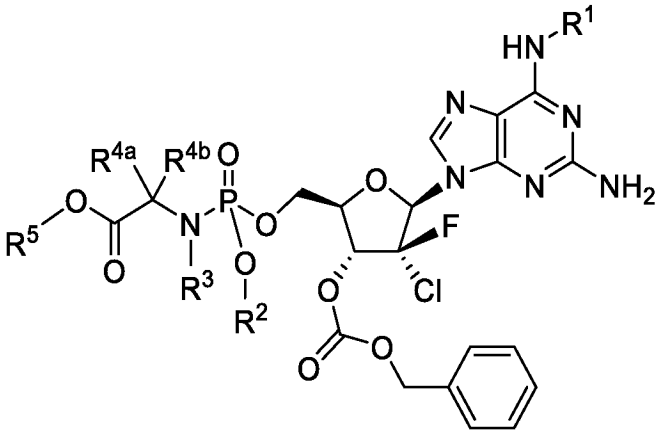


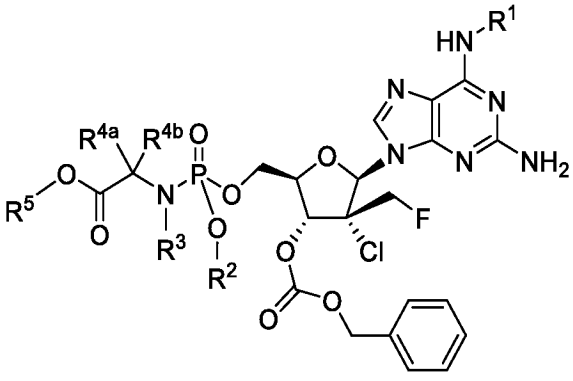


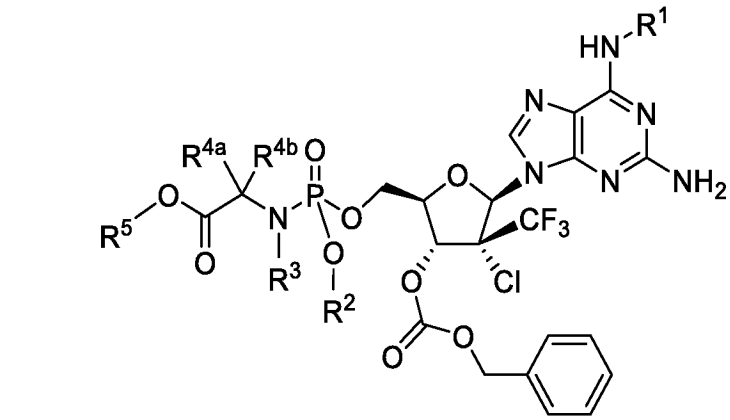


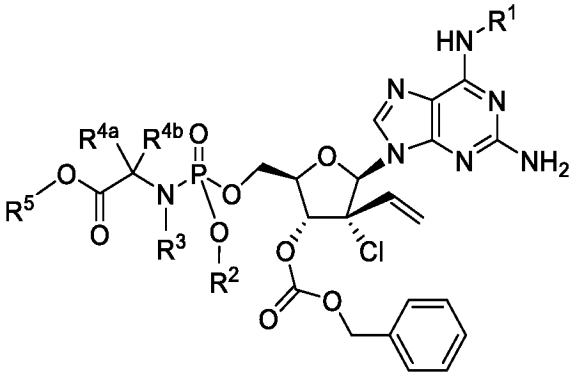


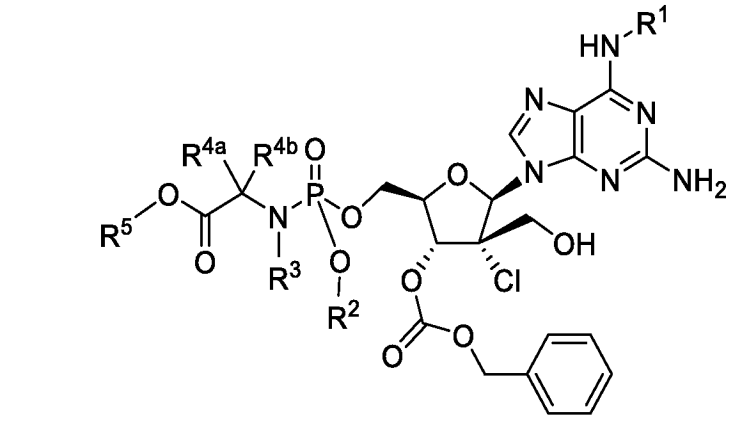


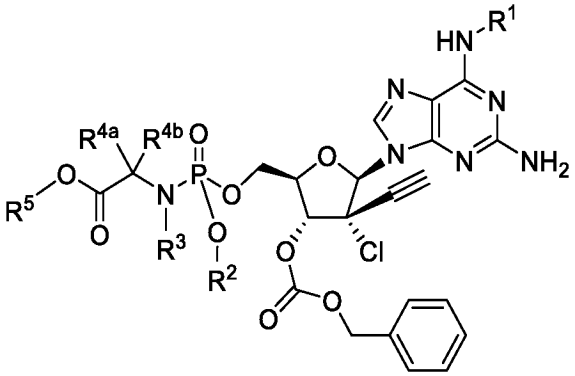


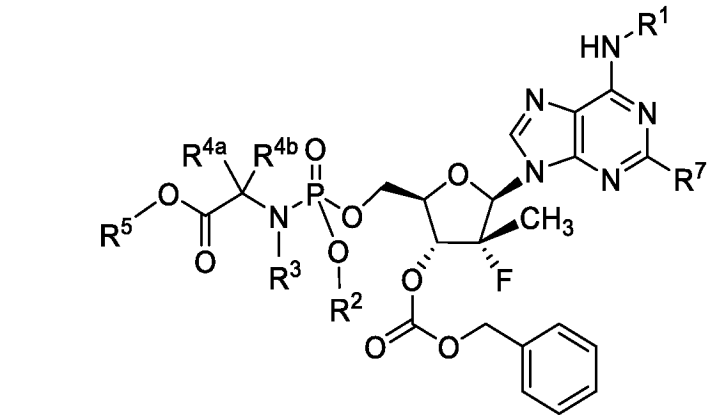


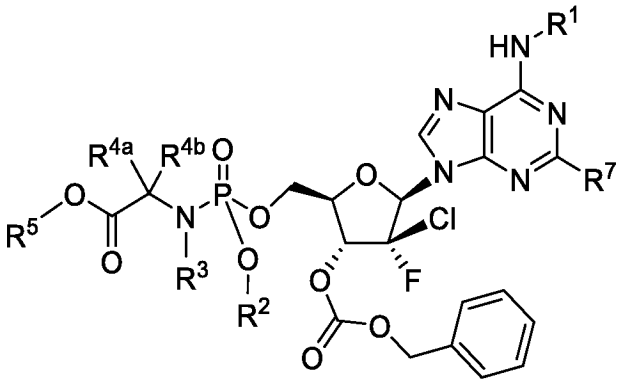


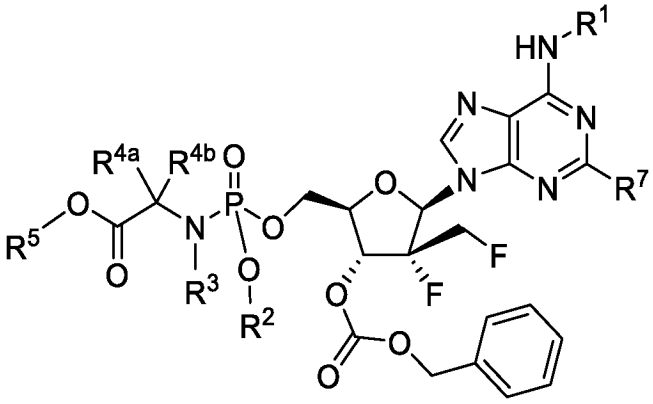


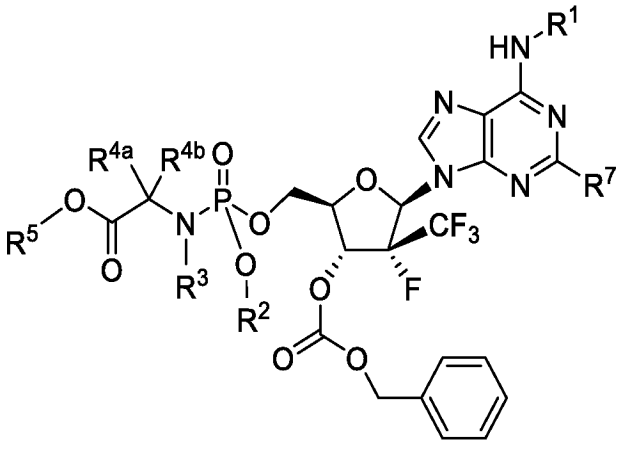


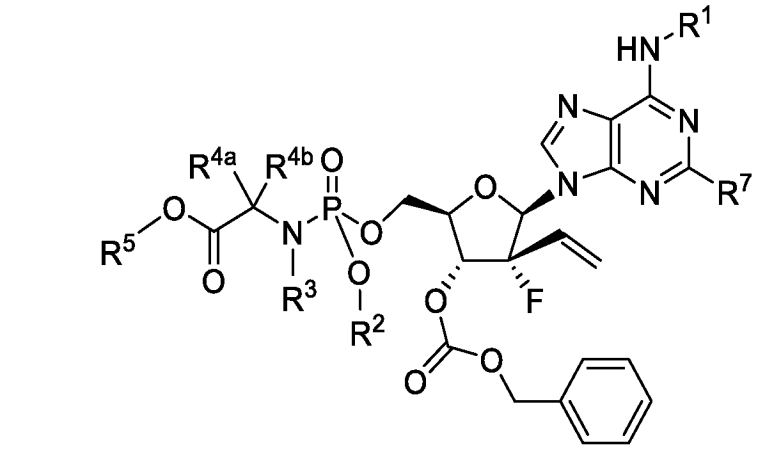


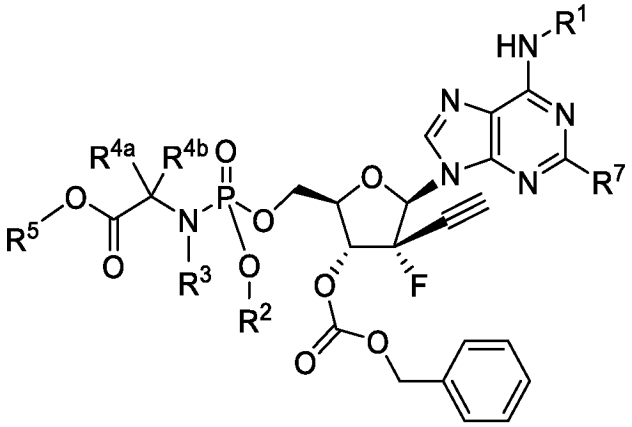


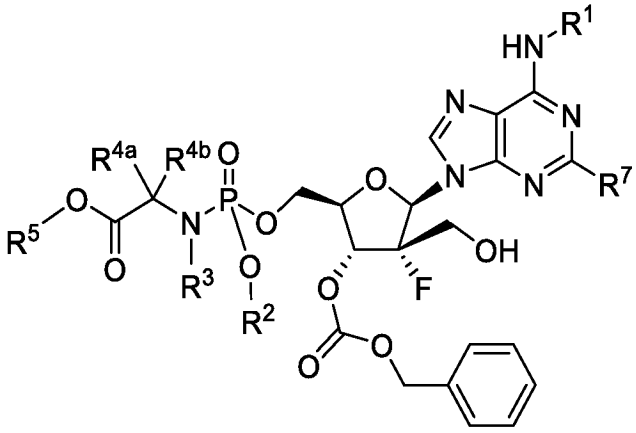


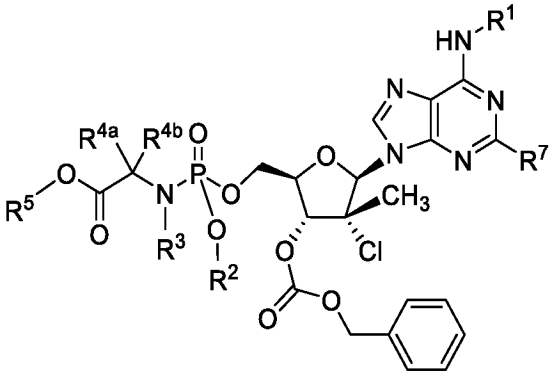


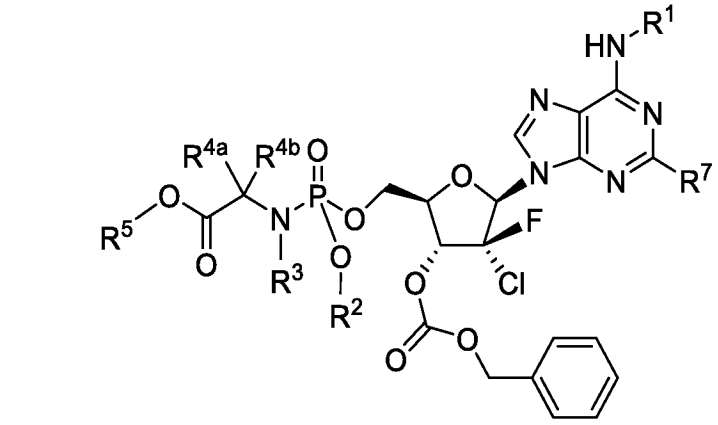


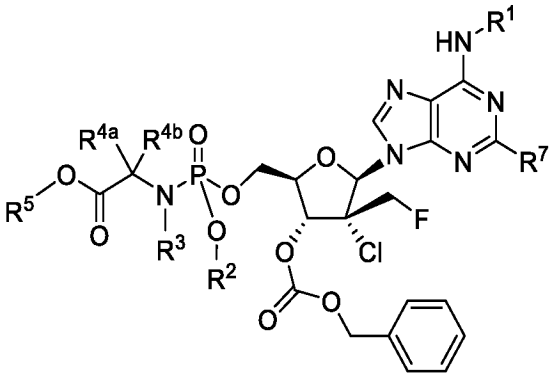


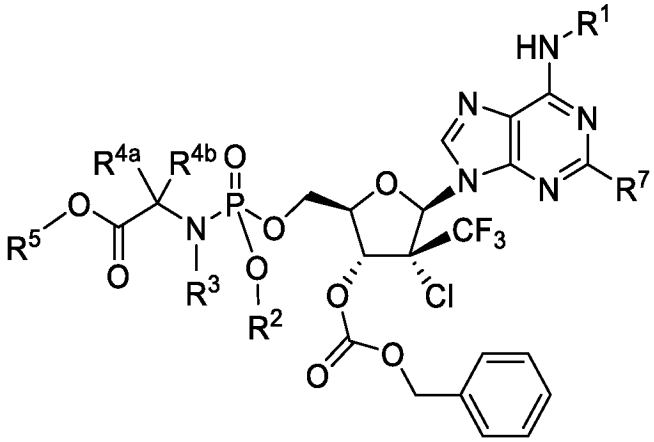


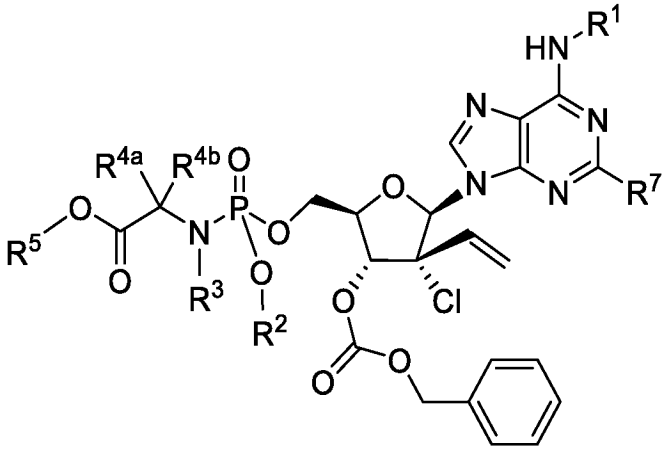


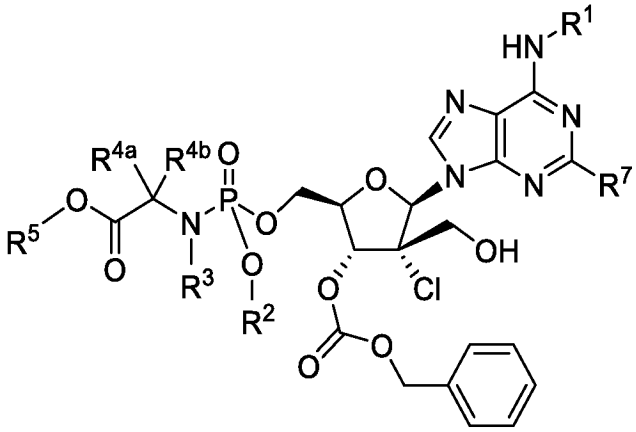


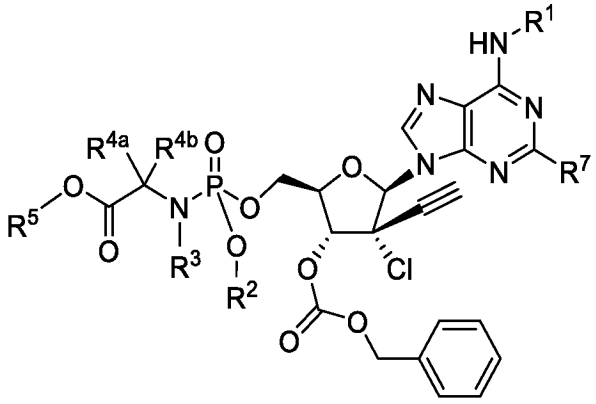




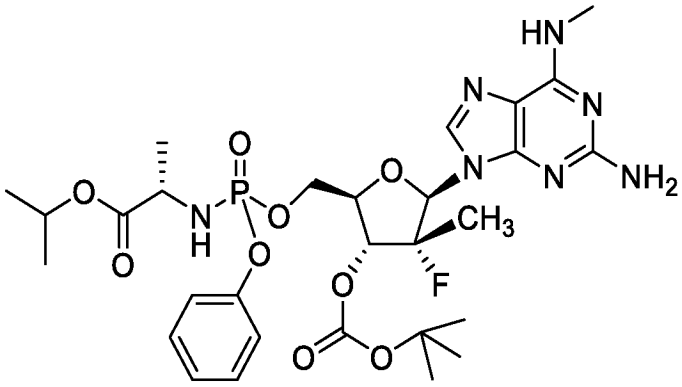


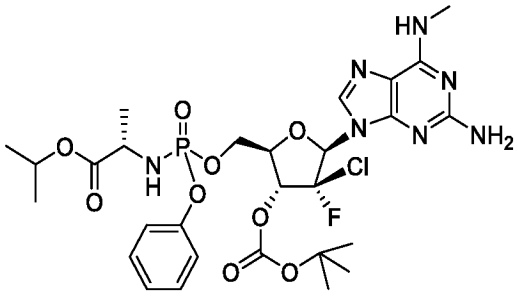


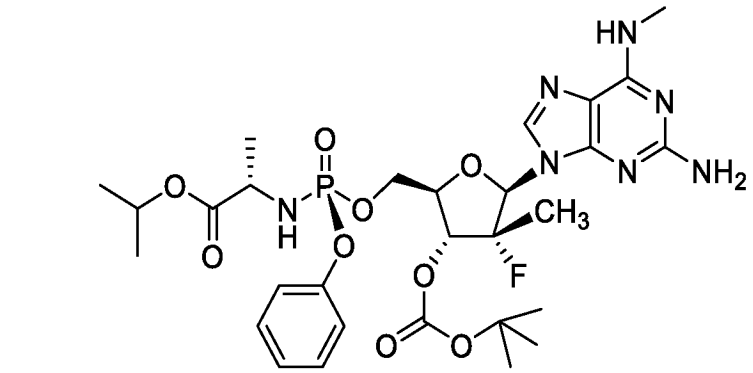


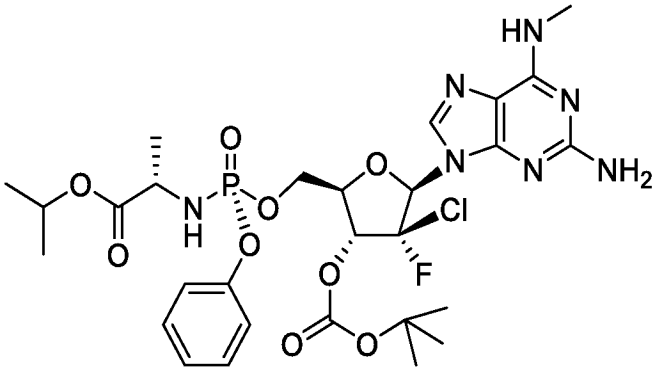


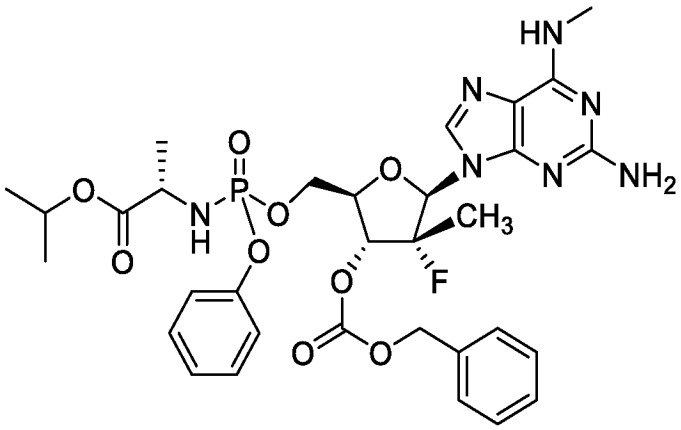
Дополнительные неограничивающие примеры соединения формулы VI включают:

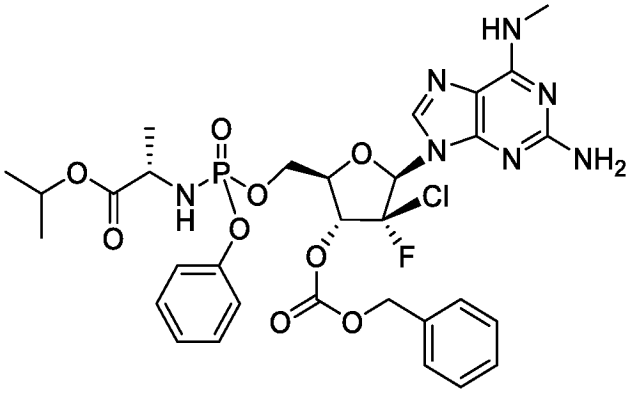


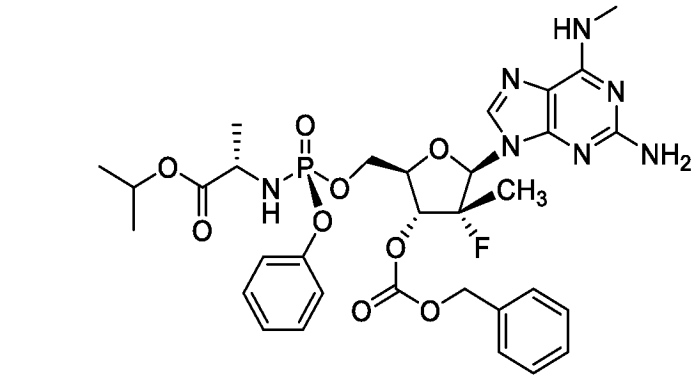


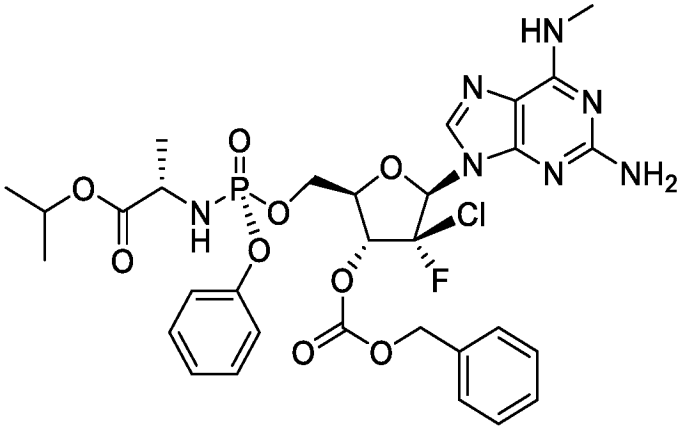


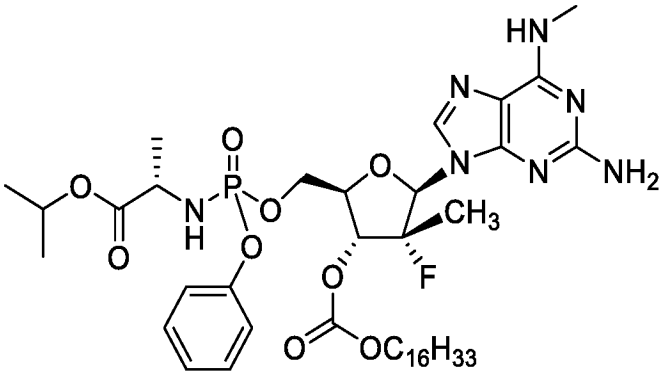


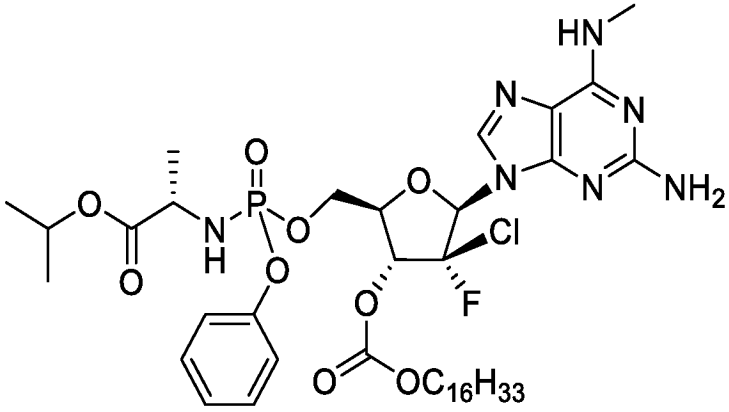


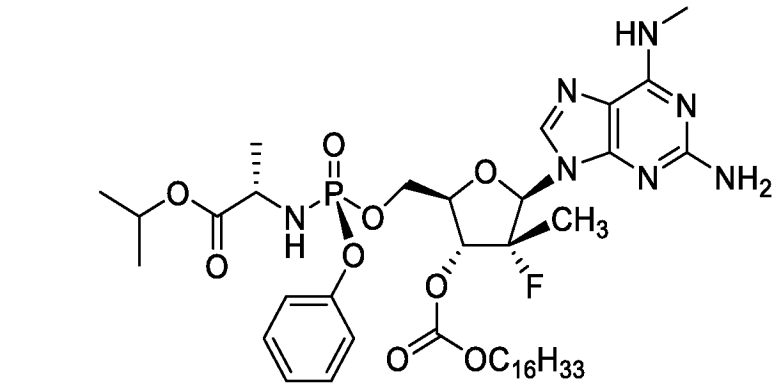


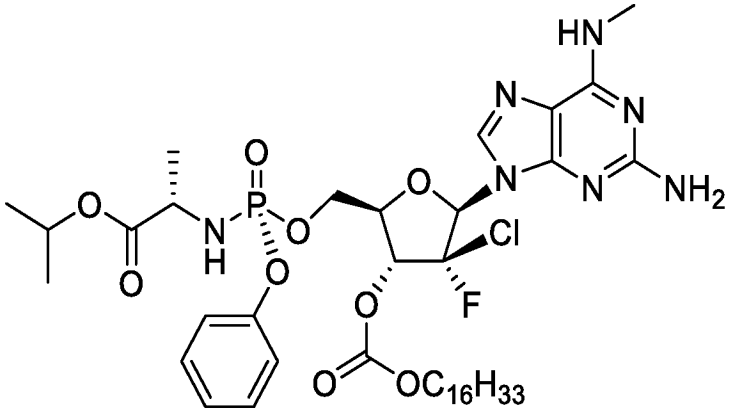


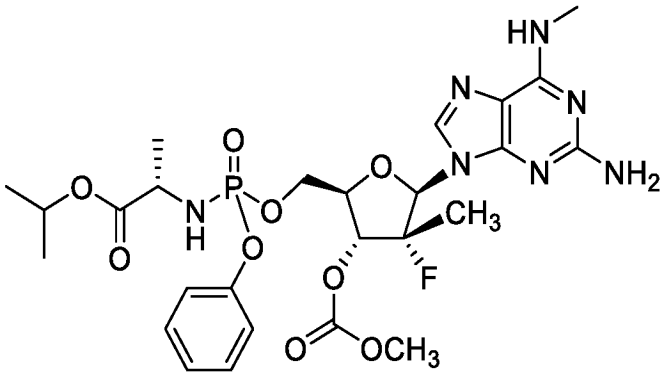


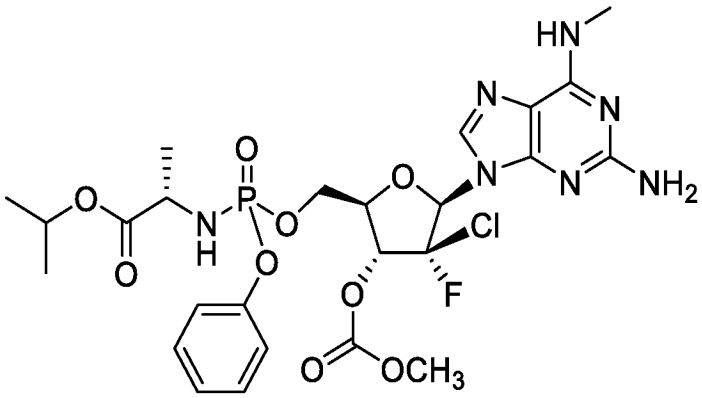


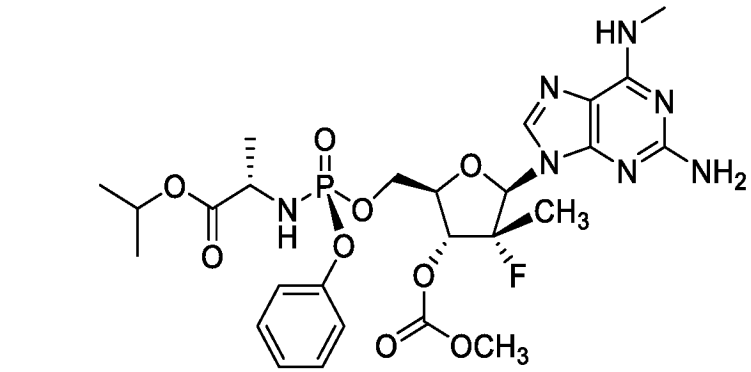


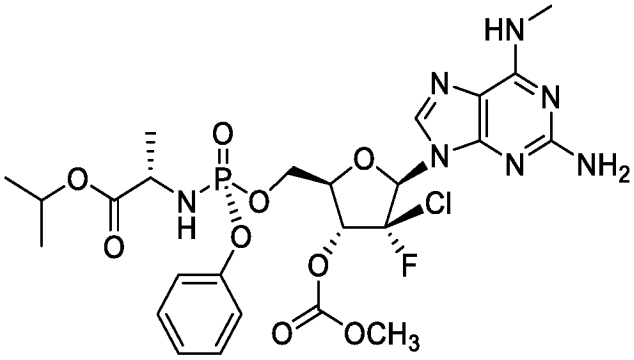


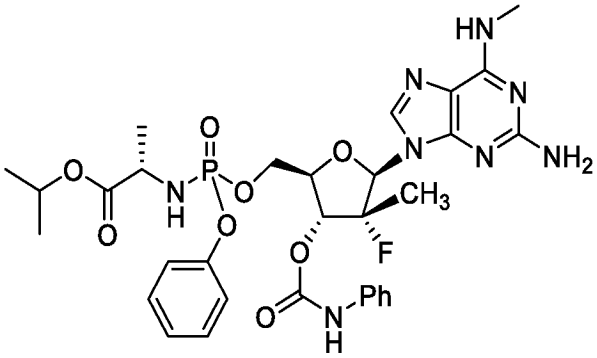


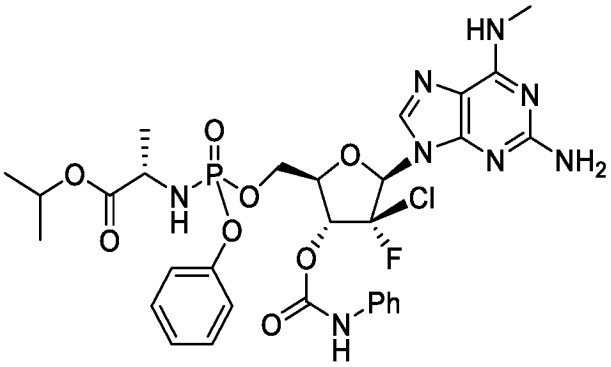


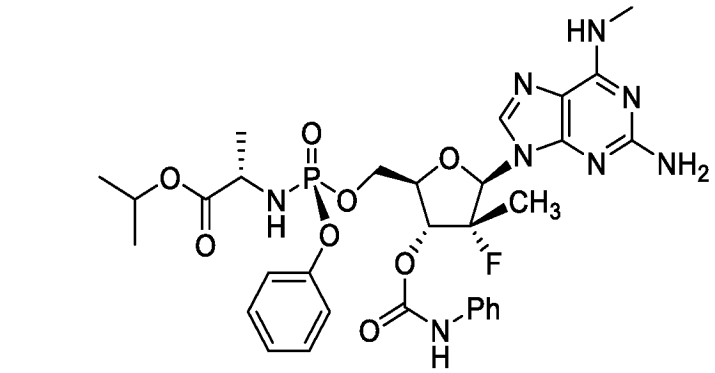


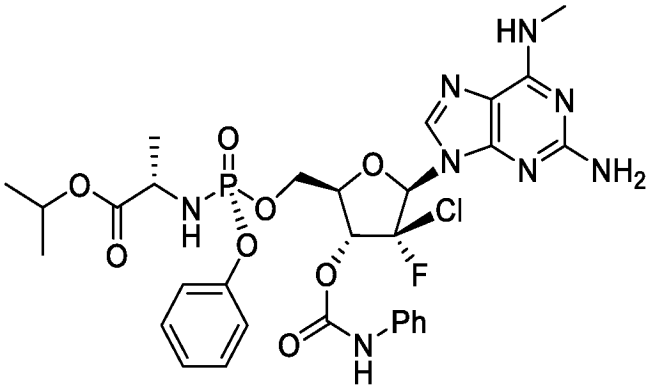


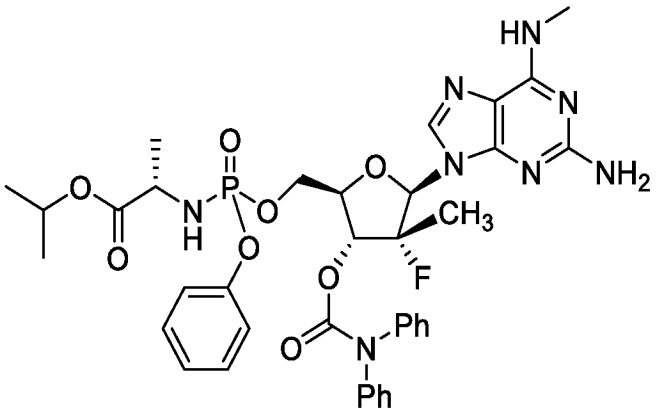


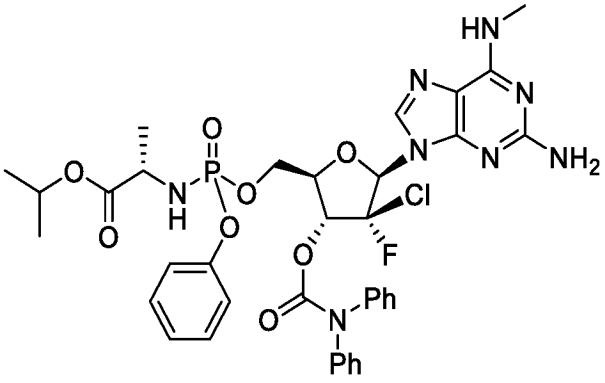


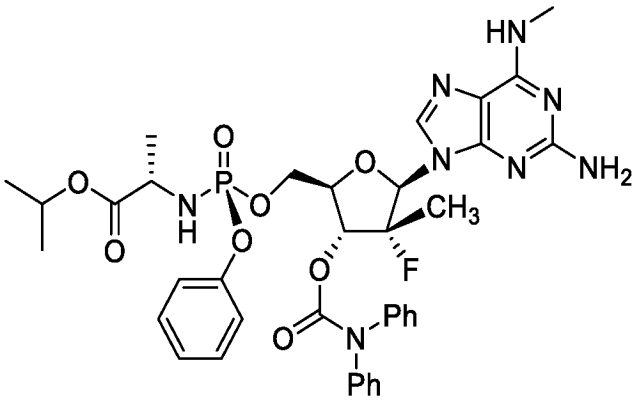


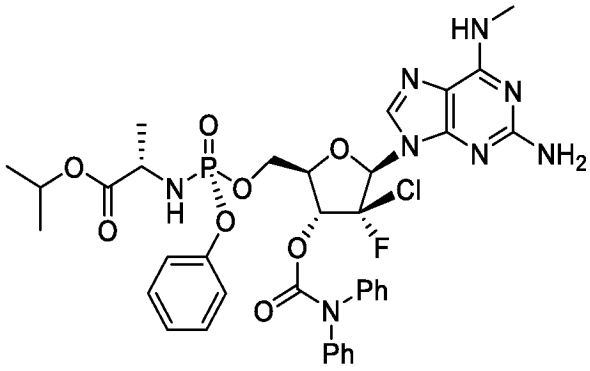




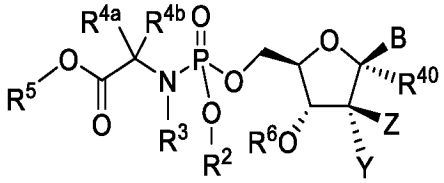








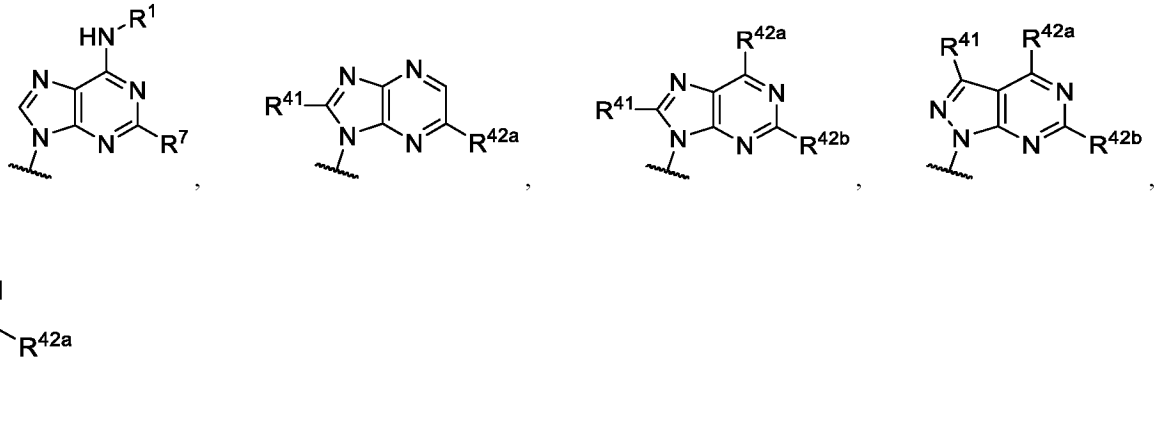
Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы VII для лечения или профилактики COVID-19 у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула VII

где

B выбран из



R^6 выбран из водорода, $-C(O)R^{6A}$, $-C(O)OR^{6A}$, $C_{1\text{-}6}$алкила и $-CH_2\text{-}O\text{-}R^{6A}$ и, согласно альтернативному варианту осуществления $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$;

R^{6A} выбран из водорода, $C_{1\text{-}6}$алкила, $C_1\text{-}C_6$галогеналкила (например, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$), арила и арил($C_{1\text{-}6}$алкил)-, где арильная группа необязательно замещена заместителем,

выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, бромо, хлора, фтора, азидо и галогеналкила, и согласно альтернативному варианту осуществления R^{6A} выбран из C_{1-20}алкила и C_{2-20}алкенила;

R^{6B} и R^{6C} независимо выбраны из водорода, C_{1-20}алкила, C_{2-20}алкенила, арила, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарила и гетероарилалкила, причем C_{1-20}алкил, C_{2-20}алкенил, арил, арил(C_{1-6}алкил)-, гетероарил и гетероарилалкил необязательно может быть замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкокси (включая, но ими не ограничиваясь, метокси и этокси), гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила;

R^7 представляет собой NH_2, H или $-NR^8R^9$;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, $-C(O)R^{6A}$ и $-C(O)OR^{6A}$;

Y выбран из F и Cl;

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила (включая C_{1-3}фторалкил и C_{1-3}хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена (включая Cl и F), и согласно альтернативному варианту осуществления Z представляет собой C_{1-4}алкил;

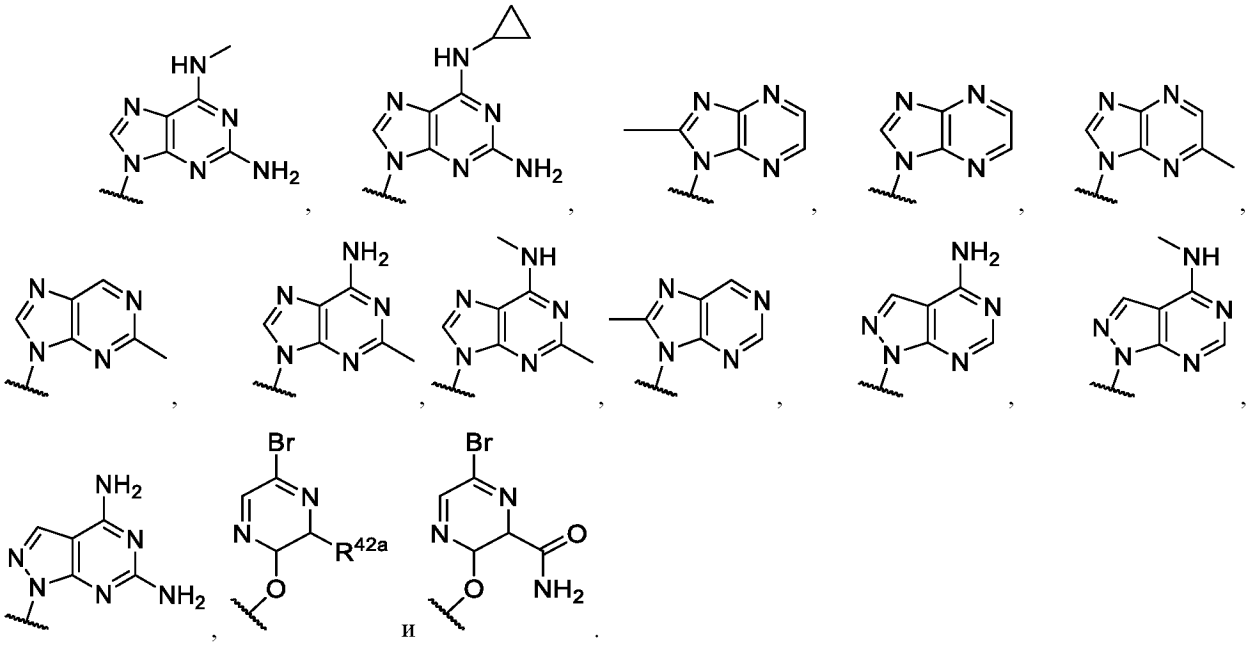
R^{40} выбран из H, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкила, N_3, CN и галогена (включая Cl и F);

R^{41} выбран из H, C_{1-3}алкила (включая метил) и галогена (включая Cl, F и Br);

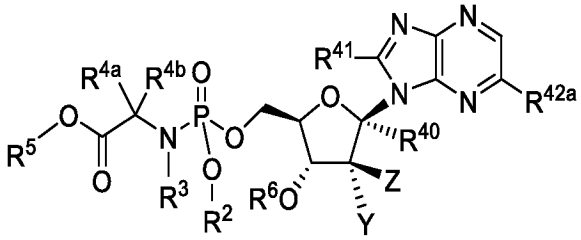
R^{42a} и R^{42b} выбраны из C_{1-3}алкила (включая метил), NH_2, H, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$; и

R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

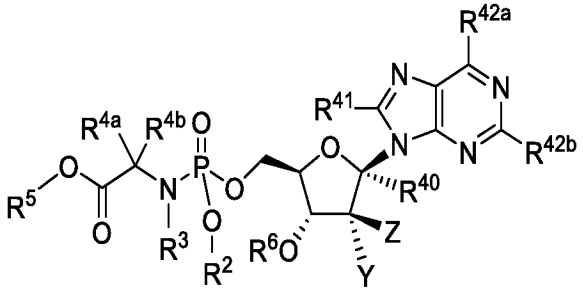
Неограничивающие примеры B включают:



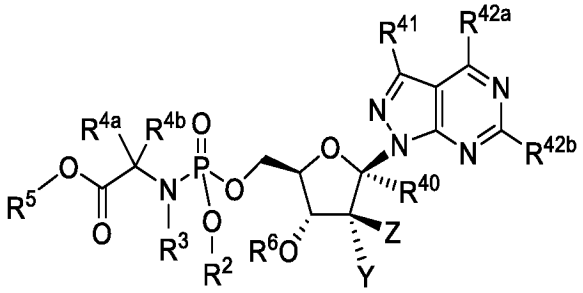
Согласно одному варианту осуществления изобретение также включает соединение формулы VIIa, формулы VIIb, формулы VIIc и формулы VIId:



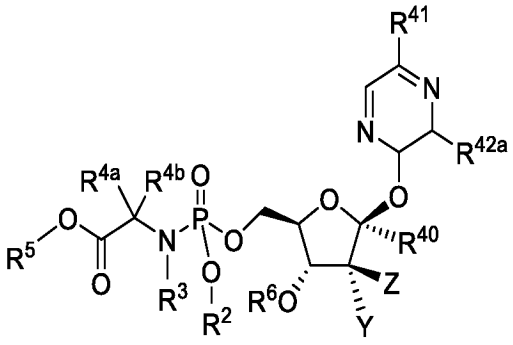
Формула VIIa



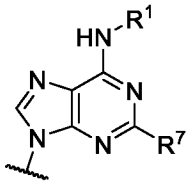
Формула VIIb



Формула VIIc

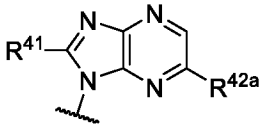


Формула VIId

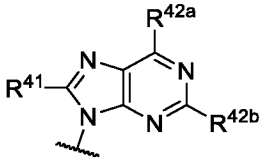
Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой  .

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

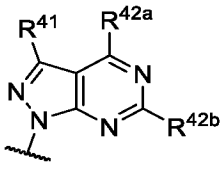
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6

представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

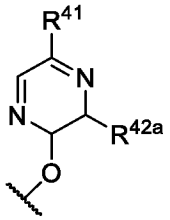
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 
.

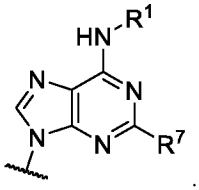
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет

собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

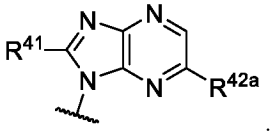
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

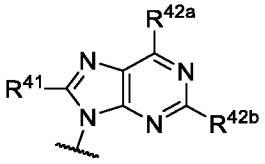
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6

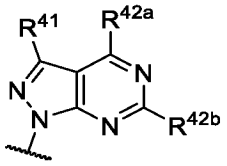
представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

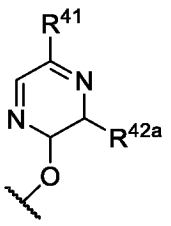
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

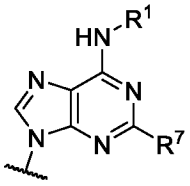
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой CH_3, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



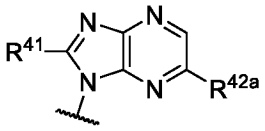
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

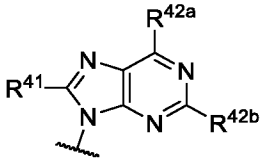
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

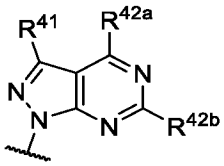
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

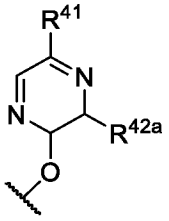
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту

осуществления R^{41} представляет собой C_{1-6}алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_{1-6}алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_{1-6}алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

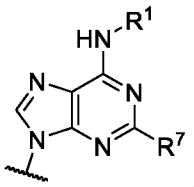
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_{1-6}алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_{1-6}алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_{1-6}алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_{1-6}алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_{1-6}алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_{1-6}алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_{1-6}алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

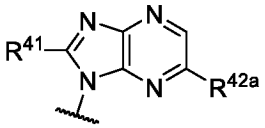
Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

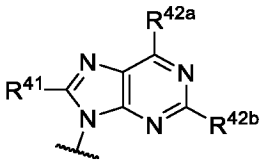
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

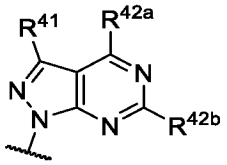
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

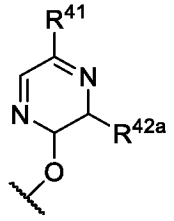
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

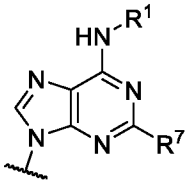
Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой Cl, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

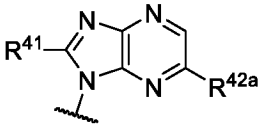
Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой



.

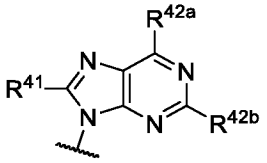
Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой



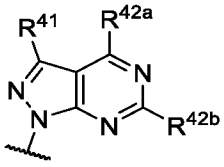
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

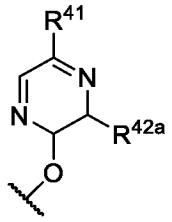
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

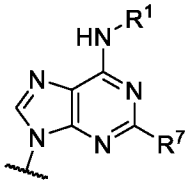
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

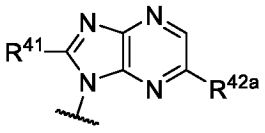
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

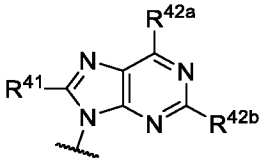
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6

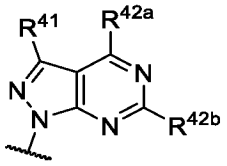
представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

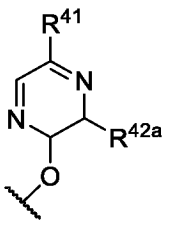
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

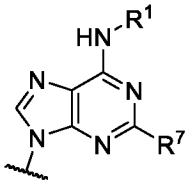
Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой CH_2F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

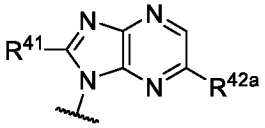
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой



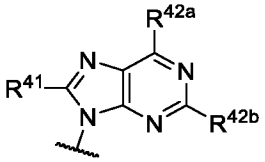
Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой



Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

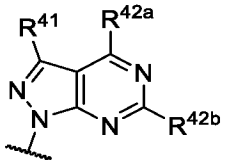
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой



Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a}

представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

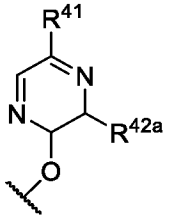
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой

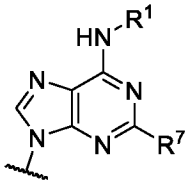


.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой $-C(O)NR^8R^9$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

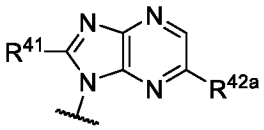
Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-

C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



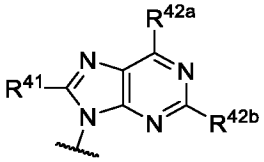
Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

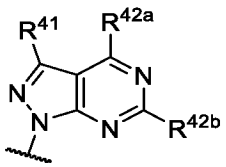
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

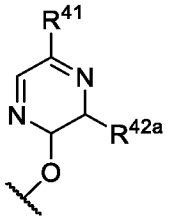
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-

C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



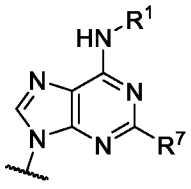
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой $CHCH_2$, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



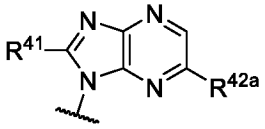
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой

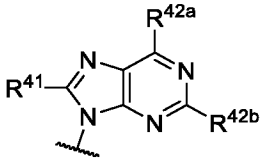


Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

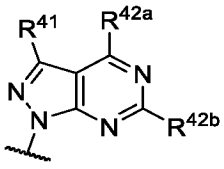
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6

представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой  .

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

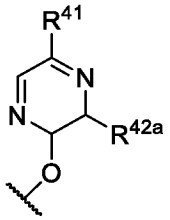
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой  .

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой  .

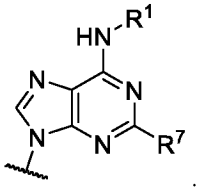
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет

собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

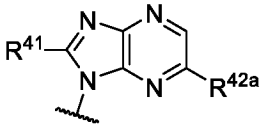
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

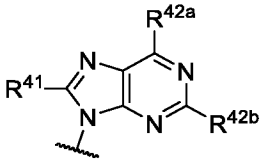
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6

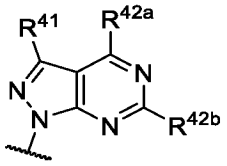
представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

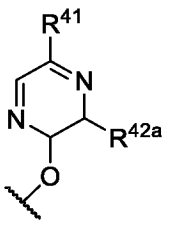
Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

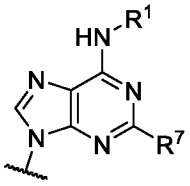
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NR^8R^9$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой $-NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой CCH, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



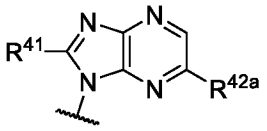
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

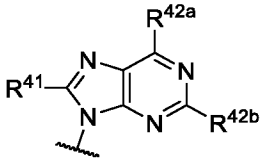
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

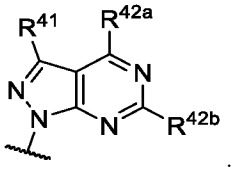
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

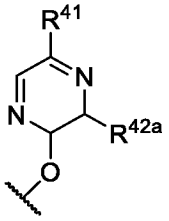
.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

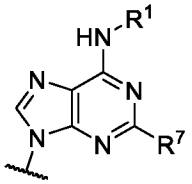
Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой водород; и B представляет собой 

.

Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

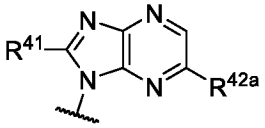
Согласно одному варианту осуществления формулы VII Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6

представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



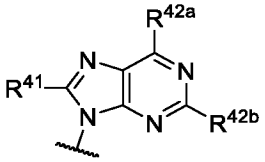
Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^7 представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^1 представляет собой метил, и R^7 представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIa Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил, и R^{42a} представляет собой NH_2. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой метил, и R^{42a} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIb Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой H, и R^{42b} представляет собой метил. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

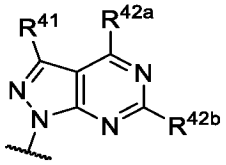
-NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIIc Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a}

представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой



.

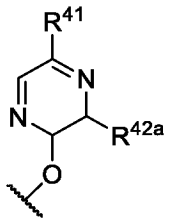
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой H, R^{42a} представляет собой -$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой NH_2, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-NR^8R^9, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой C_1-$_6$алкил или H. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой C_1-$_6$алкил или H, R^{42a} представляет собой

-$NHCH_3$, и R^{42b} представляет собой NH_2.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Z представляет собой F, Y представляет собой F, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой арил, R^3 представляет собой водород, R^{4a} представляет собой водород, R^{4a} представляет собой C_1-C_4алкил, R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, R^6 представляет собой водород, R^{40} представляет собой циано или нитро; и B представляет собой

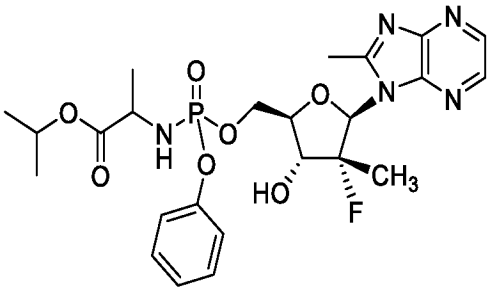


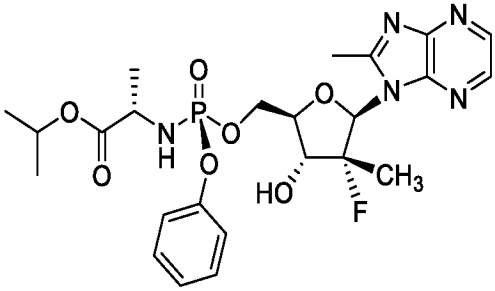
.

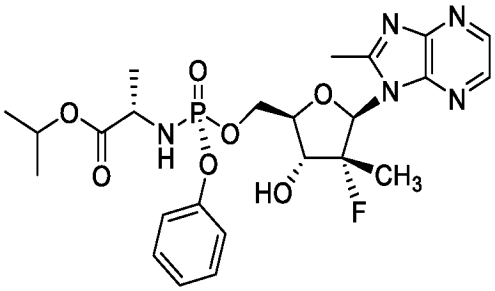
Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой галоген, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой

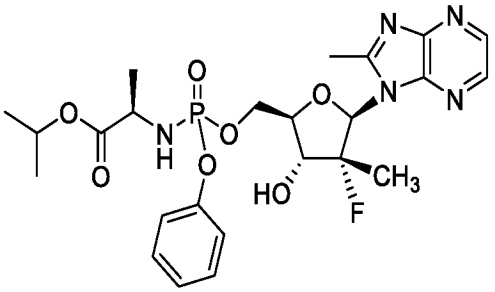
-C(O)NR^8R^9. Согласно еще одному варианту осуществления R^{41} представляет собой Br, и R^{42a} представляет собой -C (O)$NHCH_3$.

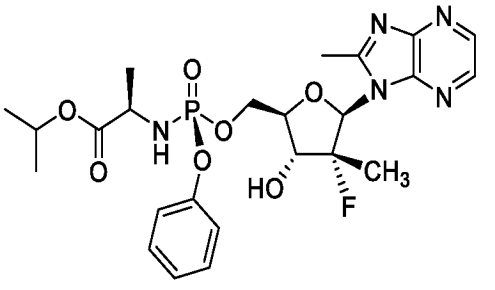
Неограничивающие примеры соединений формулы VII включают:

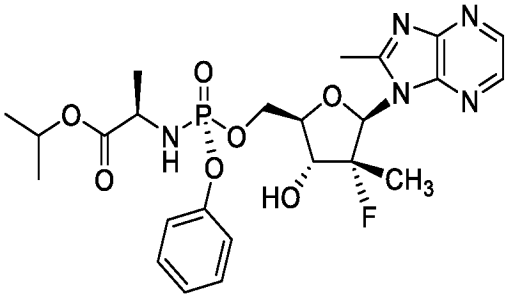


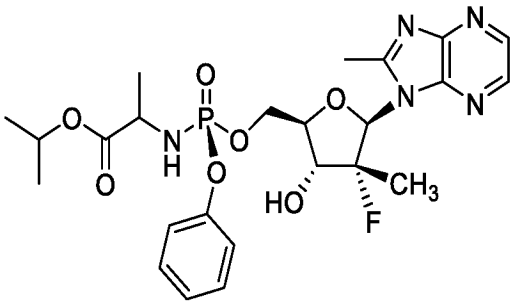


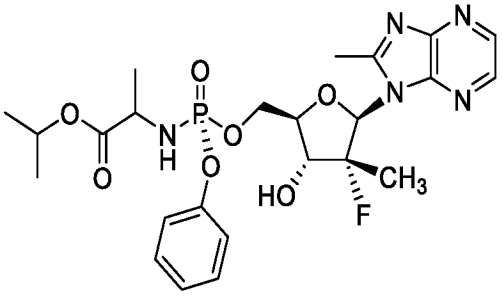


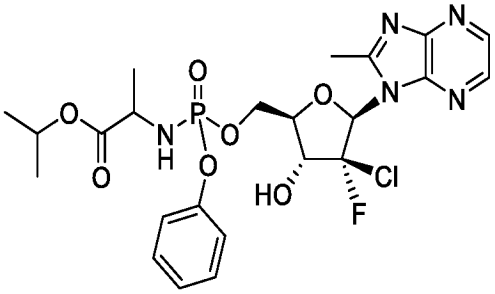


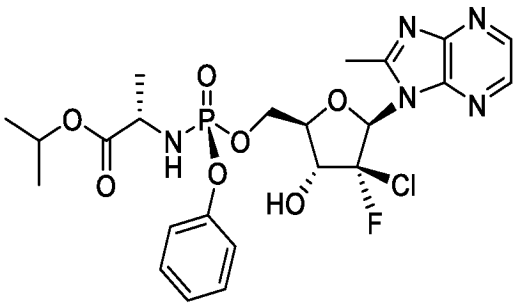


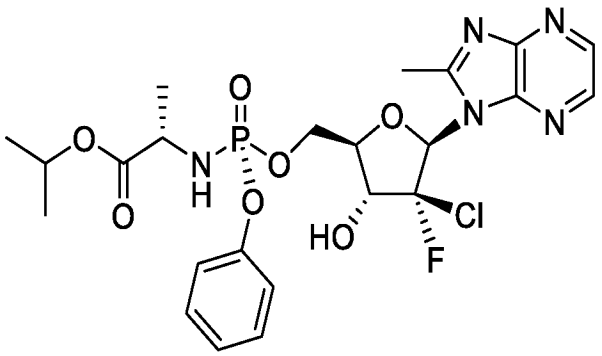


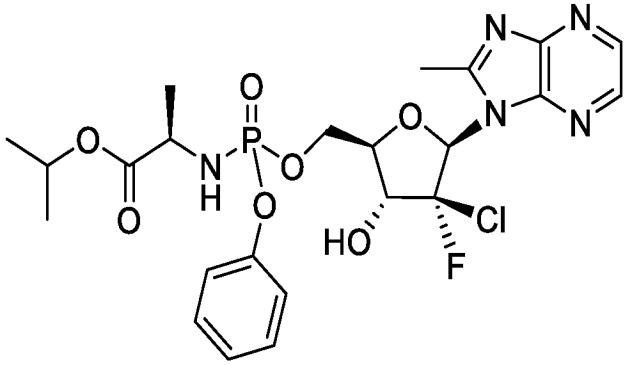


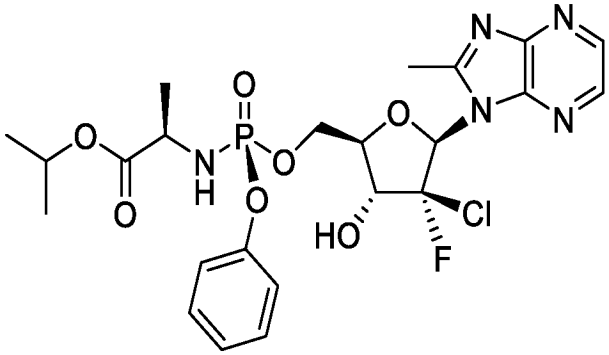


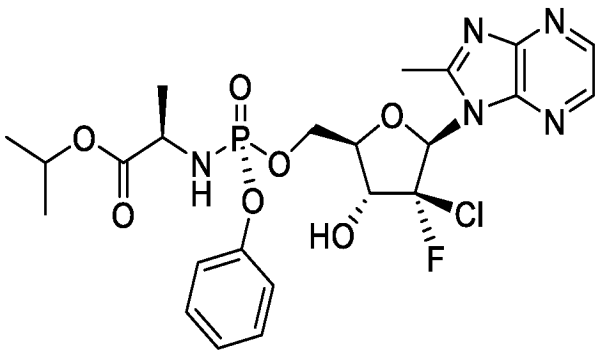


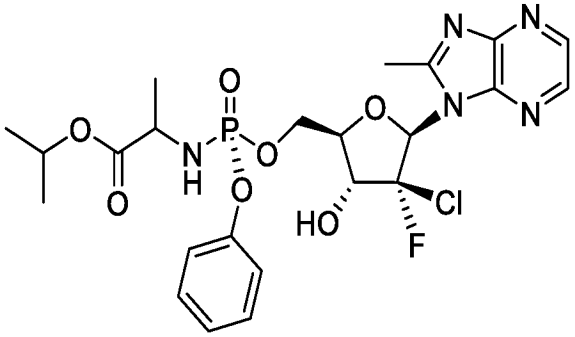


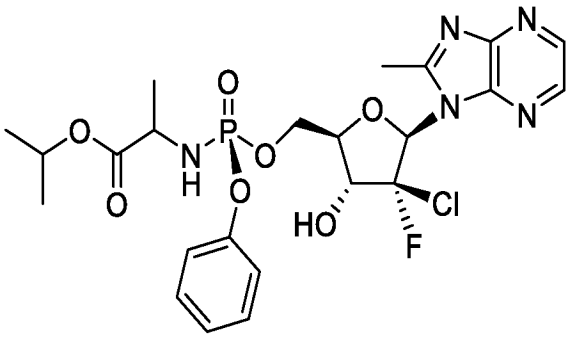


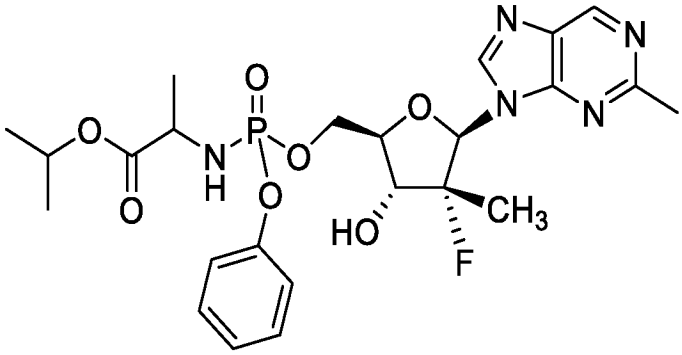


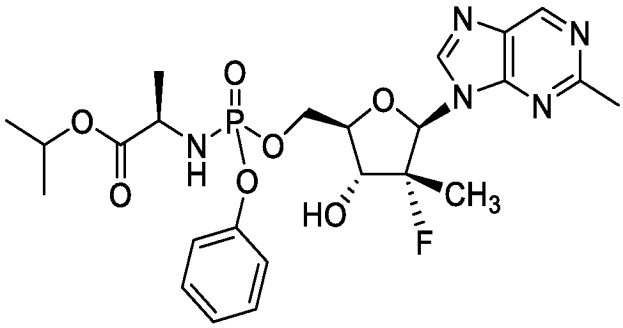


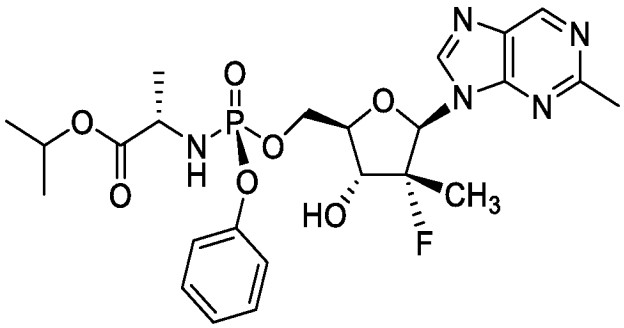


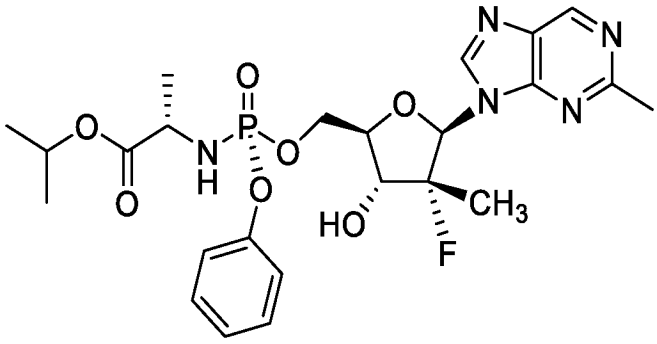


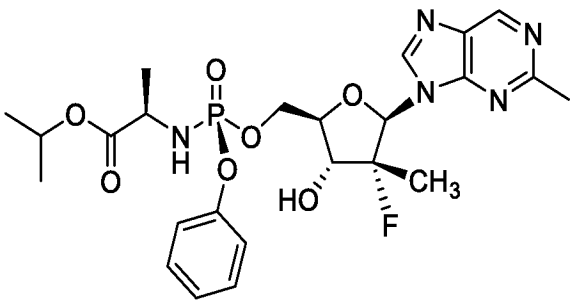


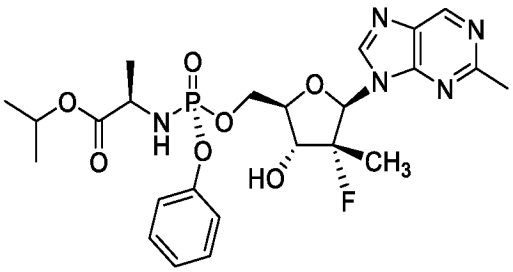


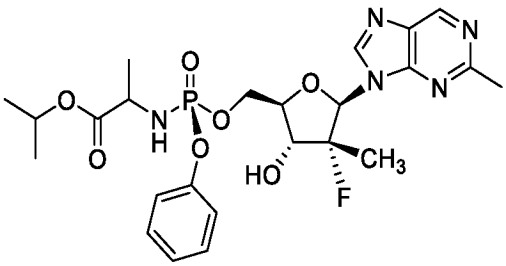


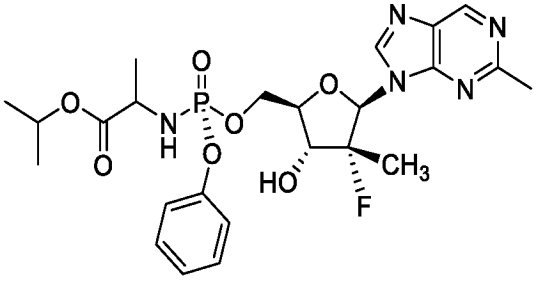


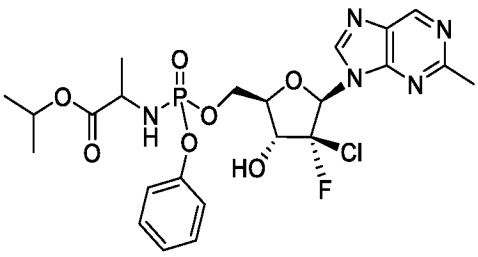


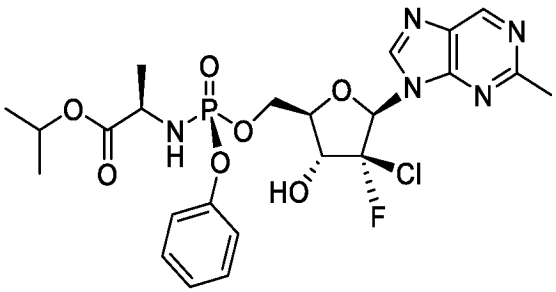


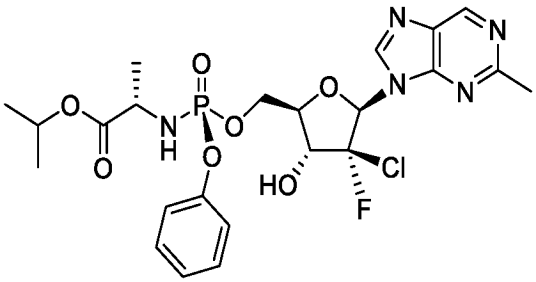


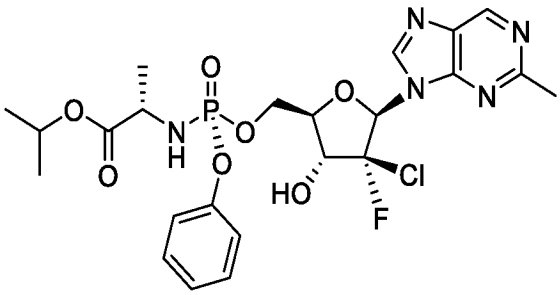


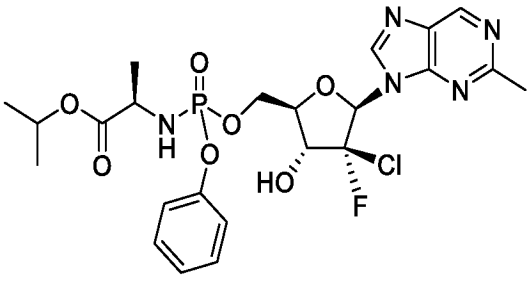


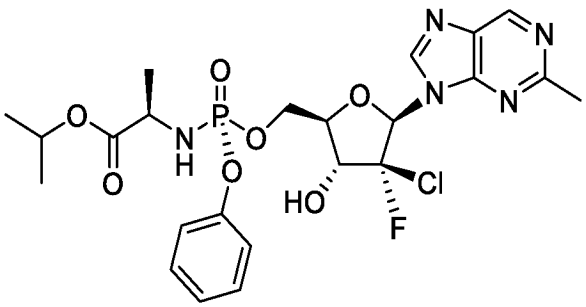


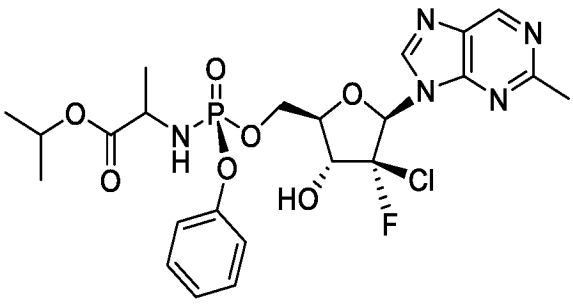


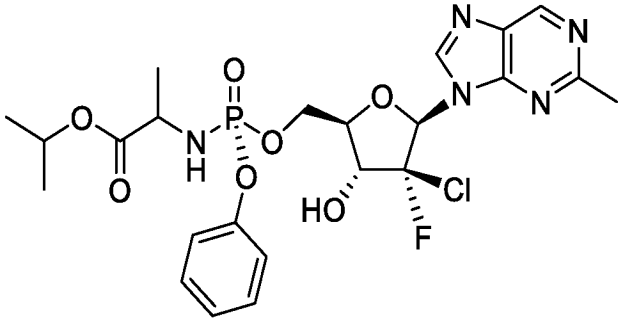


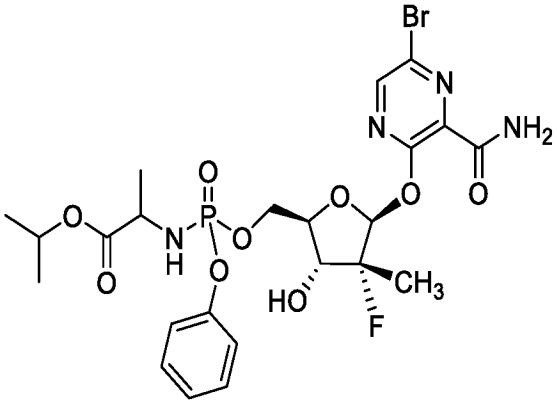


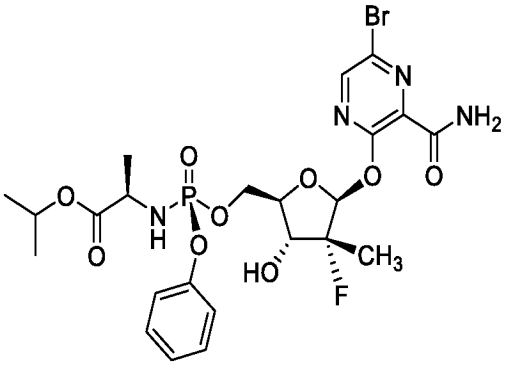


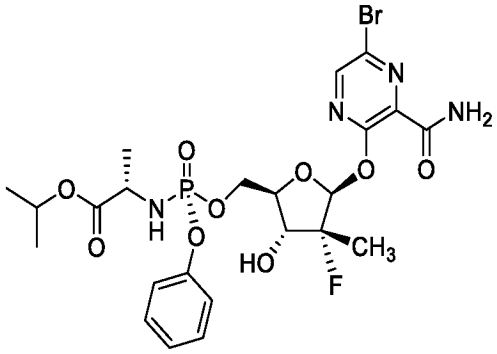


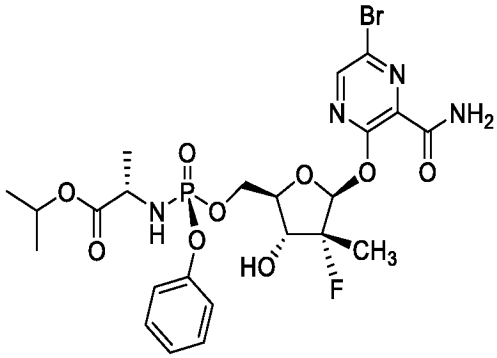


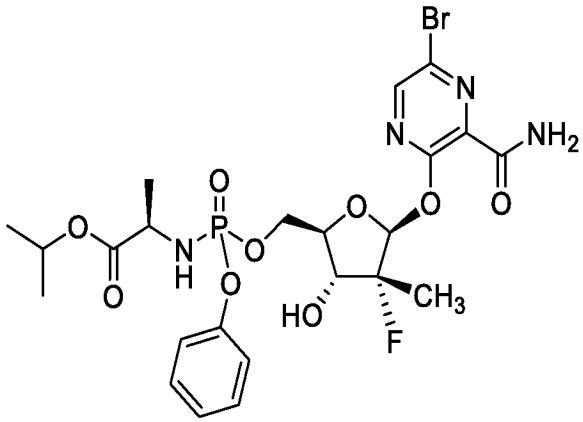


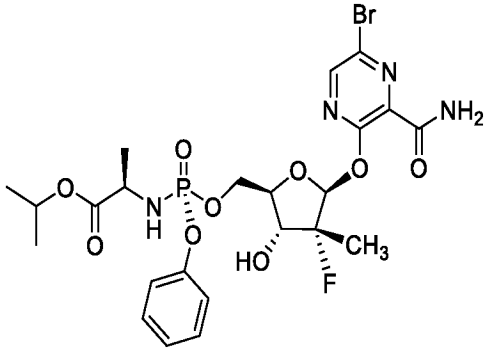


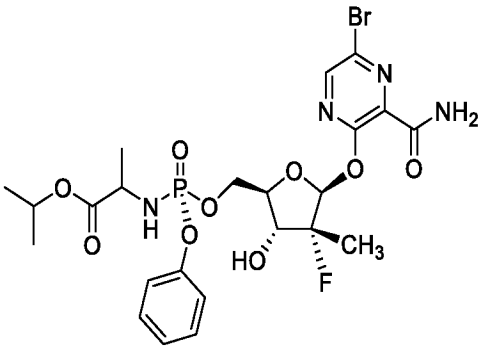


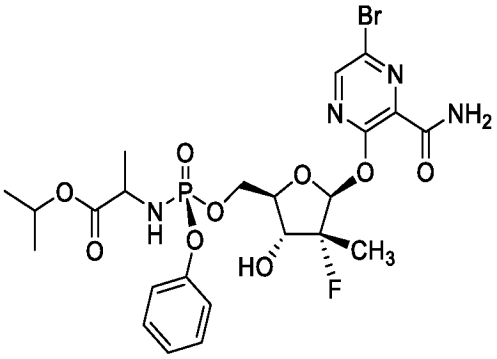

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
O
HO
CH3
F

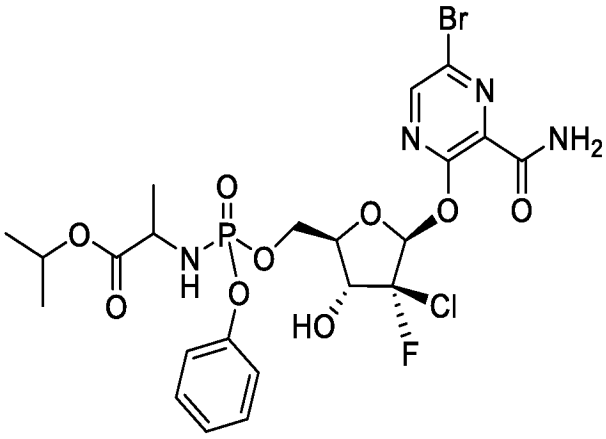

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
O
HO
CH3
F

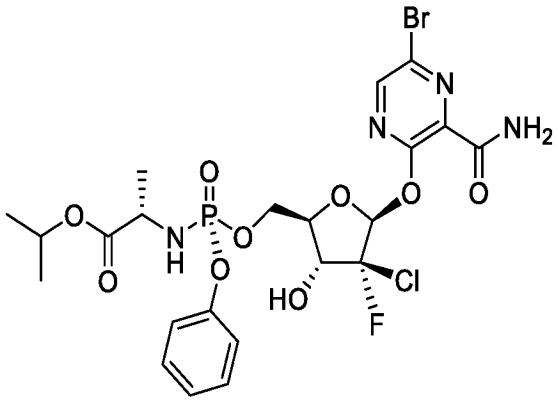

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
O
HO
CH3
F

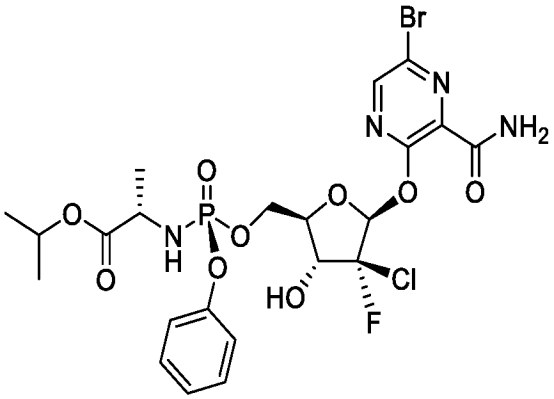

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
O
HO
CH3
F

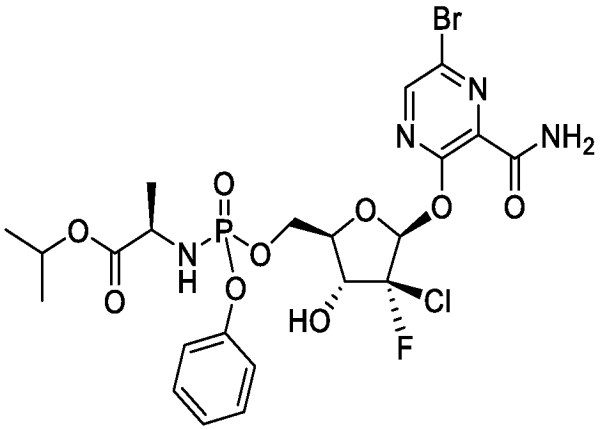

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
HO
CH3
F

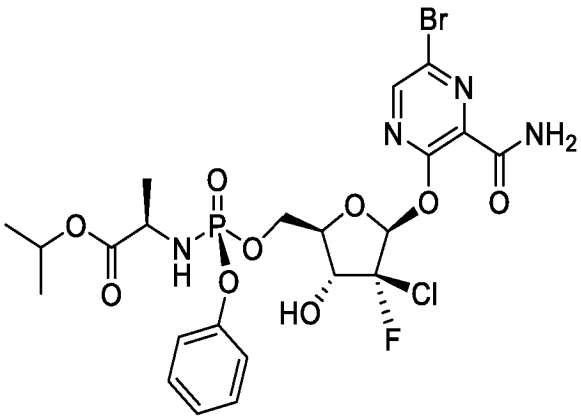

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
HO
CH3
F

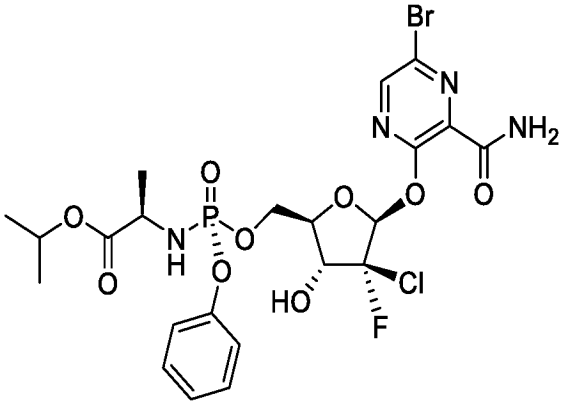

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
HO
Cl
F

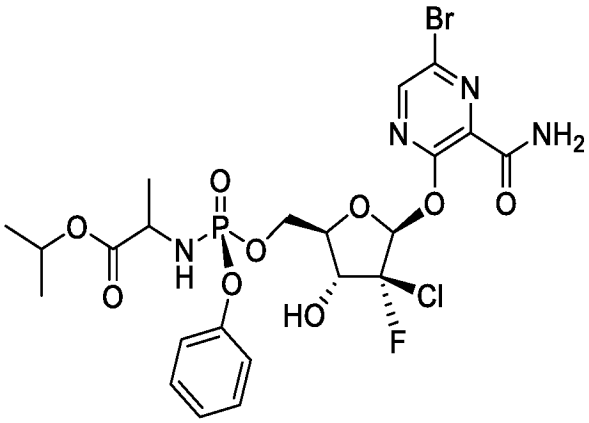

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
N
H
P
O
O
HO
Cl
F

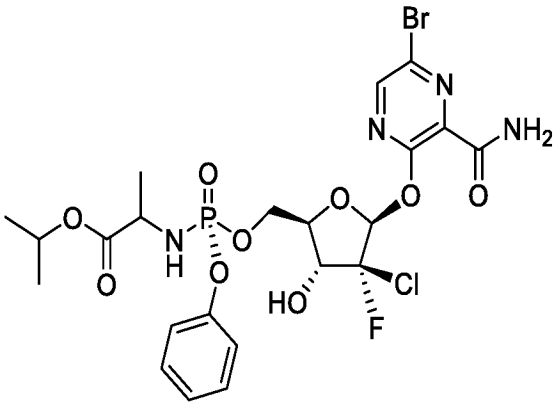

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
P
N
H
O
HO
Cl
F

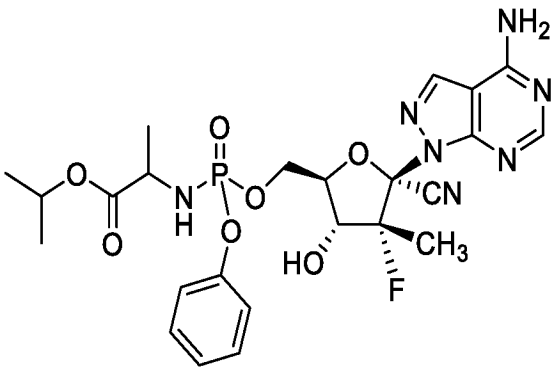

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
P
N
H
O
HO
Cl
F

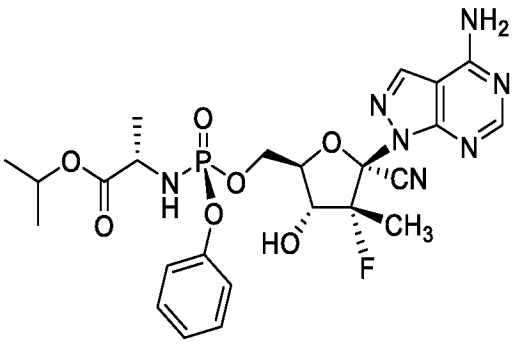

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
P
N
H
O
HO
Cl
F

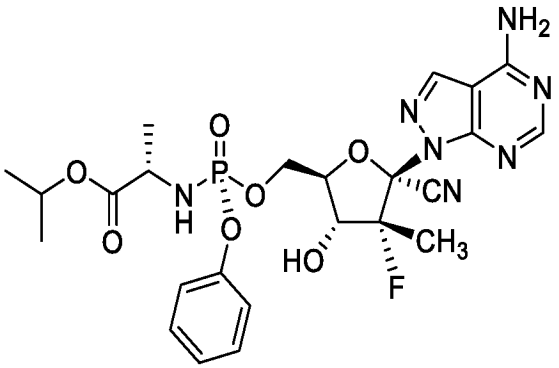

Br
N
N
NH2
O
O
O
O
O
O
P
N
H
O
HO
Cl
F

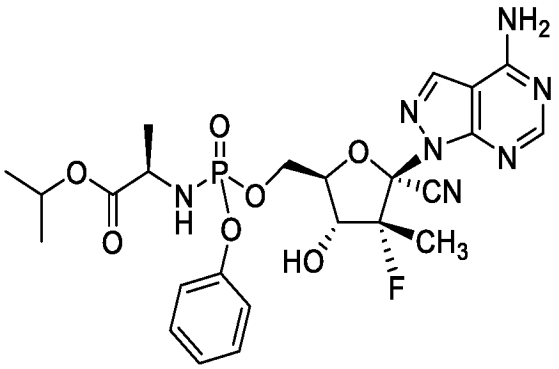


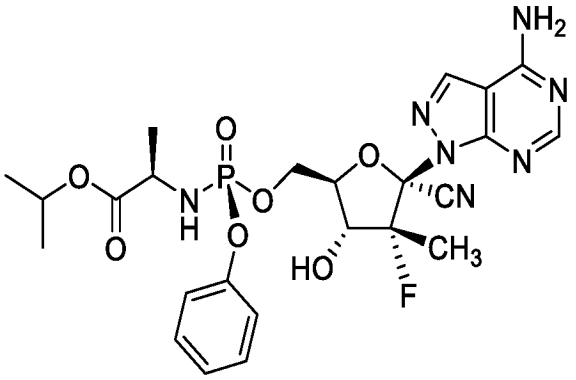


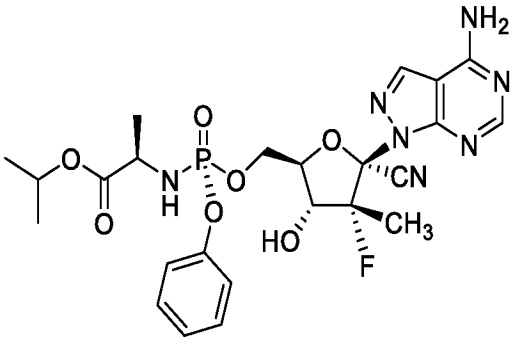


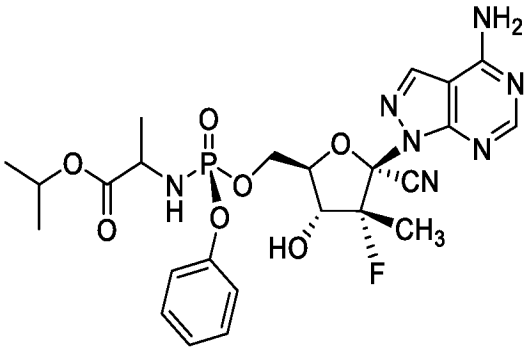


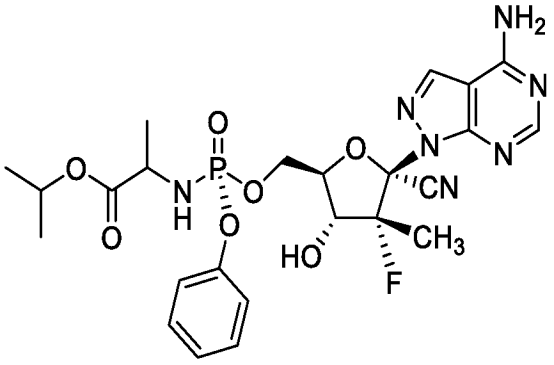


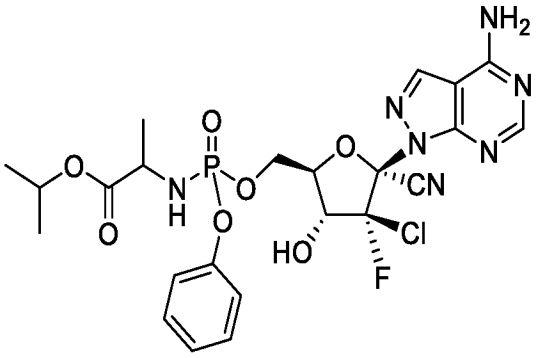


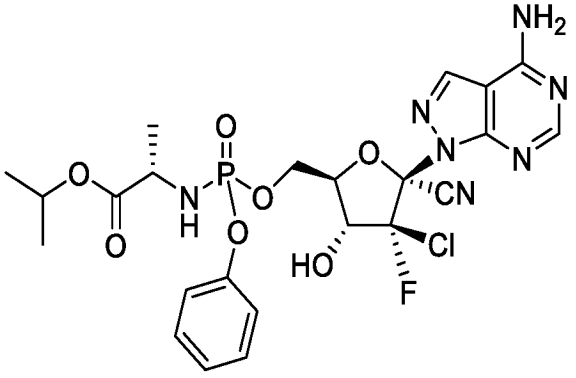


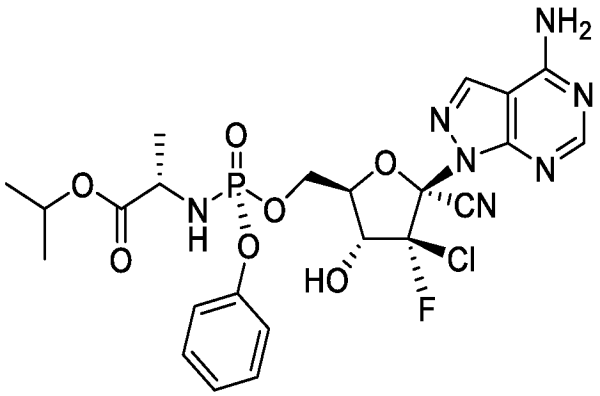


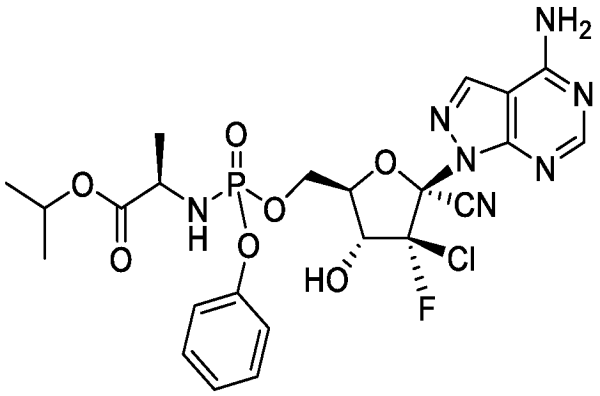


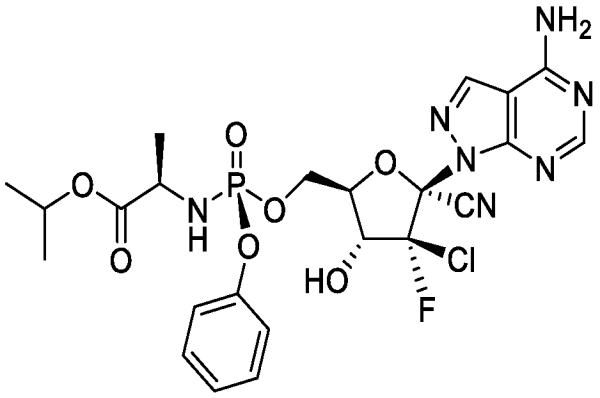


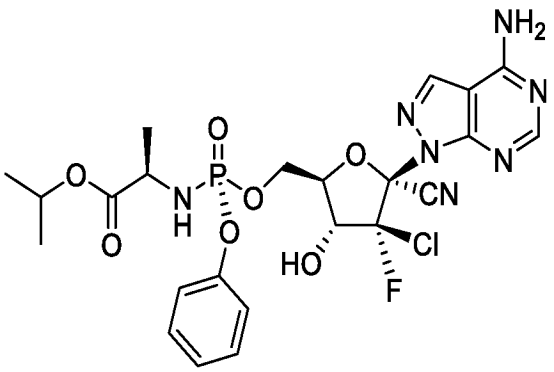


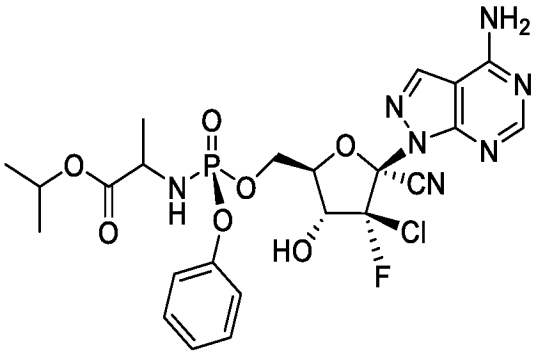


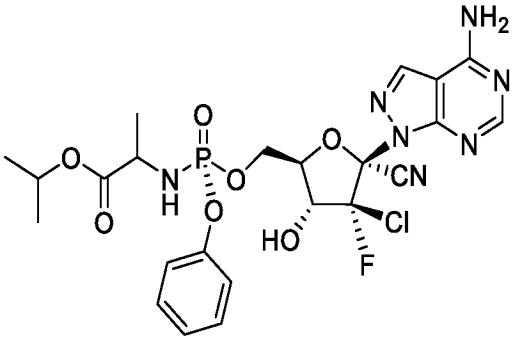




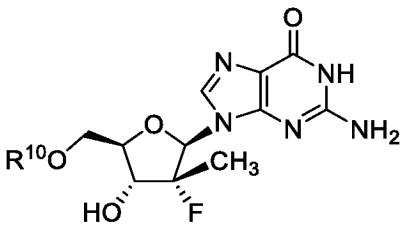




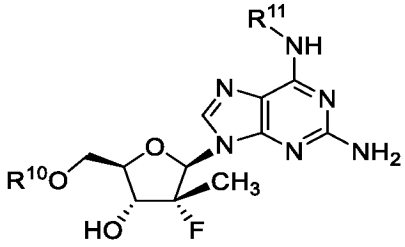




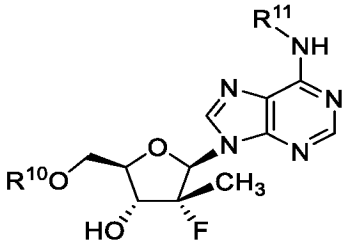
Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы VIII, формулы IX или формулы X, где R^{10} представляет собой монофосфат, дифосфат, трифосфат или R^{10A}, где R^{10A} представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство, которое метаболизируется *in vivo* в монофосфат, дифосфат или трифосфат для лечения или профилактики заболевания COVID-19 у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула VIII

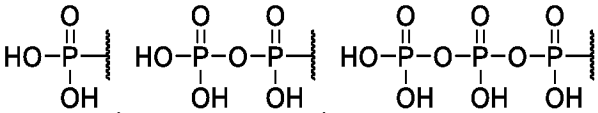


Формула IX



Формула X

где

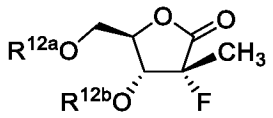
R^{10} выбран из  , и R^{10A};

R^{10A} представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство, которое метаболизируется *in vivo* в монофосфат, дифосфат или трифосфат;

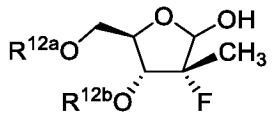
R^{11} выбран из водорода и R^1; и

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

Настоящее изобретение также включает соединения формулы XI и формулы XII:



Формула XI



Формула XII

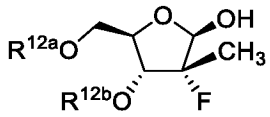
или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R^{12a} и R^{12b} представляют собой кислородзащитные группы, и, по меньшей мере, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой -C(O)OC_{1-6}алкил, например -C(O)O*t*Bu или -C(O)O-бензил, где алкильная и бензильная группы могут быть необязательно замещены заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила.

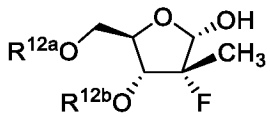
Согласно одному варианту осуществления R^{12a} представляет собой -C (O)OC_{1-6}алкил или -C(O)O-бензил, и R^{12b} представляет собой кислородзащитную группу, которая при присоединении к кислороду представляет собой сложноэфирную, эфирную или силиловую эфирную группу. Согласно альтернативному варианту осуществления R^{12b} представляет собой -C (O)OC_{1-6}алкил или -C(O)O-бензил и R^{12a} представляет собой кислородзащитную группу, которая при присоединении к кислороду представляет собой сложноэфирную, эфирную или силиловую эфирную группу. Согласно одному варианту осуществления R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой -C(O)OC_{1-6}алкил, например -C(O)O*t*Bu. Согласно одному варианту осуществления R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой -C(O)O-бензил.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XII соответствует формуле XIIA:



Формула XIIA

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XII соответствует формуле XIIB:



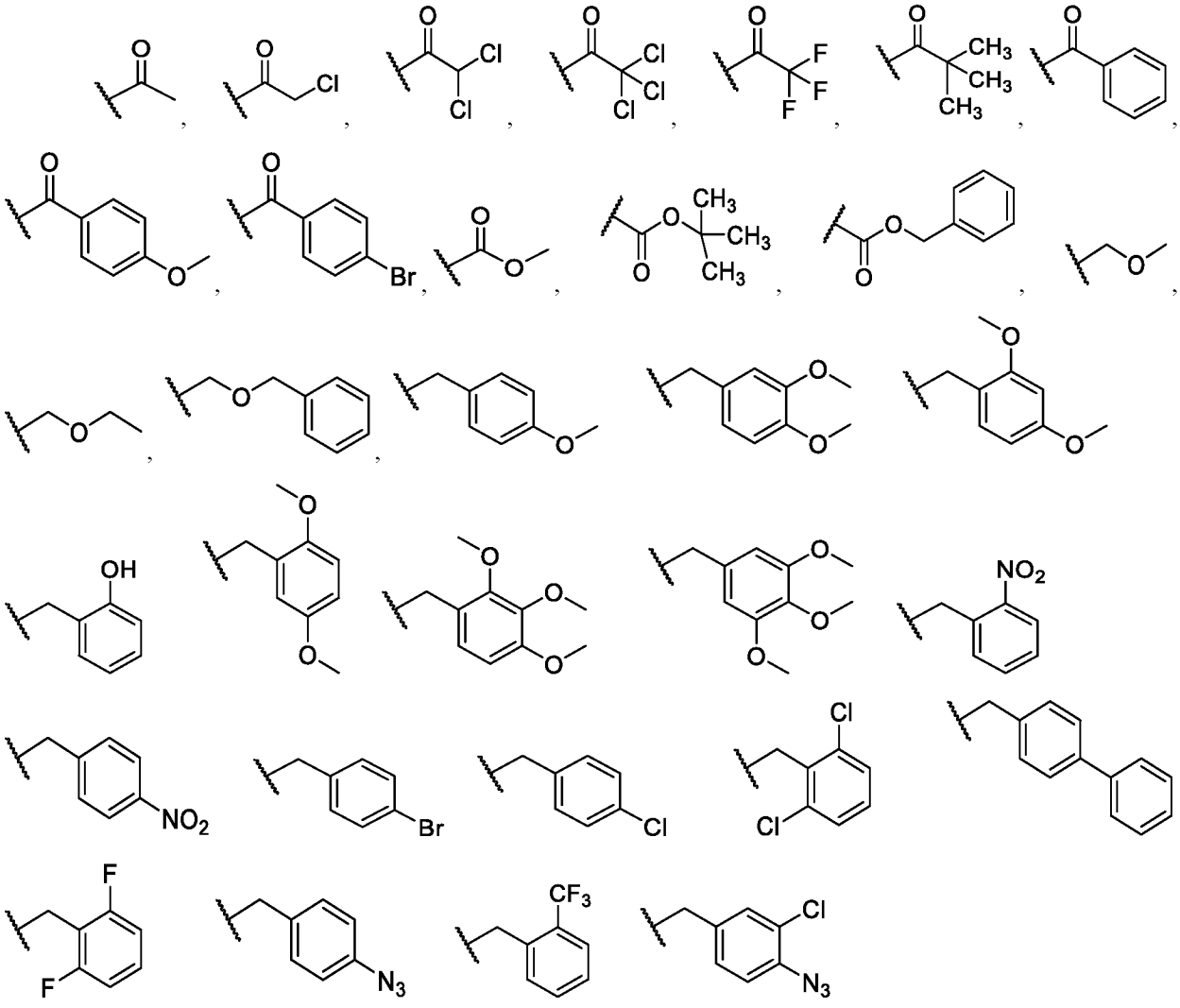
Формула XIIB

Например, защитная группа, которая при присоединении к кислороду, может представлять собой сложноэфирную группу, например ацетат бензоата. Согласно одному варианту осуществления кислородзащитная группа, которая при присоединении к кислороду, представляет собой группу силилового эфира (например, триметилсилил (TMS), триизопропилсилил (TIPS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS или TBS) или трет-бутилдифенилсилил (TBDPS). Согласно одному варианту осуществления кислородзащитная группа, которая при присоединении к кислороду представляет собой группу простого эфира, например метилового эфира, метоксиметилового эфира или бензилового эфира. Для защиты гидроксилов эти защитные группы можно вводить в соответствии с одним из методов, описанных в литературном источнике Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons (1999), который включен посредством ссылки. Например, в случае, когда кислородзащитная группа, которая при присоединении к кислороду представляет собой сложноэфирную группу, соединение формулы XI или формулы XII можно получить в соответствии с условиями, описанными в тексте на стр. 149-178, а в случае, когда

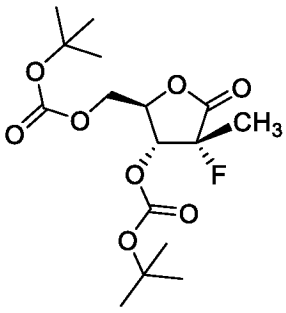
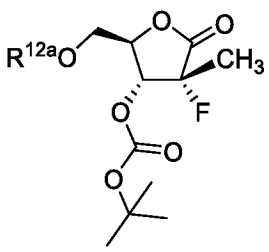
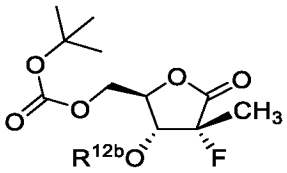
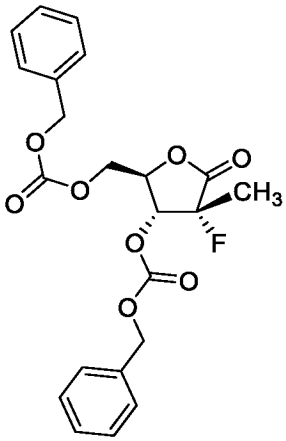
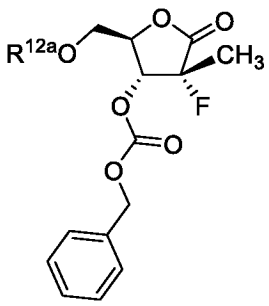
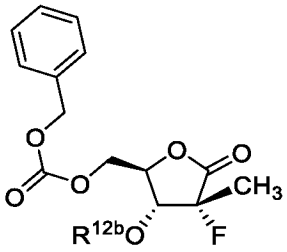
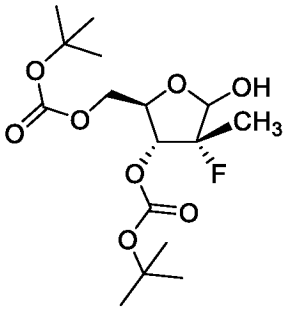
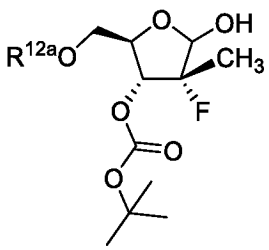
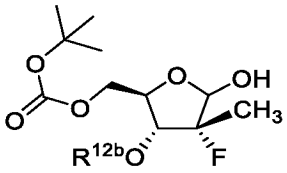
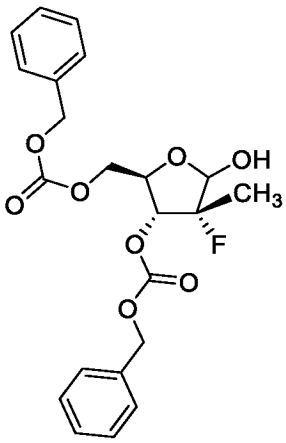
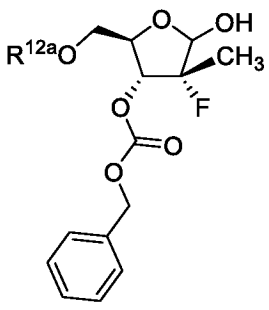
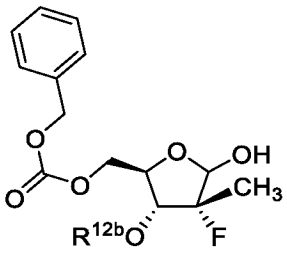
кислородзащитная группа представляет собой силилэфирную группу при присоединении к кислороду, соединение формулы XI или формулы XII можно получить в соответствии с условиями, описанными в тексте на стр. 113-147. Согласно одному варианту осуществления защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилильную (TBS) группу. Группу TBS селективно вводят на первичном спирте поверх вторичного спирта, используя условия, описанные в тексте на стр. 128 и в Ogilvie *et al. Can. J. Chem.* 1979, 57, 2230. Эти условия включают применение TBSC1, DMAP и NEt_3 в ДМФА при 25°C.

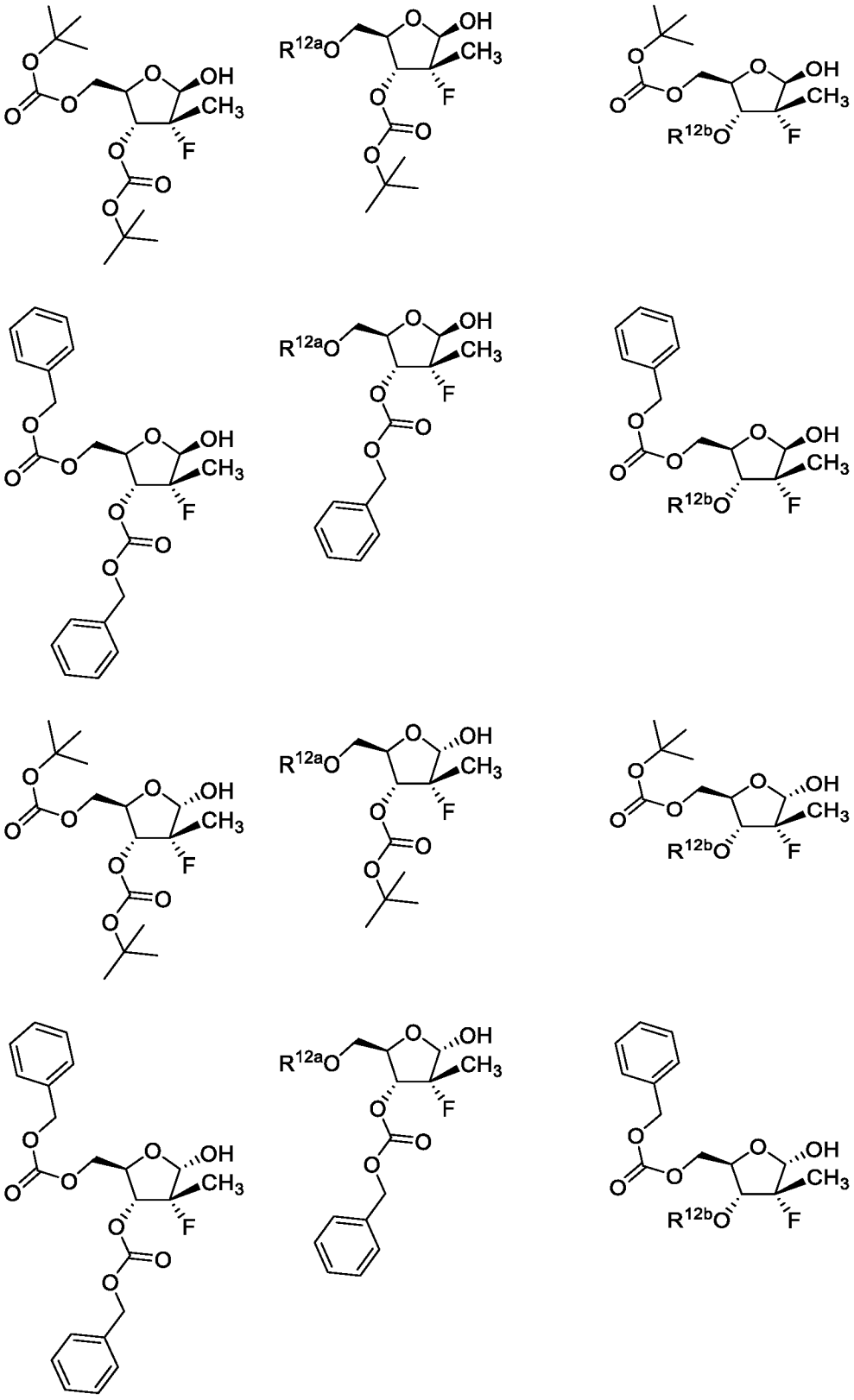
Неограничивающие примеры дополнительных защитных групп, которые при присоединении к кислороду также включают бромбензоат, п-метоксибензилоксиметиловый эфир (MPBM), о-нитробензилоксиметиловый эфир (NBOM), п-нитробензилоксиметиловый эфир, трет-бутоксиметиловый эфир, 2,2,2-трихлорэтоксиметиловый эфир, 3-бромтетрагидропираниловый эфир, тетрагидропираниловый эфир, тетрагидротиопираниловый эфир, 1-метоксициклогексиловый эфир, 1,4-диоксан-2-ил эфир, тетрагидрофураниловый эфир, тетрагидротиофураниловый эфир, замещенный фениловый эфир, 2-пиколиловый эфир, 4-пиколиловый эфир, 1,3-бензодитиолан-2-иловый эфир, п-хлорфеноксиацетатный эфир, 3-фенилпропионатный эфир, п-фенилбензоатный эфир, алкил п-нитрофенилкарбонил, алкилбензилкарбонил, алкил п-метоксибензилкарбонил, алкил о-нитробензилкарбонил и алкил п-нитробензилкарбонил.

Неограничивающие примеры R^{12a} и R^{12b} включают:



Неограничивающие примеры соединения формулы XI и XII включают:



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, с. Ф IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы IX, формулы X или формулы XIII, например соединение **1A**, соединение **1B**, соединение **2A**, соединение **2B**, соединение **3A**, соединение **3B**, соединение **4A**, или соединение **4B** применяют в форме, по меньшей мере, на 90% лишенной противоположного энантиомера фосфора, и оно может быть, по меньшей мере, на 98%, 99% или даже на 100% лишено противоположного энантиомера фосфора.

Соединение **1** (изопропил((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат) было ранее описано в патентах США № 9828410; 10000523; 10005811; 10239911; 10815266; 10870672; 10870673; 10875885 и 10874687; заявках США US 2019-0201433 и US 2020-0222442 и заявках PCT WO 2016/144918; WO 2018/048937; WO 2019/200005 и WO 2020/117966, относящихся к Atea Pharmaceuticals. Синтез соединения **1** описан в примере **1** ниже.

Соединение **2** было ранее описано в патентах США № 10519186; 10906928; 10894804 и 10874687 и заявках PCT WO 2018/144640; WO 2019/200005 и WO 2020/117966, относящихся к Atea Pharmaceuticals. Соединение **2A** продемонстрировало высокую активность *in vitro* в отношении клинических изолятов вируса гепатита C (HCV) путем ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) (Good, S.S. et al. *PLoS ONE* 15(1), e0227104 (2020)). Соединение **2A** оценивали в исследовании стадии 1b (Berliba, E. *et al. Antimicrob. Agents Chemther.* 63, e011201-19 (2020)) и клиническом исследовании стадии 2 (Mungar, Q. *et al.* EASL abstract (2020)). В последнем исследовании соединение **2A** продемонстрировало себя как безопасное и хорошо переносимое в течение 12 недель у пациентов, инфицированных вирусом гепатита C и достигало высокого уровня эффективности.

Синтез соединения **2** (полусульфатной соли изопропил((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината) описан в примере 1 ниже.

Согласно одному варианту осуществления соединение **2** предусматривается в фармацевтически приемлемой композиции или его твердой лекарственной форме.

Неограничивающий иллюстративный способ получения соединения **2** включает

(i) первую стадию растворения соединения **1** в органическом растворителе, например, ацетоне, этилацетате, метаноле, ацетонитриле или эфире, или тому подобном в колбе или резервуаре;

(ii) наполнение второй колбы или резервуара вторым органическим растворителем, который может являться таким же, как органический растворитель на стадии (i), или отличаться от него, необязательное охлаждение второго растворителя до 0-10°C и добавление по каплям H_2SO_4 ко второму органическому растворителю с получением смеси H_2SO_4/органический растворитель.; причем растворитель может представлять собой, например, метанол;

(iii) добавление по каплям смеси H_2SO_4/растворитель в молярном соотношении 0,5/1,0 со стадии (ii) к раствору соединения **1** стадии (i) при температуре окружающей среды или слегка повышенной или пониженной температуре (например, 23-35 градусов C);

(iv) перемешивание реакционной смеси стадии (iii) с образованием осадка соединения **2**, например, при температуре окружающей среды или слегка повышенной или пониженной температуре;

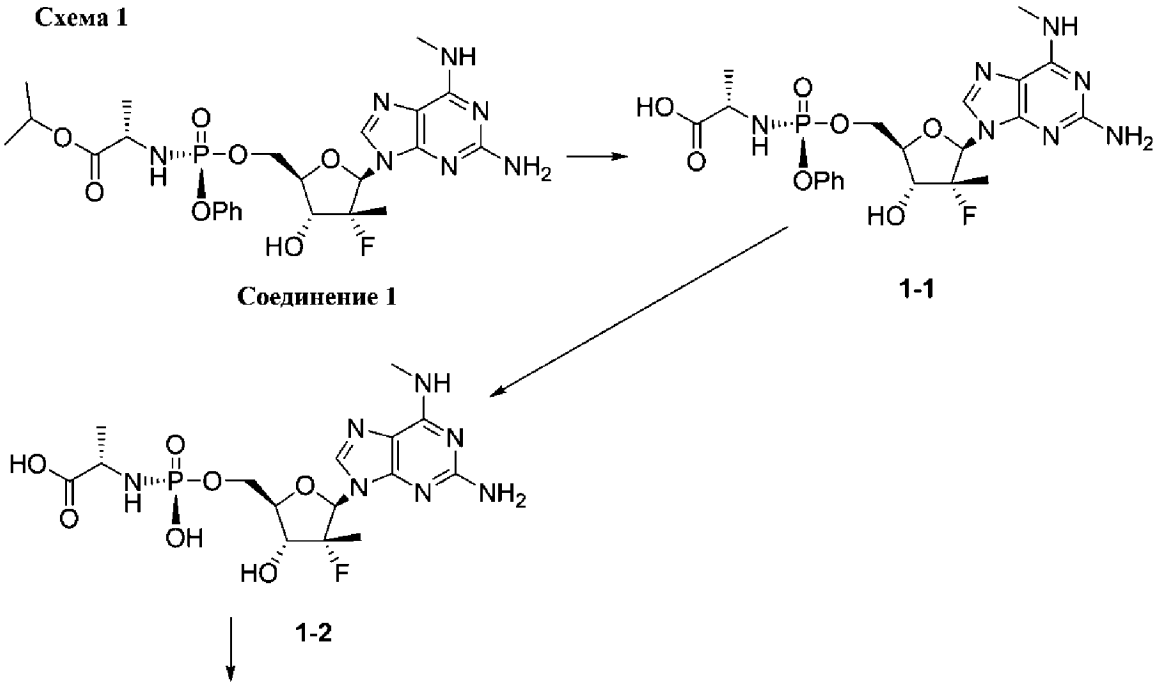
(v) необязательную фильтрацию полученного осадка со стадии (iv) и промывку органическим растворителем; и

(vi) необязательное высушивание полученного соединения **2** в вакууме, необязательно при повышенной температуре, например, 55, 56, 57, 58, 59, или 60 °C.

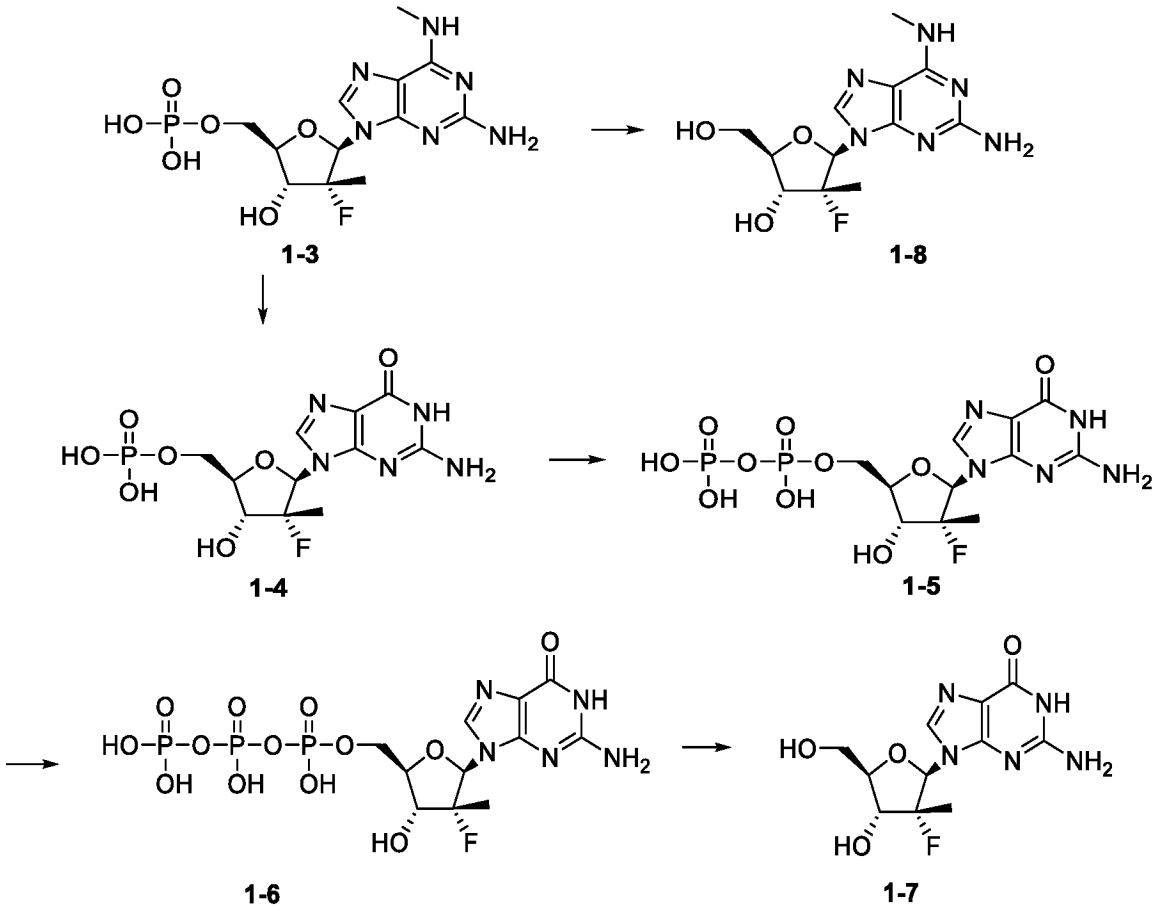
Согласно одному варианту осуществления растворителем на стадии (iii) является спирт, например метанол, этанол или изопропиловый спирт. Согласно одному варианту осуществления растворителем на стадии (iii) является алкиловый эфир, например этилацетат.

Схема 1 описывает метаболический путь соединения формулы I, который включает первоначальную деэтерификацию фосфорамидата (соединения **1**) с образованием метаболита **1-1**, который самопроизвольно распадается до метаболита **1-2**. Затем метаболит **1-2** преобразуется в производное N^6-метил-2,6-диаминопурин-5'-монофосфата (метаболит **1-3**), которое, в свою очередь, метаболизируется до свободного 5'-гидроксил-N^6-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида (метаболит **1-8**) и ((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метилдигидрофосфата в виде 5'-монофосфата (метаболит **1-4**). Метаболит **1-4** анаболизируется в соответствующий дифосфат (метаболит **1-5**), а затем в активное производное трифосфата (метаболит **1-6**). Далее 5'-трифосфат может метаболизироваться с образованием 2-амино-9-((*2R,3R,4R,5R*)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она (**1-7**). Метаболит **1-7** поддается измерению в плазме, и поэтому он является заменителем активного трифосфата (**1-6**), который не определяется в плазме.

Схема 1



Соединение 1



Определения

“Пациент”, “хозяин” или “субъект” относится к человеку или отличному от человека животному, которому требуется лечение или профилактика COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Как правило, хозяином является человек. “Пациент” или “хозяин” или “субъект” также относится, например, к млекопитающему, примату (например, человеку), корове, овце, козе, лошади, собаке, кошке, кролику, крысе, мышам, птице, летучей мыши и т.п.

Термин “профилактический” или “предупреждающий” при применении относится к введению активного соединения для предотвращения, уменьшения вероятности возникновения или рецидива COVID-19 или для сведения к минимуму новой инфекции по сравнению с инфекцией, которая возникла бы без такого лечения. Настоящее изобретение включает как лечебные, так и профилактические или предупредительные способы лечения. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который подвергся воздействию COVID-19 и, следовательно, подвержен риску инфицирования им. Согласно другому альтернативному варианту осуществления предусмотрен способ профилактики передачи инфекции, который включает введение эффективного количества одного из соединений, описанных в настоящем документе, человеку в течение достаточного периода времени до контакта со скоплением людей, которые могут являться инфицированными, в том числе во время путешествий или общественных мероприятий или встреч, включая, например, до 3, 5, 7, 10, 12, 14 или более суток до возникновения ситуации инфицирования.

Термины “совместное применение”, “совместное введение” или “в сочетании” применяют для описания введения соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически

приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с, по меньшей мере, одним дополнительным противовирусным активным средством. Сроки совместного применения лучше всего сможет определить врач-специалист, лечащий пациента. Иногда желательно, чтобы средства вводили в одно и то же время. Альтернативно, препараты, выбранные для комбинированной терапии, можно вводить пациенту в разное время. Разумеется, что в случае, когда присутствует более одной вирусной или другой инфекции или другого состояния, настоящие соединения можно комбинировать с другими средствами для лечения этой дополнительной инфекции или состояния по мере необходимости.

“Фармацевтически приемлемая соль” представляет собой производное раскрытого соединения, в котором исходное соединение модифицировано до его неорганической и органической соли с добавлением кислоты или основания без вызывания чрезмерной токсичности. Соли соединений по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения с основной или кислотной группой обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия свободных кислотных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид Na, Ca, Mg или K, карбонат, бикарбонат или т.п.) или взаимодействием свободных основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие взаимодействия обычно осуществляют в воде или в органическом растворителе, или в смеси того и другого. Как правило, при возможности их применения, типичными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Соли соединений по настоящему изобретению необязательно могут быть предоставлены в форме сольвата.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но ими не ограничиваются, минеральные или органические кислотные соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, например карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные соли и четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из неорганических или органических кислот, которые не являются чрезмерно токсичными. Например, кислотные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и подобные; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эзиловая, бесиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, HOOC-(CH2)n-COOH, где n равен 0-4, и т.п., или с применением другой кислоты, которая образует тот же противоион. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в Remington Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, стр. 1418 (1985).

Соединение можно доставлять в любом молярном соотношении соли, которое обеспечивает желаемый результат. Например, соединение можно предоставлять с менее чем молярным эквивалентом противоиона, например, в форме полусульфатной соли. Альтернативно, соединение можно предоставлять с более чем молярным эквивалентом противоиона, например, в форме дисульфатной соли. Неограничивающие примеры молярных соотношений соединения к противоиону включают 1 : 0,25, 1 : 0,5, 1 : 1 и 1 : 2.

“Алкил” представляет собой прямоцепочечную или разветвленную насыщенную алифатическую углеводородную группу. Согласно определенным вариантам осуществления алкил представляет собой C_1-C_2,

C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5 или C_1-C_6 (т.е. алкильная цепь может представлять собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в длину). Установленные диапазоны, применяемые в настоящем документе, указывают на алкильную группу с длиной каждого члена в диапазоне, описанном как независимый вид. Например, алкил C_1-C_6, применяемый в настоящем документе, указывает на алкильную группу, имеющую от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и предназначен для обозначения того, что каждый из них описан как независимый вид, а применяемый в настоящем документе алкил C_1-C_4 указывает на алкильную группу, имеющую от 1, 2, 3 или 4 атома углерода и предназначен для обозначения того, что каждый из них описывается как независимый вид. Примеры алкила включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, т-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан и 2,3-диметилбутан.

“Циклоалкил” представляет собой насыщенную моноциклическую углеводородную кольцевую систему. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

“Алкенил” относится к неароматической углеводородной группе, которая содержит, по меньшей мере, одну двойную связь между соседними атомами углерода и имеет структуру, аналогичную структуре алкильной группы, как описано в настоящем документе. Например, алкенильная группа может содержать до 4 атомов углерода (т.е. алкенил C_2-C_4). Примеры подходящих алкенильных групп включают, но ими не ограничиваются, этенил или винил (-CH=CH_2), аллил (-CH_2CH=CH_2), 1-бутенил (-C=CH-CH_2CH_3) и 2-бутенил (-CH_2CH=CHCH_2).

Термин “алкинил” относится к неароматической углеводородной группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь между соседними атомами углерода и структуру, аналогичную структуре алкильной группы, как описано в настоящем документе. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 4 атомов углерода (т.е. алкинил C_2-C_4). Примеры алкинильных групп включают, но ими не ограничиваются, этинил и пропаргил.

“Арил” относится к ароматическим группам, содержащим углерод только в ароматическом кольце или кольцах. Согласно одному варианту осуществления арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и содержат от 6 до приблизительно 14 или 18 атомов в кольце, без гетероатомов в качестве элементов кольца. Арильные группы включают, например, фенил и нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил. Согласно одному варианту осуществления арильные группы являются боковыми. Примером бокового кольца является фенильная группа, замещенная фенильной группой. Согласно одному варианту осуществления арильная группа необязательно замещена способом, описанным выше. Согласно одному варианту осуществления арильные группы включают, например, дигидроиндол, дигидробензофуран, изоиндолин-1-он и индолин-2-он.

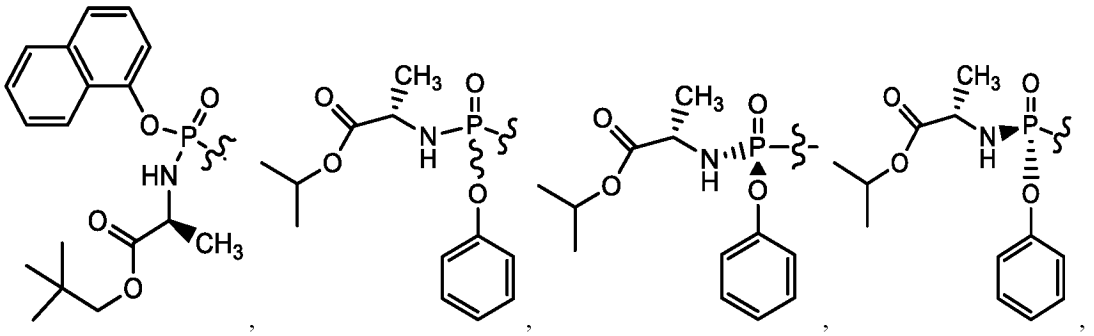
“Арил(алкил)-” представляет собой алкильную группу, как описано в настоящем документе, замещенную арильной группой, как описано в настоящем документе. Например, арил(CH_2)- представляет собой бензил. Примеры арил(алкила)- включают бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

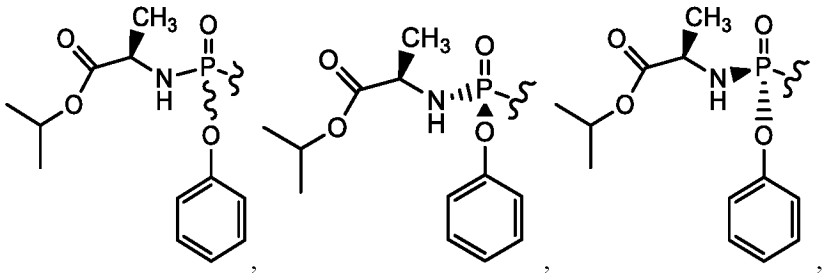
“Гетероарил” относится к стабильному моноциклическому бициклическому или мультициклическому ароматическому кольцу, которое содержит от 1 до 3, или в некоторых вариантах от 1, 2 или 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B и P (и обычно выбранных из N, O и S), при этом оставшиеся

атомы кольца представляют собой углерод, или стабильную бициклическую или трициклическую систему, содержащую, по меньшей мере, одно 5, 6 или 7-членное ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 или в некоторых вариантах от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B или P, при этом остальные атомы кольца являются углеродом. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является азот. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является кислород. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является сера. Моноциклические гетероарильные группы обычно содержат от 5 до 6 кольцевых атомов. В случае, когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными. Примеры гетероариловых групп включают, но ими не ограничиваются, пиридинил (включая, например, 2-гидроксипиридинил), имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил (включая, например, 4-гидроксипиримидинил), пиразолил, триазолил, пиразинил, фурил, тиенил, изохазолил, тиазолил, охадиазолил, охазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изокинолинил, тетрахидроисокинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, хинолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, тетрагидрофуранил и фуропиридинил.

Термин “гетероалкил” относится к алкильному, алкенильному, алкинильному или галоалкильному фрагменту, как определено в настоящем документе, причем группа CH_2 либо заменена гетероатомом, либо атом углерода заменен гетероатомом, например, амином, карбонилом, карбокси, оксо, тио, фосфатом, фосфонатом, азотом, фосфором, кремнием или бором. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является азот. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является кислород. Согласно одному варианту осуществления единственным гетероатомом является сера. Согласно одному варианту осуществления “гетероалкил” применяется для обозначения гетероалифатической группы (циклической, ациклической, замещенной, незамещенной, разветвленной или неразветвленной), имеющей 1-6 атомов углерода.

Термин фосфорамидат применяется по всему описанию для описания группы в 5’-положении фуранозного кольца нуклеозида, образующую пролекарственную форму нуклеозидного соединения, в котором атом фосфора связан через 5’-O- связь и в котором фосфор также ковалентно связан, по меньшей мере, с одним азотом, образуя P-N связь. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфор ковалентно связан с аминогруппой природной или синтетической аминокислоты (которая может быть в форме сложного эфира). Фосфорамидатные группы для применения в настоящем изобретении включают, например, группы структур:

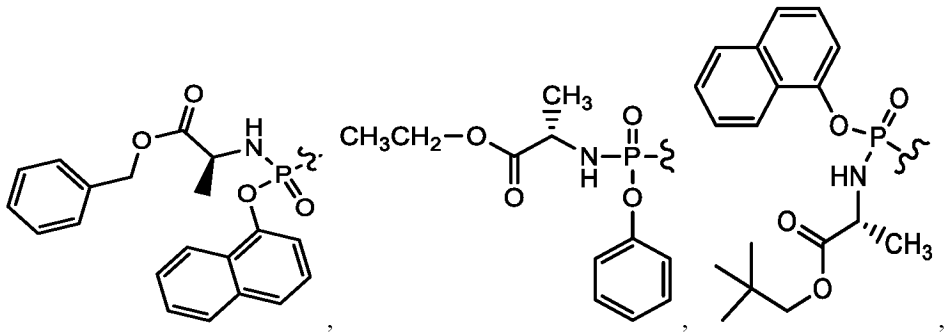




,

,

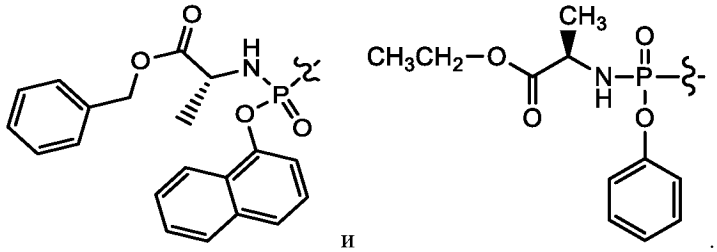
,



,

,

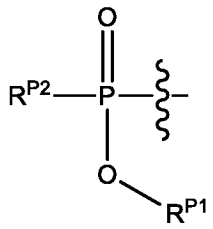
,



и

.

Другие фосфорамидаты, применяемые в настоящем изобретении, включают фосфорамидаты со структурой:



где:

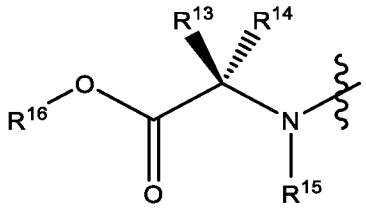
R^{P1} представляет собой необязательно замещенную линейную, разветвленную или циклическую алкильную группу или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или связанную комбинацию этого; и

R^{P2} представляет собой $-NR^{N1}R^{N2}$ группу или группу B';

где:

каждый из R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкил-, (арил)C_0-C_4алкил-, (C_3-C_6гетероцикло)C_0-C_4алкил- или (гетероарил)C_0-C_4алкил-; которые могут быть необязательно замещены; или

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединены, образуя 3-7-членное гетероциклическое кольцо;

B' представляет собой группу 

где:

R^{13} представляет собой водород, $(C_1\text{-}C_8)$алкил, $(C_2\text{-}C_8)$алкенил, $(C_2\text{-}C_8)$алкинил, $(C_3\text{-}C_8$циклоалкил$)C_0\text{-}C_4$алкил-, (арил)$C_0\text{-}C_4$алкил-, $(C_3\text{-}C_6$гетероцикло$)C_0\text{-}C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0\text{-}C_4$алкил- или боковую цепь аминокислоты, например, боковую цепь аминокислоты (как описано в настоящем документе иным образом), часто выбираемой из группы, состоящей из аланина, β-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина (часто R^{13} представляет собой водород, метил, изопропил, или изобутил);

R^{14} представляет собой водород, $(C_1\text{-}C_8)$алкил, $(C_2\text{-}C_8)$алкенил, $(C_2\text{-}C_8)$алкинил, $(C_3\text{-}C_8$ циклоалкил$)C_0\text{-}C_4$алкил-, (арил)$C_0\text{-}C_4$алкил-, $(C_3\text{-}C_6$гетероцикло$)C_0\text{-}C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0\text{-}C_4$алкил- или боковую цепь аминокислоты, например, боковую цепь аминокислоты (как описано в настоящем документе иным образом), часто выбираемой из группы, состоящей из аланина, β-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина (часто R^{14} представляет собой водород, метил, изопропил, или изобутил);

R^{15} представляет собой водород или $C_1\text{-}C_3$алкил; или

R^{13} и R^{14} могут образовывать $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкильную или $(C_3\text{-}C_7)$гетероциклическую группу; или

R^{13} и R^{14} или R^{16} могут образовывать $(C_3\text{-}C_6)$гетероциклическую группу; и

R^{16} представляет собой водород, $(C_1\text{-}C_6)$алкил, $(C_3\text{-}C_6)$алкенил, $(C_3\text{-}C_6)$алкинил, $(C_3\text{-}C_8$циклоалкил$)C_0\text{-}C_4$алкил, (арил)$C_0\text{-}C_4$алкил-, $(C_3\text{-}C_6$гетероцикло$)C_0\text{-}C_4$алкил-, (гетероарил)$C_0\text{-}C_4$алкил-.

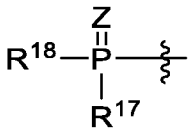
Предпочтительные группы R^{P1} включают необязательно замещенные фенильные, нафтильные и моноциклические гетероарильные группы, особенно те группы (в частности, липофильные группы), которые повышают биодоступность соединений в клетках пациента и которые проявляют пониженную токсичность, повышенный терапевтический индекс и улучшенную фармакокинетику (соединения метаболизируются и выводятся более медленно).

Стабилизированные фосфатные пролекарства

Стабилизированные фосфатные пролекарства представляют собой группы, которые могут доставлять моно-, ди- или трифосфат *in vivo*. Например, компания McGuigan раскрыла фосфорамидаты в патентах США №№: 8933053; 8759318; 8658616; 8263575; 8119779; 7951787 и 7115590. Компания Alios раскрыла тиофосфорамидаты в патентах США № 8895723 и 8871737, включенные в настоящий документ посредством ссылки. Компания Alios также раскрыла циклические нуклеотиды в патенте США № 8772474, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Компания Idenix раскрыла циклические фосфорамидаты и

производные фосфорамидата/SATE в WO 2013/177219, включенный в настоящий документ в качестве ссылки. Компания Idenix также раскрыла замещенные карбонилоксиметилфосфорамидатные соединения в WO 2013/039920, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Компания Hostetler раскрыла пролекарства липидфосфата, см., например, патент США № 7517858. Hostetler также раскрыла липидные конъюгаты фосфонатных пролекарств, см., например, патенты США №№ 8889658; 8846643; 8710030; 8309565; 8008308 и 7790703. Эморийский университет (Emory University) раскрыл нуклеотидные сфингоидные и липидные производные в WO 2014/124430. Компания RFS Pharma раскрыла пролекарства пуринового нуклеозидмонофосфата в WO 2010/091386. Компания Cocrystal Pharma Inc. также раскрыла пролекарства пуринового нуклеозидмонофосфата в патенте США № 9173893, включенный в настоящий документ посредством ссылки. Технология HepDirect™ раскрыта в статье "Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P(450) 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver," (J. Am. Chem. Soc. 126, 5154-5163 (2004). Дополнительные фосфатные пролекарства включают, но ими не ограничиваются, фосфатные эфиры, 3',5'-циклические фосфаты, включая CycloSAL, производные SATE (S-ацил-2тиоэфиры) и DTE (дитиодиэтил) пролекарства. Для обзора литературы, в которой раскрыты неограничивающие примеры, см.: A. Ray and K. Hostetler, "Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals," Antiviral Research (2011) 277-291; M. Sofia, "Nucleotide prodrugs for HCV therapy," Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2011; 22-23-49; и S. Peyrottes et al., "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview," Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004, 4, 395. Согласно одному варианту осуществления 5'-пролекарство, описанное в любой из этих патентных заявок или литературных источников, можно применять в положении R^{10A} представленных соединений.

Согласно одному альтернативному варианту осуществления стабилизированные фосфатные пролекарства включают, но ими не ограничиваются, пролекарства, которые описаны в патенте США № 9173893 и патенте США № 8609627, включенные в настоящем документе посредством ссылки, в том числе для способов получения. Например, 5'-пролекарства могут быть представлены группой:



где

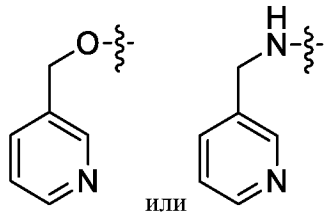
Z представляет собой O или S;

R^{17} и R^{18} при введении *in vivo* способны обеспечивать нуклеозидмонофосфат, нуклеозиддифосфат или нуклеозидтрифосфат. Репрезентативные R^{12} и R^{13} независимо выбраны из:

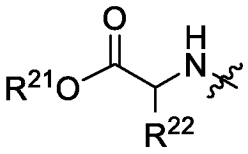
(a) OR^{19}, где R^{19} выбран из H, Li, Na, K, фенила и пиридинила и где фенил и пиридинил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{20}$ и $(CH_2)_{0-6}CON(R^{20})_2$;

R^{20} представляет собой независимо H, C_{1-20} алкил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолеиловый спирт и т.д.), или C_{1-20} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом, циклоалкилалкилом, циклогетероалкилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, таким как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил; причем заместителями являются C_{1-5} алкил или C_{1-5} алкил,

замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низшим алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом или циклоалкилом;

(b)  или

(c) сложного эфира D-аминокислоты или L-аминокислоты:

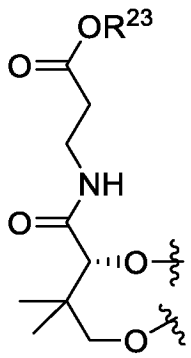


где

R^{21} ограничен теми боковыми цепями, которые встречаются в природных L-аминокислотах, и

R^{22} представляет собой H, C_{1-20} алкил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолейловый спирт и т.д.) или C_{1-20} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом, циклоалкилалкилом, циклогетероалкилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, таким как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил; причем заместителями являются C_{1-5} алкил или C_{1-5} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом или циклоалкилом;

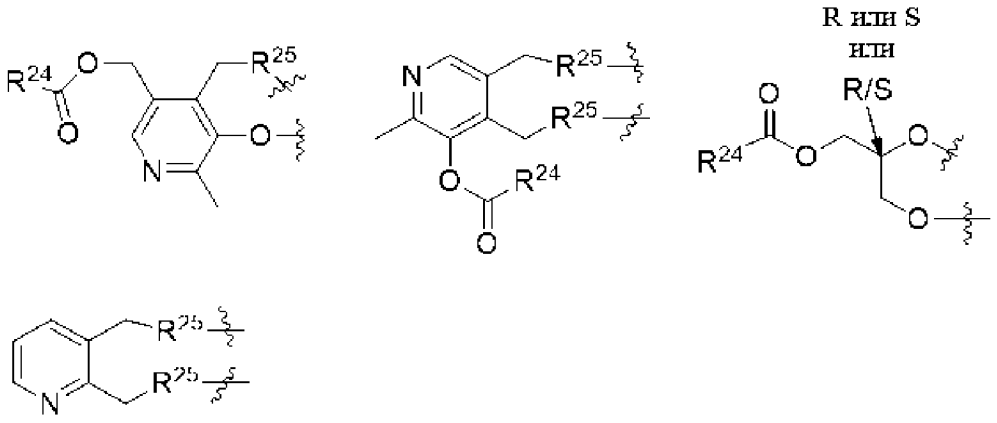
(d) R^{17} и R^{18} могут соединяться вместе, образуя кольцо:



где

R^{23} представляет собой H, C_{1-20} алкил, C_{1-20} алкенил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолейловый спирт и т.д.) или C_{1-20} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди (низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом, циклоалкилалкилом, циклогетероалкилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, таким как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил; где заместителями являются C_{1-5} алкил или C_{1-5} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом или циклоалкилом;

(e) R^{17} и R^{18} могут соединяться вместе, образуя кольцо, выбранное из

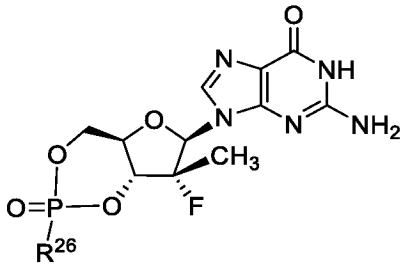


где

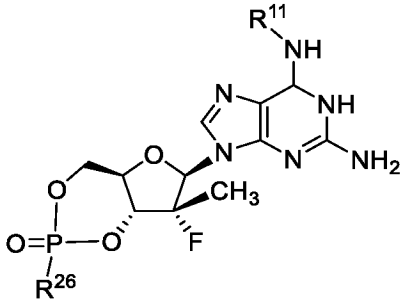
R^{24} выбран из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} алкенила, углеродной цепи, полученной из жирной кислоты (такой как олеиновая кислота, линолевая кислота и т.п.), и C_{1-20} алкила, замещенного низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом, циклоалкилалкилом, циклогетероалкилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, таким как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил; где заместителями являются C_{1-5} алкил или C_{1-5} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом или циклоалкилом; и

R^{25} представляет собой O или NH.

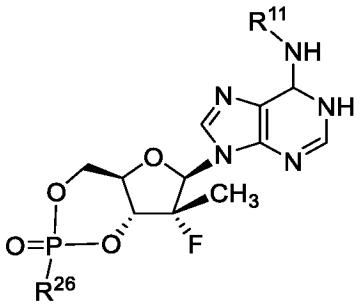
Согласно альтернативному варианту осуществления 3',5'-пролекарства могут быть представлены формулами:



Формула VIII'



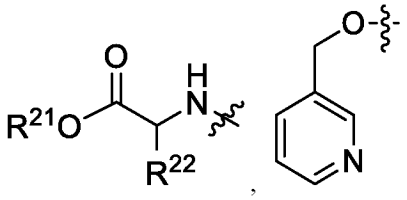
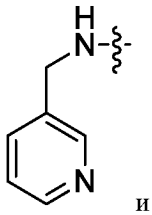
Формула IX'



Формула X'

причем:

в случае, когда в центре фосфора существует хиральность, он может полностью или частично представлять собой R_p или S_p или любую их смесь и может являться энантиомерно обогащеннным;

R^{26} выбран из OR^{19},  или  и производного жирного спирта (например, но не ограничиваясь этим, линолеил-O- и олеил-O-;

R^{11} выбран из R^1 и водорода; и

R^1, R^{21}, R^{22} и R^{19} являются такими, как определено в настоящем документе.

Изотопное замещение

Настоящее изобретение включает применение эффективного количества соединения формулы I (включая, например, соединение **1, 1A** или **1B**), формулы II (включая, например, соединение **3, 3A** или **3B**), формулы III (включая, например, соединение формулы IIIa, формулы IIIb, формулы IIIc, формулы IIId, формулы IIIe или формулы IIIf), формулы IV (включая, например, соединение формулы IVa, формулы IVb, формулы IVc, формулы IVd, формулы IVe или формулы IVf), формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединения имеют желаемые изотопные замещения атомов в количествах, превышающих естественное содержание изотопа, т.е. являются обогащенными. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа, то есть одинаковое количество протонов, но разное количество нейтронов. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий (^2H) и тритий (^3H) можно применять повсюду в описанных структурах. Альтернативно или дополнительно можно применять изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C. Примером изотопной замены является замена дейтерия на водород в одном или нескольких участках молекулы для улучшения характеристик лекарственного средства. Дейтерий может быть связан в участке разрыва связи во время метаболизма (кинетический изотопный эффект α-дейтерия) или рядом с участком разрыва связи (кинетический изотопный эффект β-дейтерия). Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO/2014/169278 и WO/2014/169280) описывает дейтерирование нуклеотидов для улучшения их фармакокинетики или фармакодинамики, в том числе в 5-м положении молекулы.

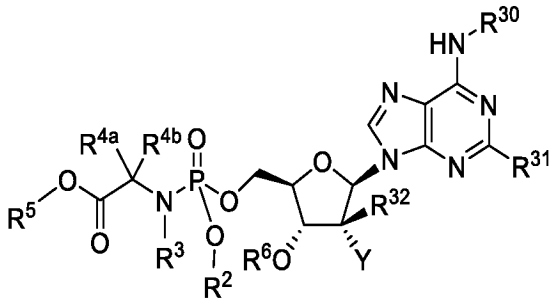
Замена изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требований к дозировке. Замена дейтерия на водород на участке метаболического распада может снизить скорость или исключить метаболизм в этой связи. В любом положении соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H). Таким образом, ссылка в настоящем документе на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если контекст явно не предусмотривает иное.

Термин “изотопно меченый” аналог относится к аналогу, который является “дейтерированным аналогом", “^{13}C-меченым аналогом” или “дейтерированным/^{13}C-меченым аналогом". Термин “дейтерированный аналог” означает описанное в настоящем документе соединение, в котором H-изотоп, т.е.

водород/протий (^{1}H), заменен H-изотопом, т.е. дейтерием (^{2}H). Замещение дейтерием может являться частичным или полным. Частичное замещение дейтерием означает, что, по меньшей мере, один атом водорода замещен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия.

Согласно определенным вариантам осуществления изотоп обогащен на 90, 95 или 99% или более изотопом в любом представляющем интерес положении. Согласно некоторым вариантам осуществления именно дейтерий обогащен на 90, 95 или 99% в желаемом положении. Если не указано иное, дейтерий в выбранном положении составляет, по меньшей мере, 80%. Дейтерирование нуклеозида может осуществляться на любом заменяемом водороде, который обеспечивает желаемые результаты.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтическом носителе, применяют для лечения или профилактики заболевания COVID-19, вызванного SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, как описано в настоящем документе:



Формула XIII

где

R^6 выбран из водорода, -C(O) R^{6A}, -C(O) OR^{6A}, C_{1-6}алкила и -CH_2-O-R^{6A};

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галоалкила (например, -$CHCl_2$, -CCl_3, -CH_2Cl, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F), арила и арил(C_{1-6}алкила), где арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галоалкила, и согласно альтернативному варианту осуществления R^{6A} выбран из C_{1-20}алкила и C_{2-20}алкенила;

R^{6B} и R^{6C} независимо выбран из водорода, C_{1-20}алкила, C_{2-20}алкенила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, где C_{1-20}алкил, C_{2-20}алкенил, арил, арилалкил, гетероарил и гетероарилалкил необязательно могут быть заменены, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкокси (включая, без ограничения этим, метокси и этокси), гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галоалкила;

R^{30} представляет собой CH_3, CD_3, CHD_2 или CH_2D;

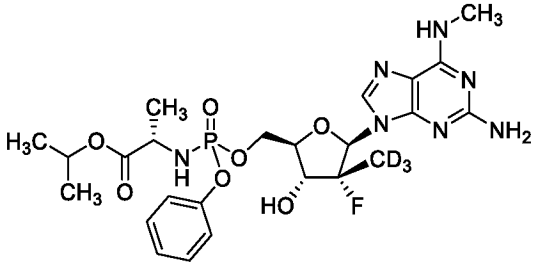
R^{31} представляет собой NH_2 или D или, в альтернативном варианте, CD_3;

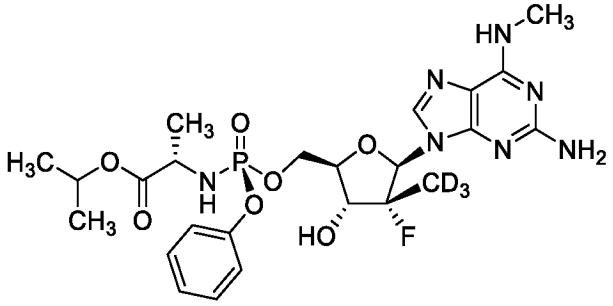
R^{32} представляет собой CH_3, CD_3, CHD_2 или CH_2D; и

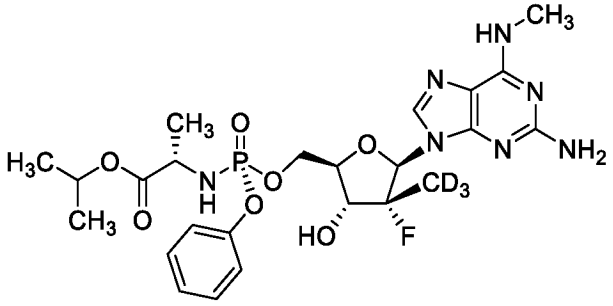
Y выбран из F и Cl; и

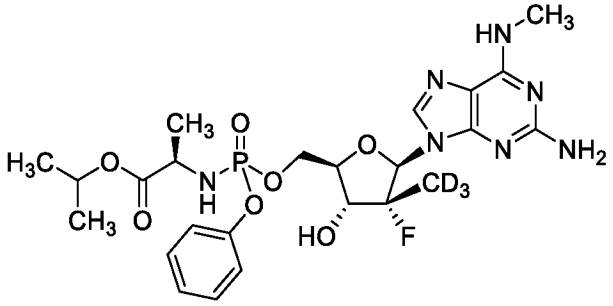
R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 являются такими, как определено в настоящем документе.

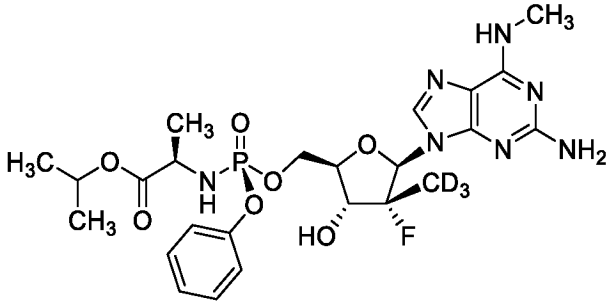
Например, неограничивающие примеры соединений формулы XIII включают:

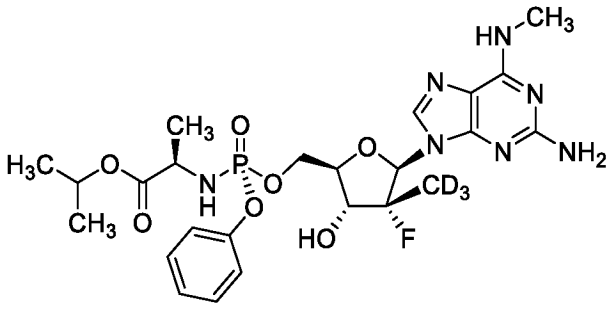


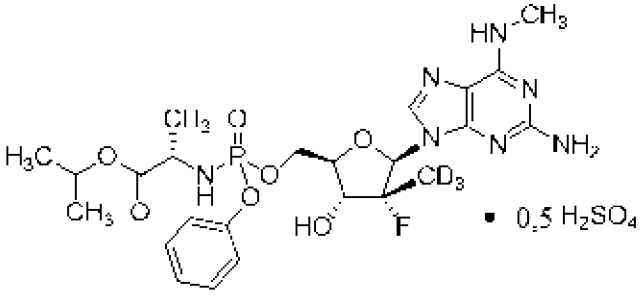


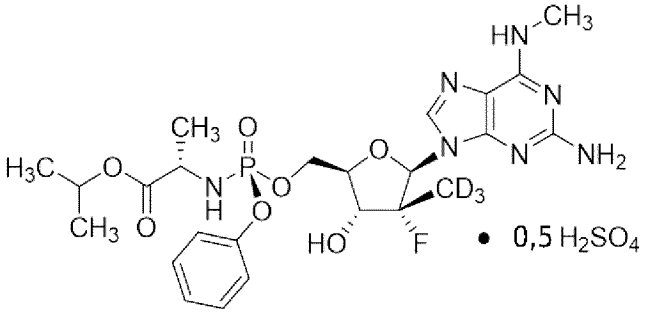


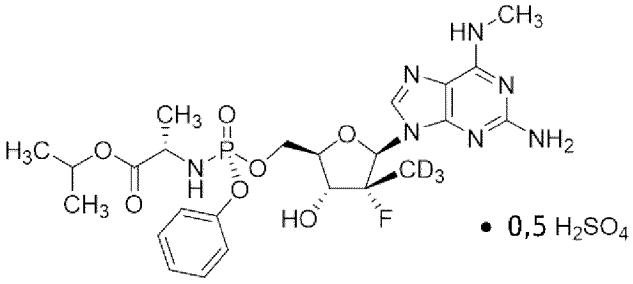


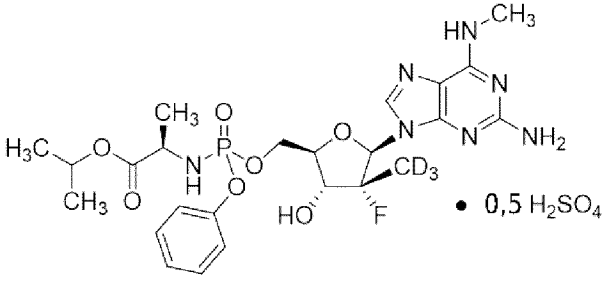


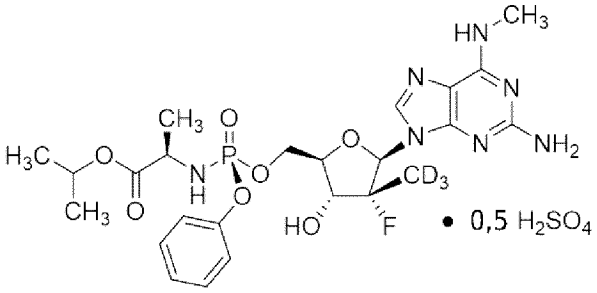


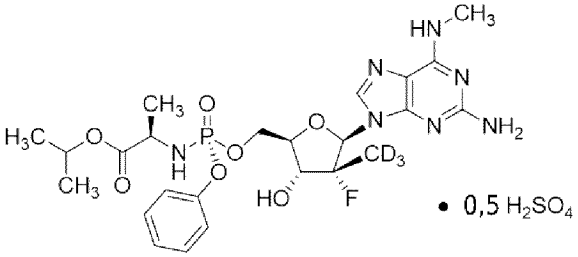




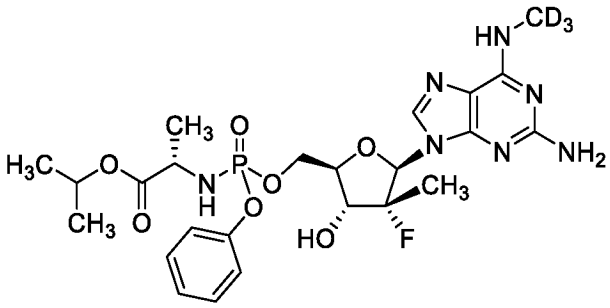


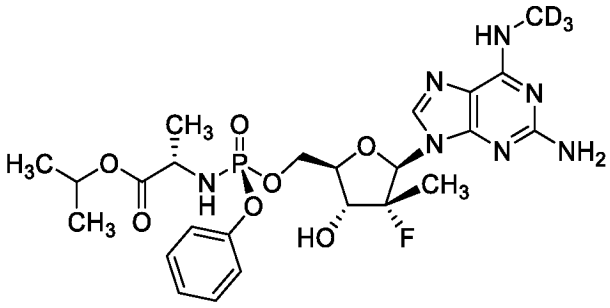


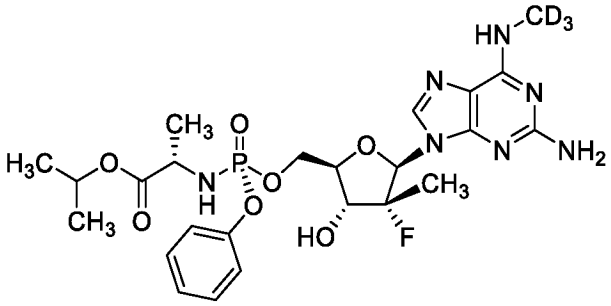


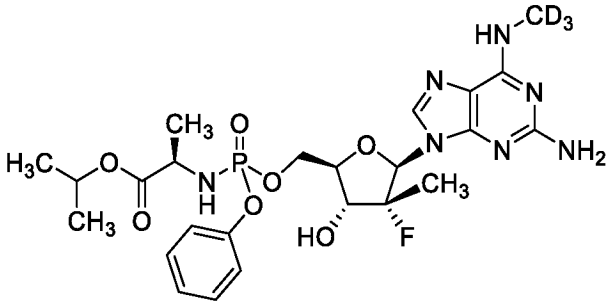


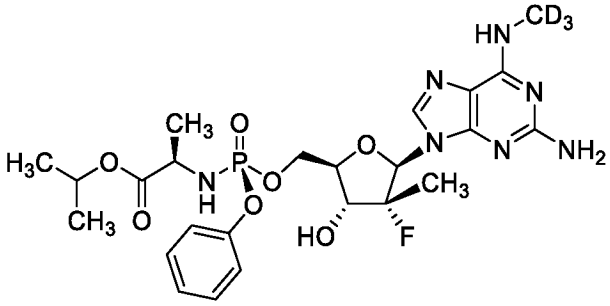
Дополнительные примеры соединения формулы XIII включают:

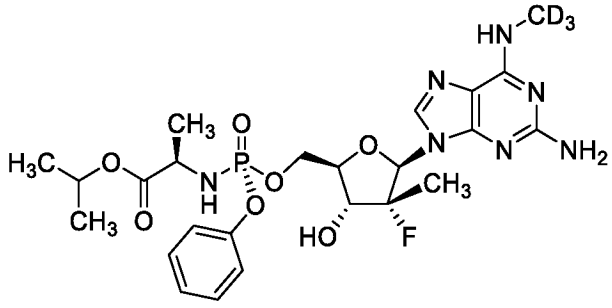


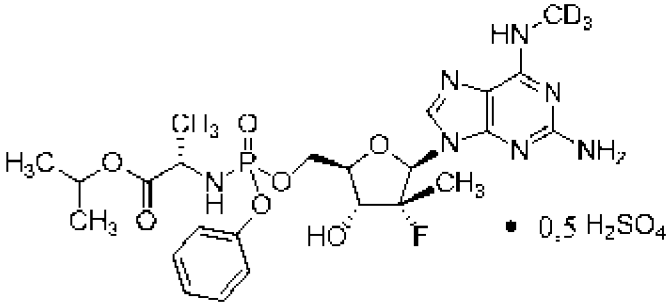


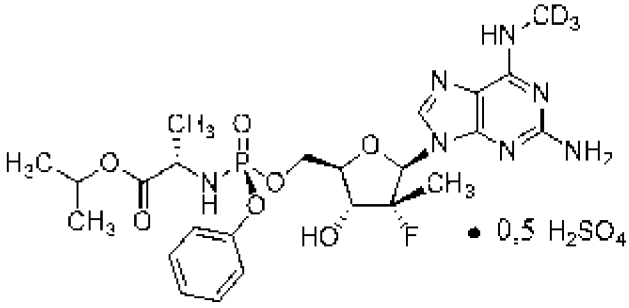


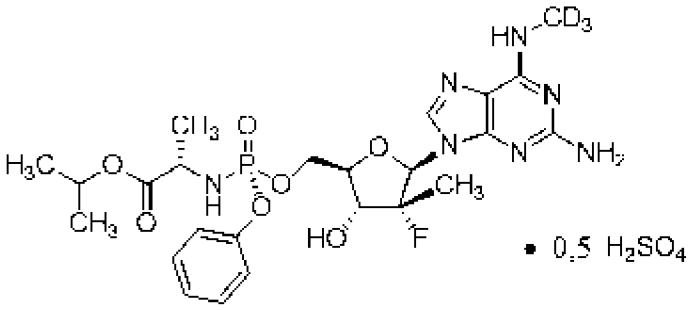


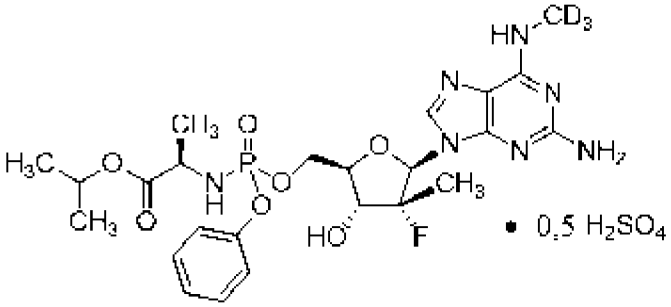


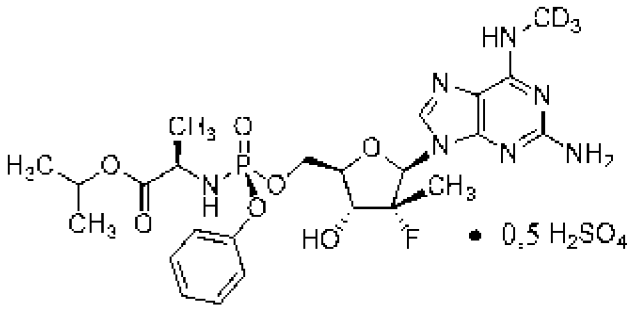


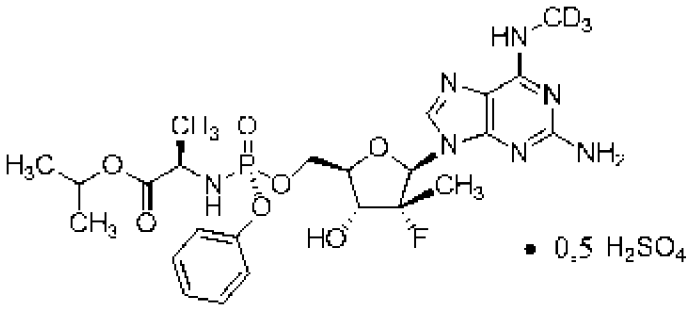












Способы лечения или профилактики

Используемое в настоящем документе “лечение” относится к введению соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве хозяину, например человеку, который инфицирован или может быть инфицирован вирусом SARS-CoV-2. Согласно одному варианту осуществления способ лечения включает введение эффективного количества соединения **1A** или соединения **3A** или его фармацевтически приемлемой соли, например соединения **2A** или соединения **4A**. Согласно одному варианту осуществления способ лечения включает введение эффективного количества соединения **1B** или соединения **3B** или его фармацевтически приемлемой соли, например соединения **2B** или соединения **4B**.

Настоящее изобретение также включает профилактические или предупреждающие способы лечения. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят хозяину, который подвергся воздействию и поэтому подвержен риску заражения или риску повторного инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Профилактическое лечение может быть назначено, например, субъекту, который еще не подвергался воздействию SARS-CoV-2 или не был инфицирован им, но который восприимчив к COVID-19 или иным образом подвержен риску инфицирования. Согласно одному варианту осуществления хозяину, подверженному риску инфицирования или повторного инфицирования, вводят соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль на неопределенный срок, до исчезновения риска воздействия.

Согласно другому альтернативному варианту осуществления предусмотрен способ префилактики передачи инфекции, который включает введение эффективного количества одного из соединений, описанных в настоящем документе, человеку в течение достаточного периода времени перед контактом со скоплением людей, которые могут быть инфицированы, в том числе во время путешествий или общественных мероприятий или встреч, включая, например, вплоть до 3, 5, 7, 10, 12, 14 или более суток до того, как оказаться в ситуации инфицирования, либо потому, что человек инфицирован, либо для предотвращения инфицирования от инфицированного человека в ситуации инфицирования.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в эффективном количестве в течение, по меньшей мере, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев или шесть месяцев или большего времени после инфицирования.

Изобретение относится к способу лечения COVID-19, включая лекарственно-устойчивые и мультирезистентные формы вируса, а также связанные с ними болезненные состояния, заболевания или осложнения, вызванные вирусной инфекцией, включая пневмонию, такую как пневмония, вызванную новым коронавирусом 2019 года (NCIP), острое повреждение легких (ALI) и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). Дополнительные неограничивающие осложнения включают гипоксемическую дыхательную недостаточность, острую дыхательную недостаточность (ARF), острое повреждение печени, острое повреждение миокарда, острое повреждение почек, септический шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, образование тромбов, мультисистемный воспалительный синдром, хроническую усталость, рабдомиолиз и гиперцитокинемию.

Способ также включает введение хозяину, которому требуется такое лечение, как правило, человеку эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в сочетании, по меньшей мере, с одним дополнительным биологически активным средством, например, дополнительным противовирусным средством, также необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемой добавкой-носителем и/или наполнителем.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, или формулы

XIII или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, которому требуется такое лечение, приводит к снижению частоты прогрессирующей дыхательной недостаточности (PRI), измеряемой большим или равным 1-уровневому или даже 2-уровневому или более увеличению способов респираторной поддержки, требуемых для поддержания удовлетворительной оксигенации (SpO_2 > 93%) с применением методов респираторной поддержки с шестью иерархическими уровнями, описанными ниже.

Шкала уровней повышения респираторной поддержки включает:

Уровень 1: Нормальная оксигенация при комнатном воздухе (SpO_2 > 93%), отсутствие необходимости в дополнительном количестве O_2

Уровень 2: Стойкая гипоксемия при комнатном воздухе (SpO_2 > 93) с потребностью в дополнительном незначительном количестве O_2, обеспечиваемом назальной канюлей или маской (до 2 л/мин) для поддержания SpO_2 > 93

Уровень 3: Потребность в более высоких уровнях пассивного дополнительного O_2, обеспечиваемого назальной канюлей или маской (до 2 л/мин) для поддержания SpO_2 > 93

Уровень 4: Потребность повышения оксигенации посредством устройств с положительным давлением, например, постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) или двухфазной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP) или других неинвазивных методов дыхательной поддержки с положительным давлением с обеспечением удовлетворительной оксигенации и/ или вентиляции

Уровень 5: Требуется инвазивная респираторная поддержка (интубированная искусственная вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ECMO))

Уровень 6: Смерть

Согласно одному варианту осуществления уменьшение PRI соответствует повышению с уровня 5 до уровня 3, с уровня 5 до уровня 2 или с уровня 5 до уровня 1. Согласно одному варианту осуществления уменьшение PRI соответствует повышению с уровня 4 до уровня 2 или с уровня 4 до уровня 1. Согласно одному варианту осуществления уменьшение PRI соответствует повышению с уровня 3 до уровня 1.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли сокращает среднее время до клинического выздоровления (состояние 6, 7 или 8 по шкале клинического статуса NIAID с применением адаптированной порядковой шкалы клинического статуса Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID)), по меньшей мере, на 3, 4, 5 или более суток. Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли приводит к улучшению, измеряемому по адаптированной порядковой шкале клинического статуса.

От наиболее тяжелого заболевания до прогрессивно менее тяжелого заболевания, стадии адаптированной порядковой шкалы общего клинического статуса определяются следующим образом:

1. Смерть

2. Госпитализирован, на инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO)

3. Госпитализирован, на неинвазивной вентиляции легких или аппаратах с высоким расходом кислорода

4. Госпитализирован, нуждается в дополнительном количестве кислорода

5. Госпитализирован, не нуждается в дополнительном кислороде, нуждается в постоянной медицинской помощи (связанной с COVID-19 или иным образом)

6. Госпитализирован, не нуждается в дополнительном количестве кислорода; больше не нуждается в тщательном медицинском уходе при COVID-19

7. Не госпитализирован, но с ограничением деятельности и нуждается в тщательном амбулаторном уходе в связи с проявлениями COVID-19

8. Не госпитализирован, отсутствие каких-либо ограничений в деятельности, отсутствие необходимости в постоянном тщательном медицинском уходе.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли сокращает среднее время до клинического выздоровления (состояние 6, 7 или 8 по шкале клинического статуса NIAID с применением адаптированной порядковой шкалы клинического статуса Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID)), по меньшей мере, на 5 суток, по меньшей мере, на 6 суток, по меньшей мере, на 7 суток, по меньшей мере, на 8 суток, по меньшей мере, на 9 суток или, по меньшей мере, на 10 суток.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли сокращает продолжительность госпитализации пациента, инфицированного вирусом SARS-CoV-2.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли сокращает время до устойчиво не обнаруживаемого вируса SARS-CoV-2 в носовой полости и/или горле у пациента, инфицированного вирусом SARS-CoV-2.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли устраняет дыхательную недостаточность или смерть.

Согласно одному варианту осуществления введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли уменьшает долю пациентов в больничной популяции, которые являются SARS-CoV-2 положительными через, по меньшей мере, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, или 14 суток лечения.

Согласно другому варианту осуществления способ лечения или предупреждения инфекции SARS-CoV-2 у хозяина, нуждающегося в этом, обычно человека, обеспечивается введением хозяину эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формула VII, формула VIII, формула IX, формула X или формула XIII или его фармацевтически приемлемой соли, причем инфекция SARS-CoV-2 вызывается вариантом вируса, у которого развилась естественная или вызванная лекарственным средством мутация по сравнению с диким типом.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 имеет естественную мутацию или индуцированную лекарственным средством мутацию в вирусном белке, выбранном из оболочечного (E) белка, мембранного (M) белка, шиповидного (S) белка, nsp1, nsp2, nsp3, nsp4, nsp5, nsp6, nsp7, nsp8, nsp9, nsp10, nsp12, nsp13, nsp14, nsp15, nsp16, ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 и ORF10. Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 имеет мутацию, которая приводит к приобретенной устойчивости к одному или нескольким противовирусным препаратам.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит делецию аминокислот H69 и V70 шиповидного белка.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит делецию аминокислот D614G шиповидного белка.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит делецию аминокислоты Y144 шиповидного белка.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену N501Y в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления используется вариант SARS-CoV-2, который содержит аминокислотную замену A570D в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену P681H в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену T716I в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену S982A в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену D1118H в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит преждевременную мутацию стоп-кодона Q27stop в белковом продукте ORF8.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену K417N в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену E484K шиповидного белка.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену K417N в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену D215G в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену A701V в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену L18F в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену R246I в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит делецию аминокислот 242-244 в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену Y453F в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену I692V в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену M1229I в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену N439K в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену A222V в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену S477N в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену A376T в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену P323L в белке nsp12.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену Y455I в белке nsp12.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену R52I в белке Orf8.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену Y73C в белке ORF8.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит нуклеозидную (N) аминокислотную замену в белке D3L.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит нуклеозидную (N) аминокислотную замену в белке S235F.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену T1001I в белке ORF1ab.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену A1708D в белке ORF1ab.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену I2230T в белке ORF1ab.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит делецию аминокислот SGF 3675-3677 в белке ORF1ab.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену S861X в белке nsp12, где X представляет собой любую аминокислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену F480V в белке nsp12.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену V557L в белке nsp12.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену D484Y в белке nsp12.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену F480X в белке nsp12, где X= любой аминокислоте.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену V557X в белке nsp12, где X= любой аминокислоте.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит аминокислотную замену D484X в белке nsp12, где X= любой аминокислоте.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 включает делецию аминокислот 69-70 в шиповидном белке, делецию аминокислоты Y144 в шиповидном белке, аминокислотную замену N501Y в шиповидном белке, аминокислотную замену A570D в шиповидном белке, аминокислотную замену шиповидного белка D614G, аминокислотную замену P681H в шиповидном белке, аминокислотную замену T716I в шиповидном белке, аминокислотную замену S982A в шиповидном белке, аминокислотную замену D1118H в шиповидном белке и преждевременную мутацию стоп-кодона (Q27stop) в белковом продукте ORF8.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 включает аминокислотные замены в шиповидном белке N501Y, K417N, E484K, D80A, D215G, L18F и R246I в шиповидном белке и аминокислотную делецию аминокислот 242-244 в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 выбран из кладов SARS-CoV-2 O, S, L, V, G, GH или GR, как описано в Alm et al., “Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020". Euro Surveillance: Bulletin European Sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin. 25 (32).

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 выбран из кладов SARS-CoV-2 G614, S84, V251, I378 или D392, как описано в Guan et al., A genetic barcode of SARS-CoV-2 for monitoring global distribution of different clades during the COVID-19 pandemic. Int J Infect Dis. 2020 Nov; 100: 216–223.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 выбран из кладов SARS-CoV-2 19A, 19B, 20A или 20C, как описано в Nextstrain: Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global sub-sampling. Available from: https://nextstrain.org/ncov.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 выбран из линии SARS-CoV-2 A, B, B.1, B.1.1 или B.1.177, как описано Rambaut et al., Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINeages (pangolin). San Francisco: GitHub. Доступно по адресу: https://github.com/cov-lineages/pangolin; Rambaut et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol. 2020 Nov;5(11):1403-1407; Rambaut et al. SARS-CoV-2 lineages. Доступно по адресу: https://cov-lineages.org/.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант “Cluster 5”, который включает аминокислотную замену D614G в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариантом SARS-CoV-2 является VUI 202012/01 (Исследуемый вариант, 2020 год, 12 месяц, вариант 01) (также известный как линия B.1.1.7 и 20B/501Y.V1), который был охарактеризован множественными изменениями шиповидного белка, включая делецию аминокислот 69-70 в шиповидном белке, делецию аминокислоты Y144 в шиповидном белке, аминокислотную замену N501Y в шиповидном белке, аминокислотную замену A570D в шиповидном белке, аминокислотную замену D614G в шиповидном белке, аминокислотную замену P681H в шиповидном белке, аминокислотную замену T716I в шиповидном белке, аминокислотную замену S982A в шиповидном белке, аминокислотную замену D1118H в шиповидном белке и преждевременную мутацию стоп-кодона (Q27stop) в белковом продукте ORF8.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариантом SARS-CoV-2 является вариант линии B.1.351 (также известный как 501.V2, 20C/501Y.V2), который включает несколько мутаций в рецепторсвязывающем домене (RBD) в шиповидном белке: N501Y, K417N и E484K, которые позволяет вирусу легче прикрепляться к клеткам человека, а также аминокислотную замену D80A в шиповидном белке, аминокислотную замену D215G в шиповидном белке, аминокислотную замену A701V в шиповидном белке, аминокислотную замену L18F в шиповидном белке, аминокислотную замену R246I в шиповидном белке и аминокислотную делецию аминокислот 242-244 в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант линии 501Y.V2 (также известный как 501Y.V2, 20C/20H/501Y.V2), который также включает мутации N501Y, K417N и E484K в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант линии P.1 (также известный как Бразиль(ский) вариант), который содержит десять мутаций в мутациях шиповидного белка, включая N501Y и E484K.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант линии B.1.1.207, который включает мутацию P681H в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант датской норки, который включает делецию аминокислот H69 и V70 в шиповидном белке и аминокислотную замену Y453F в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант cluster 5 датской норки, который включает делецию аминокислот H69 и V70 в шиповидном белке, аминокислотную замену Y453F в шиповидном белке, аминокислотную замену I692V в шиповидном белке и аминокислотную замену M1229I в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 включает делецию аминокислот H69 и V70 в шиповидном белке и аминокислотную замену N439K в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант Nexstrain cluster 20A.EU1, который включает аминокислотную замену A222V в шиповидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 представляет собой вариант Nexstrain cluster 20A.EU2, который включает аминокислотную замену S477N в шиповидном белке и аминокислотную замену A376T в нуклеокапсидном белке.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 имеет одну или несколько из следующих мутаций, выбранных из: аминокислотной замены T1001I в белковом продукте ORF1ab; аминокислотной замены A1708D в белковом продукте ORF1a; аминокислотной замены I2230T в белковом продукте ORF1ab; делеции аминокислот SGF в положении 3675-3677 в белковом продукте ORF1ab; аминокислотной замены G251V в белковом продукте ORF3a; аминокислотной замены S24L в белковом продукте ORF8; аминокислотная замена R52I в белковом продукте ORF8; аминокислотной замены Y73C в белковом продукте ORF8; аминокислотной замены L84S в белковом продукте ORF8; аминокислотной замены P323L в домене nsp12; аминокислотной замены Y455I в домене nsp12; аминокислотной замены Q57H в белковом продукте ORF3a; аминокислотной замены R27C в nsp2; аминокислотной замены V198I в nsp2; аминокислотной замены T85I в nsp2; аминокислотной замены P585S в nsp2; аминокислотной замены I559V в nsp2; аминокислотной замены M33I в nsp4; аминокислотной замены G15S в nsp5; аминокислотной замены L37F в nsp6; аминокислотной замены Y541C в nsp13; аминокислотной замены P504L в nsp13; аминокислотной замены S477N в шиповидном белке; в аминокислотной замены N439K в шиповидном белке; аминокислотной замены N501Y в шиповидном белке; аминокислотной замены Y453F в шиповидном белке; аминокислотной замены K417N в шиповидном белке; аминокислотной замены E484K в шиповидном белке; аминокислотной замены A222V в шиповидном белке; аминокислотной замены S98F в шиповидном белке; аминокислотной замены D80Y в шиповидном белке белок; аминокислотной замены A626S в шиповидном белке; аминокислотной замены V1122L в шиповидном белке; аминокислотной замены A570D в шиповидном белке; аминокислотной замены P681H в шиповидном белке; аминокислотной замены V1122L в шиповидном белке; аминокислотной замены T716I в шиповидном белке; аминокислотной замены S982A в шиповидном белке;

аминокислотной замены D1118H в шиповидном белке; аминокислотной замены E583D в шиповидном белке; аминокислотной замены V483A в шиповидном белке; аминокислотной замены Q675R в шиповидном белке; аминокислотной замены A344S в шиповидном белке; аминокислотной замены T345S в шиповидном белке; аминокислотной замены R346K в шиповидном белке; аминокислотной замены A348S в шиповидном белке; аминокислотной замены A348T в шиповидном белке; аминокислотной замены N354K в шиповидном белке; аминокислотной замены S359N в шиповидном белке; аминокислотной замены V367F в шиповидном белке; аминокислотной замены V382L в шиповидном белке; аминокислотной замены P384L в шиповидном белке; аминокислотной замены P384S в шиповидном белке; аминокислотной замены T385S в шиповидном белке; аминокислотной замены V395I в шиповидном белке; аминокислотной замены R403K в шиповидном белке; аминокислотной замены D405V в шиповидном белке; аминокислотной замены Q414P в шиповидном белке; аминокислотной замены Q414E в шиповидном белке; аминокислотной замены I418V в шиповидном белке; аминокислотной замены L441I в шиповидном белке; аминокислотной замены R457K в шиповидном белке; аминокислотной замены K458Q в шиповидном белке; аминокислотной замены P463S в шиповидном белке; аминокислотной замены A475V в шиповидном белке; аминокислотной замены G476S в шиповидном белке; аминокислотной замены T478A в шиповидном белке; аминокислотной замены P479L в шиповидном белке; аминокислотной замены V483A в шиповидном белке; аминокислотной замены F490L в шиповидном белке; аминокислотной замены Q493L в шиповидном белке; аминокислотной замены A520S в шиповидном белке; аминокислотной замены L5F в шиповидном белке; аминокислотной замены P521R в шиповидном белке; аминокислотной замены A522S в шиповидном белке; аминокислотной замены A831V в шиповидном белке; аминокислотной замены D839Y в шиповидном белке; аминокислотной замены D839N в шиповидном белке; аминокислотной замены D839E в шиповидном белке; аминокислотной замены L8V в шиповидном белке; аминокислотной замены L8W в шиповидном белке; аминокислотной замены H49Y в шиповидном белке; делеции аминокислоты H69 в шиповидном белке; делеции аминокислоты V70 в шиповидном белке; делеции аминокислоты Y144 в шиповидном белке; аминокислотной замены D3L в нуклеокапсидном белке; аминокислотной замены S253F в нуклеокапсидном белке; аминокислотной замены RG203KR в нуклеокапсидном белке; аминокислотной замены G214C в нуклеокапсидном белке; аминокислотной замены S194L в нуклеокапсидном белке; аминокислотной замены F377L в белке nsp14; аминокислотной замены K1186R в nsp3 или аминокислотной замены A58T в nsp3.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в оболочечном (E) белке: S68F; L73F; P71L; S55F; R69I; T9I; V24M; D72H; T30I; S68C; V75L; V58F; V75F или L21F; и их сочетания.

В некоторых вариантах вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в мембранном (M) белке: T175M; D3G; V23L; W31C; A2V; V70F; W75L; M109I; I52T; L46F; V70I; D3Y; K162N; H125Y; K15R; D209Y; R146H; R158C; L87F; A2S; A69S; S214I; T208I; L124F или S4F; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в нуклеокапсидном (N) белке: RG203KR; S194L; S197L; P13L; D103Y; S193I; S188L; I292T; S202N; D401Y; S190I; D22G; A208G; T205I; S183Y; S33I; D81Y; T393I; A119S; D377Y; S37P; T247I; A156S; D128Y; P199L; R195I; P207L; E62V; R209T; T362I; G18C; T24N; R185C; S180I; M234I; Q9H; P383L; A35S; P383S; D348H; K374N; R32H; S327L; G179C ; G238C; A55S; S190G; H300Y; A119V; D144Y; L139F; P199S; P344S; P6L; R203K; P364L; R209I; S188P; A35V; K387N; P122L; R191C; R195K; T391I; A252S; Q418L; T271I; T325I; G18V; L161F; Q289H; R203S; P162L; D340N; K373N; P168Q; A211V; D3L; G212V; K370N;

P151L; T334I; A359S; G34W; P67T; R203M; D144N; R191L; S232I; D402Y; P168S; S187L; T366I; A152S; A381T; N140T ; T198I; A251V; A398V; A90S; D348Y; D377G; G204R; G243C; G34E; Q229H; R185L; T24I; T379I; A134V; N196I; P365S; Q384H; R276I; S235F; D216A; M210I; M322I; P20S; Q389H; делеции R209 или V246I; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp1: M85; D75E; делеции G82; делеции V84; делеции P80; делеции H83; делеции V86; делеции H81; делеции E87; делеции L88; делеции K141; делеции A79; делеции V89; V56I; R124C; D75G; делеции A90; Y118C; D139N; делеции Y136; G30D; R24C; D139Y; E37K; H45Y; H110Y; G52S; I71V; делеции D156; A76T; E37D; делеции S135; S166G; A138T; делеции F157; G49C; M85I или D144A; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp10: D64E; P136S; A104V; A32V; T12I; T111I; P84S; T51I; I55V; T102I или T51A; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp12: P323L; T141I; A449V; S434F; M666I; H613Y; S647I; M380I; E922D; M629I; G774S; M601I; E436G; N491S; Q822H; A443V; T85I; A423V; M463I; T26I; A656T; M668I; T806I; T276M; T801N; V588L; K267N; V880I; K718R; L514F; F415S; T252N; Y38H; E744D; H752Q; I171V; S913L; A526V; A382V; G228C; P94L; E84K; K59N; P830S; T908I; P21S; D879Y; G108D; K780N; R279S; D258Y; T259I; K263N; D284Y; Q292H; T293I; N297S; V299F; D304Y; T319I; F321L; P328S; V330E; I333T; G337C; T344I; Y346H; L351P; V354L; Q357H; E370G; L372F; A400S; T402I; V405F; V410I; D418N; K426N; K430N; V435F; Q444H; D445G; A448V; R457C; P461T; C464F; I466V; V473F; K478N; D481G; D517G; D523N; A529V; P537S; S549N; A555V; C563F; M566I; A581T; G584V; A585T; G596S; T604I; S607I; D608G; V609I; M615V; W617L; M629V; I632V; L636F; L638F; A639V; T643I; T644M; L648F; V667I; A699S; N713S; H725; N734T; D736N; V737F; T739I; V742M; N743S; M756I; L758I; A771V; L775V; A777T; K780T; F793L; T801I; T803A; H810Y; G823C; D825Y; V827A; Y828H; V848L; T870I; K871R; N874D; Q875R; E876D; H882Y; H892Y; D901Y; M906I; N909D; T912N; P918S; E919D; A923T; F480V; V557L; D484Y или S433G; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp13: Y541C; P504L; A18V; R392C; P47L; S485L; L297P; H290Y; T127I; L176F; V193I; V570L; D260Y; V49I; Q518H; S468L; A598V; D204Y; S74L; T588I; G206C; V226L; V348L; M576I; A302D; P53S; T481M; K524N; A338V; P419S; V479F; P77L; V169F; N124S; P78S; S80G; V496L; A4V; T413I; A296S; A368S; K460R; L297F; P172S; A302S; P402S; T530I; L428F; P504S; A368V; D458Y; P364S; S74P; T416A; A568V; M474I; S166L; S350L; D344N; E341D; I432T; L581F; S38L; T250I; Y253H; A509V; E244D; H164Y; S74A; T141I; V356F; E319D; E365D; G170S; L526F; R155C или Y396C; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp14: A320V; F233L; T250I; V182L; A225V; R289C; A274S; P24L; I150T; S374A; H26Y; L177F; L157F; T16I; A482V; P297S; V120A; S255I; P203L; Удаление A23; K311N; M72I; V290F; F431L; K349N; M58I; P140S; R205C; T193A; L409F; P443S; Y260C; D345G; E204D; R163C; R81K; T524I; T113I; T31I; L493F; A119V; D345Y; M501I; A360V; A371V; T206I; V287F; A360S; I74T; M315I; P142L или Q343K; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp15: V320L; A217V; V22L; V172L; D219N; P205S; V127F; Q19H; делеция M218; A92V; D282G; I252V; T33I; G129S; L331F; A81V; V69L; S312F; T325I; A171V; R206S; D272Y; D87N; S288F; K109R; P270S; P65S; D267Y; D128Y; E215I; T144I; S261L; S287L; T112I; E260K; P205L; S161I; V66L; D39Y или T114A; или их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp16: S33R; K160R; P134S; Q28K; T195I; V78G; T35I; G265V; K249N; A204S; K182N; R287I; A188S; A116V; T140I; L111F; M270T; R216N; A188V; A34V; D108N; L163F; L163H; M17I; T91M; A226S; G77R; L126F; N298L; R216S; T48I; Q238H или R279K; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp2: T85I P585S; I559V; D268; G212D; V198I; H237R; F10L; G339S; T166I; R27C; L271F; S211F; P91S; G199E; T371I; A336V; I120F; S122F; A476V; S138L; V480A; T388I; T634I; P129S; R218C; I188T; T170I; P568L; E574A; I367V; H208Y; S99F; T429I; A306V; M405V; P129L; R222C; T44I; Q275H; R380C; A360V; A361V; G115C; L353F; H237Y; L462F; E261G; R4C; S263F; T573I; A318V; G262V; P624L; S430L; T422I; A357S; I100V; E272G; L400F; A192V; D464A; E172D; G262S; L501F; S369F; E172K; G465S; K219R; A411V; A522V; H194Y; S32L; F437L; P181S; P446L; G115V; H532Y; N92H; P13S; A159V; A184S; A306S; I273T; L274F; P13L; R370H; T223I; T590I; E453D; H145Y; K618N; S301F; T153M; V244I; V530I; A127V; L24F; P191L; Q182L; S196L; S248G; S378F; T139I; T434I; A205V; A375V; A411S; C51Y; F300L; M135T; P568S; Q496H; S348P; T412I; T528I; T547I; V447F или V577I; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp3: A58T; T1198K; T428I; P153L; S1197R; D218E; S1424F; A1431V; S1285F; P74L; Q1884H; P1326L; L1221F; P141S; P1103S; S126L; Y916H; L557F; E391D; A1311V; S650F; P1103L; Y952H; P340S; A534V; P1787S; L1791F; N1587S; S371N; K1693N; G282V; P278S; T1335I; A1711V; K19R; A994D; K1325R; P822L; K412N; A465V; T1004I; T808I; G489D ; S1699F; M1436V; S1265R; V1768G; A231V; M951I; K384N; T1288I; Q966H; R1614K; T1036I; T1306I; A1179V; P395L; N1785D; P679L; S166G; A1769V; T181I; L1718F; P822S; T1022I; A1381V; A602T; I1720V; K837N; T73I; A1033V; S1204; C1223Y; P389L; T398A; M1441I; M494I; T1303I; T181A; P1228L; R1135K; V267F; A1883V; A655V; S1296F; T686I; L198I; P1403S; L781F; T1046A; A1215V; E374D; Удаление I205; V477F; E324K; I707V; P109L; P1558L; P74S; S1212L; S1807F; T819I; T864I; H1000Y; P340L; S697F; T1189I; A480V; D729Y; K1771R; S1717L; T749I; M829I; Q172R; T1482I; A1395V; I385T; M560I; S1206L; S1699P; T1269I; T779I; V1315I; V1795F; V325F; A1892V; A579V; E493G; H1274Y; S1467F; T1063I; T350I; V61F; A1736V; K1804N; R646W; T583I; T611I; V1243I; V190I; A41V; H290Y; H295Y; H342Y; L1244F; Q128H; V1673I; A1305V; A1526S; E948K; L72F; P125S; P402T; A1766V; D1214N; E1271D; G1440D; G283D; K1211N; K902N; K945N; L1839S; L312F; N1263S; P1292S; S1670F; S743A; T771I; V1936I; A1262V; A1321V; A358V; A41T; C55Y; G1273S; K463E; K497Q; P1044S; R30K; S1375F; S1682F; T133I; T1348I; 465I; T1830I; T237I; V1248L; A225V; A496V; G1217R; I1816T; L956I; N1369T; N506S; P153S; P2L; T1275I; T1459I; V1234M; E595D; F90L; G1585S; H1307Y; I1409V; L1034V; L1328F; L292F; N1264; P1326T; S1197G; T1456I; T64I; T703I; T720I; T820I; V1229F; V234I; A1279V; A333V; A54S; D1121G; D1761N; E731D; I1672T; I789V; K1037R; K487N; L142F; N1177H; P1228S; P723S; Q180H; Q474R; Q940L; S370L; T1180I; T275I; T422I; T526I; T724I; V1434G или V207L; или их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp4: F308Y; T295I; M33I; A307V; A457V; G309C; L360F; A231V; H313Y; K399E; V20F; S137L; S34F; A380V; H470Y; T204I; S336L; L264F; L438F; M33L; S209F; C296S; L475I; G79V; T327N; T350I; L206F; M324I; E230G; L436F; T237I; T492I; A260V; A446V; M458I; S395G; S481L; H36Y; T73I; L323F; L349F; S59F; T214I или T60I; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp5: G15S; D248E; K90R; L89F; A266V; P108S; A70T; A129V; T45I; G71S; L75F; A191V; L220F; N274D; L67F; P241L; K236R; V157L; K61R; P184S; S62Y; T21I; L50F; P108L; S254F; T93I; A255V; A94V; P132S; A234V; A260V; R60C; P96L; V247F или T199I; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp6: L37F; G277S; A46V; L75F; делеции F37; T10I; V149F; L260F; Q208H; M83I; A136V; V145I; N156D; M86I; Y153C; G188V; L230I; делеции F34; I189V; R233H; V114A; L33F; A287V; H11Y; A287T; A51V; G188S; I162T; M126V; M183I; N40Y; S104; F35L; M58L или V84F; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp7: S25L; S26F; L71F; S15T; M75I или N78S; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp8: M129I; I156V; T145I; R51C; T123I; L95F; T89I; P133S; S41F; K37N; T141M; V34F; R51L; A14T; A74V; I107V; A16V; P10S; A194V; D30G; A152V; или T187I; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белке nsp9: T77I; T109I; L42F; T34I; T19I; M101V; T62I или T19K; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белковом продукте ORF10: L17P; A28V; P10S; I4L; S23F; R24C; *39Q; Q29f; Y14C; R20I или A8V; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белковом продукте ORF3a: Q57H; G251V; V13L; G196V; A54S; A99V; H93Y; T14I; L46F; Q185H; T175I; Q213K; L108F; K61N; Y264C; A72S; T151I; A23S; G224C; K67N; S171L; W69L; H78Y; K136E; L86F; W131C; L147F; S58N; Y91H; I63T; D155Y; G172C; P240L; Y189C; W131R; KN136NY; T223I; G100C; S195Y; V112F; W131L; G44V; D27H; G174C; K21N; S165F; L65F; T229I; T89I; S74F; A99S; G254R; H204N; K75N; F43L; L53F; Q38P; S26L; S40L; M260I; Удаление V256; K16N; Q218R; S253P; V163L; W69C; A23V; L41F; L106F; V55F; V88A; A99D; E239D; L52F; T24I; A31T; D27Y; I186V; L73F; P104L; D22Y; F114V; L95F; P240S; P42L; T268M или T32I; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белковом продукте ORF6: I33T; W27L; D53G; делеции F22; P57L; D61Y; D61L; K42N; D53Y; H3Y; I32T или R20S; или их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белковом продукте ORF7a: S81L; A8T; L96F; A50V; V104F; Q62stop; S83L; E16D; T14I; T28I; V93F; G38V; H47Y; T39I; T120S; делеции Q62; Q62L; S37T; V104; P34S; P99L; T120I; V108L; H73Y; V24F; V29L; A13T или L5F; или их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белковом продукте ORF7b: C41F; T40I; A43V; L11F; S31L; делеции C41; H42; H42L; S5L; L20F; L32F; E33stop; A15S или делеции F13; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в белковом продукте ORF8: E110stop; делеции G66; S69L; T11I; F104L; F120L; G8R; P38S; D119E; I10S или I39V; и их сочетания.

Согласно некоторым вариантам осуществления вариант SARS-CoV-2 содержит одну или несколько из следующих мутаций в шиповидном белке: D614G; D936Y; P1263L; L5F; N439K; R21I; D839Y; L54F; A879S; L18F; F1121L; R847K; T478I; A829T; Q675H; S477N; H49Y; T29I; G769V; G1124V; V1176F; K1073N; P479S; S1252P; Y145F; E583D; R214L; A1020V; Q1208H; D215G; H146Y; S98F; T95I; G1219C; A846V; I197V; R102I; V367F; T572I; A1078S; A831V; P1162L; T73I; A845S; G1219V; H245Y; L8V; Q675R; S254F; V483A; Q677H; D138H; D80Y; M1237T; D1146H; E654D; H655Y; S50L; S939F; S943P; G485R; Q613H; T76I; V341I; M153I; S221L; T859I; W258L; L242F; P681L; V289I; A520S; V1104L; V1228L; L176F; M1237I; T307I; T716I; L141; M1229I; A1087S; P26S; P330S; P384L; R765L; S940F; T323I; V826L; E1202Q; L1203F; L611F; V615I; A262S; A522V ; A688V; A706V; A892S; E554D; Q836H; T1027I; T22I; A222V; A27S; A626V; C1247F; K1191N; M731I; P26L; S1147L; S1252F; S255F; V1264L; V308L; D80A; I670L; P251L; P631S; *1274Q; A344S; A771S; A879T; D1084Y; D253G; H1101Y ; L1200F; Q14H; Q239K; A623V; D215Y; E1150D; G476S; K77M; M177I; P812S; S704L; T51I; T547I; T791I; V1122L; Y145H; D574Y; G142D; G181V; I834T; N370S; P812L; S12F; T791P; V90F; W152L; A292S; A570V; A647S; A845V; D1163Y; G181R; L84I; L938F; P1143L; P809S; R78M; T1160I; V1133F; V213L; V615F; A831V; D839Y; D839N; D839E; S943P; P1263L или V622F; и их сочетания.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызываемый вирусом SARS-CoV-2 у хозяина, которому требуется такое лечение, обычно человека. Согласно одному варианту осуществления соединение представляет собой соединение **1A** или соединение **3A** или его фармацевтически приемлемую соль, например соединение **2A** или соединение **4A**. Согласно одному варианту осуществления соединение представляет собой соединение **1B** или соединение **3B** или его фармацевтически приемлемую соль, например соединение **2B** или соединение **4B**.

Соединение или его соль можно предоставлять в виде чистого химического вещества, однако, более типично, можно вводить в виде фармацевтической композиции, которая включает эффективное количество для хозяина, обычно человека, нуждающегося в лечении COVID-19. Таким образом, согласно одному варианту осуществления раскрытие предоставляет фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, с, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым носителем для лечения COVID-19. Фармацевтическая композиция может содержать соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного средства, или, согласно

альтернативному варианту осуществления, в сочетании, по меньшей мере, с одним дополнительным активным средством.

Соединение формулы I (включая, без ограничения соединение **1, 1A** или **1B**), формулы II (включая, без ограничения соединение 3, 3A или 3B), формулы III (включая формулу IIIa, формулу IIIb, формулу IIIc, формулу IIId, формулу IIIe или формулу IIIf), формулы IV (включая формулу IVa, формулу IVb, формулу IVc, формулу IVd, формулу IVe или формулу IVf), формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или фармацевтически приемлемая соль этого можно получить с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Пероральные лекарственные формы иногда выбирают из-за простоты введения и предполагаемой благоприятной комплаентности пациента. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль получают в твердой лекарственной форме, такой как таблетка или таблетки, которые хорошо известны в данной области и описаны далее ниже. Таблетки для приема внутрь, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, также можно применять для повышения биодоступности соединений при пероральном способе введения. Фармацевтические композиции (составы) можно вводить перорально, парентерально, внутривенно, путем ингаляции, внутримышечно, местно, трансдермально, буккально, подкожно, в виде суппозиториев или другим способом, включая интраназальные способы доставки распылением.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно. Согласно одному неограничивающему варианту осуществления соединение по настоящему изобретению вводят внутривенно в нагрузочной дозе, составляющей 550 мг/сут, и поддерживающей дозе, составляющей 275 мг/сут. Согласно одному варианту осуществления нагрузочную дозу вводят один раз в сутки, а поддерживающую дозу вводят два раза в сутки в течение, по меньшей мере, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 суток. Согласно одному неограничивающему варианту осуществления нагрузочная доза для внутривенного введения составляет 550 мг/сут соединения **1** (т.е. 600 мг/сут гемисульфатной соли соединения **1**), а поддерживающая доза составляет 275 мг/сут (т.е. 300 мг/сут гемисульфатной соли)).

Эффективная лекарственная форма будет зависеть от биодоступности/фармакокинетики конкретного выбранного средства, а также от тяжести заболевания у пациента. Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить, например, в одной или нескольких таблетках, капсулах, инъекциях, композициях для внутривенного введения, суспензиях, жидкостях, эмульсиях, имплантатах, частицах, сферах, кремах, мазях, суппозиториях, ингаляционных формах, трансдермальных, буккальных, сублингвальных формах, формах для местного применения, гелевых формах, формах для введения через слизистую и тому подобное.

Внутривенные и внутримышечные препараты часто вводят в стерильном физиологическом растворе. Специалист в данной области может модифицировать композиции, чтобы сделать их более растворимыми в воде или другом носителе, например, этого можно легко достичь путем незначительных модификаций (солевая композиция, этерификация и т.д.).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, необязательно включают носитель, как описано ниже. Носители должны обладать достаточно высокой чистотой и достаточно низкой токсичностью, чтобы сделать их пригодными для введения пациенту, подвергаемому лечению. Носитель может являться инертным или обладать собственными фармацевтическими свойствами. Количество носителя, применяемого в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единицу дозы соединения. Типичные носители включают растворители, разбавители, вещества, модифицирующие pH, консерванты, антиоксиданты, суспендирующие вещества, смачивающие вещества, вещества, способствующие регулированию вязкости, вещества регулирующие тоничность, стабилизирующие вещества и их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления носитель представляет собой водный носитель.

Одно или несколько, способствующих регулированию вязкости веществ можно добавлять к фармацевтической композиции для увеличения вязкости композиции при необходимости. Примеры применяемых веществ, способствующий регулированию вязкости, включают, но ими не ограничиваются, гиалуроновую кислоту, гиалуронат натрия, карбомеры, полиакриловую кислоту, производные целлюлозы, поликарбофил, поливинилпирролидон, желатин, декстин, полисахариды, полиакриламид, поливиниловый спирт (включая частично гидролизованный поливинилацетат), поливинилацетат, производные этого и смеси этого.

Растворы, суспензии или эмульсии для введения могут быть забуферены эффективным количеством буфера, необходимого для поддержания pH, подходящего для выбранного способа введения. Подходящие буферы хорошо известны специалистам в данной области. Некоторыми примерами применяемых буферов являются ацетатный, боратный, карбонатный, цитратный и фосфатный буферы.

Для получения фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением терапевтически эффективное количество соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли можно смешивать с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами изготовления препаратов с получением дозы препарата. Носитель может иметь широкий ряд форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например, пероральной или парентеральной.

При получении фармацевтических композиций в пероральной лекарственной форме можно применять любую из обычных фармацевтических сред. Поэтому для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, можно применять подходящие носители и добавки, включающие воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и тому подобное. Для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, таблетки, капсулы, и для твердых препаратов, таких как суппозитории, можно применять подходящие носители и добавки, включая крахмалы, сахарные носители, такие как декстроза, маннит, лактоза и родственные носители, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное. При необходимости таблетки или капсулы можно покрывать энтеросолюбильной оболочкой, или они могут быть получены в форме с замедленным высвобождением стандартными способами. Применение этих лекарственных форм может значительно повысить биодоступность соединений у пациента.

Для парентеральных композиций носитель обычно содержит стерильную воду или водный раствор хлорида натрия, хотя можно включать и другие ингредиенты, в том числе такие, которые способствуют диспергированию. Разумеется, в случае, когда требуется применять стерильную воду и поддерживать ее в стерильном состоянии, композиции и носители также должны являться стерилизованными. Также могут быть получены суспензии для инъекций, и в этом случае можно применять соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и тому подобное.

Липосомальные суспензии (включая липосомы, нацеленные на вирусные антигены) также можно получить обычными способами получения фармацевтически приемлемых носителей. Это может быть подходящим для доставки свободных нуклеозидов, ацил/алкилнуклеозидов или пролекарственных форм нуклеозидных соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Количества и массы, описанные в настоящем изобретении, обычно относятся к свободной форме (т.е. несолевой, гидратной или сольватной форме). В общем случае значения, описанные в настоящем документе, представляют эквиваленты свободной формы, т.е. количества, как если бы вводилась свободная форма. Если вводят соли, количество необходимо определять в зависимости от соотношения молекулярных масс соли и свободной формы.

Количество соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемой композиции в соответствии с настоящим изобретением является эффективным количеством для достижения желаемого результата лечения COVID-19, снижения вероятности заболевания COVID-19 или ингибирования, уменьшения и/или устранения COVID-19 или его побочных эффектов, включая болезненные состояния, условия и/или осложнения, которые возникают вторично по отношению к вирусу. В качестве неограничивающих вариантов осуществления, терапевтически эффективное количество соединений по настоящему изобретению в фармацевтической дозированной форме может варьироваться, например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг в сутки или более. Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль можно, например, в неограничивающих вариантах осуществления вводить пациенту в количествах в диапазоне приблизительно от 0,1 мг/кг приблизительно до 15 мг/кг в сутки, в зависимости от фармакокинетики вещества у пациента.

Масса активного соединения в описанной в настоящем документе лекарственной форме относится либо к свободной форме, либо к солевой форме соединения, если специально не указано иное. Например, приблизительно 600 мг соединения **2** эквивалентно приблизительно 550 мг соединения **1**.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, которая содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 500 мг или от около 400 мг до около 450 мг соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли в единичной лекарственной форме.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, например в твердой лекарственной форме, которая содержит до около 10, около 50, около 100, около 125, около 150, около 175, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около 325, около 350, около 375, около 400, около 425, около 450, около 475, около 500, около 525, около 550, около 575, около 600, около 625, около 650, около 675, около 700, около 725, около 750, около 775, около 800, около 825, около 850, около 875, около 900, около 925, около 950, около 975, около 1000 мг, около 1050 мг, около 1100 мг, около 1150 мг, около 1200 мг, около 1250 мг, около 1300 мг, около 1350 мг, около 1400 мг, около 1450 мг, около 1500 мг, около 1550 мг, около 1600 мг, около 1650 мг, около 1700 мг или больше соединения формулы I, формулы II, формулы III, формула IV, формула V, формула VI, формула VII, формула VIII, формула IX, формула X или формула XIII или его фармацевтически приемлемой соли в единичной лекарственной форме.

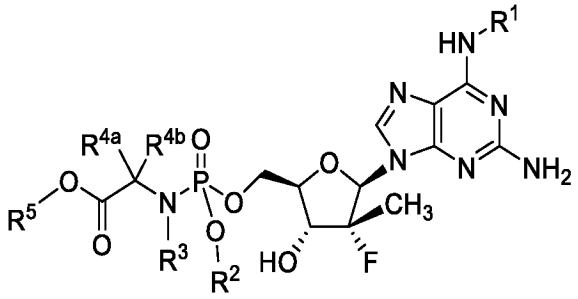
Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль, например соединение **1** или соединение **2**, вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), за которой следует поддерживающая доза, составляющая, по меньшей мере, около 300 мг, по меньшей мере, около 350 мг, по меньшей мере, около 400 мг, по меньшей мере, около 450 мг, по меньшей мере, около 500 мг, по меньшей мере, около 550 мг, по меньшей мере, около 650 или, по меньшей мере, около 750, причем дозу принимают один или два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления нагрузочная доза является приблизительно в 1,5 раза большей, около в 2 раза большей, приблизительно в 2,5 раза большей или в 3 раза большей, чем поддерживающая доза. Согласно одному варианту осуществления нагрузочную дозу вводят один, два, три, четыре или более раз перед первой поддерживающей дозой.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, например в твердой лекарственной форме, которая содержит, по меньшей мере, 500 мг, по меньшей мере, 550 мг, 600 мг, по меньшей мере, 700 мг, по меньшей мере, 800 мг, по меньшей мере, 900 мг, по меньшей мере, 1000 мг, по меньшей мере, 1100 мг, по меньшей мере, 1200, по меньшей мере, 1300 мг, по меньшей мере, 1400 мг или, по меньшей мере, 1500 мг соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли в единичной лекарственной форме.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, например твердая лекарственная форма, содержит, по меньшей мере, около 450 мг, 550 мг, 650 мг, 750 мг или 850 мг соединения **1** или соединения **3**. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, около 500 мг, по меньшей мере, около 550 мг или, по меньшей мере, около 600 мг соединения **1** или соединения **3**, и композицию вводят два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, около 550 мг соединения **1**, и фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), по меньшей мере, около 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1100 мг или 1200 мг соединения **1**, за которой следует доза, по меньшей мере, около 400 мг, по меньшей мере, около 450 мг, по меньшей мере, около 500 мг, по меньшей мере, около 550, по меньшей мере, около 600 мг или, по меньшей мере, около 650 мг соединения **1** два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), по меньшей мере, около 1100 мг соединения **1**, за которой следует доза, по меньшей мере, около 450 мг, 550 мг, 650 мг,

750 мг или 850 мг соединения 1 два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), составляющей, по меньшей мере, около 1100 мг соединения **1**, за которой следует доза, по меньшей мере, около 550 мг соединения **1** два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления поддерживающую дозу вводят в течение приблизительно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше суток. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **1** представляет собой соединение **1B**.

Согласно одному варианту осуществления эффективное количество соединения формулы I:

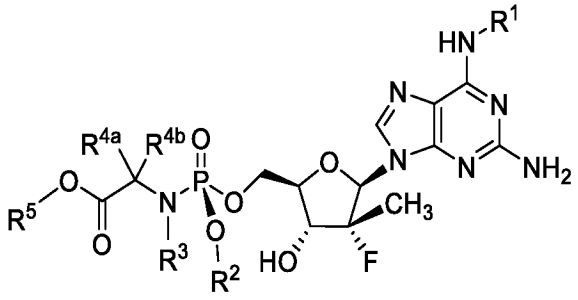


или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у человека, которому требуется такое лечение, при этом соединение вводят в соответствии со следующей схемой:

(i) однократная нагрузочная доза свободного основания, составляющая 1100 мг, в течение одних суток; затем следует

(ii) поддерживающая доза свободного основания, составляющая 550 мг, в сутки.

Согласно одному варианту осуществления эффективное количество соединения формулы:

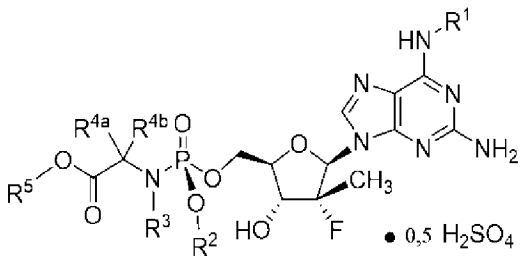


или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у человека, нуждающегося в этом, при этом соединение вводят в соответствии со следующей схемой:

(i) однократная нагрузочная доза свободного основания, составляющая 1100 мг, в течение одних суток; затем следует

(ii) поддерживающая доза свободного основания, составляющая 550 мг, в сутки.

Согласно одному варианту осуществления эффективное количество соединения формулы:



необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, вводят для лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у человека, которому требуется такое лечение, причем соединение вводят в соответствии со следующей схемой:

(i) разовая нагрузочная доза соли, составляющая 1200 мг, в течение одних суток; затем следует

(ii) поддерживающая доза соли, составляющая 600 мг, в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, например, твердая лекарственная форма, содержит, по меньшей мере, около 400 мг, по меньшей мере, около 500 мг, 600 мг, 700 мг или 800 мг соединения **2** или соединения **4**. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, около 500 мг, по меньшей мере, около 600 мг или, по меньшей мере, около 700 мг соединения **2** или соединения **4**, и композицию вводят два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, около 600 мг соединения **2** и фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), составляющей, по меньшей мере, около 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг или 1300 мг, соединения **2**, за которой следует доза, составляющая, по меньшей мере, около 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, или 800 мг соединения **2**, один, два или три раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), составляющей, по меньшей мере, около 1000 мг, 1200 мг или 1400 мг соединения **2**, за которой следует доза, составляющая, по меньшей мере, около 600 мг, соединения **2** два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), составляющей, по меньшей мере, около 1200 мг соединения **2**, за которой следует доза, составляющая, по меньшей мере, около 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг или 800 мг, соединения **2** два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в начальной дозе (или нагрузочной дозе), составляющей, по меньшей мере, около 1200 мг соединения **2**, за которой следует доза, составляющая, по меньшей мере, около 600 мг соединения **2** два раза в сутки. Согласно одному варианту осуществления, поддерживающую дозу вводят в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, или больше суток. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **2A**. Согласно одному варианту осуществления соединение **2** представляет собой соединение **1B**.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение, по меньшей мере, пяти суток, шести суток, семи суток, восьми суток, девяти суток, десяти суток, двух недель, трех недель, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, трех месяцев, по меньшей мере, четырех месяцев, по меньшей мере,

пяти месяцев, по меньшей мере, шести месяцев или более. Согласно одному варианту осуществления, соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят один, два, три или более раз в сутки. Согласно одному варианту осуществления его вводят перорально два раза в сутки.

Для целей настоящего изобретения профилактически или предупредительно эффективное количество композиций в соответствии с настоящим изобретением может, как правило, находиться в пределах диапазонов, указанных выше, и может быть определено по усмотрению поставщика медицинских услуг. Согласно одному варианту осуществления соединение по настоящему изобретению вводят сезонно по мере увеличения риска инфицирования вирусом для профилактики инфекции, или его можно вводить, например, до, во время и/или после путешествия или контакта с источником заражения.

Специалист в данной области поймет, что терапевтически эффективное количество должно изменяться в зависимости от инфекции или состояния, подлежащего лечению, его тяжести, применяемого режима лечения, фармакокинетики применяемого средства, а также пациента или субъекта (животного или человека), подлежащего лечению, и такое терапевтическое количество может быть определено лечащим врачом или специалистом.

Твердые лекарственные формы

Согласно одному из аспектов изобретения предусмотрена твердая лекарственная форма, которая включает эффективное количество соединения формулы I (включая, без ограничения соединение **1, 1A, 1B, 2, 2A** или **2B**), формулы II (включая, без ограничение соединение **3**), формулы III (включая формулу IIIa, формулу IIIb, формулу IIIc, формулу IIId, формулу IIIe или формулу IIIf), формулы IV (включая формулу IVa, формулу IVb, формулу IVc, формулу IVd, формулу IVe или формулу IVf), формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Согласно одному варианту осуществления твердая лекарственная форма включает высушенную распылением твердую дисперсию соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция подходит для перорального введения. Согласно другому варианту осуществления твердая лекарственная форма представляет собой грануло-слоистую твердую дисперсию соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, причем композиция подходит для перорального введения.

Согласно другим вариантам осуществления твердая дисперсия также содержит, по меньшей мере, один наполнитель, выбранный из коповидона, полоксамера и HPMC-AS. Согласно одному варианту осуществления полоксамером является Полоксамер 407 или смесь полоксамеров, которая может включать Полоксамер 407. Согласно одному варианту осуществления HPMC-AS представляет собой HPMC-AS-L.

Согласно другим вариантам осуществления твердая лекарственная форма, полученная из соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, также содержит одно

или несколько из следующих вспомогательных веществ: фосфоглицерид; фосфатидилхолин; дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC); диолейлфосфатидилэтаноламин (DOPE); диолейлоксипропилтриэтиламмоний (DOTMA); диолеоилфосфатидилхолин; холестерин; сложный эфир холестерина; диацилглицерин; диацилглицеролсукцинат; дифосфатидилглицерин (DPPG); гександеканол; жирный спирт, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира; поверхностно-активная жирная кислота, такая как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; жирная кислоты; моноглицерид жирной кислоты; диглицерид жирной кислоты; амид жирной кислоты; сорбитантриолеат (Span®85) гликохолат; сорбитан монолаурат (Span®20); полисорбат 20 (Tween®20); полисорбат 60 (Tween®60); полисорбат 65 (Tween®65); полисорбат 80 (Tween®80); полисорбат 85 (Tween®85); полиоксиэтиленмоностеарат; сурфактин; полоксомер; сложный эфир жирной кислоты сорбитана, такой как триолеат сорбитана; лецитин; лизолецитин; фосфатидилсерин; фосфатидилинозитол; сфингомиелина; фосфатидилэтаноламин (цефалин); кардиолипин; фосфатидная кислота; цереброзид; дицетилфосфат; дипальмитоилфосфатидилглицерин; стеариламин; додециламин; гексадециламин; ацетилпальмитат; рицинолеат глицерина; гексадецилстеарат; изопропилмиристат; тилоксапол; поли(этиленгликоль)5000-фосфатидилэтаноламин; поли(этилен гликоль)400-моностеарат; фосфолипид; синтетический и/или натуральный детергент, обладающей высокими поверхностно-активными свойствами; дезоксихолат; циклодекстрин; хаотропная соль; средство для сопряжения ионов; глюкоза, фруктоза, галактоза, рибоза, лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза, клеточная целлюлоза, манноза, ксилоза, арабиноза, глюкороновая кислота, галактороновая кислота, маннуроновая кислота, глюкозамин, галатозамин и нейраминовая кислота; пуллулан, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силицированная микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксицеллюлоза (HC), метилцеллюлоза (MC), декстран, циклодекстран, гликоген, гидроксиэтилкрахмал, карагинан, гликон, амилоза, хитозан, N, O-карбоксилметилхитозан, альгин и альгиновая кислота, крахмал, хитин, инулин, коньяк, глюкомманнан, пустулан, гепарин, гиалуроновая кислота, курдлан и ксантан, маннит, сорбит, ксилит, эритрит, мальтит и лактитол, плюронный полимер, полиэтилен, поликарбонат (например, поли(1,3-диоксан-2он)), полиангидрид (например, поли (себациновый ангидрид)), попропиленфумерат, полиамид (например поликапролактам), полиацеталь, полиэфир, полиэфир (например, полилактид, полигликолид, полилактид-ко-гликолид, поликапролактон, полигидроксикислота (например, поли(β-гидроксиалканоат))), поли(ортоэфир), полицианоакрилат, поливиниловый спирт, полиуретан, полифосфазен, полиакрилат, полиметакрилат, полимочевина, полистирол и полиамин, полилизина, сополимер полилизин-ПЭГ и поли(этиленимин), сополимер поли(этиленимин)-ПЭГ, монокаприлокапрат глицерина, пропиленгликоль, витамин E TPGS (также известный как d-α-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), желатин, диоксид титана, поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (MC), блок-сополимеры окиси этилена и окиси пропилена (PEO/PPO), полиэтиленгликоля (ПЭГ), карбоксиметилцеллюлозы натрия (NaCMC) или сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCA).

Согласно другим вариантам осуществления твердая лекарственная форма, полученная из соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, также содержит одно или несколько из следующих поверхностно-активных веществ: полиоксиэтиленгликоль, полиоксипропиленгликоль, децил глюкозид, лаурил глюкозид, октил глюкозид, полиоксиэтиленгликоль октилфенол, Тритон X-100, алкиловый эфир глицерина, глицериллаурат, кокамид МЭА, кокамид ДЭА,

додецилдиметиламинооксид и полоксамеры. Примеры полоксамеров включают в себя полоксамеры 188, 237, 338 и 407. Эти полоксамеры выпускаются под торговой маркой Pluronic® (выпускаются компанией BASF, Маунт-Олив, Нью-Джерси) и соответствуют Pluronic® F-68, F-87, F-108 и F-127 соответственно. Полоксамер 188 (соответствующий Pluronic® F-68) представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 7000 до около 10000 Да, или от около 8000 до около 9000 Да, или около 8400 Да. Полоксамер 237 (соответствующий Pluronic® F-87) представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 6000 до около 9000 Да, или от около 6500 до около 8000 Да, или около 7700 Да. Полоксамер 338 (соответствующий Pluronic® F-108) представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой около от 12000 до около 18000 Да, или от около 13000 до около 15000 Да, или около 14600 Да. Полоксамер 407 (соответствующий Pluronic® F-127) представляет собой полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый триблок-сополимер в соотношении между приблизительно E101 P56 E101 и приблизительно E106 P70 E106, или приблизительно E101 P56E101, или приблизительно E106 P70 E106, со средней молекулярной массой от около 10 000 до около 15000 Да, или от около 12000 до около 14000 Да, или от около 12000 до около 13000 Да, или около 12600 Да.

Согласно еще одним вариантам осуществления твердая лекарственная форма, полученная из соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, также содержит одно или несколько из следующих поверхностно-активных веществ: поливинилацетат, натриевая соль холевой кислоты, диоктилсульфосукцинат натрия, бромид гексадецилтриметиламмония, сапонин, сложные эфиры сахара, серии Тритон X, сорбитантриолеат, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат, олеилполиоксиэтилен (2) эфир, стеарилполиоксиэтилен (2) эфир, лаурилполиоксиэтилен (4) эфир, блок-сополимеры оксиэтилена и оксипропилена, диолеат диэтиленгликоля, тетрагидрофурфурилолеат, этилолеат, изопропилмиристат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилморицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, хлорид цетилпиридиния, бензалконий хлорид, оливковое масло, глицерилмонолаурат, кукурузное масло, хлопковое масло и подсолнечное масло.

Согласно альтернативным вариантам осуществления твердую лекарственную форму, полученную из соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли, получают способом, который включает гранулирование в растворителе или сухом виде, необязательно с последующим прессованием или уплотнением, распылительную сушку, обработку нанопроволокой, экструзию горячего расплава, экструзию/сферонизацию, формование, сферонизацию, нанесение слоев (например, суспензией или раствором для нанесения слоев распылением) или тому подобное. Примеры таких способов включают прямое прессование с применением соответствующих пуансонов и матриц, например, при котором пуансоны и матрицы установлены на подходящем таблеточном прессе; влажное гранулирование с применением подходящего оборудования для гранулирования, такого как гранулятор с высокой скоростью сдвига, для формирования смоченных частиц, подлежащих сушке в гранулах; гранулирование с последующим прессованием с применением соответствующих пуансонов и матриц, причем пуансоны и матрицы устанавливают на подходящем таблеточном прессе; экструзию влажной массы с образованием цилиндрического экструдата, который разрезают на желаемые отрезки или ломают на отрезки под действием силы тяжести и истирания; экструзию/сферонизацию, при которой экструдат округляется до сферических

частиц и уплотняется сферонизацией; нанесение суспензии или раствора распылением на инертную сердцевину с применением такой техники, как поддон для прессования или колонна Вюрстера; литье под давлением или компрессионное формование с применением подходящих пресс-форм, установленных на блоке прессования; и тому подобное.

Примеры разрыхлителей включают альгиновую кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу (натрий кроскармеллозу), порошкообразную целлюлозу, хитозан, натриевую кроскармеллозу, кросповидон, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, альгинат натрия, гликоляткрахмал натрия, частично предварительно желатинизированный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, крахмал, натрий карбоксиметилкрахмал и подобное, или их сочетание.

Примеры смазывающих веществ включают стеарат кальция, стеарат магния, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, легкое минеральное масло, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, диметилдихлорсилан, обработанный диоксидом кремния, тальк или их сочетание.

Ядра лекарственной формы, описанные в настоящем документе, можно покрывать оболочкой, в результате чего образуются таблетки, покрытые оболочкой. Ядра лекарственной формы можно покрывать функциональным или нефункциональным покрытием или комбинацией функциональных и нефункциональных покрытий. “Функциональное покрытие” включает покрытия таблеток, которые изменяют свойства высвобождения всей композиции, например, покрытие с длительным высвобождением или покрытие с замедленным высвобождением. ”Нефункциональное покрытие” включает покрытие, которое не является функциональным покрытием, например, косметическое покрытие. Нефункциональное покрытие может оказывать некоторое влияние на высвобождение активного вещества вследствие первоначального растворения, гидратации, перфорации покрытия и т.д., но не будет рассматриваться как существенное отклонение от композиции без покрытия. Нефункциональное покрытие может также маскировать вкус непокрытой композиции, включающей активный фармацевтический ингредиент. Покрытие может содержать светозащитный материал, светопоглощающий материал или одновременно светозащитный материал и светопоглощающий материал.

Примеры полиметакрилатов включают сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, такие как a. сополимер аминометакрилата USP/NF, такой как поли(бутилметакрилат, (2-диметиламиноэтил)метакрилат, метилметакрилат) 1:2:1 (например, EUDRAGIT E 100, EUDRAGIT EPO и EUDRAGIT E 12.5; CAS № 24938-16-7); b. поли(метакриловая кислота, этилакрилат) 1:1 (например, EUDRAGIT L30 D-55, EUDRAGIT L100-55, EASTACRYL 30D, COLLICOAT MAE 30D и 30DP; CAS № 25212-88-8); c. поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:1 (например, EUDRAGIT L 100, EUDRAGIT L 12,5 и 12,5 P; также известен как сополимер метакриловой кислоты, тип A NF; CAS № 25806-15-1); d. поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:2 (например, EUDRAGIT S 100, EUDRAGIT S 12,5 и 12,5P; CAS № 25086-15-1); e. поли (метилакрилат, метилметакрилат, метакриловая кислота) 7:3:1 (например, Eudragit FS 30 D; CAS № 26936-24-3); f. поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониоэтилметакрилатхлорид) 1:2:0,2 или 1:2:0,1 (например, EUDRAGITS RL 100, RL PO, RL 30

D, RL 12,5, RS 100, RS PO, RS 30 D или RS 12,5; CAS № 33434-24-1); g. поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 (например, EUDRAGIT NE 30d, Eudragit NE 40D, Eudragit NM 30D; CAS № 9010-88-2) и тому подобное или их сочетание.

Подходящие алкилцеллюлозы включают, например, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу и т.п. или их сочетание. Примеры этилцеллюлозных покрытий на водной основе включают AQUACOAT, 30%-ную дисперсию, дополнительно содержащую лаурилсульфат натрия и цетиловый спирт, выпускаемую компанией FMC, Филадельфия, Пенсильвания; SURELEASE 25%-ную дисперсию, дополнительно содержащую стабилизатор или другой компонент покрытия (например, олеат аммония, дибутилсебакат, коллоидный безводный диоксид кремния, среднецепочечные триглицериды и т.д.), доступную от Colorcon, Вест-Пойнт, Пенсильвания; этилцеллюлозу, доступную от компании Aqualon или Dow Chemical Co (Ethocel), Мидленд, Мичиган. Специалисты в данной области оценят, что другие целлюлозные полимеры, включая другие алкилцеллюлозные полимеры, могут быть заменены частично или полностью этилцеллюлозой.

Другие подходящие вещества, которые можно применять для получения функционального покрытия, включают сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCA); фталат ацетата целлюлозы (CAP); поливинилацетатфталат; нейтральные или синтетические воски, жирные спирты (такие как лауриловый, миристиловый, стеариловый, цетиловый или, в частности, цетостеариловый спирт), жирные кислоты, включая сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды), гидрогенизированные жиры, углеводороды, обычные воски, стеариновая кислота, стеариловый спирт, гидрофобные и гидрофильные материалы, имеющие углеводородные основы, или их сочетание. Подходящие воски включают пчелиный воск, гликовакс, касторовый воск, карнаубский воск, микрокристаллический воск, канделильский воск и воскоподобные вещества, например материал, обычно твердый при комнатной температуре и имеющий температуру плавления от около 30°C до около 100°C, или их сочетание.

Согласно другим вариантам осуществления функциональное покрытие может включать легкоусвояемые длинноцепочечные (например, C_8-C_{50}, в частности C_{12}-C_{40}), замещенные или незамещенные углеводороды, такие как жирные кислоты, жирные спирты, глицериловые эфиры жирных кислот, минеральные и растительные масла, воски или их сочетание. Можно применять углеводороды, имеющие температуру плавления от около 25°C до около 90°C. В частности, можно применять углеводородные материалы с длинной цепью, жирные (алифатические) спирты.

Покрытия могут необязательно содержать дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как пластификатор, стабилизатор, водорастворимый компонент (например, порообразователи), средство против прилипания (например, тальк), поверхностно-активное вещество и подобные, или их сочетание.

Функциональное покрытие может включать средство, модифицирующее высвобождение, которое оказывает влияние на высвобождающие свойства функционального покрытия. Средство, модифицирующее высвобождение, может, например, функционировать как порообразователь или разрушитель матрицы. Средство, модифицирующее высвобождение, может являться органическим или неорганическим и включать материалы, которые могут растворяться, экстрагироваться или выщелачиваться из покрытия в среде применения. Средство, модифицирующее высвобождение, может содержать один или несколько гидрофильных полимеров, включая эфиры целлюлозы и другие целлюлозные соединения, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза,

фталат ацетата целлюлозы или фталат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; повидон; поливиниловый спирт; акриловый полимер, такой как растворимый в желудке Eudragit FS 30D, чувствительный к pH Eudragit L30D 55, L 100, S 100 или L 100-55; или их сочетание. Другие примеры средств, модифицирующих высвобождение, включают повидон; сахарид (например, лактозу и т.п.); стеарат металла; неорганическую соль (например, двухосновный фосфат кальция, хлорид натрия и т.п.); полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1450 и т.п.); сахарный спирт (например, сорбит, маннит и т.п.); щелочной алкилсульфат (например, лаурилсульфат натрия); сложный эфир полиоксиэтиленсорбитановой жирной кислоты (например, полисорбат); или их сочетание. Примеры разрушителей матрицы включают нерастворимый в воде органический или неорганический материал. Органические полимеры, включая, но ими не ограничиваясь, целлюлозу, эфиры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы и пропионат ацетата целлюлозы, а также крахмал могут функционировать как разрушители матрицы. Примеры неорганических разрушителей включают различные соли кальция, такие как моно-, ди- и трикальцийфосфат; диоксид кремния и тальк.

Покрытие может необязательно содержать пластификатор для улучшения физических свойств покрытия. Например, поскольку этилцеллюлоза имеет относительно высокую температуру стеклования и не образует гибких пленок при нормальных условиях нанесения покрытия, может быть эффективно добавление пластификатора к этилцеллюлозе перед ее применением в качестве материала для покрытия. В общем случае количество пластификатора, включаемого в раствор для нанесения покрытия, основано на концентрации полимера и, например, может составлять от около 1% до около 200% в зависимости от полимера, но обычно составляет от около 1 масс% до около 100 масс% полимера. Концентрации пластификатора, впрочем, можно определить посредством обычных экспериментов.

Примеры пластификаторов для этилцеллюлозы и других целлюлоз включают пластификаторы, такие как дибутилсебакат, диэтилфталат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин или их сочетание, хотя возможно применение других нерастворимых в воде пластификаторов (таких как ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры фталата, касторовое масло и т.д.).

Примеры пластификаторов для акриловых полимеров включают сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триэтилцитрат NF, трибутилцитрат, дибутилфталат, 1,2-пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, диэтилфталат, касторовое масло, триацетин или их сочетание, хотя возможно применение других других пластификаторов (таких как ацетилированные моноглицериды, фталатные сложные эфиры, касторовое масло и т.д.).

Для нанесения материала покрытия на поверхность ядер лекарственных форм можно применять подходящие способы. Возможно применение таких процессов, как простая или сложная коацервация, межфазная полимеризация, сушка в жидкости, термическое и ионное гелеобразование, распылительная сушка, охлаждение распылением, нанесение покрытия в псевдоожиженном слое, покрытие на поддоне или электростатическое осаждение.

Согласно некоторым вариантам осуществления необязательное промежуточное покрытие применяют между ядром лекарственной формы и внешним покрытием. Такое промежуточное покрытие можно применять для защиты активного вещества или другого компонента субъединицы ядра от материала, применяемого во внешнем покрытии, или для обеспечения других свойств. Приведенные в качестве примера промежуточные покрытия обычно включают водорастворимые пленкообразующие полимеры. Такие

промежуточные покрытия могут включать пленкообразующие полимеры, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид и т.п., или их сочетание; а также пластификатор. Пластификаторы можно применять для уменьшения хрупкости и повышения прочности на растяжение и эластичности. Примеры пластификаторов включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и глицерин.

Комбинированная и альтернационная терапия

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, можно вводить в дополнение к текущему стандарту лечения пациентов с COVID, или в сочетании или чередовании с любым другим соединением или терапией, которые поставщик медицинских услуг сочтет эффективными для пациента. Комбинированная и/или альтернационная терапия может являться терапевтической, вспомогательной или паллиативной.

Было замечено, что пациенты с COVID могут проходить через различные стадии заболевания и что стандарт медицинской помощи может отличаться в зависимости от того, на какой стадии заболевания находится пациент или к какой стадии он приближается. Для COVID характерно развитие “перекрестного взаимодействия” между иммунной системой и системой свертывания крови. По мере прогрессирования заболевания у пациента может возникнуть чрезмерная реакция иммунной системы, что может привести к ряду серьезных последствий, включая гиперцитокинемию. Благодаря перекрестным помехам между иммунной системой и системой свертывания крови у пациента может начаться свертывание крови в различных областях организма, включая дыхательную систему, мозг, сердце и другие органы. У пациентов с COVID наблюдали множественные сгустки крови по всему организму, требующие антикоагулянтной терапии. Считается, что эти сгустки могут привести к долгосрочному или даже необратимому повреждению, если их не лечить и не облегчить течение заболевания.

Более конкретно, COVID-19 был описан как прогрессирующий через три общие стадии заболевания: стадия 1 (ранняя инфекция), стадия 2 (легочная фаза) и стадия 3 (фаза гипервоспаления / гиперцитокинемия).

Стадия 1 характеризуется неспецифическими и часто умеренными симптомами. Происходит репликация вируса, и целесообразно немедленно начинать лечение описанными в настоящем документе соединениями и, возможно, в сочетании или чередовании с другой противовирусной терапией. Интерферон-β также можно вводить для усиления врожденного иммунного ответа на вирус. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль применяют в эффективном количестве в сочетании или чередовании с интерфероном-β и/или дополнительным противовирусным препаратом. Добавки цинка и/или витамина C также иногда назначают на этой стадии или по мере прогрессирования болезни.

Стадия 2 COVID-19 представляет собой легочную фазу, когда у пациентов может возникнуть острая гипоксемическая дыхательная недостаточность. Фактически, первичная органная недостаточность COVID-19 представляет собой гипоксемическую дыхательную недостаточность. Было показано, что умеренная иммуносупрессия с помощью стероида, например дексаметазона, может быть эффективной для пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью и/или пациентов, находящихся на искусственной

вентиляции легких. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль применяют в эффективном количестве в сочетании с кортикостероидом, который может представлять собой глюкокортикоид. Неограничивающими примерами являются будесонид (Entocort EC), бетаметазон (Celestone), преднизон (Prednisone Intensol), преднизолон (Orapred, Prelone), триамцинолон (Аристоспан внутрисуставной, Аристоспан Интралезионный, Кеналог), метилпреднизолон (Медрол, Депо-Медрол, Солу-Медрол), гидрокортизон или дексаметазон (Дексаметазон Интенсол, Декспак 10 суток, Декспак 13 суток, Декспак 6 суток).

Ингибитор NS5B ремдесивир дал неоднозначные результаты при назначении пациентам с COVID-19. Его можно вводить только в условиях больницы и только путем внутривенной инъекции, обычно три раза в сутки, что делает его неподходящим для пациентов с COVID-19 в легкой и средней степени тяжести. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или поочередно с ремдесивиром для усиления общего противовирусного эффекта.

Стадия 3, заключительная стадия заболевания, характеризуется прогрессирующим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром), состоянием, при котором по всему кровотоку образуются небольшие сгустки крови. Эта стадия также может включать полиорганную недостаточность (например, сосудорасширяющий шок, миокардит). Также было замечено, что многие пациенты реагируют на эту тяжелую стадию инфекции COVID-19 возникновением гиперцитокинемии. По-видимому, существует двунаправленная синергическая взаимосвязь между ДВС-синдромом и гиперцитокинемией. Для борьбы с ДВС-синдромом пациентам часто вводят антикоагулянтное средство, которое может, например, являться непрямым ингибитором тромбина или прямым пероральным антикоагулянтом (“DOAC”). Неограничивающими примерами являются низкомолекулярный гепарин, варфарин, бивалирудин (Ангиомакс), ривароксабан (Ксарелто), дабигатран (Прадакса), апиксабан (Эликвис) или эдоксабан (Ликсиана). Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или в чередовании с антикоагулянтной терапией. В некоторых тяжелых случаях свертывания крови у пациентов с COVID можно вводить TPA (тканевой активатор плазминогена).

Было замечено, что высокие уровни цитокина интерлейкина-6 (IL-6) являются предвестником дыхательной недостаточности и смерти у пациентов с COVID-19. Для лечения этого всплеска иммунного ответа, который может представлять собой гиперцитокинемию, пациентам можно вводить моноклональное антитело, нацеленное на IL-6, фармацевтический ингибитор или разрушитель белка, такой как биспецифическое соединение, которое связывается с IL-6, а также с белком, который опосредует деградацию. Примеры антител включают тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб, олокизумаб и клазакизумаб. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или поочередно с тоцилизумабом или сарилумабом. Дополнительные неограничивающие примеры иммунодепрессантов, применяемых для лечения чрезмерно реагирующей иммунной системы, включают ингибиторы Янус-киназы (тофацитиниб (Xeljanz)); ингибиторы

кальциневрина (циклоспорин (Neoral, Sandimmune, SangCya)), такролимус (Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf)); ингибиторы mTOR (сиролимус (Рапамун), эверолимус (Афинитор, Зортресс)); и ингибиторы IMDH (азатиоприн (Азасан, Имуран), лефлуномид (Арава), микофенолат (CellCept, Myfortic)). Дополнительные антитела и биологические препараты включают абатацепт (Orencia), адалимумаб (Humira), анакинру (Kineret), цертолизумаб (Cimzia), этанерцепт (Enbrel), голимумаб (Simponi), инфликсимаб (Remicade), иксекизумаб (Taltz), натализумаб (Tysabri), ритуксимаб (Rituxan), секукинумаб (Cosentyx), тоцилизумаб (Актемра), устекинумаб (Стелара), ведолизумаб (Энтивио), базиликсимаб (Симулект) и даклизумаб (Зинбрита)).

IL-1 блокирует выработку IL-6 и других провоспалительных цитокинов. Пациентов с COVID также иногда лечат анти-IL-1 терапией для уменьшения гипервоспалительной реакции, например, внутривенным введением анакинры. Терапия против IL-1 обычно может представлять собой, например, нацеленное моноклональное антитело, фармацевтический ингибитор или разрушитель белка, такой как биспецифическое соединение, которое связывается с IL-1, а также с белком, который опосредует распад.

У пациентов с COVID часто развивается вирусная пневмония, которая может привести к бактериальной пневмонии. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 также могут страдать от сепсиса или “септического шока”. Лечение бактериальной пневмонии, вторичной по отношению к COVID, или сепсиса включает введение антибиотиков, например макролидных антибиотиков, включая азитромицин, кларитромицин, эритромицин или рокситромицин. Дополнительные антибиотики включают амоксициллин, доксициклин, цефалексин, ципрофлоксацин, клиндамицин, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм, амоксициллин, клавуланат или левофлоксацин. Таким образом, согласно одному варианту осуществления, соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или поочередно с антибиотиком, например, азитромицином. Некоторые из этих антибиотиков, такие как азитромицин, обладают независимыми противовоспалительными свойствами. Такие препараты можно применять в качестве противовоспалительных средств для пациентов с COVID, и оказывать лечебное действие при вторичных бактериальных инфекциях.

Особой проблемой при лечении пациентов, инфицированных COVID-19, является относительно длительная потребность в седации, если пациентам требуется искусственная вентиляция легких, которая может длиться до или более 5, 10 или даже 14 суток. При продолжающейся боли во время этого лечения можно последовательно добавлять анальгетики, а при продолжающемся беспокойстве можно последовательно добавлять седативные средства. Неограничивающие примеры анальгетиков включают ацетаминофен, кетамин и PRN-опиоиды (гидроморфон, фентанил и морфин). Неограничивающие примеры седативных средств включают мелатонин, атипичные нейролептики с преобладающими седативными свойствами (оланзапин, кветиапин), пропофол или дексмедетомидин, галоперидол и фенобарбитал. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или поочередно с обезболивающим средством, таким как ацетаминофен, кетамин, гидроморфон, фентанил или морфин. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или поочередно с седативным средством, таким как мелатонин, оланзапин, кветиапин, пропофол, дексмедетомидин, галоперидол или фенобарбитал.

Исследуемые препараты для лечения COVID-19 включают хлорохин и гидроксихлорохин. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XIII или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании или поочередно с хлорохином или гидроксихлорохином.

Также можно вводить ингибитор протеазы, такой как лопинавир или ритонавир, ранее одобренный для лечения ВИЧ.

Дополнительные препараты, которые могут быть использованы при лечении пациента с COVID, включают, но ими не ограничиваются, фавипиравир, финголимод (Гиленья), метилпреднизолон, бевацизумаб (Авастин), Актемра (тоцилизумаб), умифеновир, лозартан и комбинацию моноклональных антител REGN3048 и REGN3051 или рибавирин. Любое из этих лекарств или вакцин можно применять в сочетании или чередовании с активным соединением, представленным в настоящем документе, для лечения вирусной инфекции, восприимчивой к таковой.

Согласно одному варианту осуществления соединение по настоящему изобретению применяют в эффективном количестве в сочетании с терапией противокоронавирусной вакциной, включая, но этим не ограничиваясь, мРНК-1273 (Moderna, Inc.), AZD-1222 (AstraZeneca и Оксфордский университет), BNT162 (Pfizer и BioNTech), CoronaVac (Sinovac), NVX-CoV 2372 (NovoVax), SCB-2019 (Sanofi и GSK), ZyCoV-D (Zydus Cadila) и Коваксин (Bharat Biotech). Согласно другому варианту осуществления соединение по настоящему изобретению применяют в эффективном количестве в сочетании с пассивной терапией антителами или восстановительной плазмотерапией.

SARS-CoV-2 постоянно мутирует, что во многих случаях увеличивает вирулентность и скорость передачи. Варианты вирусов, устойчивые к лекарственным средствам, могут появиться после длительного лечения противовирусным средством. Лекарственная устойчивость может возникнуть в результате мутации гена, который кодирует фермент, применяемый в репликации вируса. В определенных случаях эффективность лекарственного средства против РНК-вирусной инфекции может быть продлена, усилена или восстановлена путем введения соединения в сочетании или чередовании с другими, возможно даже с двумя или тремя, противовирусными средствами, которые индуцируют другую мутацию или действуют способом, отличном от способа основного лекарственного средства.

Альтернативно, фармакокинетика, биодоступность, период полувыведения или другие параметры лекарственного средства могут быть определены посредством такой комбинированной терапии (которая может включать альтернационную терапию, если рассматривается в качестве согласованной). Поскольку раскрытые пуриновые нуклеотиды представляют собой полимеразные ингибиторы, может являться эффективным введение соединения хозяину в сочетании, например, со следующими средствами:

(1) Ингибитором протеазы;

(2) Другим ингибитором полимеразы;

(3) Ингибитором аллостерической полимеразы;

(4) Интерфероном альфа-2a, который может являться пегилированным или иным образом модифицированным, и/или рибавирином;

(5) Ингибитором, не основанным на субстрате;

(6) Ингибитором геликазы;

(7) Антисмысловым олигодезоксинуклеотидом (S-ODN);

(8) Аптамером;

(9) Рибозимом, устойчивым к нуклеазе;

(10) иРНК, включая микроРНК и миРНК;

(11) Антителом, неполным антителом или доменным антителом к вирусу; или

(12) Вирусным антигеном или частичным антигеном, который индуцирует гуморальный иммунный ответ хозяина.

ПРИМЕРЫ

Общие способы

^{1}H, ^{19}F и ^{31}P ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Брюккера с Фурье- преобразованием с рабочей частотой 400 МГц. Спектры получали в ДМСО-d_6, если не указано иное. Спиновые мультиплетности обозначаются символами s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет) и br (широкий). Константы взаимодействия (*J*) указаны в Гц. Взаимодействия обычно проводили в атмосфере сухого азота с применением безводных растворителей Sigma-Aldrich. Все обычные химические вещества приобретали из коммерческих источников.

В примерах применяются следующие сокращения:

BID: Два раза в сутки

DCM: Дихлорметан

EtOAc: Этилацетат

EtOH: Этанол

GT: Генотип

ВЭЖХ: Высокоэффективная жидкостная хроматография

LD: Нагрузочная доза

NaOH: Гидроксид натрия

Na_2SO_4: Сульфат натрия (безводный)

MeOH: Метанол

Na_2SO_4: Сульфат натрия

NH_4Cl: Хлорид аммония

PE: Петролейный эфир

Силикагель (от 230 до 400 меш, сорбент)

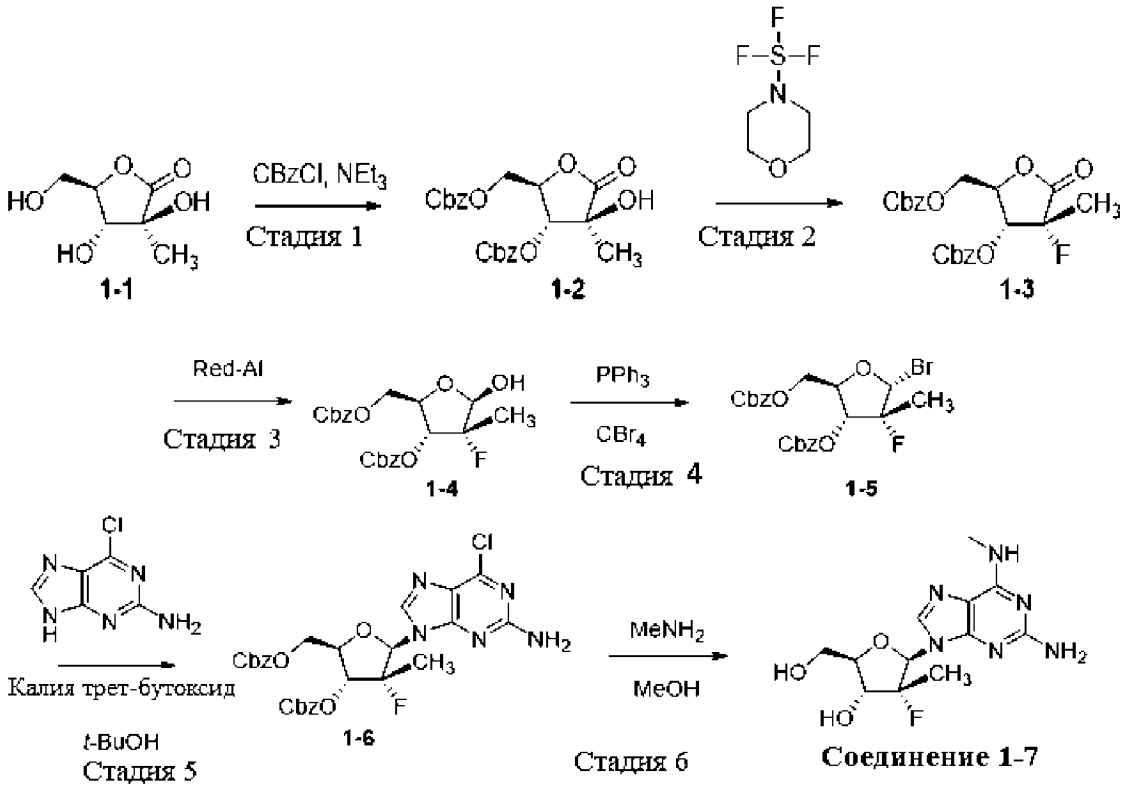
t-BuMgCl: Хлорид трет-бутилмагния

ТГФ: Тетрагидрофуран (ТГФ), безводный

ТР: Трифосфат

Пример 1. Синтез соединения 1A и соединения 2A

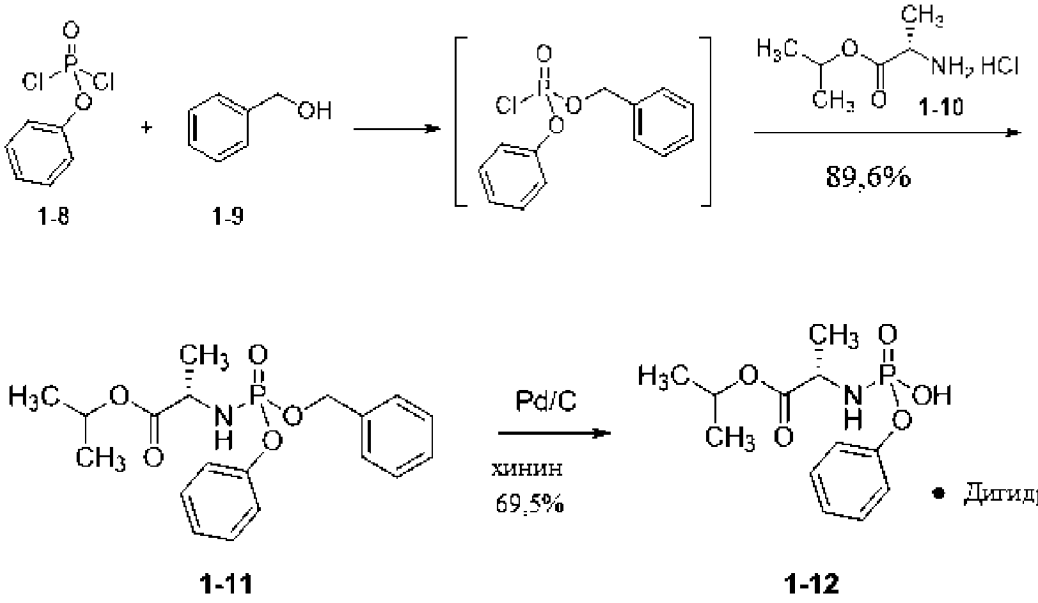
Часть A: Синтез (2R,3R,4R,5R)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (1-7)



На стадии 1 **соединение 1-1** растворяли в DCM и реакционную смесь охлаждали до 10°C, затем добавляли бензилхлороформиат и далее NEt_3. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12-14 часов. После соответствующей обработки и очистки выделяли соединение **1-2**. На стадии 2 соединение **1-2** растворяли в ацетонитриле и охлаждали до -15 - 5°C перед добавлением Morpho DAST. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. После соответствующей обработки и очистки выделяли соединение **1-3**. На стадии 3 соединение **1-3** растворяли в толуоле, и реакционную смесь охлаждали до 0 - 10°C перед добавлением Red Al. После соответствующей обработки и очистки соединение **1-4** выделяли в виде диастереомера с (R)-стереохимией в гидроксильном положении. На стадии 4 соединение **1-4** растворяли в ацетонитриле и охлаждали до -15 - 5°C перед добавлением CBr_4 и PPh_3. После соответствующей обработки и очистки выделяли соединение **1-5**. На стадии 5 соединение **1-5** растворяли в ацетонитриле и добавляли t-BuOH, t-BuOK и 6-хлор-9H-пурин-2-амин. Реакционную смесь нагревали до 40 – 50°C. После соответствующей обработки и очистки выделяли соединение **1-6**. На стадии 6

соединение **1-6** растворяли в MeOH и добавляли $MeNH_2$. Реакционную смесь нагревали до 20-30°C. После соответствующей обработки и очистки выделяли соединение **1-7**.

Часть B: Синтез дигидрохининовой соли изопропил (гидрокси(фенокси)фосфорил)-L-аланината (1-12)



1-11 **1-12**

К 1300 мл изопропилацетата добавляли фенилдихлорофосфат (**1-8**, 150 г, 1,0 экв.). Раствор охлаждали до -10°C ± 5°C, а затем добавляли раствор бензилового спирта (**1-9**, 80,6 г, 1,05 экв.) и Et_3N (86,3 г, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре -10 ± 5°C. Окончание взаимодействия контролировали с помощью ТСХ.

Добавляли гидрохлорид изопропилового эфира L-аланина (**1-10**, 125 г, 1,05 экв.) и Et3N (152 г, 2,1 экв.) при температуре -10°C ± 5°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре -10 ± 5°C в течение 2 часов. Окончание взаимодействия контролировали с помощью ТСХ.

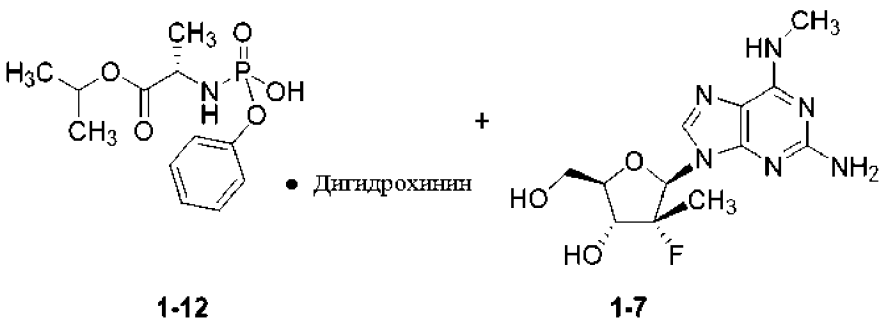
Реакционную смесь фильтровывали и осадок промывали 20 мл изопропилацетата. Фильтрат промывали 1н HCl, водой и водным раствором бикарбоната натрия. Отделенный органический слой высушивали безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали до сухости в вакууме при 40°C-50°C с получением 240 г сырого продукта **1-11** в виде диастереомерной смеси (приблизительно, 1:1). (Масло светло-желтого цвета; выход: 89,6% моль/моль; чистота ВЭЖХ: 83,4% по площади; анализ ВЭЖХ: 86,2% по массе). Продукт содержал приблизительно 6-7% остаточного бензилового спирта. Неочищенный продукт **1-4** применяли непосредственно на следующей стадии.

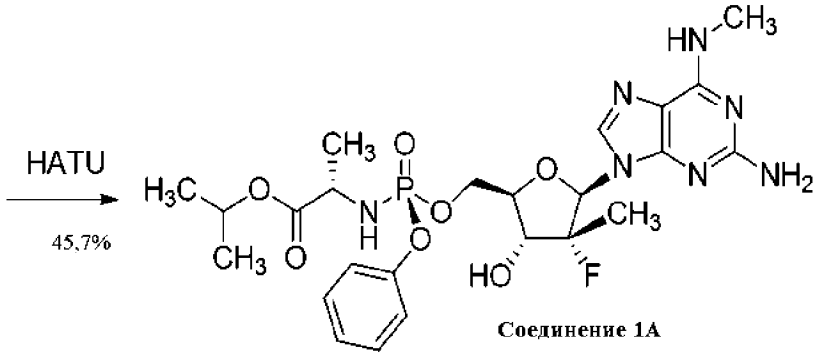
К 650 мл i-PrOH добавляли соединение **1-11** (135 г, 1,0 экв., анализ 86,2%) и хинин (100 г, 1,0 экв.). После добавления 5% Pd/C (19,2 г, 60% воды согласно KF (титрование по Фишеру)) осуществляли гидрирование при 20°C -25°C в течение 8 часов с применением водородного мешка в закрытой системе. После завершения взаимодействия смесь фильтровали через воронку Бюхнера. Фильтрат концентрировали в вакууме с удалением растворителя.

К вышеуказанному остатку добавляли 300 мл TBME. Смесь концентрировали с удалением растворителя в вакууме при 40°C-45°C, а затем эту стадию повторяли с добавлением еще 300 мл метил-трет-

бутилового эфира (MTBE). К вышеуказанной смеси добавляли 600 мл MTBE, и смесь перемешивали при 40°C-45°C в течение 1 часа, а затем перемешивали при 0°C-5°C в течение еще 1 часа. Смесь фильтровали и осадок промывали 100 мл MTBE. Осадок высушивали при 45°C в течение 16 часов без вакуума с получением 152 г дигидрохининовой соли изопропила (гидрокси(фенокси)фосфорил)-L-аланината (**1-12**, твердого вещества белого цвета; выход: 69,5% моль/моль; чистота ВЭЖХ: 97,91%).

Часть C: Синтез соединения 1A





В 100 мл дихлорметана добавляли дигидрохининовую соль изопропил (гидрокси(фенокси)фосфорил)-L-аланината (**1-12**, 5,9 г, 1,5 экв.), соединение **1-7** (2,0 г, 1,0 экв.), диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,83 г, 1,0 экв.) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU) (3,65 г, 1,5 экв.). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ВЭЖХ.

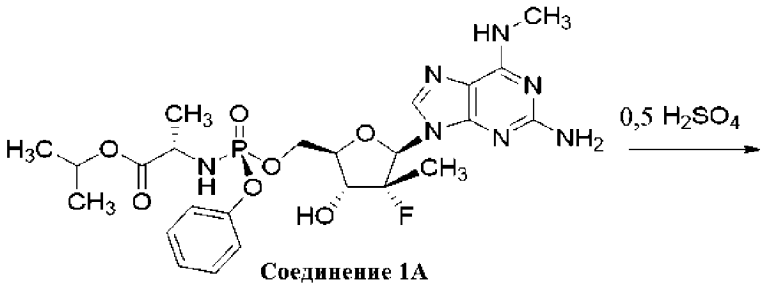
После завершения взаимодействия реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали 1н соляной кислотой (100 мл × 2), водой (100 мл × 2) и 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл × 1). Отделенную органическую фазу высушивали с 2 г безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при 40°C-45°C в вакууме до получения масла желтого цвета.

Добавляли изопропилацетат (10 мл). После перемешивания смесь концентрировали под вакуумом. Затем добавляли 25 мл изопропилацетата. Смесь нагревали до 45°C с получением прозрачного раствора. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов твердый осадок фильтровали и сушили без вакуума при 45°C в течение 15 часов с получением 2,0 г неочищенного соединения **1A** (выход: 53,8% моль/моль; чистота ВЭЖХ: 93,1% по площади (содержит 3,7% R_p-соединения **1B**).

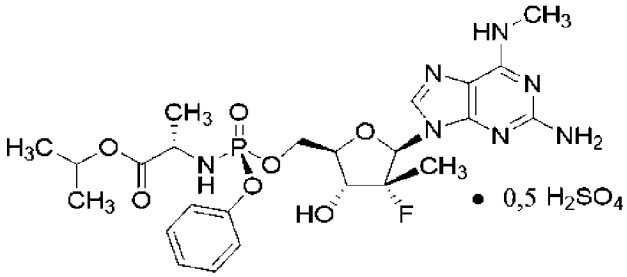
Смесь неочищенного соединения **1A** (2,0 г) и 15 мл изопропилацетата нагревали до 80°C-85°C с получением раствора. Раствор охлаждали до 20°C-25°C и перемешивали в течение 1 часа. Осажденное твердое

вещество фильтровали, промывали изопропилацетатом (1 мл) и сушили без вакуума при 50°C в течение 16 часов с получением 1,7 г соединения **1A** (выход: 45,7% моль/моль; чистота ВЭЖХ: 98,99%). Спектры ^{1}H ЯМР, ^{19}F ЯМР и ^{31}P ЯМР подтвердили структуру соединения **1A**.

Часть D. Синтез полусульфатной соли соединения 2A



Соединение 1A



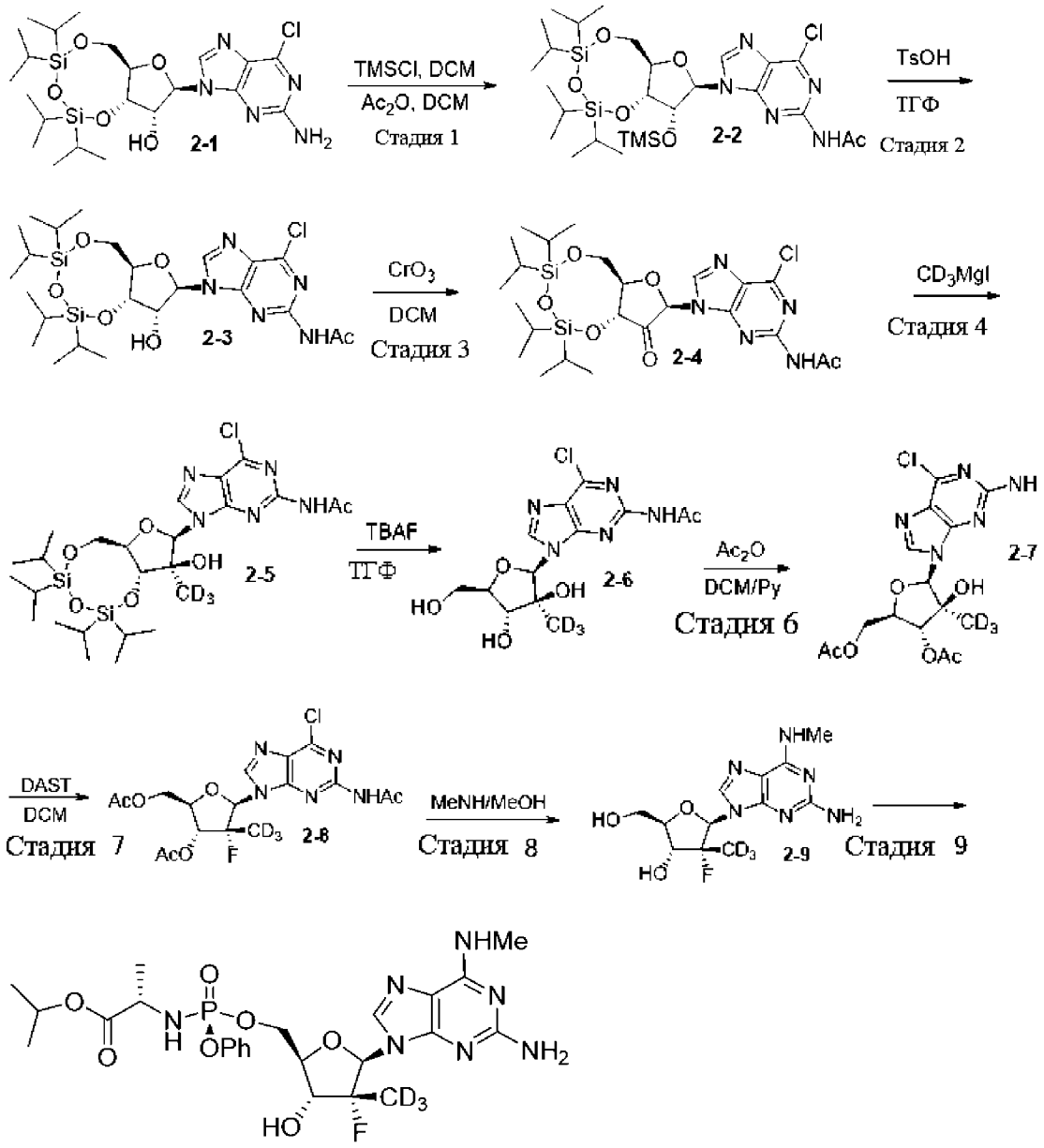
Соединение 2A

В сосуд объемом 250 мл добавляли MeOH (151 мл) и охлаждали раствор до 0-5°C. Добавляли по каплям концентрированный раствор H_2SO_4 в течение 10 минут. В отдельный сосуд загружали соединение **1A** (151 г) и ацетон (910 мл) и добавляли по каплям раствор H_2SO_4/MeOH при 25-30°C в течение 2,5 часов. Осаждалось большое количество твердого вещества. После перемешивания раствора в течение 12-15 часов при 25-30°C смесь фильтровали, промывали смесью MeOH/ацетон (25 мл/150 мл) и сушили при 55-60°C в вакууме с получением соединения **2A** (121 г, 74%). ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,41 (ушир, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,36 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,00 (дд, J = 12,0, 8,0 Гц, 1H), 5,81 (ушир, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,44-4,28 (м, 3H), 4,10 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 1,21 (с, J = 4,0 Гц, 3H), 1,15-1,10 (м, 9H).

Пример 2. Синтез выбранных соединений по настоящему изобретению

ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Брюккера с преобразованием Фурье 400 МГц. Спектры получали из образцов, подготовленных в пробирках диаметром 5 мм в $CDCl_3$, CD_3OD или ДМСО-d6. Кратности вращения обозначаются символами s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет) и, br (уширенный). Константы связывания (*J*) указаны в Гц. МС-спектры получали с помощью электрораспылительной ионизации (ESI) на квадрупольном МС-аппарате Agilent Technologies 6120. Взаимодействия обычно осуществляли в атмосфере сухого азота с применением безводных растворителей Sigma-Aldrich. Все обычные химические вещества приобретали из коммерческих источников.

Синтез 2. Изопропил ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (соединение 5)



Соединение 5

Стадия 1: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9R,9aR*)-2,2,4,4-тетраизопропил-9-((триметилсизил)окси)тетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)ацетамид: К раствору **промежуточного соединения 2-1** (50,2 г, 92,25 ммоль) в DCM (500 мл) и пиридине (75 мл) добавляли TMSCl (30,1 г, 276,74 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. К раствору добавляли уксусный ангидрид (28,2 г, 276,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли H_2O и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, EA/PE = от 0 до 10%) с получением **промежуточного соединения 2-2** (53 г, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9R,9aS*)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)ацетамид : К раствору **промежуточного** соединения **2-2** (53 г, 82,25 ммоль) в ТГФ (530 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (5,9 г, 36,67 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Затем добавляли TEA (8,3 г, 82,25 ммоль) и концентрировали реакционную смесь. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, EA/PE= 10-20%) с получением **промежуточного** соединения **2-3** (47 г, 99,5%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9aR*)-2,2,4,4-тетраизопропил-9-оксотетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)ацетамид : Триоксид хрома (18,9 г, 189,36 ммоль) диспергировали в DCM (280 мл) и добавляли по каплям пиридин (15,0 г, 189,36 ммоль) и уксусный ангидрид (19,3 г, 189,36 ммоль). Реакционная смесь почернела. Добавляли **промежуточное соединение 2-3** (37 г, 63,12 ммоль) в DCM (380 мл) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 0,5 ч. Добавляли EtOAc (1200 мл). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, азеотропно добавляя толуол (200 мл). Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, EA/PE = 33-100%) с получением **промежуточного соединения 2-4** (34,8 г, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9S,9aR*)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропил-9-метилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)ацетамид: Магниевую стружку (6,7 г, 278,66 ммоль) диспергировали в безводном эфире (380 мл), добавляли дейтерированный йодистый метил (9,2 г, 63,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре перед доведением до комнатной температуры. Добавляли по каплям дейтерированный йодистый метил (27,5 г, 190,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем доводили до температуры ниже 10 °C и добавляли **промежуточное соединение 2-4** (37 г, 63,33 ммоль) в DCM (380 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, EA/PE= 33-50%) с получением **промежуточного соединения 2-5** (22 г, 57,9%) в виде твердого вещества.

Стадия 5: N-(6-Хлор-9-((*2R,3S,4R,5R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-2-ил)ацетамид : К раствору **промежуточного соединения 2-5** (22 г, 36,65 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (23,12 г, 73,30 ммоль) в ТГФ (70 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, MeOH/DCM= 2-5%) с получением **промежуточного соединения 2-6** (20 г, >100%) в виде твердого вещества.

Стадия 6: (*2R,3R,4S,5R*)-5-(2-Ацетамидо-6-Хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(ацетоксиметил)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил ацетат: К раствору **промежуточного соединения 2-6** (20 г, 55,90 ммоль) в безводном DCM (400 мл) и пиридине (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (22,8 г, 223,62 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при 0°C. Затем добавляли EtOAc и суспензию фильтровали. Раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением **промежуточного соединения 2-7** (8,4 г, выход 29,8% за 3 стадии) в виде твердого вещества.

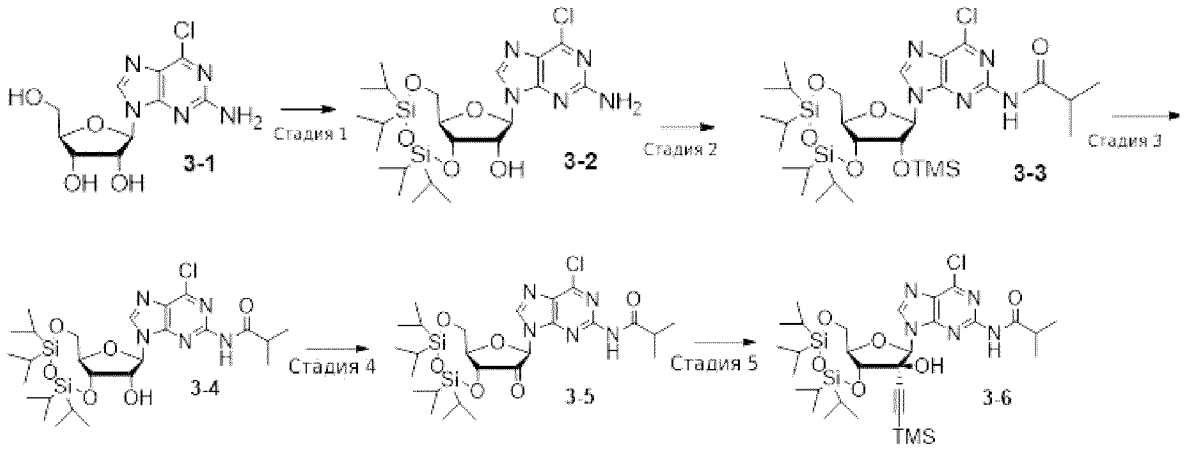
Стадия 7: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Ацетамидо-6-Хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(ацетоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ил ацетат: К раствору промежуточного **соединения 2-7** (5,4 г, 12,22 ммоль) в DCM (220 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (5,9 г, 36,67 ммоль) по каплям при -65 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакции давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным $NaHCO_3$ и отделяли. Органическую фазу

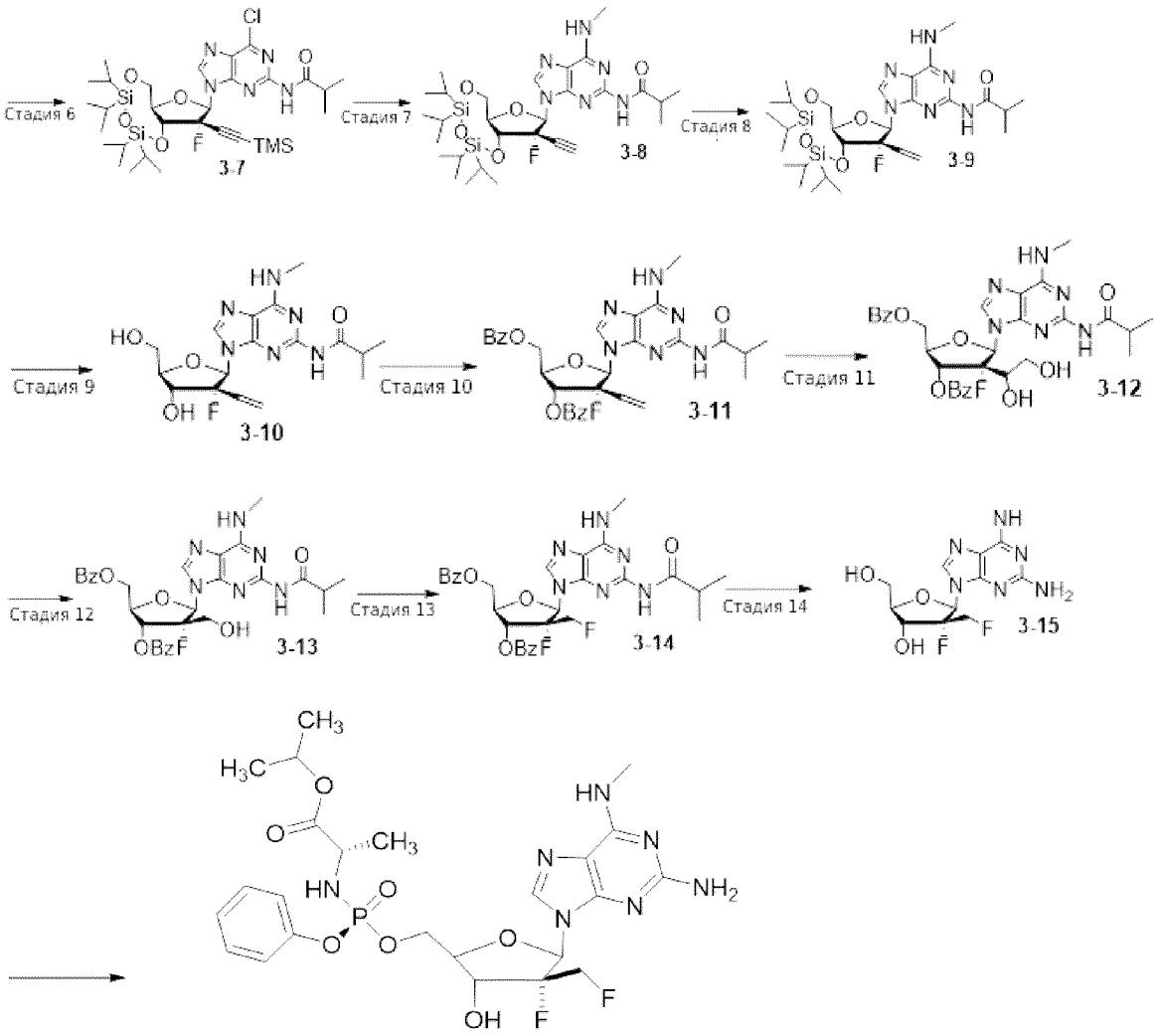
промывали насыщенным насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, EA/PE= 50-100%), чтобы получить **промежуточное соединение 2-8** (1,54 г, 30%) в виде твердого вещества.

Стадия 8: (2R,3R,4R,5R)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ол: Раствор **промежуточного соединения 2-8** (890 мг, 2,01 ммоль) в метиламине (18% в EtOH) (36 мл) в герметичном резервуаре перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Затем добавляли дополнительное количество метоксида натрия (325,0 мг, 6,02 ммоль) перед перемешиванием раствора в течение еще 1 часа при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту для доведения значения pH до 7 и концентрировали раствор. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, MeOH/DCM= от 0 до 2%) с получением **промежуточного соединения 2-9** (400 мг, 64,5%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,057 (с, 1H), 6,103(д, *J*=18,4 Гц, 1H), 4,047-4,015 (м, 2H), 3,878-3,845(м, 1H), 3,030(, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 164,351(с). MS (ESI) *m/z* вычислено для $C_{12}H_{14}D_3FN_6O_3$ $[M+H]^+$ 316,13; найдено 316,4.

Стадия 9: Изопропил((S)-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат: К раствору **промежуточного соединения 2-9** (230 мг, 0,736 ммоль) и изопропил ((R)-(перфторфенокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (334 мг, 0,736 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли т-BuMgCl (1,7 н в ТГФ) (912 мкл, 1,55 ммоль) по каплям при -5 °C. Раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. Затем реакционную смесь охлаждали насыщенным водным раствором NH_4Cl. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, MeOH/DCM = от 0 до 3,3%) с получением **соединения 5** (130 мг, 30,5%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (с, 1H), 7,32-7,16 (м, 5H), 6,13-6,08 (д, *J* = 18,8, 8,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,50 (м, 3H), 4,19 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,02 (с, 1H), 1,30-1,27 (м, 3H), 1,17-1,13 (м, 9H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -163,42(с). MS (ESI) *m/z* вычислено для $C_{24}H_{30}D_3FN_7O_7P$ $[M+H]^+$ 585,22; найдено 585,5.

Синтез 3. Изопропил ((S)-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-4-(фторметил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (соединение 6)





Соединение 6

Стадия 1: (*6aR,8R,9R,9aS*)-8-(2-Амино-6-Хлор-9Н-пурин-9-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6Н-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ол: К раствору **промежуточного соединения 3-1** (81,8 г, 0,27 моль) в пиридине (330 мл) добавляли $TPDSCl_2$ (102,6 г, 0,32 моль) по каплям при 0±5 °С. Раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°С и охлаждали водой. Затем добавляли EtOAc, разделяли фазы и сушили над безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и трижды азеотропировали толуолом с удалением пиридина. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-2** (123,3 г, выход 83,6%) в виде масла.

Стадия 2: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9R,9aR*)-2,2,4,4-тетраизопропил-9-((триметилсизил)окси)тетрагидро-6Н-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9Н-пурин-2-ил)изобутирамид: К раствору **промежуточного соединения 3-2** (122,6 г 0,225 моль) в DCM (1300 мл) и пиридине (184 мл) добавляли TMSCl (48,7 г, 0,45 моль) по каплям при 0 ~ 5°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°С. Затем добавляли изобутирилхлорид (36 г, 0,337 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 минут при 0°С. Добавляли воду, разделяли фазы и промывали водным раствором $CuSO_4$. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 3-3** (151,7 г).

Стадия 3: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9R,9aS*)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид: К раствору **промежуточного соединения 3-3** (151,7 г, 0,22 моль) в ТГФ (1500 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (29 г, 0,155 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем охлаждали добавлением триэтиламина (35 мл). Раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-4** (81 г, выход 58,5% за 2 стадии).

Стадия 4: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9aR*)-2,2,4,4-тетраизопропил-9-охотетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид: К раствору **промежуточного соединения 3-4** (40 г, 0,065 моль) в DCM (300 мл) добавляли DMP (56 г, 0,13 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли эфир (2000 мл) и суспензию фильтровали. Раствор промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и насыщенным солевым раствором последовательно. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, концентрировали и азеотропировали толуолом с получением **промежуточного соединения 3-5**, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9S,9aR*)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропил-9-((триметилсизил)этинил)тетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид: К раствору триметилсилилацетилена (52 г, 0,529 моль) в безводном ТГФ (350 мл) добавляли н-бутиллитий (204 мл, 0,51 моль) по каплям при температуре -15~-20°C. Раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре -15~-20°C. Затем реакционную смесь охлаждали до -70°C и добавляли по каплям раствор **промежуточного соединения 3-5** (54 г, 0,088 моль) в безводном ДМФ (200 мл). Раствор перемешивали в течение 20 минут при температуре -70°C. Полученный раствор медленно нагревали до 0°C и охлаждали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl. Добавляли EtOAc, отделяли органические фазы и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-6** (35,1 г, выход 56% за 2 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6: N-(6-Хлор-9-((*6aR,8R,9R,9aR*)-9-фтор-2,2,4,4-тетраизопропил-9-((триметилсизил)этинил)тетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид: К раствору **промежуточного соединения 3-6** (2 г, 2,81 ммоль) в DCM (20 мл) и пиридина (0,703 г, 8,85 ммоль) добавляли DAST (2,27 г, 14,05 ммоль) при -70 °C. Реакционную смесь медленно нагревали до -30 °C и перемешивали в течение 5 минут при -30 °C. Затем раствор медленно добавляли в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и добавляли DCM. Органические фазы отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-7** (1,257 г, выход 62,85%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 7: N-(9-((*6aR,8R,9R,9aR*)-9-Этинил-9-фтор-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-6-(метиламино)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид: К раствору **промежуточного соединения 3-7** (14 г, 19,65 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 30% раствор метиламинометанола (30 мл) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем раствор концентрировали для удаления метиламина при комнатной температуре. Потом

полученный раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-8** (8,8 г, выход 70,4%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 8: N-(9-((*6aR,8R,9R,9aR*)-9-Фтор-2,2,4,4-тетраизопропил-9-винилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)-6-(метиламино)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид. К раствору **промежуточного соединения 3-8** (8,8 г, 13,86 ммоль) в EtOAc (88 мл) добавляли катализатор Линдлара (3,52 г). Затем раствор перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (0,8 МПа) при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали с удалением катализатора, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-9** (7,5 г, выход 85,2%) в виде твердого вещества.

Стадия 9: N-(9-((*2R,3R,4R,5R*)-3-Фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3-винилтетрагидрофуран-2-ил)-6-(метиламино)-9H-пурин-2-ил)изобутирамид. К раствору промежуточного **соединения 3-9** (7,5 г, 11,77 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (TBAF) (5,56 г, 17,65 ммоль) в ТГФ (35 мл) при 0°C. Когда ТСХ показывала полное преобразование исходного вещества, раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 10:1) с получением **промежуточного соединения 3-10** (3,8 г, выход 82,6%) в виде твердого вещества.

Стадия 10: ((*2R,3R,4R,5R*)-3-(Бензоилокси)-4-фтор-5-(2-изобутиламидо-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-винилтетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат. К раствору **промежуточного соединения 3-10** (3,7 г, 9,38 ммоль) в пиридине (19 мл) добавляли BzCl (2,9 г, 20,64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали метанолом и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-11** (4,68 г, выход 82,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 11: ((*2R,3R,4R,5R*)-3-(Бензоилокси)-4-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-фтор-5-(2-изобутиламидо-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат. К раствору **промежуточного соединения 3-11** (4,68 г, 7,77 ммоль) в ТГФ (46,8 мл) и H_2O (9,36 мл) добавляли N-метилморфолин N-оксид (NMO) (1,82 г, 15,53 ммоль) и OsO_4 (0,65 г, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и добавляли EtOAc. Органические фазы отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH=200:1-50:1) с получением **промежуточного соединения 3-12** (4 г, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 12: ((*2R,3R,4R,5R*)-3-(Бензоилокси)-4-фтор-4-(гидроксиметил)-5-(2-изобутиламидо-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат. Промежуточное соединение 3-12 (4 г, 6,28 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл), ТГФ (11,7 мл) и воде (7 мл). Затем к раствору добавляли метапериодат натрия (2 г, 9,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом и ТГФ. К полученному раствору порциями добавляли $NaBH_4$ (0,382 г, 10,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали ледяной водой и добавляли EtOAc. Органические фазы отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали

методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 50:1) с получением **промежуточного соединения 3-13** (3,17 г, выход 83,2%) в виде твердого вещества белого цвета.

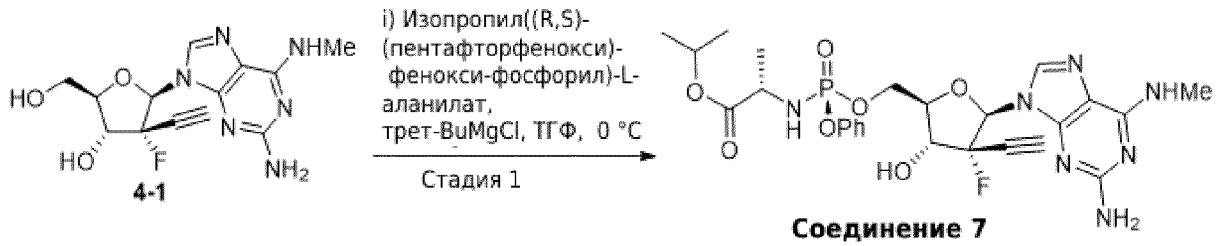
Стадия 13: ((*2R,3R,4R,5R*)-3-(Бензоилокси)-4-фтор-4-(фторметил)-5-(2-изобутиламидо-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат. К раствору **промежуточного соединения 3-13** (1000 мг, 1,65 ммоль) в DCM (10 мл) и пиридина (650 мг, 8,24 ммоль) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (838 мг, 2,97 ммоль) при температуре -15~-20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре -15~-20°C. Раствор охлаждали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и промывали водным раствором $CuSO_4$. Затем органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к полученному раствору добавляли TBAF (1 м, 8,25 мл) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Фазы разделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 100:1) с получением **промежуточного соединения 3-14** (113 мг, выход 37,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 14: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-4-(фторметил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол. Промежуточное соединение 3-14 (0,51 г, 0,84 ммоль) растворяли в 20%-ном растворе метиламинометанола и перемешивали в течение ночи при 100 °C в герметичном стальном реакторе. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 10:1) с получением **промежуточного соединения 3-15** (241 мг, выход 87,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (с, 1H), 6,28 (д, J = 20,0 Гц, 1H), 4,84-4,56 (м, 1H), 4,46 (т, *J* = 24,0 Гц, 1H), 4,35-3,89 (м, 1H), 3,86 (м, 2H), 3,30 (д, *J* = 20,0 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 179,67(с), 80,15 (с).

Стадия 15: Изопропил((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-4-(фторметил)-3-гидроксителрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат.
Промежуточное соединение 3-15 (150 мг, 0,45 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл), добавляли N-метилимидазол (NMI) (895,6 мг, 10,80 ммоль) при комнатной температуре. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор изопропил (хлор(фенокси)фосфорил)-L-аланината (1247,7 мг, 4,05ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и контролировали методом ТСХ. Затем полученный раствор гасили водой и разбавляли EtOAc. Фазы разделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 200:1 - 30:1) с получением **соединения 6** (111 мг, выход 40,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

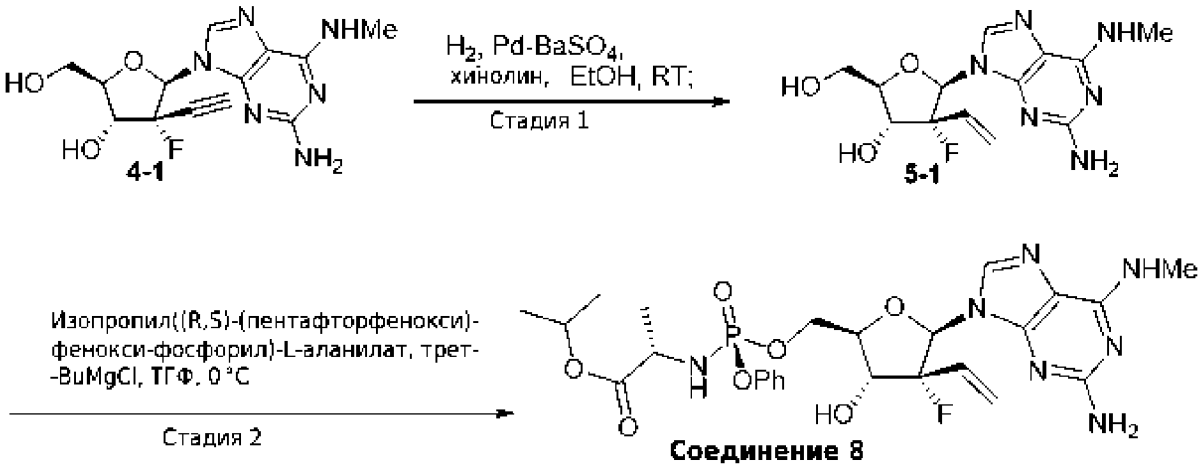
^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,31-7,16 (м, 5H), 6,27 (дд, *J* = 20,0, 8,0 Гц, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,51 (м, 4H), 4,50 (м, 1H), 3,87 (дд, *J* = 20,0, 8,0 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,27-1,13 (м, 9H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 179,09(с). ^{31}P ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,86, 3,79 (d). MS (ESI) *m/z* вычислено для $C_{24}H_{32}F_2N_7O_7P$ $[M+H]^+$ 600,2; найдено 600,2.

Синтез 4. Изопропил ((S)-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-этинил-4-фтор-3-гидроксителрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (соединение 7)



Стадия 1: К раствору **промежуточного соединения 4-1** (30 мг, 0,09 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) добавляли хлорид трет-бутилмагния (1 М в ТГФ) (112 мкл, 0,11 ммоль) по каплям при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C и в течение 45 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор изопропил ((R,S)-(пентафторфенокси)-фенокси-фосфорил)-L-аланината (51 мг, 0,11 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (8 мл). Фазы разделяли, и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 10%) и обратно-фазовой колоночной хроматографии (диоксид кремния C-18, H_2O/MeOH от 0 до 100%). **Соединение 7** (9 мг, 16%) получали в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,81, 7,79 (с+с, 1H), 7,36-7,14 (м, 5H), 6,26 (д, *J* = 17,4 Гц, 0,1 Ч), 6,24 (д, *J* = 17,4 Гц, 0,9H), 4,93-4,89 (перекрываются с H_2O, м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,53-4,49 (м, 2H), 4,21-4,18 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,23-3,20 (м, 1H), 3,04 (ушир, 1H), 1,31-1,14 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4,06 (с), 3,97 (с). МС (ESI) *m/z* вычислено для $C_{25}H_{32}FN_7O_7P$ $[M+H]^+$ 592,2; найдено 592,2.

Синтез 5. Изопропил ((S)-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-винилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (соединение 8)

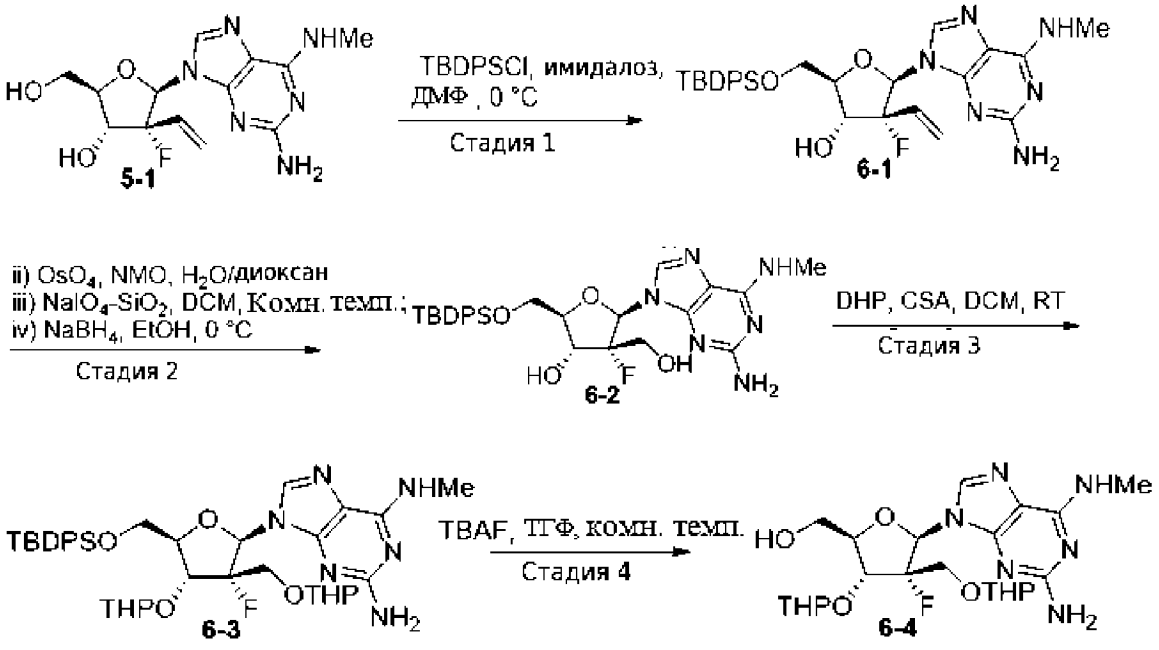


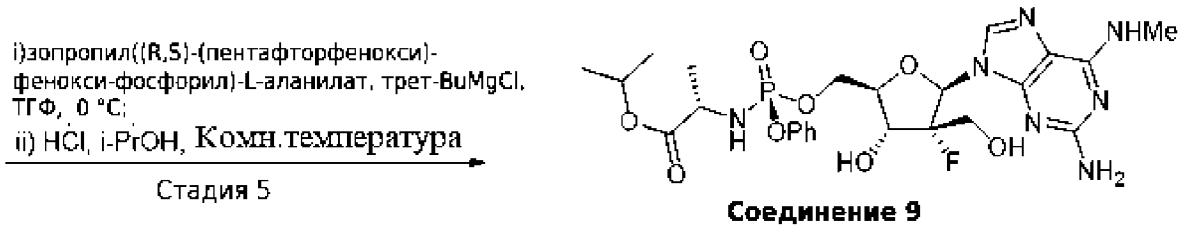
Стадия 1: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-винилтетрагидрофуран-3-ол (3). К раствору **промежуточного соединения 4-1** (255 мг, 0,79 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли палладий (5% на $BaSO_4$) (60 мг) и хинолин (2 капли). Раствор помещали в атмосферу H_2 и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали на целите и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до

10%). **Промежуточное соединение 5-1** (177 мг, 70%) получали в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (с, 1H), 6,12 (д, *J* = 18,6 Гц, 1H), 5,52-5,35 (м, 2H), 5,25-5,19 (м, 1H), 4,86-4,70 (м, 1H, перекрывается с H_2O), 4,13-3,86 (м, 3H), 3,03 (ушир. с, 3H). MS (ESI) *m/z* вычислено для $C_{13}H_{18}FN_6O_3$ $[M+H]^+$ 325,1; найдено 325,2.

Стадия 2: (*2S*)-Изопропил 2-(((((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-4-винил-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат. К раствору **промежуточного соединения 5-1** (150 мг, 0,47 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли хлорид трет-бутилмагния (1 М в ТГФ) (560 мкл, 0,55 ммоль) по каплям при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C и в течение 45 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор изопропил ((R,S)-(пентафторфенокси)-фенокси-фосфорил)-L-аланината (250 мг, 0,55 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл). Фазы разделяли, и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 10%) и обратно-фазовой колоночной хроматографии (диоксид кремния C-18, H_2O/MeOH от 0 до 100%). **Соединение 8** (45 мг, 16%) получали в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,36-7,14 (м, 5H), 6,12 (д, *J* = 19,1 Гц, 1H), 5,54-5,547 (м, 2H), 5,28-5,23 (м, 1H), 4,91-4,81 (м, 1H, с перекрыванием H_2O), 4,58-4,47 (м, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,05 (ушир. с, 3H), 1,32-1,13 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,86 (с). МС (ESI) *m/z* вычислено для $C_{25}H_{34}FN_7O_7P$ $[M+H]^+$ 594,2; найдено 594,2.

Синтез 6. Изопропил ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (Соединение 9)





Соединение 9

Стадия 1: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил) окси)метил)-4-фтор-4-винилтетрагидрофуран-3-ол (5). К раствору **промежуточного соединения 5-1** (185 мг, 0,57 ммоль) в безводном ДМФ (7 мл) добавляли имидазол (232 мг, 3,40 ммоль) и TDPSCl (445 мкл, 1,70 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл). Фазы разделяли, а органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (4 × 30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения 6-1** (352 мг, 84%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: (2R, 3R,4R, 5R)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил) окси)метил)-4-фтор-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-пр (6). К раствору **промежуточного соединения 6-1** (200 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли N-метилморфолин-N-оксид (220 мг, 1,87 ммоль) и OsO_4 (4% в H_2O) (210 мкл). Раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в темноте. Затем смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали на целите. Раствор промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли $NaIO_4$ (адсорбированный на диоксиде кремния) (2,3 г). Полученную суспензию растирали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем диоксид кремния фильтровали и тщательно промывали DCM. Объединенные фильтраты концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли $NaBH_4$ (225 мг, 6,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C, а затем охлаждали насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения 6-2** (143 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

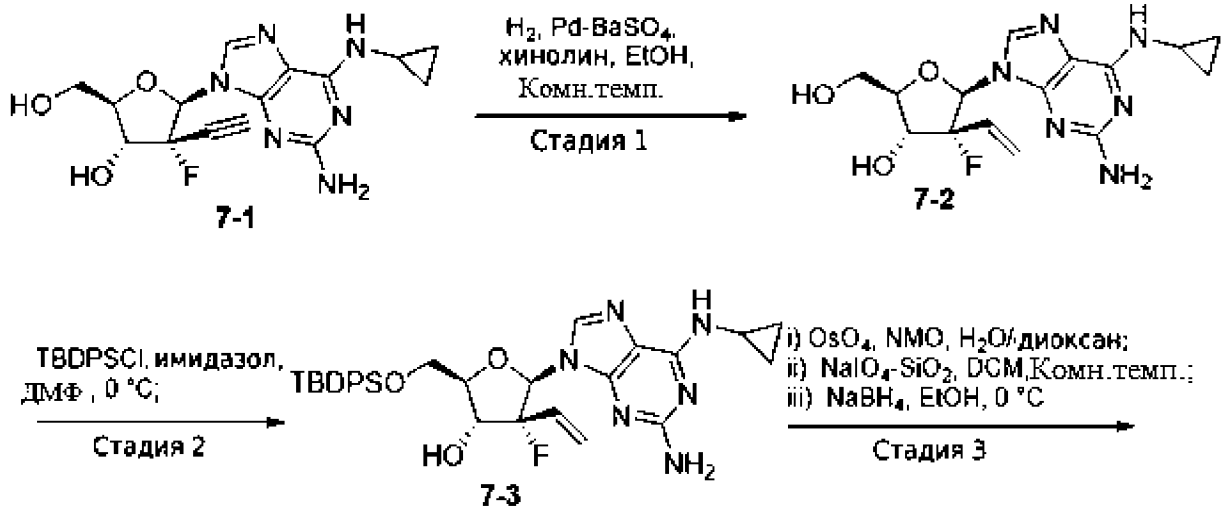
Стадия 3: 9-((*2R,3R,4R,5R*)-5-(((трет-Бутилдифенилсизил)окси)метил)-3-фтор-4-((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)-3-(((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-N^6-метил-*9H*-пурин-2,6-диамин (7). К раствору **промежуточного соединения 6-2** (130 мг, 0,23 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли 3,4-дигидро-*2H*-пиран (360 мкл, 4,0 ммоль) и камфорсульфоновую кислоту (100 мг, 0,43 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и разбавляли DCM (20 мл). Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и фазы разделяли. Органические вещества промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc от 0 до 40%) с получением **промежуточного соединения 6-3** (137 мг, 81%) в виде твердого вещества белого цвета.

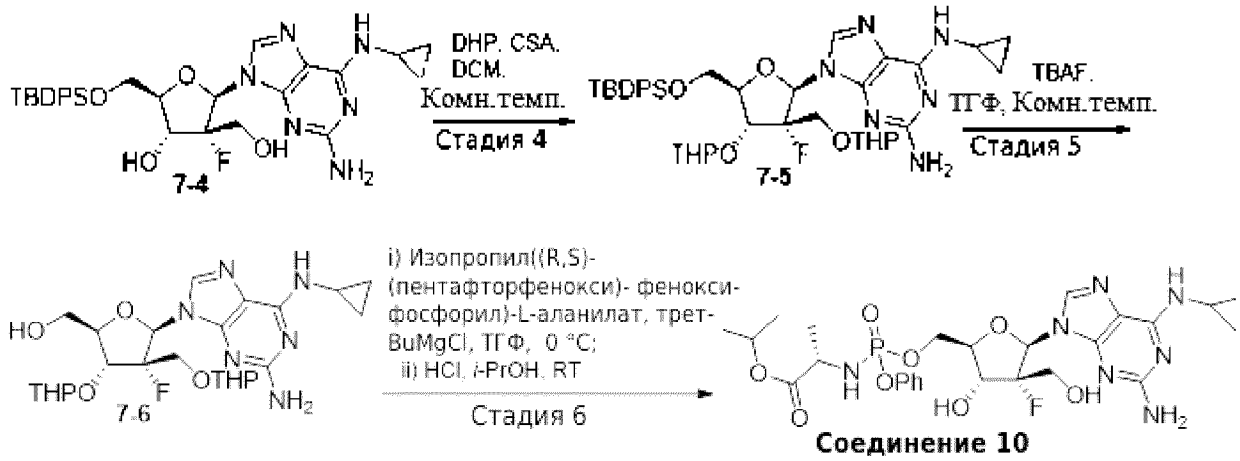
Стадия 4: ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)-4-(((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанол (8). К раствору **промежуточного соединения 6-3** (130 мг, 0,18 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1

М в ТГФ) (360 мкл, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения 6-4** (81 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5: (*2S*)-Изопропил 2-(((((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (9). К раствору **промежуточного соединения 6-4** (50 мг, 0,10 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) добавляли по каплям хлорид трет-бутилмагния (1 М в ТГФ) (130 мкл, 0,13 ммоль) при 0°С. Раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°С и в течение 45 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли по каплям раствор изопропил ((R,S)-(пентафторфенокси)-фенокси-фосфорил)-L-аланината (52 мг, 0,11 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (8 мл). Фазы разделяли, и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в HCl (1,25 М в *i*-PrOH) (2 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 10%) и обратно-фазовой колоночной хроматографии (диоксид кремния C-18, H_2O/MeOH от 0 до 100%). **Соединение 9** (29 мг, 49%) получалио в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 1H), 7,36-7,13 (м, 5H), 6,17 (д, *J* = 18,3 Гц, 1H), 4,92-4,73 (м, 2H, перекрывание H_2O), 4,55-4,49 (м, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 2H), 3,57-3,43 (м, 1H), 3,03 (ушир. с, 3H), 1,28 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,15 (т, *J* = 6,6 Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,90 (с). МС (ESI) *m/z* вычислено для $C_{24}H_{34}FN_7O_8P$ $[M+H]^+$ 598,2; найдено 598,2.

Синтез 7. Изопропил ((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (соединение 10)





Стадия 1: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(циклопропиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-винилтетрагидрофуран-3-ол (11). К раствору **промежуточного соединения 7-1** (232 мг, 0,67 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли палладий (5% на $BaSO_4$) (50 мг) и хинолин (2 капли). Раствор помещали в атмосферу H_2 и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали на целите и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 10%) с получением **промежуточного соединения 7-2** (170 мг, 73%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(циклопропиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсизил)окси)метил)-4-фтор-4-винилтетрагидрофуран-3-ол (12). К раствору **промежуточного соединения 7-2** (168 мг, 0,48 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавляли имидазол (200 мг, 2,91 ммоль) и TDPSCl (375 мкл, 1,46 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Фазы разделяли, а органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (4 × 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения 7-3** (254 мг, 89%) в виде твердого вещества белого цвета.

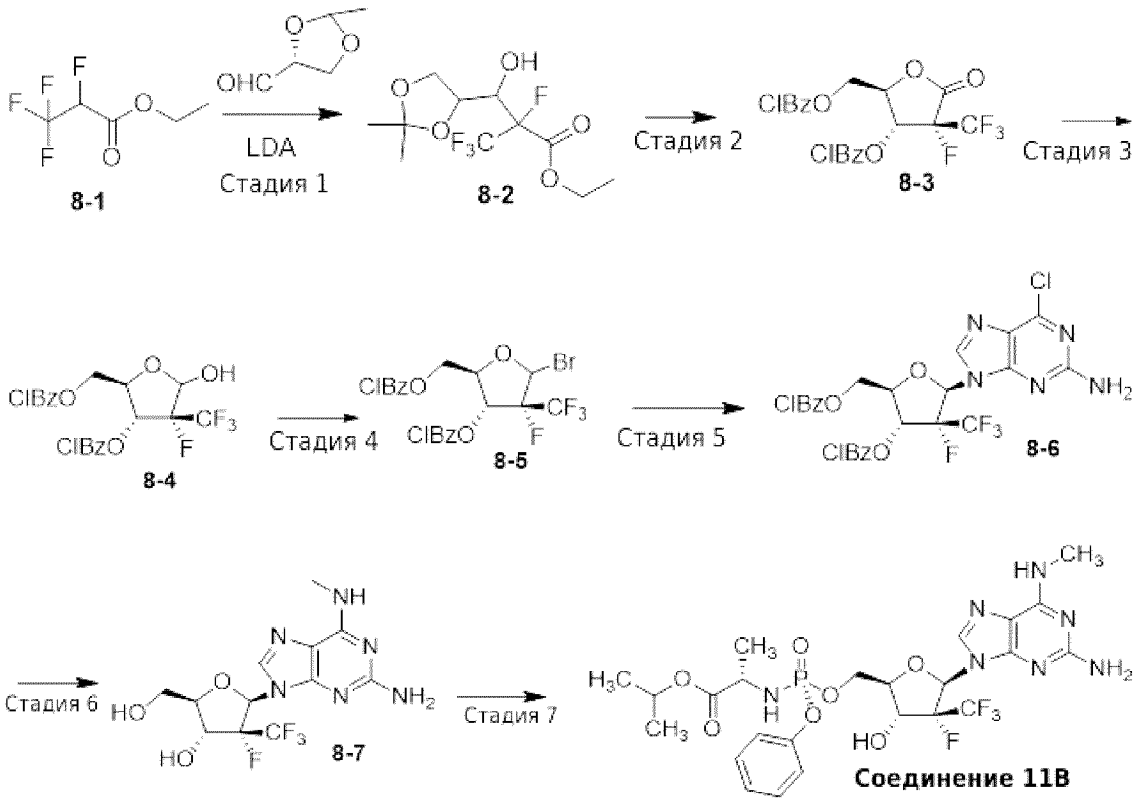
Стадия 3: (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(циклопропиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсизил)окси)метил)-4-фтор-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-пр (13). К раствору **промежуточного соединения 7-3** (250 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли N-метилморфолин-N-оксид (257 мг, 2,19 ммоль) и OsO4 (4% в H2O) (245 мкл). Раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в темноте. Затем смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали на целите. Раствор промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (6 мл) и добавляли $NaIO_4$ (адсорбированный на диоксиде кремния) (2,7 г). Полученную суспензию растирали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем диоксид кремния фильтровали и тщательно промывали DCM. Объединенные фильтраты концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (6 мл) и добавляли $NaBH_4$ (263 мг, 7,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C, а затем охлаждали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения 7-4** (159 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: 9-((*2R,3R,4R,5R*)-5-(((трет-Бутилдифенилсизил)окси)метил)-3-фтор-4-((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)-3-(((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-*N*^{6}-циклопропил-*9H*-пурин-2,6-диамин (14). К раствору **промежуточного соединения 7-4** (150 мг, 0,25 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (360 мкл, 4,0 ммоль) и камфорсульфоновую кислоту (100 мг, 0,43 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и разбавляли DCM (20 мл). Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и фазы разделяли. Органическое вещество промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc от 0 до 40%) с получением **промежуточного соединения 7-5** (146 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5: ((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-Амино-6-(циклопропиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)-4-(((тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанол (15). К раствору **промежуточного соединения 7-5** (140 мг, 0,18 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ) (360 мкл, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 5%) с получением **промежуточного соединения 7-6** (86 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 6: (*2S*)-изопропил 2-(((((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-*9H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (16). К раствору **промежуточного соединения 7-6** (51 мг, 0,10 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) добавляли по каплям хлорид трет-бутилмагния (1 М в ТГФ) (130 мкл, 0,13 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C и в течение 45 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор изопропил ((R, S)-(пентафторфенокси)-фенокси-фосфорил)-L-аланината (52 мг, 0,11 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (8 мл). Фазы разделяли, и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в HCl (1,25 М в *i*-PrOH) (2 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 0 до 10%) и обратно-фазовой колоночной хроматографии (диоксид кремния C-18, H_2O/MeOH от 0 до 100%). **Соединение 10** (25 мг, 41%) получали в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,33-7,14 (м, 5H), 6,19 (д, *J* = 18,3 Гц, 1H), 4,93-4,81 (м, 2H, перекрывается с H_2O), 4,53-4,50 (м, 2H), 4,24-4,20 (м, 1H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 1H), 2,91-2,88 (ушир, 1H), 1,27 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (т, *J* = 7.0 Гц, 6H), 0,86-0,81 (м, 2H), 0,61-0,57 (м, 2H). ^{31}p ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 3,85 (с). МС (ESI) *m/z* вычислено для $C_{26}H_{36}FN_7O_8P$ $[M+H]^+$ 624,2; найдено 624,3.

Синтез 8. Изопропил ((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат (соединение 11B)



Стадия 1: В круглодонную колбу с 3 горлышками загружали безводный тетрагидрофуран (100 мл) и диизопропиламид лития (LDA) (25 мл, 50 ммоль). Смесь перемешивали и охлаждали до -75°C. Затем к этой смеси медленно добавляли **промежуточное соединение 8-1** (8,7 г, 50 ммоль) при поддержании температуры замеса ниже -74°C. Смесь перемешивали при -76°C в течение 60 минут и медленно добавляли раствор свежеотгоненного D-глицеральдегида (6,5 г, 50 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), поддерживая температуру замеса ниже -74°C. После добавления смесь перемешивали в течение приблизительно 60 минут и добавляли 100 г 20% раствора NH_4Cl. Смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и переносили в делительную воронку. Водную фазу отделяли и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного **промежуточного соединения 8-2**, а остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением продукта в виде масла желтого цвета (7,3 г, выход 50%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м.д.) 1,33-1,43 (м, 9H), 4,06-4,42 (м, 6H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376,5 МГц) δ (м.д.) -73,83(с, 1F),-73,00 (т, 3F).

Стадия 2: Смесь **промежуточного соединения 8-2** (3,0 г, 10 ммоль), 20 г EtOH и 2 г 12%-ной серной кислоты кипятили с обратным холодильником при 78°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 1 г триэтиламина для нейтрализации кислоты. Смесь концентрировали до полного высыхания. Остаток смешивали с 20 г толуола и смесь снова концентрировали досуха. Остаток растворяли в 15 г ацетонитрила. К раствору добавляли каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (DMAP) и 4-хлорбензоилхлорида (5 г, 36 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали на водяной бане со льдом, а затем добавляли триэтиламин (7,3 г, 72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили добавлением воды (60 мл) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором (каждые 2 × 50 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением **промежуточного**

соединения 8-3 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (2,5 г, выход 50%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ (м.д.) 4,60-4,68 (м, 1H), 4,75-4,84 (м, 1H), 4,92-5,00 (м, 1H), 6,06-6,16 (м, 1H),7,40-7,53 (м, 4H),7,91-7,98 (м, 4H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376,5 МГц) δ (м.д.) -78,63 (с, 1F),-74,74(t,3f).

Стадия 3: В высушенную круглодонную колбу загружали **промежуточное соединение 8-3** (5 г, 10 ммоль) и твердое вещество растворяли в безводном ТГФ (50 мл). Раствор охлаждали до -20°C. Затем раствор три-трет-бутоксиалюминия лития (1,0 М в ТГФ) (17 мл, 17 ммоль) добавляли через капельную воронку в течение 20 минут и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при -20°C. Добавляли этилацетат (12 мл) и оставляли смесь медленно нагреться до 0°C. Потом добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (4,5 мл), концентрировали смесь в вакууме и разбавляли EtOAc (100 мл). Для растворения твердых веществ добавляли водный раствор HCl (3н, 30 мл). После разделения фаз органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердый остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением **промежуточного соединения 8-4** в виде твердого вещества белого цвета (3,5 г, выход 70%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ (м.д.) 4,65-4,74 (м, 3H), 5,57-6,17 (м, 2H), 7,31-7,47 (м, 4H),7,91-8,01 (м, 4H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376,5 МГц) δ (м.д.) -79,25 (д, 1F),-75,14 (д,1 F),-74,88 (д,1 F),-72,20 (д,1F).

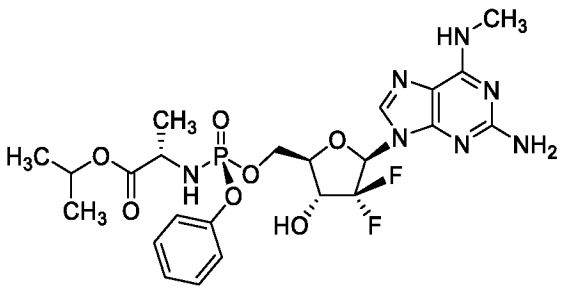
Стадия 4: В условиях азота **промежуточное соединение 8-4** (1,5 г, 3 ммоля) растворяли в дихлорметане (18 мл) при -20°C и добавляли PPh3 (1,5 г, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и частями добавляли CBr_4 (2,4 г, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при температуре от -20°C до -15°C. Реакционную смесь очищали (без обработки и концентрирования) методом хроматографии на колонке с силикагелем с получением **промежуточного соединения 8-5** (1,18 г, выход 70%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ (м.д.) 4,58-4,85 (м, 3H), 5,75-5,78 (м, 0,5H), 6,41-6,70 (м, 1,4H), 7,38-7,47 (м, 4H),7,94-8,04 (м, 4H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376,5 МГц) δ (м.д.) -79,27 (д, 1F), -75,23(д,1F),-72,81(д,1F),-70,46(д,1F).

Стадия 5: В круглодонную колбу с тремя горлышками загружали 6-хлор-2-аминопурин (1,1 г, 6,5 ммоль) с последующим добавлением безводного tBuOH (45 мл) при перемешивании. К вышеуказанному перемешанному раствору добавляли трет-бутоксид калия (1,5 г, 7 ммоль) частями при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли раствор **промежуточного соединения 8-5** (1,1 г, 2 моля) в безводном ацетонитриле (4 мл) при комнатной температуре. Смесь медленно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 22 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (4,5 мл), раствор разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой и насыщенным солевым раствором (каждые 2 × 30 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением **промежуточного соединения 8-6** (0,5 г, выход 40%).

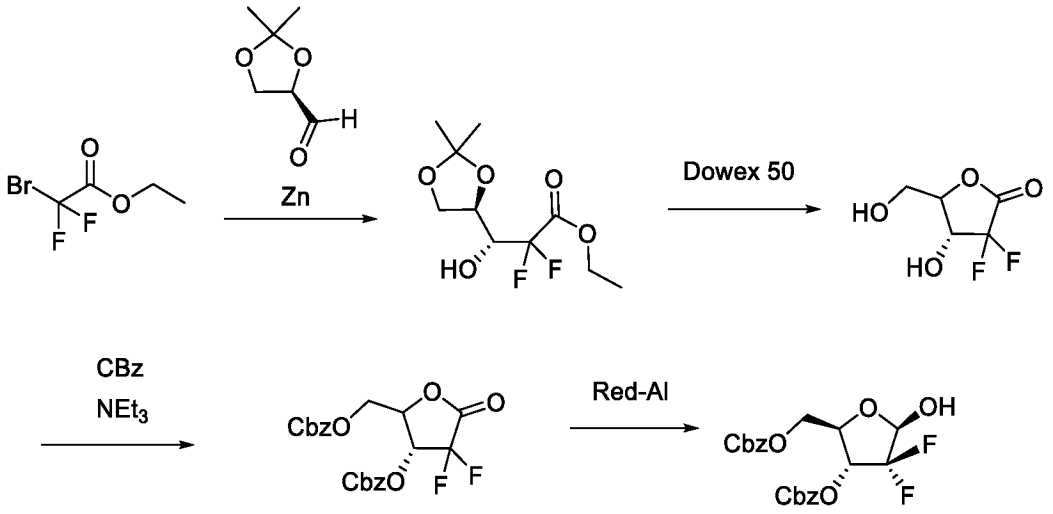
Стадия 6: В колбу объемом 5 мл загружали метанамин (3 мл, 30% в метаноле) и перемешивали при 10±5°C. **Промежуточное соединение 6** (325 мг, 0,5 ммоль) добавляли порциями при 20±5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 6-8 часов, после чего ТСХ показала, что промежуточное соединение составляет менее 1% раствора. В реактор загружали твердый NaOH (0,2 г), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH = от 50:1 до 20:1) с получением **промежуточного соединения 7** (120 мг, выход 65%).

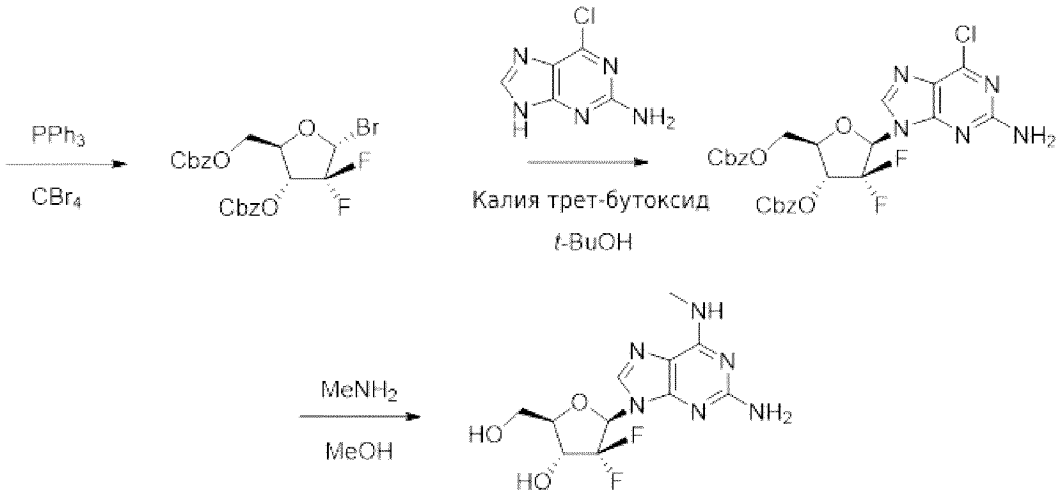
Стадия 7: Раствор **промежуточного соединения 8-7** (110 мг, 0,3 ммоль) и (S)-2-[((S)-(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)(фенокси)фосфорил)-амино]изопропилового эфира пропионовой кислоты (150 мг, 0,33 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл) и перемешивали в атмосфере азота. Затем суспензию охлаждали до температуры ниже -15°C и медленно добавляли 1,7 М раствора t-BuMgCl (0,5 мл, 0,85 моль) при поддержании температуры от -15 до -10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов, после чего ТСХ показала, что промежуточное соединение составляет менее 5% раствора. К суспензии при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (4,5 мл), раствор разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой и насыщенным солевым раствором (каждые 2 × 30 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии (DCM:MeOH=от 150:1 до 50:1) с получением **соединения 11B** (100 мг, выход 53%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ (м.д.) 1,71-1,18 (м,6H), 1,29-1,32 (м,3H), 3,05 (с,3H), 3,87-3,91 (м,1H), 4,11-4,12 (ушир,1H), 4,37-4,40 (м, 2H), 4,70-4,77 (м, 1H), 4,87-4,95 (м,1H),6,45-6,49 (д,1H), 7,20-7,38 (м, 5H), 7,73 (д, 1H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376,5 МГц) δ (м.д.) -178,22 (с, 1F),-76,37 (д,3F).

Синтез 9. Изопропил ((S)-(((2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



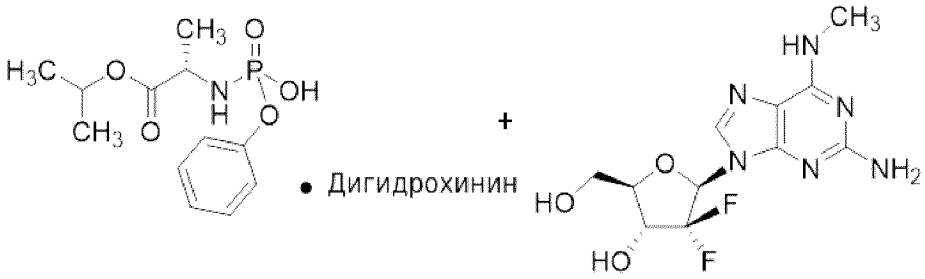
Изопропил ((S)-(((2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат можно синтезировать способом, описанным в Hertel *et al.* J. Org. Chem. 1988, 53, 2406 и примере 1. Неограничивающий пример описан ниже:



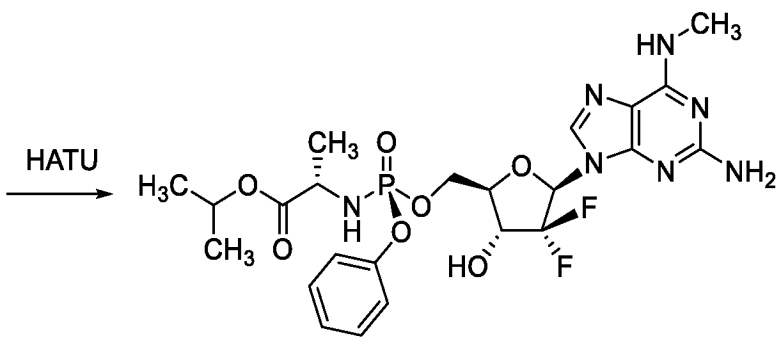


В условиях реакции Реформатского этил 2-бром-2,2-дифторацетат связывают с (R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегидом в присутствии активированного цинка с получением этил (3R)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата, который затем подвергают гидролитическому удалению изопропилидиновой группы и замыканию лактона, как описано в Hertel *et al*. После защиты группой CBz, (2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол можно синтезировать с применением процедур, аналогичных описанным в примере 1, часть A, стадии 3-6.

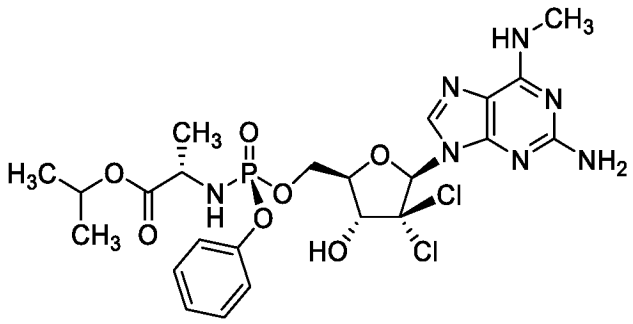
Далее (2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол связывают с дигидрохининовой солью изопропил (гидрокси(фенокси)фосфорила)-L-аланината **(1-12)**, как описано в примере 1, части C, с получением изопропил ((S)-(((2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината:



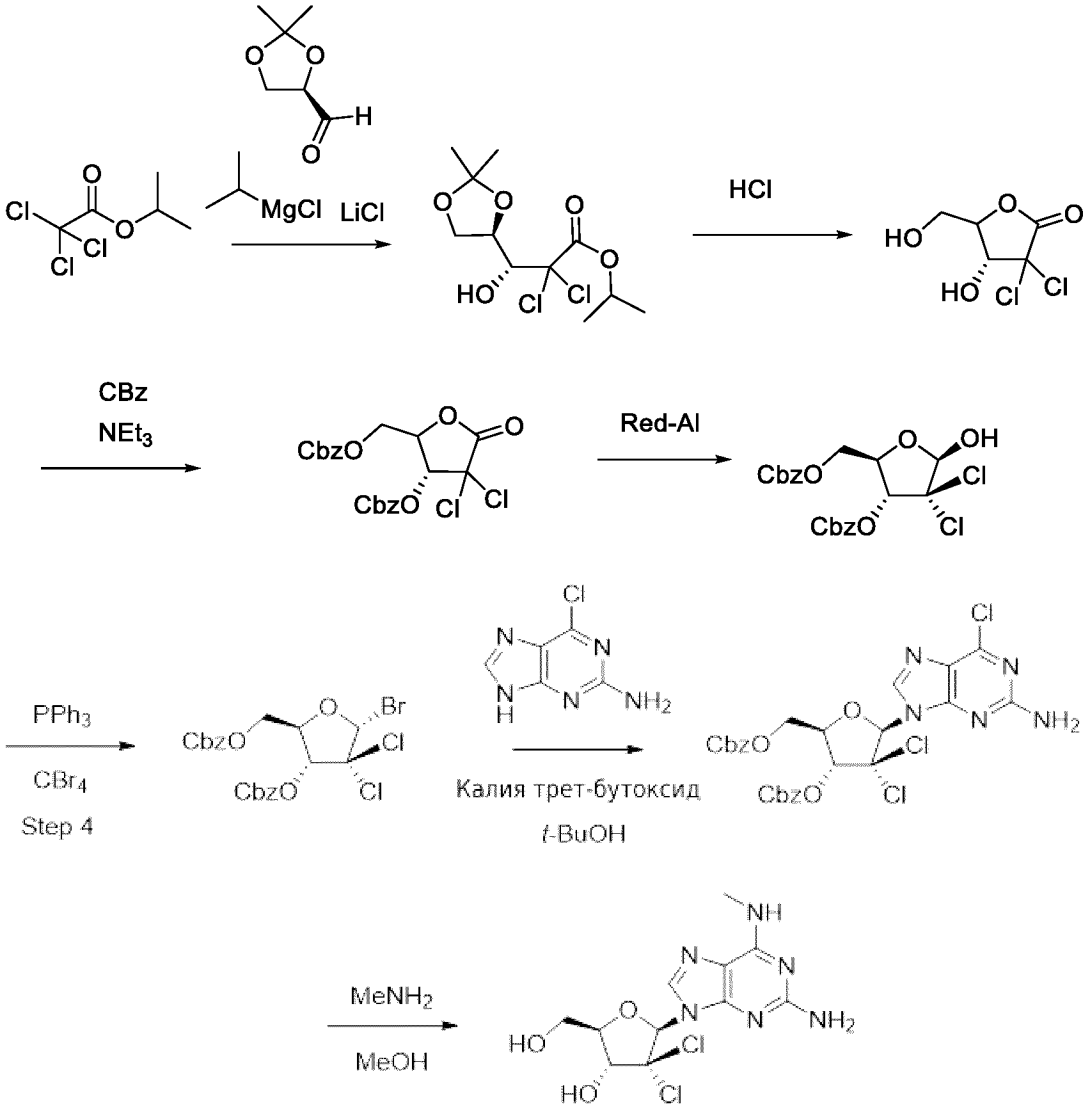
1-12



Синтез 10. Изопропил ((S)-(((2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дихлоро-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат



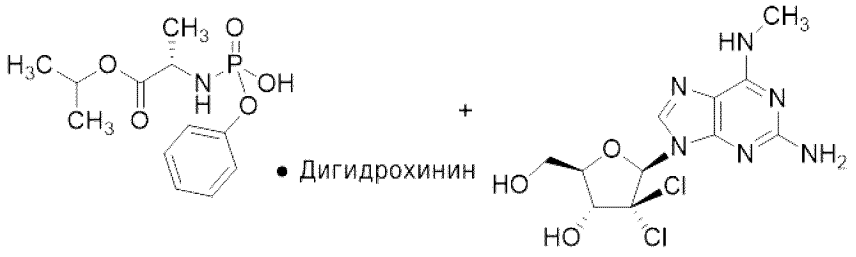
Изопропил ((S)-(((2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дихлоро-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат можно синтезировать способом, описанным в Pinho *et al.* J. Org. Chem. 2017, 27, 3468 и примере 1. Неограничивающий пример описан ниже:



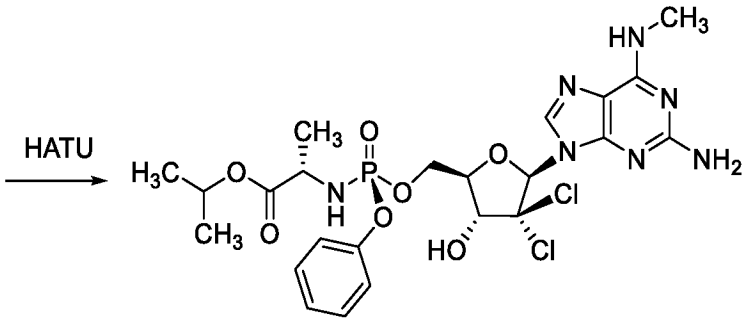
Изопропил 2,2,2-трихлорацетат связывают с (R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегидом в присутствии реагента Turbo Grignard с образованием этил (3R)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-дихлор-3-гидроксипропаноата, который затем обрабатывают уксусной кислотой с замыканием лактонового

кольца, как описано Pinho *et al.* После защиты группой CBz, (2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол можно синтезировать с применением процедур, аналогичных описанным в примере 1, часть A, стадии 3-6.

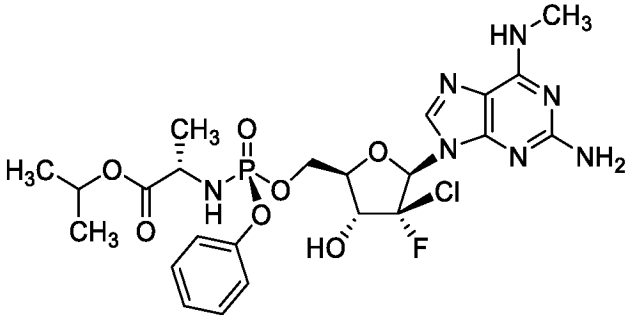
Далее (2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дихлоро-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол связывают с дигидрохининовой солью изопропил (гидрокси(фенокси)фосфорила)-L-аланината **(1-12),** как описано в примере 1, части C, с получением изопропил ((S)-(((2R,3R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4,4-дихлор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината:



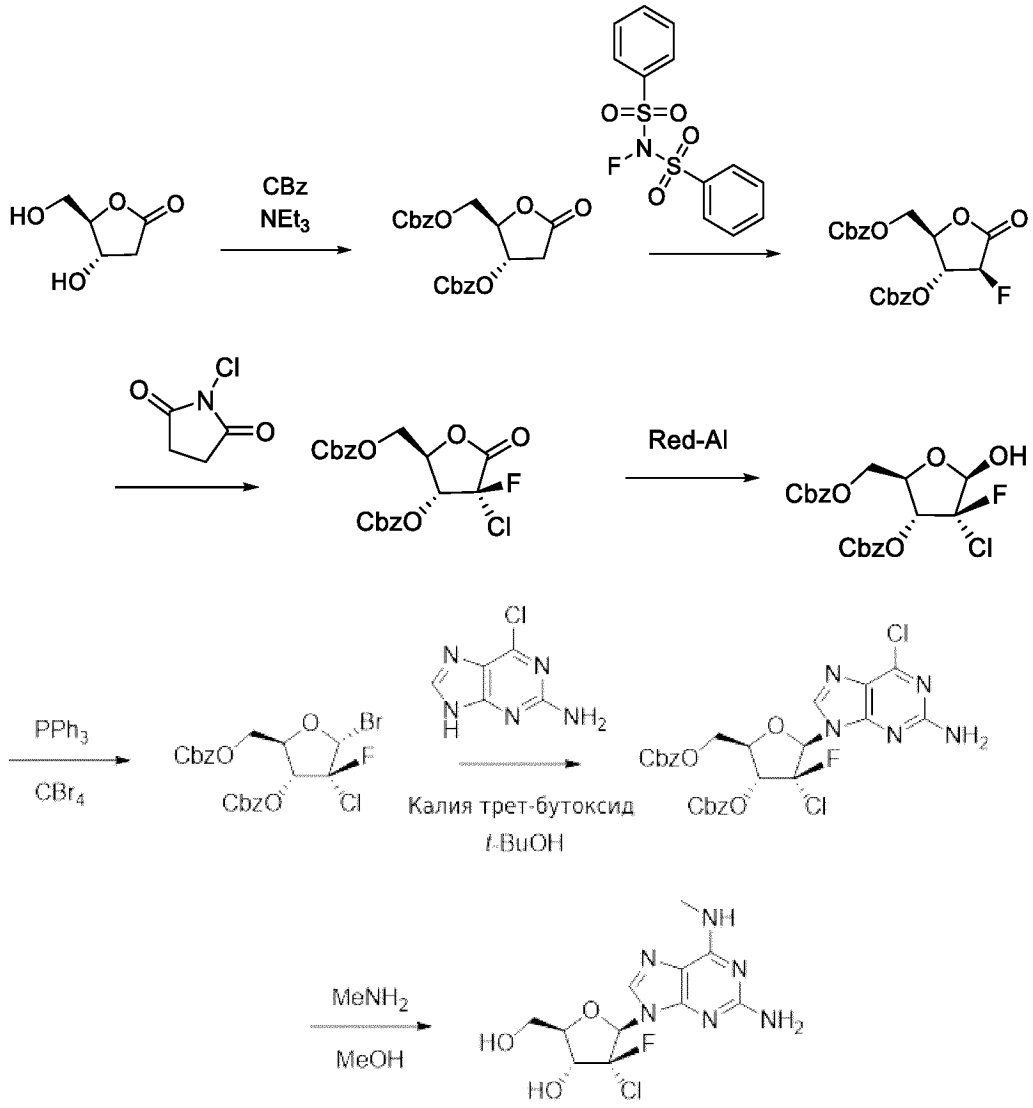
1-12



Синтез 11. Изопропил ((S)-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-хлор-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат

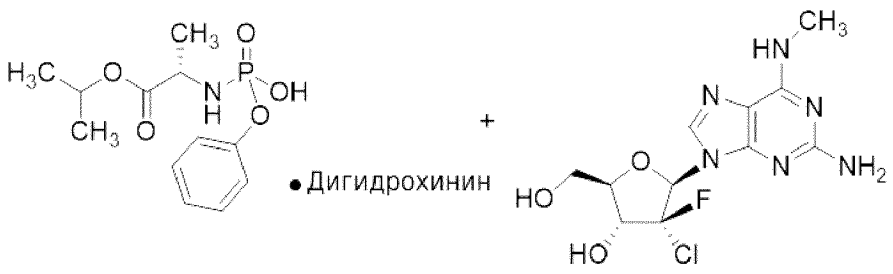


(2R,3R,4R,5R)-5-(2-Амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-Хлор-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол можно синтезировать способом, описанным в US 20150175648 и примере 1. Неограничивающий пример описан ниже:

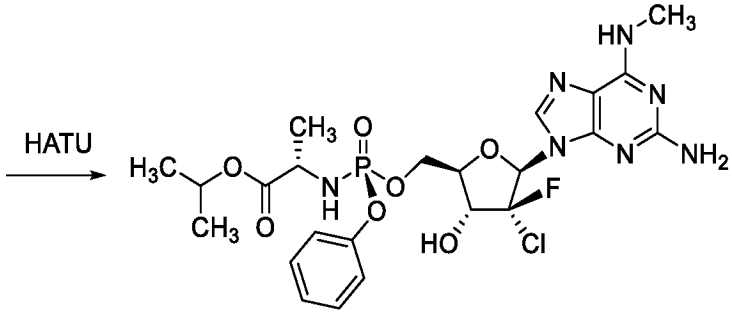


Сначала (3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентан-1-он защищают CBz с получением бензил (((1R,2S)-2-(((бензилокси)карбонил)окси)-4-оксоциклопентил)метил) карбоната, а затем обрабатывают NFSI (N-фторбензолсульфонимид) с получением бензил (((1R,2R,3S)-2-((бензилокси)карбонил)окси)-3-фтор-4-оксоциклопентил)метил) карбоната, промежуточного соединения, которое затем обрабатывают NCS (N-хлорсукцинимиду) с получением бензил (((1R,2R,3S)-2-((бензилокси)карбонил)окси)-3-фтор-4-оксоциклопентил)метил) карбоната, как описано в патенте США ‘648.

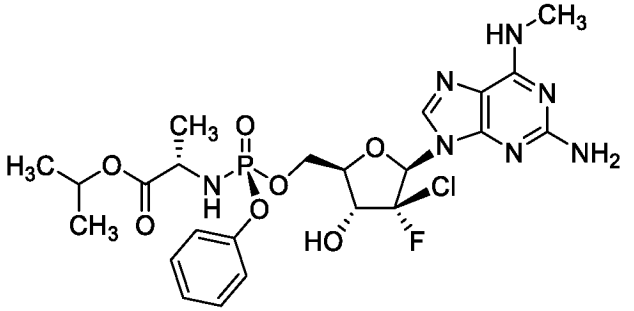
Далее (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-хлор-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол связывают с дигидрохининовой солью изопропил (гидрокси(фенокси)фосфорил)-L-аланината **(1-12),** как описано в примере 1, части C, с получением изопропил ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-хлор-4-фтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината:

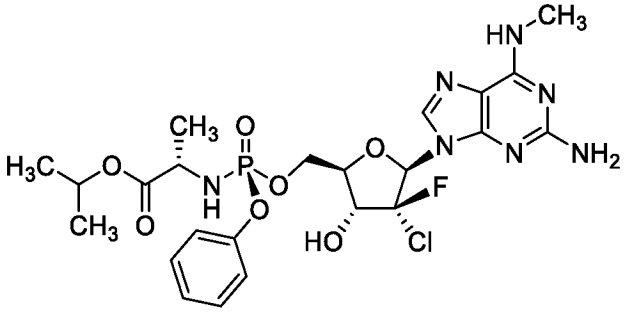


1-12



Согласно одному варианту осуществления реакция фторирования обеспечивает смесь производных "α-фтор" и "β-фтор" лактонов, и соединения разделяют обычными способами, известными квалифицированному специалисту, например, колоночной хроматографией или кристаллизацией, с выделением двух диастереомеров. В этом варианте оба диастереомера переносятся вперед с получением "α-фтор" и "β-фтор" конечных продуктов:

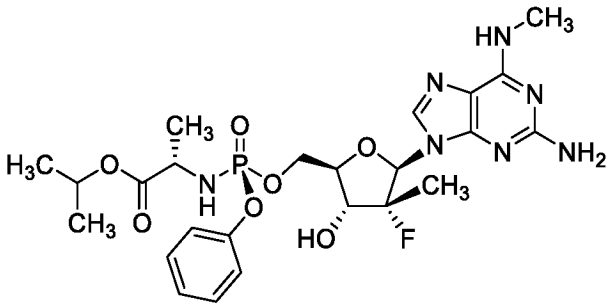




Согласно альтернативному варианту осуществления реакцию фторирования осуществляют с N-фтор-*о*-бензолдисульфонимидом (NFOBS) или реагентом Selectfluor.

Пример 3. Активность соединения 1A против коронавируса в клетках Huh7

Активность соединения **1A** в отношении человеческих коронавирусов альфа-229E и бета-OC43 исследовали в клетках Huh7.



Соединение 1A

Клетки Huh7 высевали в 96-луночные планшеты в концентрации, которая обеспечивала 80-100% слившиеся монослои в каждой лунке после инкубации в течение ночи. Соединение **1A** растворяли в ДМСО до концентрации 10 мг/мл и готовили 8 полулогарифмических последовательных разведений в тестовой среде (модифицированная среда Игла, содержащая 5% фетальной бычьей сыворотки и 50 мкл гентамицина) с максимальной концентрацией 50 мкг/мл. В 5 тестовых лунок в 96-луночном планшете добавляли 100 мкл каждой концентрации, и 3 лунки заражали тестируемым вирусом в тестовой среде (≤100 $CCID_{50}$ на лунку). Эквивалентное количество тестируемой среды добавляли в оставшиеся тестовые лунки для оценки токсичности в отношении неинфицированных клеток. Шесть лунок инфицировали для применения в качестве необработанных вирусом контролей. В 6 лунок добавляли только среду для применения в качестве контролей клеток. Планшеты инкубировали при температуре 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO_2 до тех пор, пока цитопатический эффект (CPE) не наблюдали под микроскопом.

Для получения конечного значения CPE лунки окрашивали 0,011% нейтральным красным красителем в течение приблизительно 2 часов. Краситель отбирали, и лунки один раз промывали физиологическим раствором с фосфатным буфером с удалением остаточного, неинкорпорированного красителя. Добавляли 200 мкл цитратного буфера Соренсена/этанола 50:50 в течение >30 мин при перемешивании, а затем измеряли поглощение света при длине волны 540 нм на спектрофотометре.

Чтобы получить конечное значение снижения выхода вируса (VYR), надосадочную жидкость из 3 повторных лунок каждой концентрации соединения объединяли, и титр вируса измеряли с применением стандартного анализа $CCID_{50}$ с титрованием в конечной точке и вычислением титра с применением уравнения Рида Мюнча (1948) (Reed, LJ and Muench, H. Am. *J. Hygiene* 27:493-497 (1948)). Концентрацию соединения, необходимую для снижения выхода вируса на 1 $\log_{10}$ (EC_{90}), определяли с помощью регрессионного анализа.

Как показано в таблице 1, соединение **1A** является эффективным как в отношении коронавируса альфа-229E, так и в отношении коронавируса бета-OC43. Соединение **1A** демонстрирует значение EC_{90}, составляющее 0,71 мкМ в отношении альфа-229E в анализе снижения выхода вируса и значение EC_{90} 0,29 мкМ в отношении бета-OC43. Кроме того, соединение **1A** демонстрирует высокие значения CC_{50} и индексы селективности (SI) как в отношении альфа-, так и в отношении бета-коронавирусов. Например, в отношении бета-коронавируса соединение **1A** имеет индекс селективности больше, чем 170 при измерении с применением анализа снижения вирусного выхода, и значение CC_{50} больше 50 мкМ при измерении в исследовании с нейтральным красным.

Таблица 1. Активность соединения 1A в отношении коронавирусов Альфа-229E и Бета-OC43

	Визуальное исследование			**Исследование с нейтральным красным**			**VYR**	
Вирус в клетках Huh7	**EC_{50} (мкМ)**	**CC_{50} (мкМ)**	**SI**	**EC_{50} (мкМ)**	**CC_{50} (мкМ)**	**SI**	**EC_{90} (мкМ)**	**SI**
Альфа-229E	1	>50	>50	1	>50	>50	0.71	>70
Бета-OC43	НТ	>50	НТ	НТ	>50	НТ	0,29	>170

SI при визуальном исследовании и с нейтральным красным: CC_{50}/EC_{50}

VYR S1: CC_{50}/EC_{90}

НТ: не исследовали

Пример 4. Активность соединений 1A и 1B в отношении коронавируса в клетках BHK-21 и MES-21

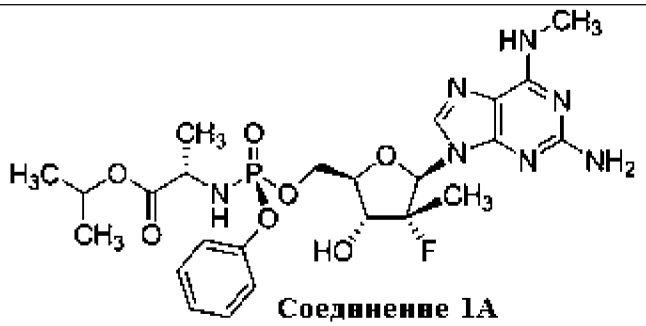
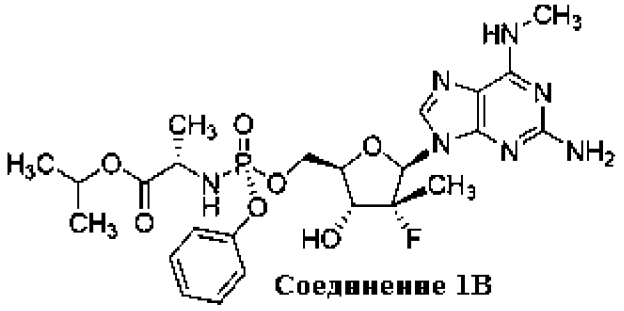
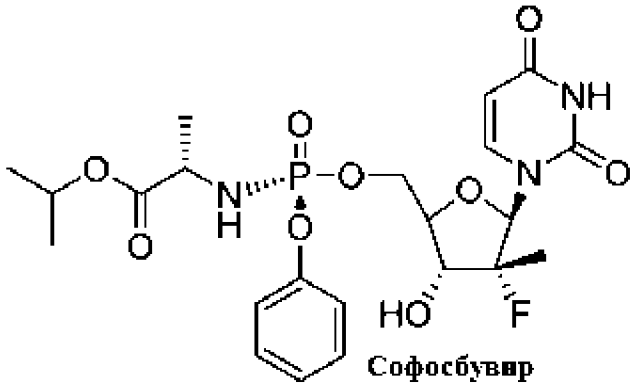
Соединение **1A** и соединение **1B** исследовали на активность в отношении коронавируса человека на клетках BHK-21 (таблица 2A и таблица 2B) и клетках MES-1 (таблица 3A и таблица 3B). Определяли EC_{50} и CC_{50} и сравнивали со значениями для Sofosbuvir.

Активность соединения в отношении коронавируса была основана на ингибировании индуцированной вирусом цитопатогенности при острой инфекции с множественностью инфекции (m.o.i.) .01. После 3-суточной инкубации при 37°C жизнеспособность клеток определяли посредством MTT-теста, как описано Pauwels *et al.* (J. Virol. Methods 1988, 20, 309-321).

Для определения цитотоксичности клетки высевали с начальной плотностью 1×10^6 клеток/мл в 96-луночные планшеты, содержащие минимальную питательную среду с солями Эрлза (MEM-E), L-глутамином, 1 мМ пируватом натрия и 25 мг/л канамицина, с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Затем клеточные культуры инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO_2 в отсутствие или в присутствии серийных разведений исследуемых соединений. Жизнеспособность клеток определяли с применением MTT-теста.

Таблица 2A. Активность выбранных воединений в отношении HCoV в клетках BHK-21

Соединение	CC_{50} [мкМ][a]	EC_{50} [мкМ][b]
	>100	1,6

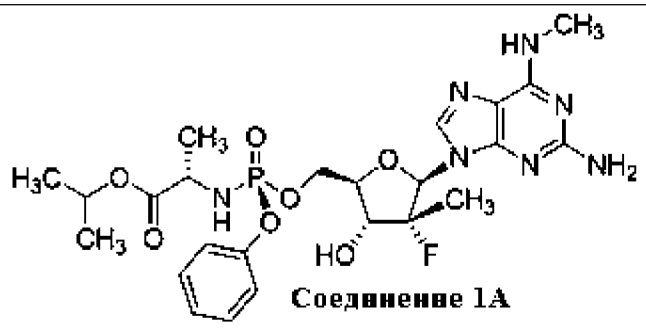
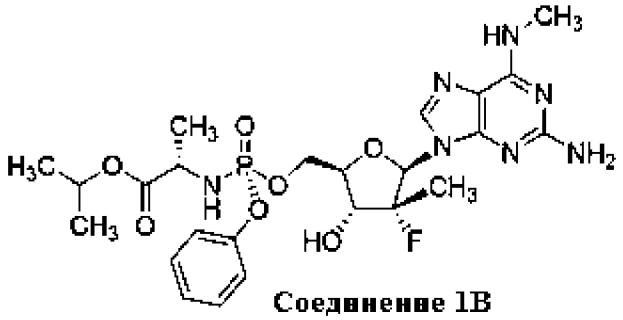
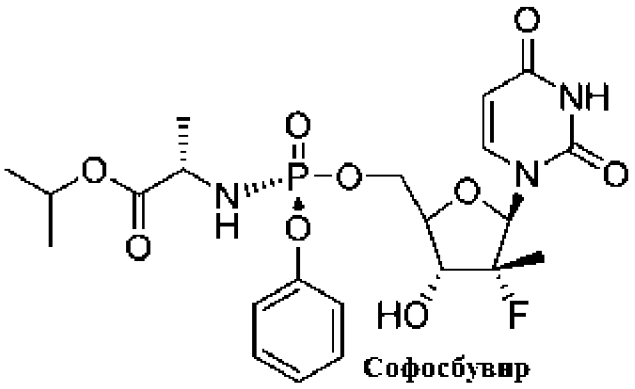
 Соединение 1A		
 Соединение 1B	>100	2,5
 Софосбувир	>100	>100

[a]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для снижения жизнеспособности псевдозараженных клеток BHK на 50%, которая определяется посредством MTT-теста через 3 суток инкубации.

[b]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для достижения 50% защиты клеток BHK от индуцированной вирусом цитопатогенности, которая определяется посредством MTT-теста в сутки 3 после заражения.

Таблица 2B. Активность выбранных соединений в отношении HCoV в клетках BHK-21

Соединение	CC_{50} [мкМ][a]	EC_{50} [мкМ][b]
	>100	2,0

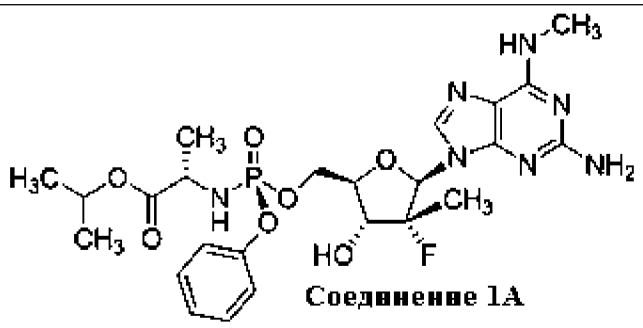
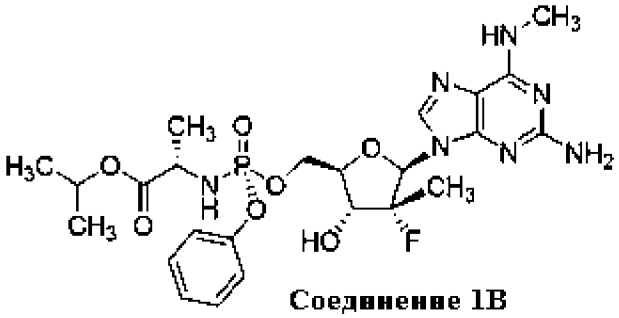
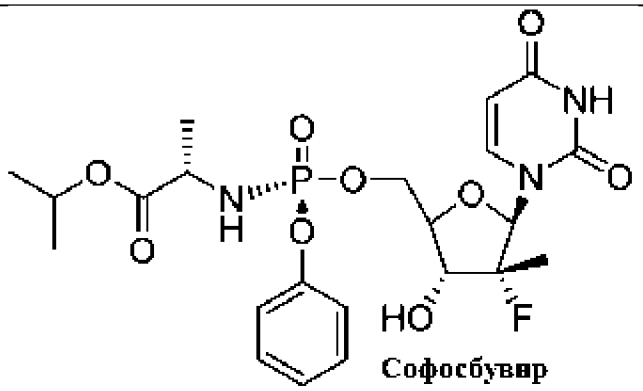
 Соединение 1A		
 Соединение 1B	>100	2,9
 Софосбувир	>100	>100

[a]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для снижения жизнеспособности псевдозараженных клеток BHK на 50%, которая определяется посредством MTT-теста через 3 суток инкубации.

[b]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для достижения 50% защиты клеток BHK от индуцированной вирусом цитопатогенности, которая определяется посредством MTT-теста в сутки 3 после заражения.

Таблица 3A. Активность выбранных соединений в отношении HCoV в клетках MES-1

	CC_{50} [мкМ][c]	EC_{50} [мкМ][d]
	>100	1,6

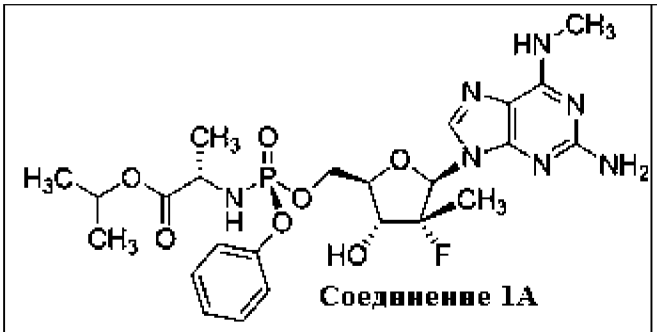
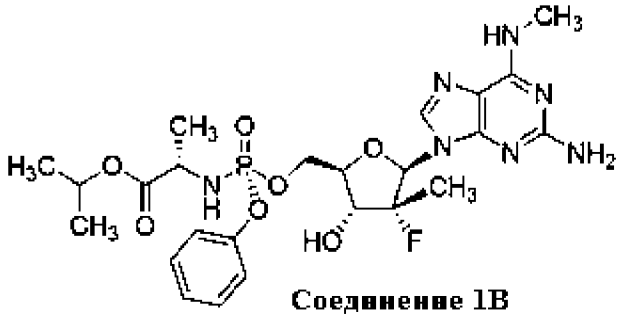
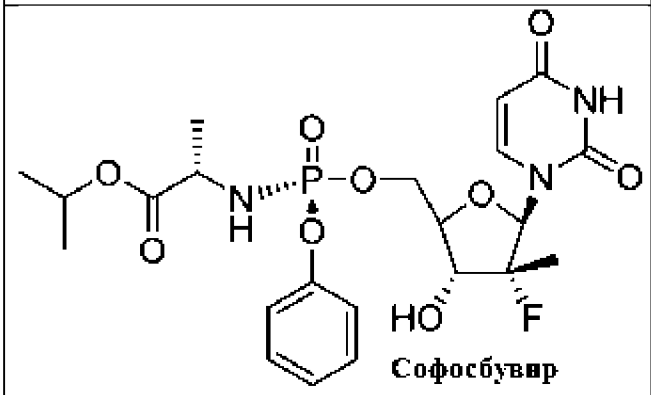
 Соединение 1A		
 Соединение 1B	>100	2,0
 Софосбувир	>100	>100

[a]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для снижения жизнеспособности псевдозараженных клеток MES-1 на 50%, определяемая МТТ-тестом через 3 суток инкубации.

[b]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для достижения 50% защиты клеток MES-1 от индуцированной вирусом цитопатогенности, определяемая МТТ-тестом в сутки 3 после заражения.

Таблица 3B. Активность выбранных соединений в отношении HCoV в клетках MES-1

	CC_{50} [мкМ][c]	EC_{50} [мкМ][d]
	>100	2,0

 Соединение 1A		
 Соединение 1B	>100	2,2
 Софосбувир	>100	>100

[a]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для снижения жизнеспособности псевдозараженных клеток MES-1 на 50%, определяемая МТТ-тестом через 3 суток инкубации.

[b]Концентрация соединения (мкМ), необходимая для достижения 50% защиты клеток MES-1 от индуцированной вирусом цитопатогенности, определяемая МТТ-тестом в сутки 3 после заражения.

Пример 5. Активность соединения 1A в отношении SARS-CoV и SARS-CoV-2

Соединение **1A** исследовали в отношении SARS-CoV в клетках Huh7 и SARS-CoV-2 в дифференцированных нормальных эпителиальных бронхиальных клетках человека (dNHBE, также называемых клетки HAE (эпителиальные клетки дыхательных путей человека)), и результаты представлены в таблице 4. Значение CC_{50} определяли посредством исследования с нейтральным красным, а значения EC_{90} и SI определяли посредством исследования снижения выхода вируса. Значение EC_{90} представлено в мкг/мл и мкМ. Соединение **1A** демонстрирует EC_{90}, составляющее 0,34 мкМ, в отношении SARS-CoV и EC_{90}, составляющее 0,64 мкМ, в отношении SARS-CoV-2.

Таблица 4. Активность соединения 1A в отношении SARS-CoV и SARS-CoV-2

Вирус HuCoV (штамм)	**Линия клеток**	**Исследование с нейтральным красным**	**Исследование снижения выхода вируса**		
		CC_{50} (мкг/мл)	EC_{90} (мкг/мл)	EC_{90} (мкМ)	Индекс селективности
SARS-CoV (Urbani)	Huh7	>50	0,2	0,34	>250
SARS-CoV-2 (WA1)	dNHBE	>50[1]	0,37[2]	0,64	>135

[1]CC_{50} оценивали путем визуального осмотра клеток

[2]Значение представляет собой среднее значение двух повторных определений EC_{90}, 0,33 и 0,41 мкг/мл

Активность соединения **1A** оценивали в клетках Huh-7, инфицированных SARS-CoV (Urbani) в исследовании с нейтральным красным (NR) для оценки цитотоксичности, а затем исследовали с применением исследования снижения выхода вируса (VYR) для оценки противовирусной активности.

Исследование с нейтральным красным: Соединение **1A** растворяли в 100% ДМСО в концентрации 10 мг/мл и последовательно разбавляли, используя восемь полулогарифмических разведений в среде для тестирования (минимальная необходимая среда, дополненная 5% ФБС и 50 мкг/мл гентамицина). Начальная (высокая) исследуемая концентрация составляла 50 мкг/мл. Каждое разведение добавляли в 5 лунок 96-луночного планшета с 80-100% сливающихся клеток Huh7 или RD (только HCoV бета OC43). Три лунки каждого разведения заражали вирусом, а две лунки оставались незараженными в качестве контроля токсичности. Шесть необработанных лунок заражали в качестве контроля вируса, а шесть необработанных лунок оставались незараженными для применения в качестве клеточного контроля. Вирусы разводили до определенной 50%-ной инфекционной дозы клеточной культуры ($CCID_{50}$) на мл для достижения минимально возможной множественности инфекции (MOI), которая обеспечила бы токсичность >80% в течение 5-7 суток. MOI составлял 0,03 $CCID_{50}$/клетку. Планшеты инкубировали при температуре 37±2°C, 5% CO_2.

В сутки 7 после заражения (p.i.) планшеты окрашивали красителем нейтральным красным в течение приблизительно 2 часов (±15 мин). Надосадочный слой с красителем удаляли, лунки промывали ФСБ и введенный краситель экстрагировали в цитратном буфере Соренсена/этаноле 50:50 в течение >30 минут, и оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Оптические плотности переводили в процент клеточного контроля и определяли концентрацию соединения **1A**, необходимую для того, чтобы вызвать гибель 50% клеток в отсутствие вируса (CC_{50}). Селективный индекс (SI) соответствовал значению CC_{50}, деленному на значение EC_{50}.

Анализ снижения выхода вируса: Клетки Vero76 высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи (37°C) до 80% конфлюентности. Образец надосадочной жидкости из каждой концентрации соединения отбирали в сутки 3 после заражения (объединяли 3 лунки) и исследовали на титр вируса

посредством стандартного анализа $CCID_{50}$ с титрованием в конечной точке и вычислений титра при помощи уравнения Рида-Мюнча (1948) (Reed, LJ and Muench, H. Am. *J. Hygiene* 27:493-497 (1948)). Концентрацию соединения, необходимую для снижения выхода вируса на 1 log10 (EC_{90}), определяи посредством регрессионного анализа.

Далее противовирусную активность соединения **1A** оценивали в отношении SARS-CoV-2 (WA1) с применением дифференцированных нормальных клеток бронхиального эпителия человека (dNHBE; HAE (эпителиальные клетки дыхательных путей человека), изготовленных по заказу MatTek Corporation (Ashland, MA).

Культура клеток: Клетки dNHBE выращивали на 6 мм дисках-ячейках и доставляли в наборах с 12- или 24-луночными трансвелл-вкладышами. В процессе транспортировки ткани были стабилизированы на листе агарозы, который удаляли при получении. Оценочно один вкладыш состояла приблизительно из $1,2 \times 10^6$ клеток. Наборы вкладышей с клетками (EpiAirwayTM AIR-100, AIR-112) получали от одного донора № 9831, 23-летнего здорового некурящего мужчины белой европеоидной расы. Клетки обладают уникальными свойствами в формировании слоев, апикальная сторона которых подвергается воздействию только воздуха и формирует муциновый слой. По прибытии трансвелл-вкладыши с клетками немедленно переносили в отдельные лунки 6-луночного планшета в соответствии с инструкциями производителя, а на базолатеральную сторону наносили 1 мл фирменной культуральной среды MatTek (AIR-100-MM), при этом апикальная сторона подвергалась воздействию увлажненной 5% CO_2 окружающей среды. Клетки культивировали при 37°C в течение одних суток до начала эксперимента. После 24-часового периода уравновешивания муциновый слой, секретируемый с апикальной стороны клеток, удаляли промыванием 400 мкл предварительно подогретого 30 мМ забуференного HEPES физиологического раствора 3×. Питательную среду повторно добавляли после стадий промывки.

Вирусы: Перед заражением вирус разводили в среде AIR-100-MM, что обеспечивало множественность заражения (MOI), составляющую приблизительно 0,0015 $CCID_{50}$ на клетку.

План исследования: Апикальную сторону обрабатывали каждым соединением (120 мкл) и наносили вирус (120 мкл). В то же время к базальной стороне применяли обработку соединением (1 мл) для инкубации в течение 2 ч. Некоторые клетки обрабатывали плацебо в качестве вирусного контроля (только средой для культивирования клеток). После заражения в течение 2 ч апикальную среду удаляли, а базальную сторону заменяли свежеприготовленным соединением или средой (1 мл). Клетки содержали на границе раздела воздух-жидкость. На сутки 5 цитотоксичность (значения CC_{50}) в обработанных плацебо вкладышах оценивали путем визуального осмотра, и среду удаляли со всех вкладышей и отбраковывали с базальной стороны. Вирус, высвобожденный в апикальный компартмент клеток dNHBE, собирали путем добавления 400 мкл культуральной среды, которую предварительно нагревали при температуре 37°C. Содержимое инкубировали в течение 30 минут, тщательно перемешивали, собирали, тщательно перемешивали с завихрением и наносили на клетки Vero 76 для титриметрического анализа VYR. Дублирующие лунки применяли для вирусного и клеточного контролей.

Определение титров вируса в каждой из обработанных клеточных культур: Клетки Vero 76 высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи (37°C) до конфлюентности. Образцы, содержащие вирус, разводили с 10-кратным повышающим шагом в среде для инфицирования и по 200 мкл каждого разведения переносили в соответствующие лунки 96-луночного планшета для микротитрования. Для

каждого разведения применяли четыре микролунки для определения вирусных предельных значений для 50% клеток. Через 5 суток инкубации каждую лунку оценивали как положительную на вирус, если наблюдали какой-либо цитопатический эффект (CPE) по сравнению с незараженным контролем, и численные результаты для предельного значения подтверждали в сутки 6 и 7. Дозу вируса, способную заразить 50% клеточных культур ($CCID_{50}$ на 0,1 мл), вычисляли способом Рида-Мюнча (1948) (Reed, LJ and Muench, H. Am. *J. Hygiene* 27:493-497 (1948)) и 90% эффективную концентрацию (EC_{90}; концентрация для снижения выхода вируса на 1 log10) определяли посредством регрессионного анализа. Отчет о значениях предоставляли в сутки 5. Необработанные незараженные клетки применяли в качестве клеточных контролей.

Пример 6. Активность соединения 1A и других пероральных противовирусных препаратов *in vitro* в отношении различных коронавирусов человека

Соединение **1A** и другие пероральные противовирусные препараты исследовали в отношении различных коронавирусов человека (таблица 5) в различных клеточных линиях. Данные демонстрируют сильное действие соединения **1A** *in vitro* в отношении нескольких CoV, при этом индивидуальные значения EC_{90} находятся в диапазоне от 0,34 до 1,2 мкМ в отношении HCoV-229E, HCoV-OC43, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, и меньшую активность в отношении MERS-CoV (среднее значение EC_{90} = 36 мкМ).

Таблица 5. Активность соединения 1A и других пероральных противовирусных препаратов в отношении коронавирусов человека

Вирус (род)	**Линия клеток**	**Соединение**	**Анализ с нейтральным красным**		**Анализ снижения выхода вируса EC_{90} (мкМ)**	**Индекс селективности (CC_{50}/EC_{90})**
			EC_{50} (мкМ)	**CC_{50} (мкМ)**		
HCoV-229E (альфа)	BHK-21	Соединение **1A**	1,8[a,b]	>100		>58[c]
		Софосбувир	>100[b]	>100		N/A
	Huh-7	Соединение **1A**	1,7 / 1,6	>86	1,0	>75
		хлорохин	8,1	21	<0,050	2,6[c]
		гидроксихлорохин	7,4	26	<0,048	3,5[c]
HCoV-OC43 (бета)	Huh-7	Соединение **1A**	ND[d]	>86	0,5 / <0,03	>170 / >3100
	RD	Соединение **1A**	2,8	>86	2,2	>39
MERS-CoV (бета)	Huh-7	Соединение **1A**	15 / 36	>86	17 / 56	>5 / >1.5
SARS-CoV-1	Huh-7	Соединение **1A**	ND	>86	0.34	>250

(бета)						
SARS-CoV-2 (бета)	HAE	Соединение **1A** N^4- гидроксицитидин	ND	>86[e] / >8,6[e] >19[e]	0,64[f] / 0,47[g] 3,9[h]	>130 / >18 >5.1

[a]Среднее значение 2 экспериментов (1,6 и 2,0 мкМ)

[b]EC_{50} определяется окрашиванием красителем (снижение выхода вируса существенно переоценивает противовирусную активность цитотоксических соединений)

[c]CC_{50}/EC_{50}

[d]Не определен (отсутствие цитопатического эффекта у этого вируса в этой клеточной линии)

[e]Цитотоксичность оценивали путем визуального осмотра клеточных монослоев

[f]Среднее значение двух повторностей (0,57 и 0,70 мкМ)

[g]Среднее значение двух повторностей (0,52 и 0,42 мкМ)

[h]Среднее значение двух повторностей (4,7 и 3,1 мкМ)

BHK-21, линия клеток почек детеныша хомячка

Huh-7, клеточная линия карциномы гепатоцитов человека (установлена способность образовывать трифосфат из соединения **1A**)

RD, клеточная линия рабдомиосаркомы человека (не определена способность образовывать трифосфат из соединения **1A**)

HAE, культура эпителиальных клеток дыхательных путей человека (установлена способность образовывать трифосфат из соединения **1A**)

В ходе первоначального скрининга клетки BHK-21, в занчительной степени зараженные сезонным альфа-коронавирусом человека HCoV-229E, подвергали воздействию последовательных разведений соединения **1A**. После инкубации в течение 3 суток эффективная концентрация соединения **1A**, необходимая для достижения 50%-ного ингибирования (EC_{50}) индуцированного вирусом цитопатического эффекта (CPE) в двух независимых экспериментах, составила в среднем 1,8 мкМ. Напротив, 2'-фтор-2'-метилуридиннуклеотидное пролекарство софосбувир не ингибировало репликацию HCoV-229E при концентрациях, достигающих 100 мкМ (таблица 5). Ни у одного из препаратов не было обнаружено токсичности.

Затем эффективность соединения 1A *in vitro* в отношении HCoV-229E, HCoV-OC43 (другого сезонного штамма коронавируса человека), MERS-CoV и SARS-CoV-1 оценивали в исследованиях на основе клеток Huh-7. Эту клеточную линию гепатокарциномы человека выбрали на основе ее способности активировать соединение **1A** внутриклеточно до его метаболита трифосфата, в отличие от клеток MRC-5, в которых соединение **1A** не обладало активностью в отношении HCoV-229E (EC_{50} >100 мкМ), как сообщается в Good, S.S. *et al. PLoS One* 15(1), e0227104 (2020)). Противовирусную активность оценивали двумя

различными способами после воздействия вируса на клетки Huh-7 и последовательных разведений исследуемого соединения путем определения 1) EC_{50} для индуцированного вирусом CPE путем окрашивания красителем нейтральным красным после инкубации в течение 5 суток (229E и OC43) или 7 суток (MERS и SARS) и 2) эффективной концентрации, необходимой для уменьшения секреции инфекционного вируса в культуральную среду на 90% (EC_{90}) после инкубации в течение 3 суток с применением стандартного анализа $CCID_{50}$ с титрованием в конечной точке для определения снижения выхода вируса (VYR). Полумаксимальную цитотоксичность (CC_{50}) определяли путем окрашивания обработанных соединением дубликатов нейтральным красным в отсутствие вируса. Несмотря на то, что надежные предельные значения VYR получали в клетках Huh-7, инфицированных HCoV-OC43 или SARS-CoV-1, CPE не наблюдали, и значения EC_{50} с применением окрашивания нейтральным красным не были получены с этими вирусами. Индивидуальные определения значений EC_{90} для соединения **1A** в отношении HCoV-229E, HCoV-OC43 и SARS-CoV-1 находились в диапазоне от 0,34 до 1,2 мкМ, тогда как значение в отношении MERS-CoV составляло в среднем 37 мкМ (таблица 5). Цитотоксичность не обнаружили при применении соединения **1A** в концентрации до 86 мкМ, что является самой высокой из протестированных концентраций.

Хлорохин и гидроксихлорохин оказались в значительной степени эффективными в отношении HCoV-229E и HCoV-OC43, основываясь на их значениях EC_{90}, составляющих <0,05 мкм, полученных посредством измерений VYR (таблица 5). Соответствующие значения EC_{50} для этих двух препаратов (8,1 и 7,4 мкм), полученные с применением исследования с нейтральным красным, были существенно выше и только в 2,6-3,6 раза меньше, чем соответствующие значения CC_{50}, что указывает на значительно более низкие эффективности и плохие показатели селективности. Эти различия иллюстрируют исходную ошибку при оценке противовирусной активности цитотоксических соединений с применением только измерений VYR. Когда клетки отравлены токсичными препаратами и приближаются к своей гибели, их способность поддерживать репликацию и размножение вируса в дополнение к их собственной жизнеспособности, вероятно, значительно снижается. В момент, когда гибель клеток обнаруживается посредством окрашивания, определения снижения вирусного выхода, вероятно, показывают комбинацию противовирусной активности и цитотоксичности, что переоценивает, таким образом, противовирусные активности.

В отличие от данных, опубликованных в Wang, M. *et al.* (*Cell Research* 2020, 30, 269), клетки Huh-7 не являлись допускающими репликацию SARS-CoV-2. Был разработан анализ с применением препаратов эпителиальных клеток дыхательных путей человека (HAE), в высокой степени релевантной модели легких *in vitro*, которая, как было установлено, является более репрезентативной системой, чем клеточные линии для репликации SARS-CoV-2 (Jomsdottir, H.R., *Virol. J.* 13, 24 (2016)). Эти первичные клетки образуют поляризованные монослои, апикальная сторона которых подвергается воздействию воздуха и образует слой муцина, что согласуется с физиологией дыхательных путей человека (Jomsdottir, H.R., *Virol. J.* 13, 24 (2016)). Средние значения EC_{90} и CC_{50} для соединения **1A** в отношении SARS-CoV-2 из двух отдельных исследований HAE (0,5 и >86 мкМ соответственно) находились в том же диапазоне, что и значения, полученные для HCoV-OC43 и SARS-CoV-1 (таблица 5).

Во втором исследовании HAE активность соединения **1A** исследовали параллельно с N^4-гидроксицитидином касательно недавно сообщенной активности *in vitro* и *in vivo* в отношении SARS-CoV-2 (Sheahan, T.P. *et al. Sci. Transl. Med.* 12, eabb5883 (2020)). Эффективность N^4-гидроксицитидина против SARS-CoV-2 (EC_{90} = 3,9 мкМ) была в 8 раз меньше, чем у соединения **1A** в том же эксперименте.

Наблюдали 30-кратное различие в активности соединения **1A** между MERS-CoV и другими CoV. Отбор нуклеотидов и нуклеотидных аналогов достигается в активном сайте CoV RdRp, продукте гена nsp12, активируемом его кофакторами процессивности nsp7 и nsp8 (Subissi, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (37) 3900-9 (2014)). Консервативные аминокислотные мотивы A и C принимают участие в образовании фосфодиэфирных связей, тогда как мотивы F и B принимают участие в каналировании нуклеотидов и связывании в активном центре, соответственно. Не наблюдается существенных структурных различий между MERS-CoV и другими CoV в этих основных мотивах. При аналогичной модификации рибозы между соединением **1A** и софосбувиром маловероятно, что избирательный дефицит активности софосбувира был бы вызван удалением участка цепи ДНК экзонуклеазой CoV, переносимой nsp14 (Ferron, F., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115 (2) 162-171 (2018)).

Клетки, противовирусные препараты и вирусы

Клетки BHK-21 (почка детеныша хомячка), Huh-7 (гепатокарцинома человека), RD (рабдомиосаркома человека) и сезонные коронавирусы человека (HCoV-229E и HCoV-OC43) получали из Американской коллекции типовых культур, Манассас, Вирджиния. MERS-CoV (EMC), SARS-CoV-1 (Urbani) и SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020) предоставили Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия. Препараты клеток HAE (EpiAirwayTM AIR-100 или AIR-112) были приобретены у MatTek Corporation, Ашленд, Массачусетс. Соединение **1A** и N^4-гидроксицитидин подготавливали для компании Atea Pharmaceuticals компаниями Topharman Shanghai Co., Ltd., Шанхай, Китай и Oxeltis, Монпелье, Франция, соответственно. Хлорохин и гидроксихлорохин приобретали у компании Mason-Chem, Пало-Альто, Калифорния, а софосбувир приобрели у компании Pharma Sys, Inc., Кэри, Северная Каролина.

Противовирусные анализы

Клетки BHK-21: Исследуемые соединения растворяли в ДМСО при 100 мМ, а затем разбавляли в минимально питательной среде с солями Эрла (MEM-E), содержащей 1 мМ пирувата натрия и 25 мкг/мл канамицина, добавляли 10% ФБС (питательная среда) до конечных концентраций 100, 20, 4 и 0,8 мкм (по две реплики 24-луночных планшетов каждой). После того, как клетки BHK-21 выращивали до конфлюентности в 96-луночных планшетах, питательную среду заменяли свежей поддерживающей средой (питательная среда с 1% инактивированной ФБС вместо 10% ФБС), содержащей последовательно разведенное исследуемое соединение и HCoV-229E при кратности инфицирования (MOI), составляющей 0,01. Неинфицированные клетки в присутствии последовательно разведенного соединения применяли для оценки цитотоксичности соединений. После инкубации в течение 3 суток при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO_2 жизнеспособность клеток определяли посредством MTT-теста (Pauwels, R *et al. J. Virol. Methods* 20(4):309-321 (1988)). Эффективную концентрацию исследуемого соединения, необходимую для предотвращения индуцированного вирусом цитопатического эффекта (CPE) на 50% (EC_{50}) и для того, чтобы вызвать 50%-ную гибель клеток в отсутствие вируса (CC_{50}), вычисляли посредством регрессионного анализа.

Клетки Huh-7 и RD: Противовирусную активность исследуемых соединений оценивали в отношении коронавирусов человека альфа (229E), бета (OC43), MERS (EMC) и SARS (Urbani) посредством анализа с применением нейтрального красного для определения ингибирования вирус-индуцированного и соединение-индуцированного CPE и посредством анализа снижения выхода вируса (VYR) в качестве второго, независимового определения ингибирования вирус-индуцированного CPE.

Исследование с нейтральным красным: Исследуемые соединения растворяли в ДМСО в концентрации 10 мг/мл и последовательно разбавляли, применяя восемь полулогарифмических разведений в среде для тестирования (минимальная питательная среда, дополненная 5% ФБС и 50 мкг/мл гентамицина), так что максимальная исследуемая концентрация составляла 50 мкг/мл. Каждое разведение добавляли в 5 лунок 96-луночного планшета с достигшими 80-100% конфлюентности клетками Huh-7 или RD (только OC43). Три лунки каждого разведения заражали вирусом, а две лунки остались незараженными в качестве контроля токсичности. Шесть необработанных лунок заражали для применения в качестве вирусного контроля, а шесть необработанных лунок оставили незараженными для применения в качестве вирусного контроля. Вирусы разбавляли с достижением MOI 0,003, 0,002, 0,001 и 0,03 $CCID_{50}$ на клетку для 229E, OC43, MERS и SARS, соответственно. Планшеты инкубировали при температуре 37±2°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2.

В сутки 5 (229E и OC43) или сутки 7 (MERS и SARS) после заражения, когда необработанные контрольные лунки для вируса достигали максимального CPE, планшеты окрашивали красителем нейтральным красным в течение приблизительно 2 часов (±15 минут). Надосадочный слой с красителем удаляли, лунки промывали ФСБ, и введенный краситель экстрагировали в смеси цитратный буфер Соренсена/этанол 50:50 в течение >30 минут и оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Оптические плотности переводили в проценты от контрольных значений и вычисляли концентрации исследуемого соединения, необходимые для предотвращения индуцированного вирусом CPE на 50% (EC_{50}), а также для того, чтобы вызвать 50%-ную гибель клеток в отсутствие вируса (CC_{50}).

Исследование снижения выхода вируса: Клетки Vero 76 засевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи (37°C) до конфлюентности. Образец надосадочной жидкости из каждой концентрации соединения отбирали в сутки 3 после заражения (объединяли 3 лунки) и исследовали на титр вируса с применением стандартного анализа $CCID_{50}$ с титрованием в конечной точке и вычислением титра с применением уравнения Рида-Мюнча (1948) (Reed, LJ and Muench, H. Am. *J. Hygiene* 27:493-497 (1948)) и концентрацию соединения, необходимую для снижения выхода вируса на 90% (EC_{90}), определяли посредством регрессионного анализа.

Препараты клеток HAE

Противовирусную активность исследуемых соединений оценивали в отношении SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020) с применением подготовленных на заказ эпителиальных клеток дыхательных путей человека (HAE).

Культура клеток: Клетки HAE выращивали на дисках с сеткой 6 мм и доставляли в наборах с 12- или 24-луночными трансвел-вкладышами. Во время транспортировки ткани стабилизировали на листе агарозы, который удаляли при получении. Оценочно, один вкладыш содержал приблизительно $1,2 \times 10^6$ клеток. Наборы клеточных вкладышей (EpiAirway™ AIR-100 или AIR-112) получали от одного донора № 9831, 23-летнего здорового некурящего мужчины белой расы. Клетки образуют поляризованные монослои, апикальная сторона которых подвергается воздействию воздуха и формирует муциновый слой. По прибытии, трансвел-вкладыши с клетками немедленно переносили в отдельные лунки 6-луночного планшета в соответствии с инструкциями производителя, и на базолатеральную сторону добавляли 1 мл фирменной культуральной среды MatTek (AIR-100 MM), в то время как апикальную сторону подвергали воздействию

увлажненной 5% CO_2 окружающей среды. Клетки культивировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2, в течение одних суток до начала эксперимента. После 24-часового периода уравновешивания слой муцина, секретируемый с апикальной стороны клеток, удаляли промыванием 400 мкл предварительно подогретого 30 мМ забуференного HEPES физиологического раствора 3×. Питательную среду пополняли после стадий промывки.

Вирусы: Вирус перед инфицированием разводили в среде AIR-100-MM с получением MOI при добавлении к культурам приблизительно 0,0015 $CCID_{50}$ на клетку.

План исследования: Апикальную сторону обрабатывали каждым соединением (120 мкл), а также наносили вирус (120 мкл) и базальную сторону обрабатывали соединением (1 мл). В качестве вирусного контроля некоторые клетки обрабатывали только средой для культивирования клеток. После 2-часовой инкубации инфекции апикальную среду удаляли, а базальную среду заменяли свежим соединением или средой (1 мл). Клетки сохраняли на границе раздела воздух-жидкость. В сутки 5 цитотоксичность (значения CC_{50}) в неинфицированных, обработанных соединением вкладышах оценивали путем визуального осмотра и базальную среду удаляли из всех вкладышей и отбраковывали. Вирус, высвобожденный в апикальный компартмент клеток HAE, собирали путем добавления 400 мкл культуральной среды, которую предварительно нагревали прит температуре 37°C. Содержимое инкубировали в течение 30 мин, тщательно перемешивали, собирали, тщательно перемешивали с завихрением и наносили на клетки Vero 76 для титриметрического анализа VYR. Отдельные лунки применяли для вирусного контроля, а дублирующие лунки применяли для контроля необработанных клеток. Титры вируса из каждой обработанной культуры определяли описанным выше способом.

Пример 7. Уровни трифосфата соединения 1A в клетках носовой полости и бронхов человека

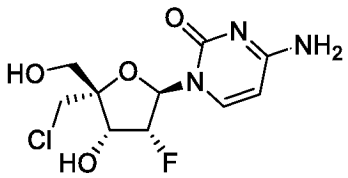
Соединение **1A** (10 мкм) инкубировали в трех повторностях с эпителиальными клетками носовой полости и бронхов человека в течение 8 часов. В конце 8-часового воздействия отдельных исследуемых препаратов инкубационную среду удаляли, а клеточный слой промывали забуференным Hepes физиологическим раствором (HBSS). HBSS удаляли с последующим добавлением свежей среды для культивирования клеток без исследуемого препарата. Через 0, 15, 24, 48 и 72 часа после удаления исследуемого препарата внеклеточную среду удаляли, и клеточный слой промывали HBSS. Клетки соскабливали с пластин и суспендировали в охлажденном 60% метаноле в воде, содержащей внутренний стандарт AT 9005, и хранили при температуре приблизительно -20 °C с последующим центрифугированием для анализа методом ЖХ/МС/МС на образование соответствующего метаболита трифосфата соединения **1A**, соединения **1-6** (схема 1). В таблице 6 представлена средняя внутриклеточная концентрация соединения **1-6** метаболита трифосфата в каждый контрольный момент времени. На фиг. 1 представлен график концентрации соединения **1-6** в каждый контрольный момент времени после воздействия в бронхиальных клетках и клетках носовой полости. Период полувыведения ($t_{1/2}$) в клетках носовой полости составлял 38 часов, а в бронхиальных клетках составлял 39 часов. Уровень трифосфата в бронхиальных клетках был выше, чем в клетках носовой полости, но в обоих типах клеток образовались значительные уровни трифосфата. Период полураспада в обоих типах клеток составлял более 1,5 суток, и токсичности не наблюдали вплоть до 100 мкМ.

Таблица 6. Внутриклеточная концентрация концентраций трифосфата в клетках бронхов и носовой полости.

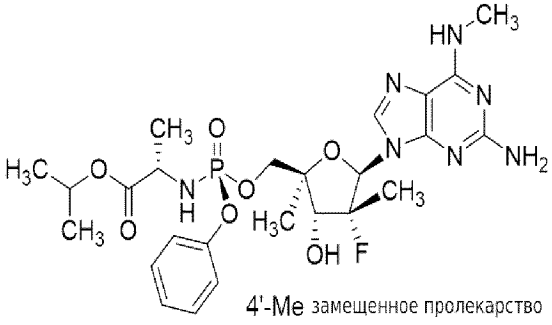
Тип клеток	Время после отмывки (ч)	Средняя внутриклеточная концентрация соединения 1-6 (мкМ)[1]
Эпителиальные клетки бронхов человека	0	698
	15	560
	24	462
	48	290
	72	217
Эпителиальные клетки носовой полости человека	0	236
	15	204
	24	170
	48	107
	72	73,8

[1]Рассчитано с применением среднего объема 1320 мкм^3 для эпителиальных клеток альвеолярного типа I и II (Crapo, J.D. et al. 1982 Am. Rev. Respir. Dis. 126(2): 332-7. doi:10.1164/arrd.1982.126.2.332.)

На фиг. 2 и фиг. 3 представлены столбчатые диаграммы уровней трифосфата в клетках бронхов и носовой полости, соответственно, в каждый контрольный момент времени. На фиг. 2 и 3 сравниваются уровень трифосфата, образованного из соединения **1A**, с уровнем трифосфата, образованного из ALS-8112 (показано ниже) и 4'-Me замещенного пролекарства (изопропил ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-2,4-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланилат, показано ниже слева). ALS-8112 является клинически эффективным препаратом против RSV с *in vitro* EC_{90} 1,3 – 2,7 мкМ в клетках HAE, инфицированных RSV (Deval, J. et al. 2015 PLoS Pathog 11(6): e1004995).



ALS-8112



4'-Me замещенное пролекарство

Как показано на фиг. 2 и 3, из соединения **1A** образуется существенно больше трифосфата по сравнению с ALS-8112 или 4'-Me замещенным пролекарством как в клетках бронхов, так и в клетках носовой полости человека. В конце 8-часовой инкубации с каждым лекарственным средством в концентрации 10 мкМ соотношения трифосфата из соединения **1A** по сравнению с ALS-8112 и 4'-Me замещенным пролекарством составляло 2 и 84 в клетках бронхов и 1 и 14 в клетках носовой полости, соответственно. Соотношения

трифосфата из соединения **1A** по сравнению с ALS-8112 и 4'-Me замещенным пролекарством составляли 5 и 54 в клетках бронхов и 3 и 8 в клетках носовой полости, соответственно, через 15 часов после отмывки.

Пример 8. Уровни трифосфата в тканях нечеловеческих приматов, не являющихся человеком, после перорального введения соединения 2A

Приматам, не являющимся человеком, вводили соединения **2A** с трехдневным пероральным режимом введения для достижения стабильных уровней. Приматам вводили одну дозу, составляющую 60 мг/кг, за которой следовали пять доз, составляющих 30 мг/кг, каждые 12 часов (дозы аллометрически масштабировали из клинического режима дозирования нагрузочной дозы 100 мг + 550 мг два раза в сутки (BID)).

Определяли фармакокинетику (PK) в плазме метаболитов соединения **1A**, соединения **1-2** и заменителя трифосфата соединения **1-7**. Непосредственно перед введением предпоследней дозы и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 12 ч (непосредственно перед введением последней дозой) после этого образцы крови отбирали у 3 обезьян и смешивали с ЭДТА. Затем плазму получали центрифугированием и анализировали на концентрации соединения **1A**, соединения **1-2** и соединения **1-7** методом ЖХ-МС/МС. Трифосфатное соединение **1-6** образуется в клетке и не покидает ее. Поэтому оно не поддается измерению в плазме. Однако метаболит 5'-OH соединения **1-7** (см. схему 1) экспортируется за пределы клетки и, следовательно, поддается измерению в плазме и может действовать как заменитель внутриклеточного активного метаболита соединения **1-6**.) Данные PK в плазме для метаболитов приведены в таблице 7.

Таблица 7. Данные PK в плазме для метаболитов 1A, 1-2 и 1-7 после дозирования соединения 2A

Соединение	**Средние фармакокинетические параметры в плазме**				
	C_{max} (мкМ)	**$C_{12\ ч}$ (мкМ)**	**T_{max} (ч)**	**$T_{½}$ (ч)**	**$AUC_{0-12ч}$ (мкМ*ч)**
1A (исходное пролекарство)	0,64	Не обнаружено	0,5 – 1	0,74	0,44
1-2 (промежуточное пролекарство)	0,68	0,20	1 – 4	8,8	4,4
1-7 (заменитель внутриклеточного трифосфата (TP) в плазме)	0,16	0,10	2	17	0,47

На фиг. 4, 5 и 6 представлены графики среднего профиля в плазме соединения **1A**, соединения **1-2** и соединения **1-7**, соответственно, у приматов, не являющихся человеком, после введения пероральных доз соединения **2A** (30 мг/кг BID в течение 3 суток). Минимальные концентрации в плазме (среднее значение для контрольных моментов времени 0 и 12 ч) для соединения **1-2** (промежуточное пролекарство) и соединения **1-**

7 (заменитель для внутриклеточных уровней ТР) составляют 0,20 и 0,11 мкМ, соответственно. Профили показывают быстрое превращение соединения **1A** в соединение **1-2** и соединение **1-7** (заменитель трифосфатного соединения **1-6**).

Уровни в тканях легких, почек и печени определяли для трифосфатного соединения **1-6**, соединения **1A** и других метаболитов через 12, 24 и 48 часов после введения последней дозы (3 самца на момент времени), как показано на фиг. 7A и фиг. 7B. Как описано выше, трем самцам яванских макак, ранее получавшим терапию, вводили нагрузочную дозу, составляющую 60 мг/кг, за которой следовали пять доз соединения **2A**, составляющих 30 мг/кг, каждые 12 часов. Образцы плазмы, ткани легких, почек и печени отбирали через 12, 24 и 48 часов после введения последней дозы у трех анестезированных животных в каждый момент времени и немедленно замораживали в жидком азоте. Приблизительно 0,5 г каждого образца ткани гомогенизировали с применением Политрона в 5 объемах (5 мл/г) 70% метанола: 30% 268 мМ ЭДТА, доведенного до pH 7,8 и содержащем соответствующие внутренние стандарты, в пробирках, погруженных в ванну с сухим льдом и этанолом. Гомогенаты анализировали на концентрации соединения **1A**, соединения **1-2**, соединения **1-6** и соединения **1-7** методом ЖХ-МС/МС.

Минимальные (12 ч) уровни активного метаболита трифосфатного соединения **1-6** в тканях легких, почек и печени приматов, не являющихся человеком, составляли 0,14 мкМ, 0,13 мкМ и 0,09 мкМ, соответственно. Концентрация трифосфатных соединений в легких была в 1,6 раза выше по сравнению с печенью при 12-часовом равновесном минимальном уровне. В таблице 8 представлена средняя внутриклеточная концентрация соединения **1-6** метаболита трифосфата в ткани легких, почек и печени в каждый контрольный момент времени. Как показано на фиг. 7A, период полураспада соединения **1-6** в легких, почках и печени составлял 9,4 часа, 8,0 часа и 4,3 часа, соответственно. Период полураспада соединения **1-6** определяли путем деления ln(2) на k, константу скорости снижения концентрации соединения **1-6**, полученную из наклона графика зависимости ln (концентрации в тканях) от времени после линейного регрессионного анализа.

Таблица 8. Внутриклеточная концентрация концентраций трифосфата соединения 2A в клетках легких, почек и печени

Ткань	**Время после введения последней дозы (ч)**	**Средняя внутриклеточная концентрация соединения 1-6 (мкМ)[1]**
Легкое	12	0,14
	24	0,037
	48	0,009
Почка	12	0,13
	24	0,032
	48	0,004
Печень	12	0,089

	24	0,021
	48	Не обнаружено

[1]Вычислено с применением неинтерстициальных объемов легких и печени, составляющих 0,75 и 0,9 мл/г, соответственно и предполагаемого объема почек, сооставляющего 0,83 мл/г (Mandikian, D. et al. 2018 AAPS Journal 20(6):107. doi.org/10.1208/s12248-018-0264-z .)

Пример 9. Прогнозирование концентраций трифосфатного соединения 1-6 в легких и почках человека на основе уровней соединения 1-6 в тканях приматов, не являющихся человеком.

Как описано в (Good, S.S. et al. 2020 PLoS ONE 15(1):e0227104), определяли уровни трифосфатного соединения **1-6** в гепатоцитах человека и обезьяны, инкубированных с 10 мкМ соединения **1A**. На фиг. 8 представлен график, сравнивающий уровни у двух видов, и, как показано на фигуре, концентрация трифосфатного соединения **1-6** в гепатоцитах человека в 7 раз выше, чем в гепатоцитах приматов, не являющихся человеком, (обезьян), что оценивали по значениям AUC_{0-24}. Эти данные также представлены в таблице 9. Используя объем гепатоцитов $3,4 \times 10^{-9}$ мл (14) для вычисления внутриклеточной концентрации, соединение **1-6** достигло максимума через 8 часов в гепатоцитах человека при 26 ± 1 мкМ, в то время как самая высокая концентрация в гепатоцитах обезьян составляла 3,1 ± 0,1 мкМ через 4 часа.

Таблица 9. Внутриклеточная концентрация концентраций трифосфата в гепатоцитах обезьяны и человека

Виды	**Время инкубации (ч)**	**Средняя внутриклеточная концентрация соединения 1-6 (мкМ)[1]**
Примат, не являющийся человеком	2	2,1
	4	3,1
	8	2,9
	24	1,7
Человек	2	14
	4	22
	8	26
	24	17

[1]Вычислено с применением объема гепатоцитов, составляющего $3,4 \times 10^{-9}$ мл (Lodish, H. et al. 2000 Molecular Cell Biology (fifth edition), W.H. Freeman and Co.. New York. P. 10.

На основании соотношения (7,0) концентраций трифосфатного соединения **1-6** у человека и обезьяны, оцененного по его образованию *in vitro* в первичных гепатоцитах, определяли прогнозируемый уровень в тканях человека. Фактические уровни трифосфатного соединения **1-6** в тканях обезьян и прогнозируемые уровни в тканях человека показаны в таблице 10. Прогнозируется, что клинический режим дозирования 1100 мг LD (нагрузочная доза) + 550 мг BID (два раза в сутки) для достижения внутриклеточных уровней

трифосфатного соединения **1-6** в легких при минимуме (12 ч) выше EC_{90} соединения **2A** *in vitro* в отношении репликации SARS-CoV-2 в клеточных культурах HAE. Прогнозируется, что уровни трифосфата во время этого режима дозирования будут постоянно оставаться выше EC_{90} соединения **2A** *in vitro* в отношении SARS-CoV-2. Прогнозы являются консервативными (по меньшей мере, для легких), поскольку период полураспада трифосфата в легких в клетках бронхов и носовой полости человека (38 часов) по сравнению с легочной тканью приматов, не являющихся человеком (9,4 часа) предсказывает более высокие стационарные уровни у людей при дозировке BID, однако это не учитывали в прогнозах.

Таблица 10. Фактический (обезьяна) и прогнозируемый (человек) уровни соединения 1-6 в таканях

Виды	**Концентрация внутриклеточного трифосфатного соединения 1-6 через 12 часов после введения дозы (мкМ)**		
	Печень	**Почки**	**Легкие**
Примат, не являющийся человеком	0,089	0,13	0,14
Человек	0,62	0,91	0,98

Пример 10. Моделирование внутриклеточных концентраций трифосфатного соединения 1-6 в легочной ткани человека

Временные профили концентрации соединения **1-7** в плазме крови (заменитель трифосфатного соединения **1-6**, поскольку соединение **1-6** не может быть измерено в плазме) получали от субъектов (N=18), которые получали 600 мг один раз в сутки (QD) дозы соединения **2A** (эквивалентно 553 мг соединения **1A** в форме свободного основания) в течение 7 суток в рамках исследования AT-01B-001 (как описано на фиг. 1 и в таблице 3 в Berliba, e. et al. 2019 Antimicrob. Agents Chemother. 63(12):e01201-19). Профили подвергали популяционному фармакокинетическому анализу (PPK) с применением Monolix Suite 2019 Suite 2019 (Lixosoft, Antony, Франция). Полученные параметры PPK вместе с соответствующими матрицами дисперсии и ковариации затем применяли для моделирования, используя модуль Simulx пакета Monolix, профилей PK в плазме соединения **1-7** для различных режимов дозирования.

Предполагали, что 1) уровни трифосфата в легких соединения **1-7** в 1,6 раза превышали уровни его нуклеозидного метаболита соединения **1-7** в плазме крови на основании соотношения, полученного у обезьян для концентраций соединения **1-6** в легких и печени; и 2) среднее значение EC_{90} соединения **1A** *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 составляло приблизительно 0,55 мкм в препаратах клеток HAE. В соответствии с этим предположениям, смоделированные уровни соединения **1-6** в легких превысили бы EC_{90} *in vitro* вскоре после введения нагрузочной дозы, составляющей 1100 мг, и оставались бы выше EC_{90} при поддерживающих дозах, составляющих 550 мг, в течение оставшихся суток. Смоделированная концентрация соединения **1-6** в легких в течение 5 суток показана на фиг. 9.

Также осуществляли дополнительные моделирования. Кинетику уровней соединения **1-6** в легких человека моделировали для режима приема соединения **2A** в дозе 550 мг в сутки в течение 5 суток (фиг. 10) с применением опубликованных данных о соединении **1-7** в плазме крови субъектов, получавших ежесуточно дозы соединения **2A,** составляющие 550 мг, (описано в Berliba, e. et al. 2019 Antimicrob. Agents Chemother. 63(12):e01201-19), увеличивали в 1,6 раза, исходя из предположения, что наблюдаемое соотношение концентраций соединения **1-6** в легких и печени у обезьян применимо и к человеку. Результирующие прогнозируемые уровни стационарного пика и минимума для активного трифосфатного соединения **1-6** в легких человека для этого режима дозирования составляют 1,5 и 0,9 мкМ, соответственно. Во втором подходе к прогнозированию концентраций соединения **1-6** в легких человека применяли те же смоделированные данные соединения **1-7** в плазме, но скорректировали значения в плазме в 1,2 раза, что соответствует отношению средней установившейся 12-часовой концентрации соединения **1-6** в легких у обезьян к концентрации соединения **1-7** в плазме. Этот прогноз обеспечил соответствующие оценочные значения 1,1 и 0,7 мкМ для пиковых и минимальных концентраций трифосфата в легких человека.

В соответствии с обоими способами, прогнозируемые уровни соединения **1-6** в легких человека превышают значение EC_{90}, наблюдаемое в отношении репликации SARS-CoV-2 в клетках HAE в течение нескольких часов после введения первой дозы и до конца периода дозирования.

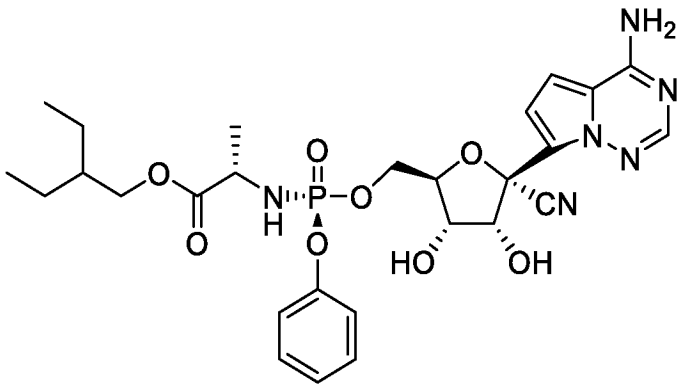
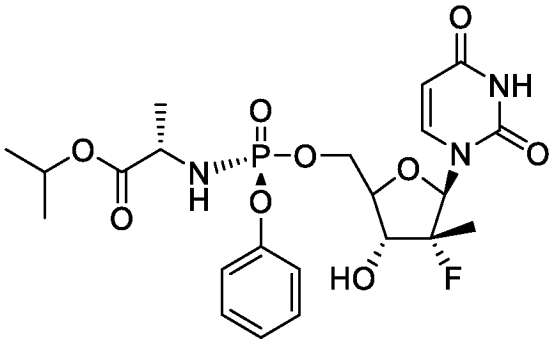
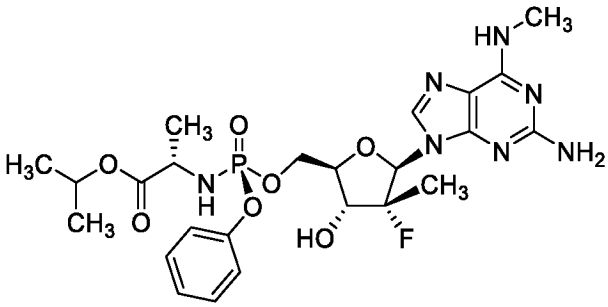
На фиг. 10 показана стимулированная концентрация соединения **1-6** в легких человека с применением обоих способов. Сплошная кривая представляет прогнозируемые концентрации активного метаболита трифосфата соединения **1-6** в легких после поправки на соотношение концентраций соединения **1-6** в легких и печени, составляющее 1,6. Пунктирная кривая представляет прогнозируемые концентрации активного метаболита соединения трифосфата **1-6** в легких после поправки на соотношение соединения **1-6** в легких и соединения **1-7** в плазме, составляющее 1,2. Горизонтальная линия представляет EC_{90} соединения **1A** в отношении SARS-CoV-2 в клетках HAE *in vitro* (0,47 мкМ).

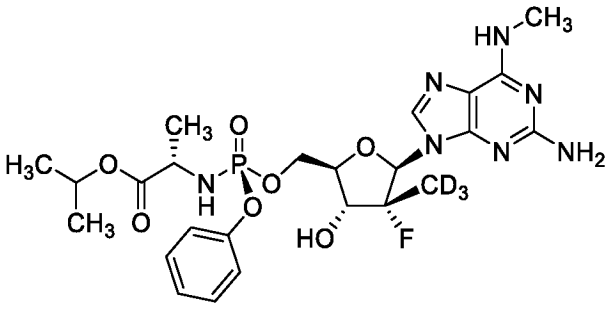
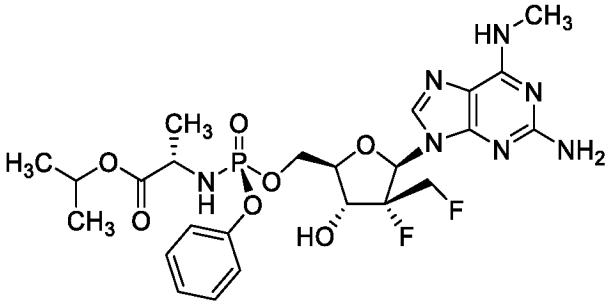
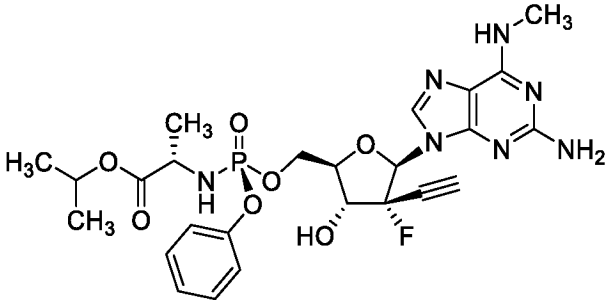
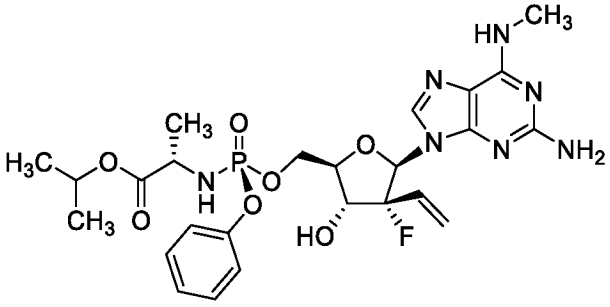
Пример 11. Активность отдельных соединений *in vitro* в отношении SARS-CoV-2

Отдельные соединения по настоящему изобретению исследовали в анализе SARS-CoV-2. Анализ осуществляли с применением эпителиальных клеток дыхательных путей человека (HAE; dNHBE), как описано в примере 6. Ремдесивир был положительным контролем, и соединения сравнивали с софосбувиром. Соединения исследовали в синглете с применением 4 последовательных разведений каждого соединения (10, 2,5, 0,625 и 0,156 мкг/мл). Софосбувир исследовали только в двух повторностях в дозе 10 мкг/мл, соединение **1A** в синглете в дозах 1 и 0,1 мкг/мл, и ремдесивир в синглете в 4 последовательных логарифмических разведениях с максимальной концентрацией 1 мкг/мл. Результаты приведены в таблице 11. Соединение **5** с замещением дейтерием в 2'-положении показало EC_{90} 0,31 мкм, а соединение **6** с замещением 2'-CH2F показало EC_{90} 1,8 мкМ. Ни одно из соединений визуально не демонстрировало токсичность.

Таблица 11. Активность выбранных соединений в отношении SARS-CoV-2

Соединение	**Анализ VYR**	
	EC_{90} (мкМ)	**CC_{50} (мкМ)**

 Ремдесивир	0,0020	визуально токсичность отсутствует
	0,0028	визуально токсичность отсутствует
	0,0030	визуально токсичность отсутствует
	0,0066	визуально токсичность отсутствует
 Софосбувир	>19	визуально токсичность отсутствует
 Соединение 1А	0,63	визуально токсичность отсутствует
	0,46	визуально токсичность отсутствует
	0,52	визуально токсичность отсутствует

 Соединение 5	0,31	визуально токсичность отсутствует
 Соединение 6	1,8	визуально токсичность отсутствует
 Соединение 7	3,2	визуально токсичность отсутствует
 Соединение 8	6,4	визуально токсичность отсутствует

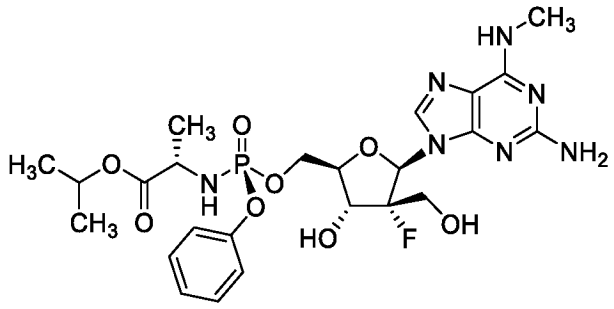
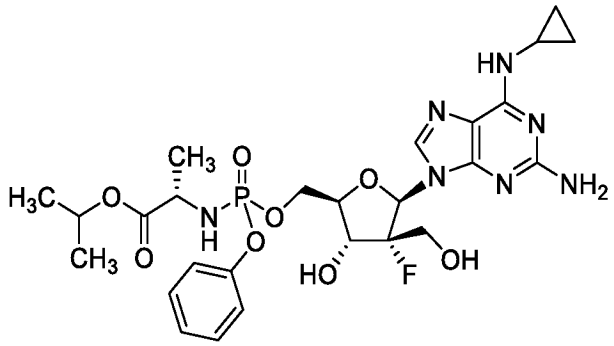
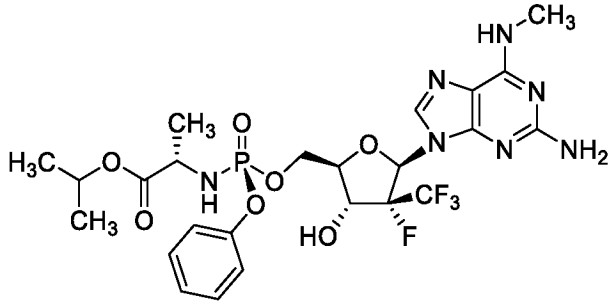
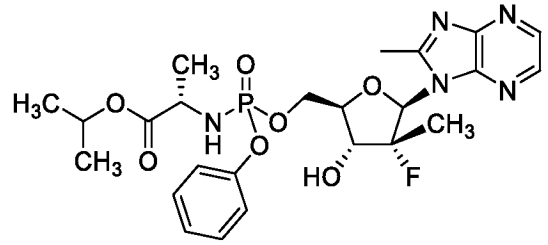
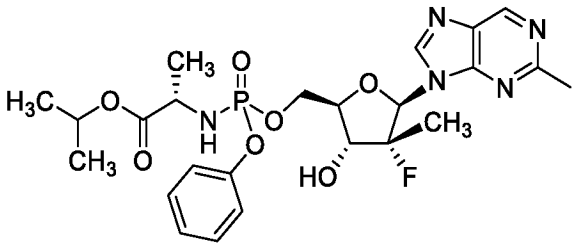
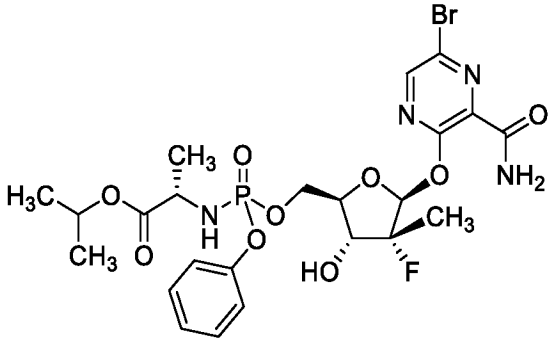
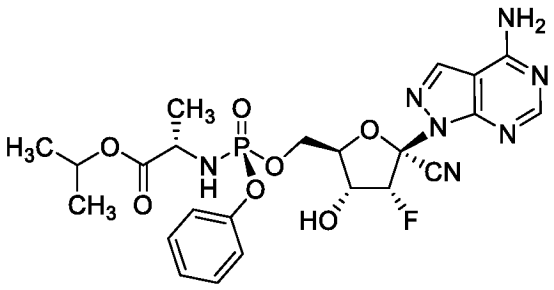
 Соединение 9	8,5	визуально токсичность отсутствует
 Соединение 10	5,3	визуально токсичность отсутствует
 Соединение 11A	3,7	визуально токсичность отсутствует

Таблица 11B. Активность дополнительно выбранных соединений в отношении SARS-CoV-2

Соединение	**Анализ VYR EC_{90} (мкМ)**
 Соединение 12	1,5

 Соединение 13	3,2
 Соединение 14	0,57
 Соединение 15	1,1

Пример 12. Описание композиции и изготовление соединения 2A

Репрезентативная неограничивающая формула партии для таблеток соединения **2A** (50 мг и 100 мг) представлена в таблице 12. Таблетки получали из обычной смеси с применением процесса прямого прессования. Активный фармацевтический ингредиент (API) скорректировали на основе анализа без пересчета на сухое вещество с корректировкой процентного содержания микрокристаллической целлюлозы. API и вспомогательные вещества (микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы и кроскармеллоза натрия) просеивали, помещали в V-образном блендере (PK Blendmaster, чаша 0,5 л) и перемешивали в течение 5 минут при 25 оборотах в минуту. Затем стеарат магния просеивали, добавляли и смесь перемешивали еще 2 минуты. Общая смесь была разделена для применения в изготовлении таблеток с дозой 50 мг и 100 мг. Затем увлажненную смесь прессовали со скоростью 10 таблеток в минуту с помощью таблеточного пресса с одним пробойником (Korsch XP1) и гравитационного устройства подачи порошка. Таблетки дозировкой 50 мг изготавливали с применением круглого стандартного вогнутого инструмента диаметром 6 мм и с усилием 3,5 кН. Таблетки по 100 мг изготавливали с применением круглого стандартного вогнутого инструмента диаметром 8 мм и с усилием 3,9-4,2 кН.

Таблица 12. Композиция таблеток дозировкой 50 мг и 100 мг, содержащих соединение 2

Сырье	**% по массе**	**г/партия**	**Мг/единицу**	
			Таблетка 50 мг	**Таблетка 100 мг**
Соединение **2A**	50,0	180,0	50,0	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза, USP/NF, EP	20,0	72,0	K20,0	40,0
Моногидрат лактозы, USP/NF, BP, EP, JP	24,0	86,4	24,0	48,0
Кроскармеллоза натрия, USP/NF, EP	5,0	18,0	5,0	10,0
Стеарат магния, USP/NF, BP, EP JP	1,0	3,6	1,0	2,0
Всего			100,0	200,0

Соединение **2A** корректировали на основе анализа без пересчета на сухое вещество с корректировкой процентного содержания микрокристаллической целлюлозы. Соединение **2A** и вспомогательные вещества (микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и кроскармеллозу натрия) просеивали, помещали в V-образный блендер (PK Blendmaster, чаша 0,5 л) и перемешивали в течение 5 минут со скоростью 25 оборотов в минуту. Затем стеарат магния просеивали, добавляли и смесь перемешивали в течение еще 2 минут. Общую смесь разделяли для применения в изготовлении таблеток с дозой 50 мг и 100 мг. Затем увлажненную смесь прессовали со скоростью 10 таблеток в минуту с помощью таблеточного пресса с одним пробойником (Korsch XP1) и гравитационного устройства подачи порошка. Таблетки 50 мг изготавливали с применением круглого стандартного вогнутого инструмента диаметром 6 мм и с усилием 3,5 кН. Таблетки по 100 мг изготавливали с применением стандартного вогнутого инструмента диаметром 8 мм и с усилием 3,9-4,2 кН. Технические характеристики таблеток 50 мг и 100 мг приведены в таблице 13.

Таблица 13. Спецификация таблеток с дизировкой 50 мг и 100 мг, содержащих соединение 2 A

	Таблетки по 50 мг	**Таблетки по 100 мг**
Средняя масса (n=10)	100 $\pm$ 5 мг	200 $\pm$ 10 мг
Индивидуальная масса	100 $\pm$ 10 мг	200 $\pm$ 20 мг
Твердость	5,3 кПа	8,3 кПа
Распадаемость	< 15 минут	< 15 минут
Истираемость	NMT 0,5%	NMT 0,5%

Таблетки дозировкой 50 мг и 100 мг, произведенные описанным выше способом, подвергали 6-месячным исследованиям стабильности при трех условиях: 5°C (охлаждение), 25°C/60% относительной влажности (окружающая среда) и 40°C/75% относительной влажности (ускоренный). Как таблетки 50 мг, так и таблетки 100 мг были химически стабильны во всех трех испытанных условиях.

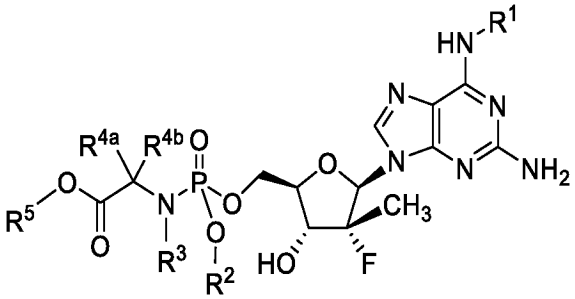
В условиях охлаждения (5 °C) как таблетки по 50 мг, так и таблетки по 100 мг оставались белыми твердыми веществами, внешний вид которых не изменялся в течение паериода от T = 0 до T = 6 месяцев. На протяжении всего 6-месячного исследования не сообщалось ни о каких-либо примесях, которые превышали бы 0,05% ни для таблеток дозировкой 50 мг, ни для таблеток дозировкой 100 мг. Содержание воды через 6 месяцев также составляло меньше 3,0% по массе для обих видов таблеток. Аналогичные результаты получили в случае, когда таблетки подвергались воздействию условий окружающей среды (25°C/60% относительной влажности); в течение 6 месяцев для обоих типов таблеток не зарегистрировали каких-либо примесей, превышающих 0,05%, а содержание воды не превышало 3,0% по массе через 6 месяцев. В случае, когда таблетки подвергали ускоренной обработке (40°C/75% относительной влажности), внешний вид таблеток дозировкой 50 мг и 100 мг не изменился по сравнению с белой круглой таблеткой. Об одной примеси сообщали через 3 месяца, но она составляла всего 0,09%. О второй примеси сообщали через 6 месяцев, но общий процент примесей составлял всего 0,21% как для таблеток дозировкой 50 мг, так и для таблеток дозировкой 100 мг. Содержание воды составляло 3,4 % по массе через 6 месяцев для таблеток дозировкой 50 мг и 3,2 % по массе для таблеток дозировкой 100 мг.

В отдельном исследовании стабильность таблеток дозировкой 50 мг и 100 мг соединения **2A** в условиях окружающей среды (25°C/60% относительной влажности) определяли в течение 9 месяцев. Внешний вид таблеток дозировкой 50 мг и 100 мг не изменился по сравнению с белой круглой таблеткой в течение 9 месяцев. Примеси в таблетке дозировкой 50 мг составляли меньше 0,10% через 9 месяцев, а примеси в таблетке по 100 мг составляли меньше 0,05%. Содержание воды в таблетке по 50 мг и таблетке по 100 мг через 9 месяцев составляло всего 2,7 % по массе и 2,6 % по массе, соответственно.

Эти технические характеристики были описаны со ссылкой на варианты осуществления изобретения. Учитывая изложенные в настоящем документе данные, рядовой специалист в данной области сможет модифицировать изобретение для желаемой цели, причем такие изменения рассматриваются в рамках объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

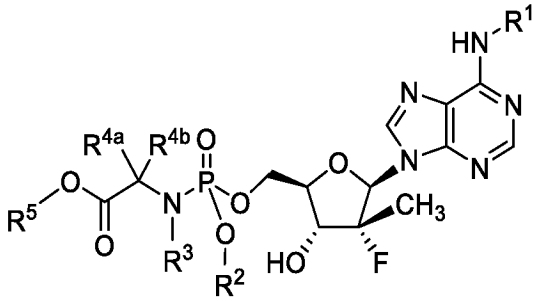
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

2. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

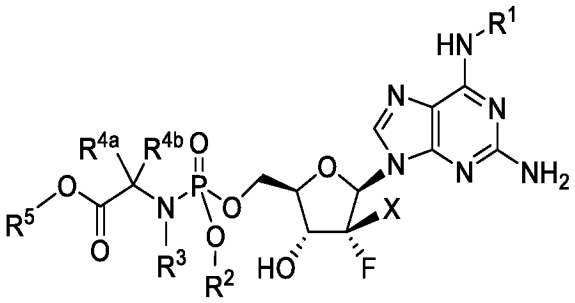
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

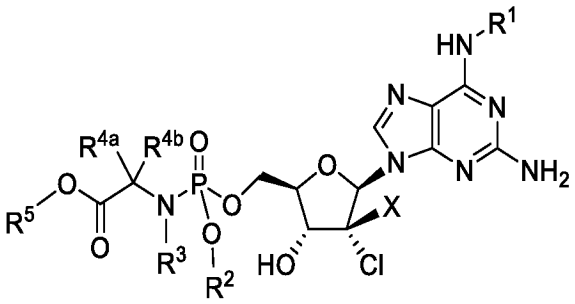
R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

3. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы III или формулы IV:



Формула III



Формула IV

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где:

X выбран из C_1-C_3галогеналкила, C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила и C_1-C_3гидроксиалкила;

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

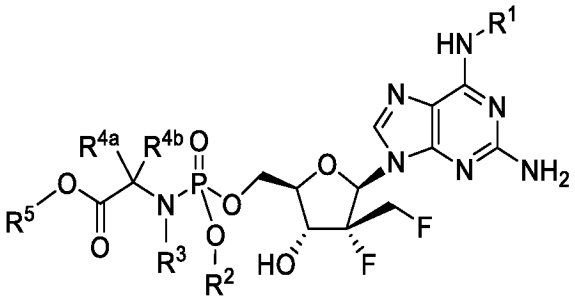
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

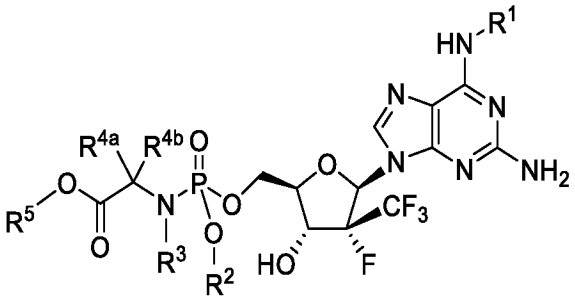
R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

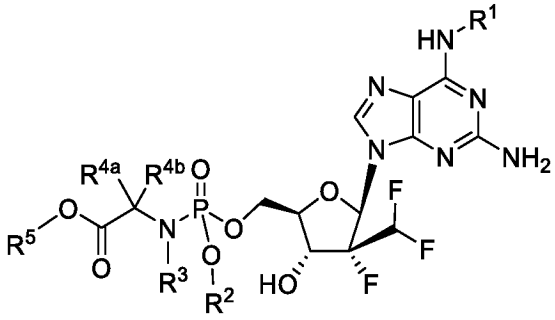
4. Способ по п. 3, причем соединение выбрано из соединения формулы IIIa, формулы IIIb, формулы IIIc, формулы IIId, формулы IIIe и формулы IIIf:



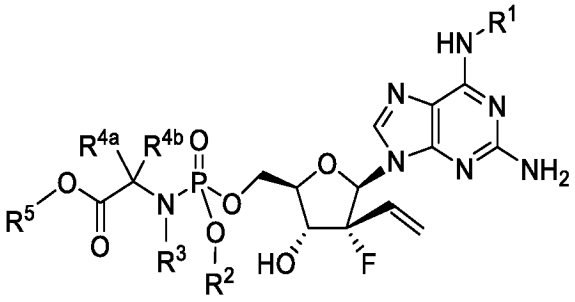
Формула IIIa



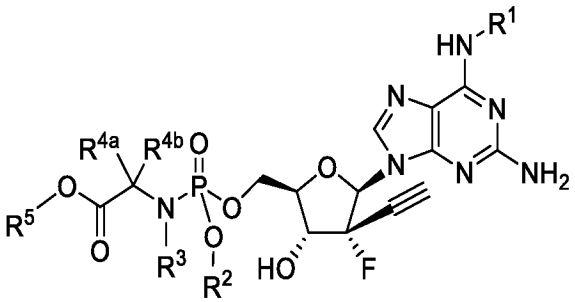
Формула IIIb



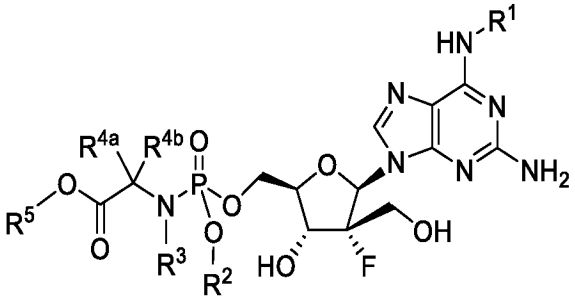
Формула IIIc



Формула IIId



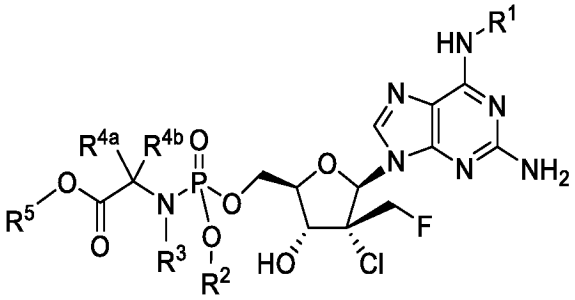
Формула IIIe



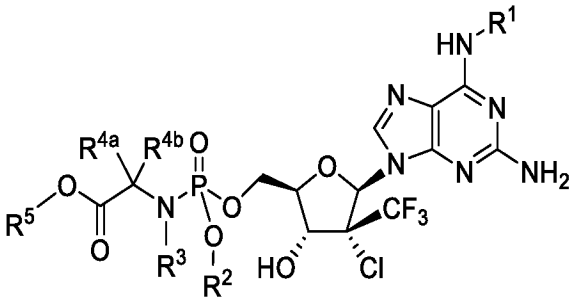
Формула IIIf

или его фармацевтически приемлемой соли.

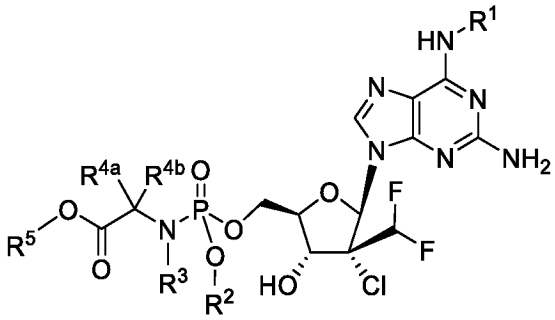
5. Способ по п. 3, причем соединение выбрано из соединения формулы IVa, формулы IVb, формулы IVc, формулы IVd, формулы IVe и формулы IVf:



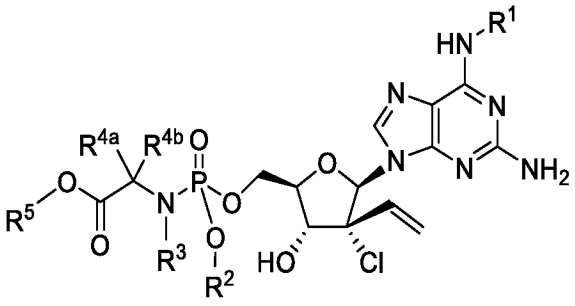
Формула IVa



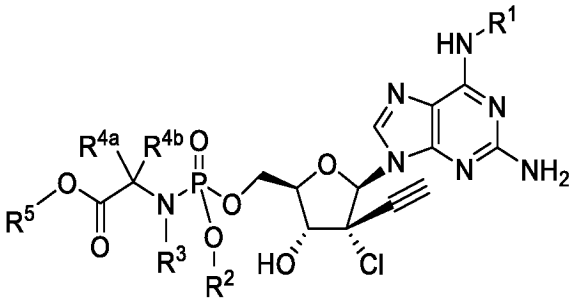
Формула IVb



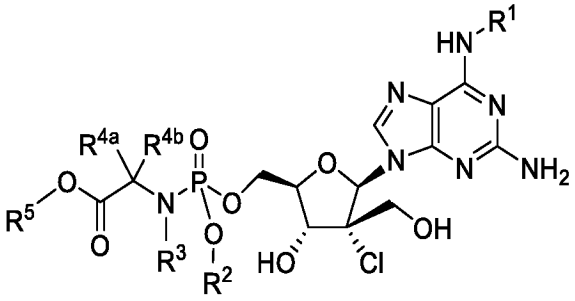
Формула IVc



Формула IVd



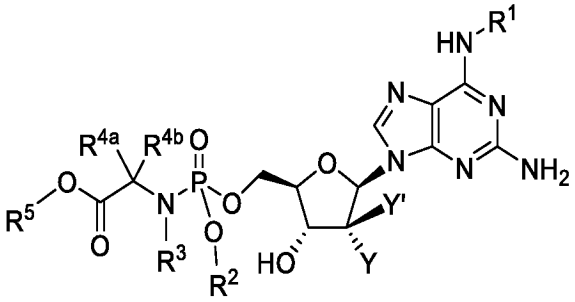
Формула IVe



Формула IVf

или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы V:



Формула V

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где:

Y и Y' независимо выбраны из F и Cl;

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

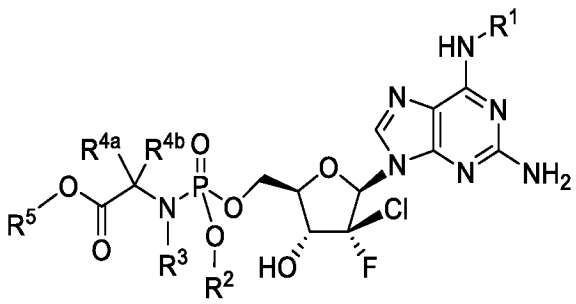
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

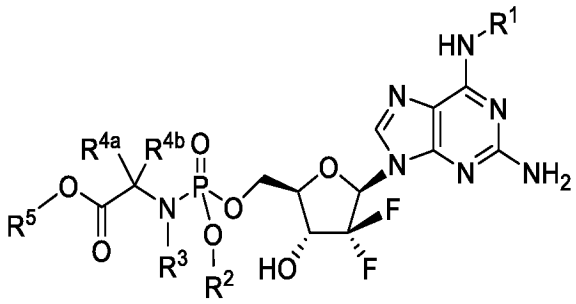
R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

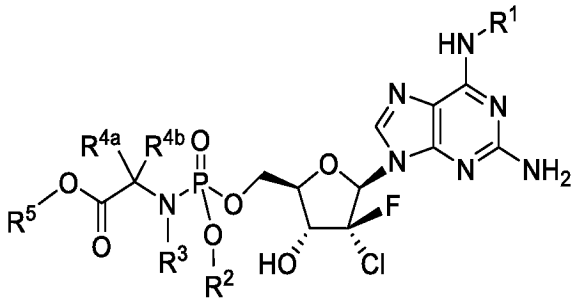
R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила; и

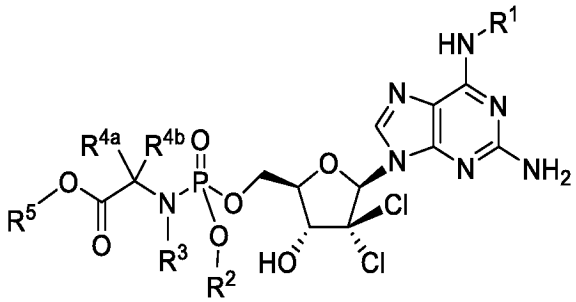
R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

7. Способ по п. 6, причем соединение имеет формулу:



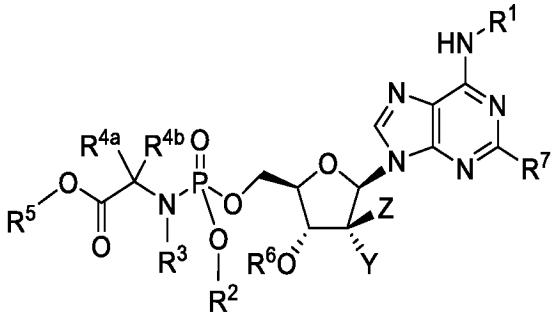






или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы VI:



Формула VI

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила;

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил;

R^6 выбран из водорода, -C(O)R^{6A}, -C(O)OR^{6A}, C_1-$_6$алкила, -CH_2-O-R^{6A};

R^{6A} выбран из водорода, C_1-$_6$алкила, C_1-C_6галогеналкила, арила, арил(C_1-$_6$алкил)-, причем арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила;

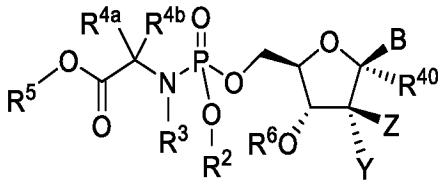
R^7 представляет собой NH_2, H или -NR^8R^9;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила, -C(O)R^{6A} и -C(O)OR^{6A};

Y выбран из F и Cl; и

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила, C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена.

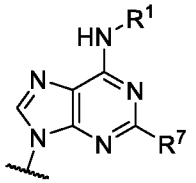
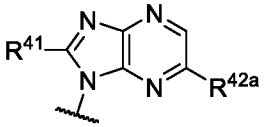
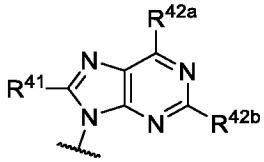
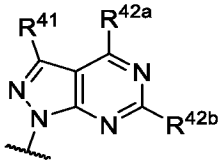
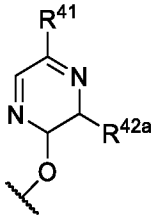
9. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы VII:



Формула VII

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где

B выбран из


,

,

,

и

;

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-7}циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил;

R^6 выбран из водорода, -C(O)R^{6A}, -C(O)OR^{6A}, C_{1-6}алкила, -CH_2-O-R^{6A} и

-C(O)N$R^{6B}R^{6C}$;

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_{1-20}алкила и C_{2-20}алкенила;

R^{6B} и R^{6C} независимо выбраны из водорода, C_{1-20}алкила, C_{2-20}алкенила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила;

R^7 представляет собой NH_2, H или -NR^8R^9;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, -C(O)R^{6A} и -C(O)OR^{6A};

Y выбран из F и Cl;

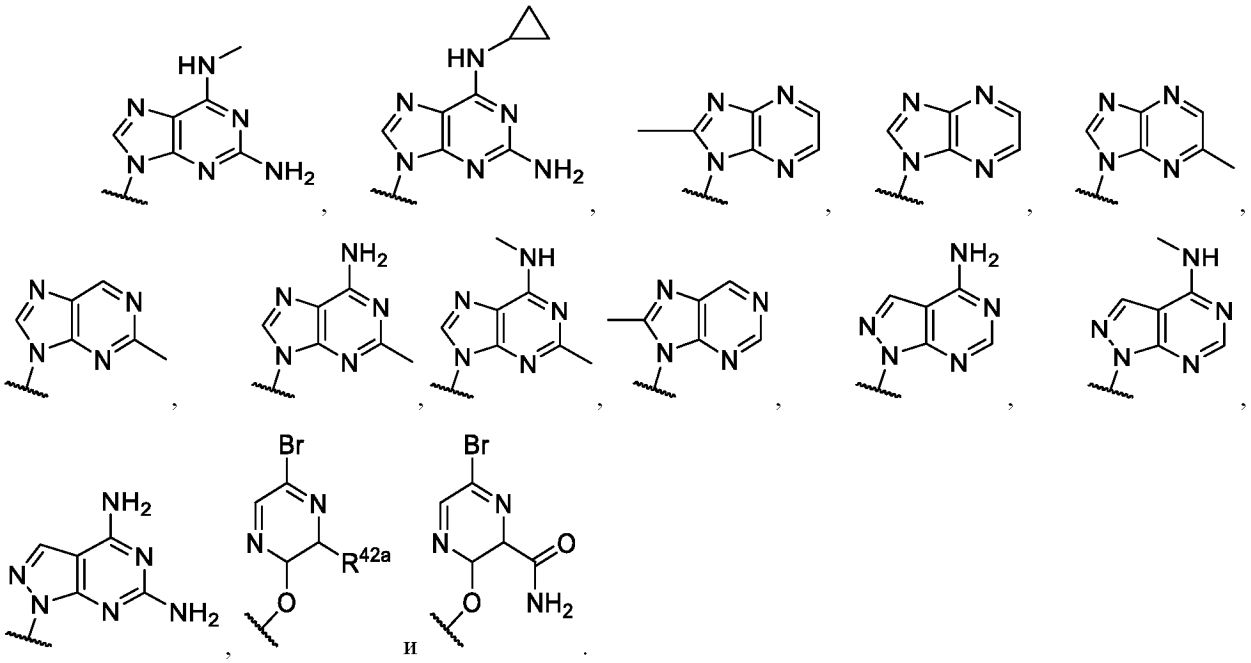
Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила, C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена;

R^{40} выбран из H, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкил, N_3, CN, и галоген;

R^{41} выбран из H, C_{1-3}алкила и галогена; и

R^{42a} и R^{42b} выбраны из C_{1-3}алкила, NH_2, H, -NR^8R^9 и -C(O)NR^8R^9.

10. Способ по п. 9, причем B выбран из



11. Способ по любому из пп. 1-10, причем R^2 представляет собой арил.

12. Способ по п. 11, причем R^2 представляет собой фенил.

13. Способ по любому из пп. 1-12, причем R^3 представляет собой водород.

14. Способ по любому из пп. 1-12, причем R^3 представляет собой метил.

15. Способ по любому из пп. 1-13, причем R^{4a} представляет собой метил и R^{4b} представляет собой водород.

16. Способ по любому из пп. 1-13, причем R^{4a} представляет собой метил и R^{4b} представляет собой метил.

17. Способ по любому из пп. 1-16, причем R^5 представляет собой C_1-C_6алкил.

18. Способ по пп. 17, причем R^5 выбран из метила, этила и изопропила.

19. Способ по п. 18, причем R^5 представляет собой изопропил.

20. Способ по любому из пп. 1-10,

где:

R^2 представляет собой фенил;

R^3 представляет собой водород;

R^{4a} представляет собой метил;

R^{4b} представляет собой водород; и

R^5 представляет собой изопропил.

21. Способ по любому из пп. 1-10,

где:

R^2 представляет собой фенил;

R^3 представляет собой водород;

R^{4a} представляет собой метил;

R^{4b} представляет собой водород;

R^5 представляет собой изопропил; и

фосфорамидат имеет S_p-конфигурацию.

22. Способ по любому из пп. 1-10,

где:

R^2 представляет собой фенил;

R^3 представляет собой водород;

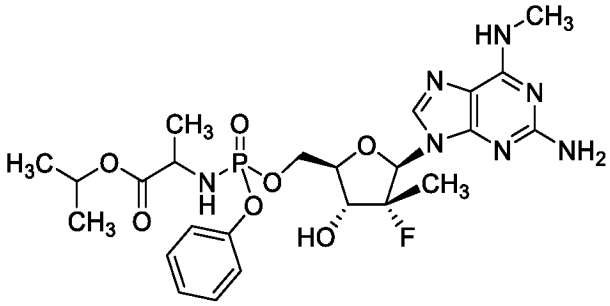
R^{4a} представляет собой метил;

R^{4b} представляет собой водород;

R^5 представляет собой изопропил; и

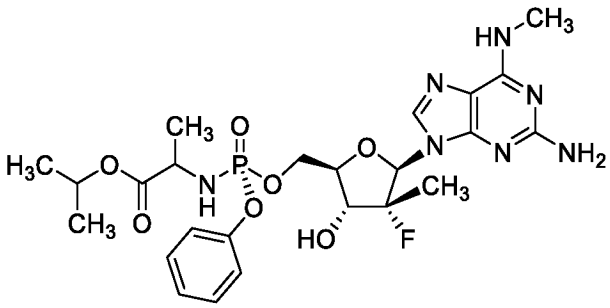
фосфорамидат имеет R_p-конфигурацию.

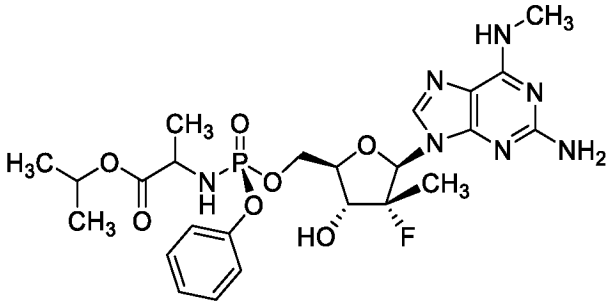
23. Способ по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль.

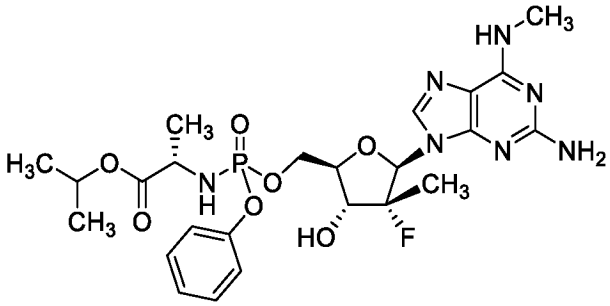
24. Способ по п. 23, причем соединение выбрано из соединения формулы:





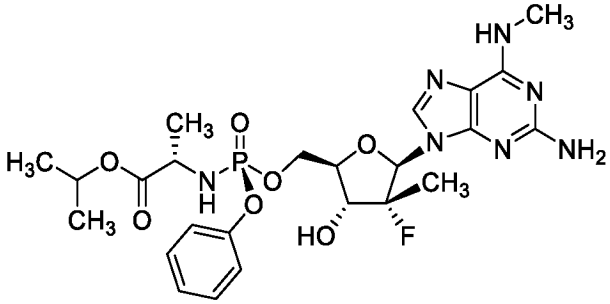
или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:



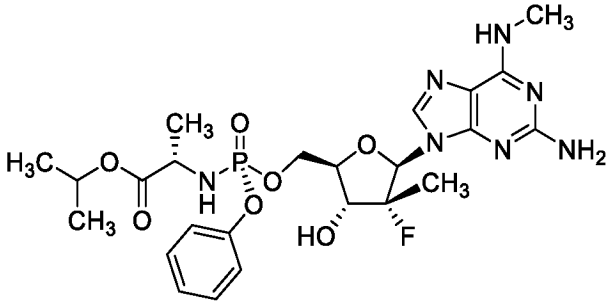
или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:



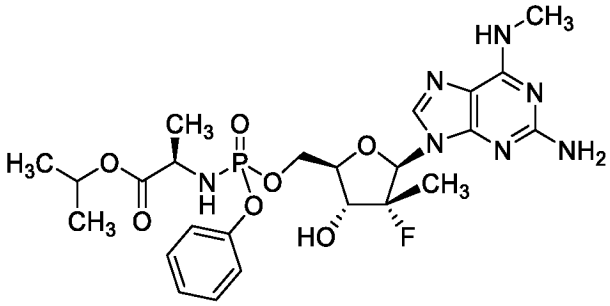
или его фармацевтически приемлемую соль.

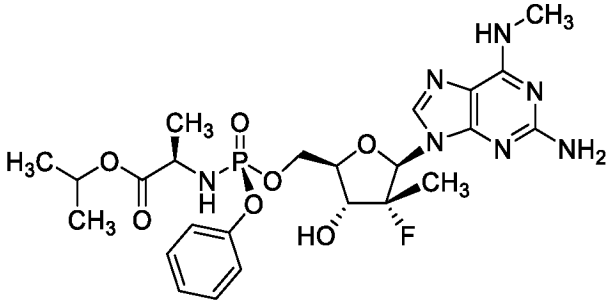
27. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:

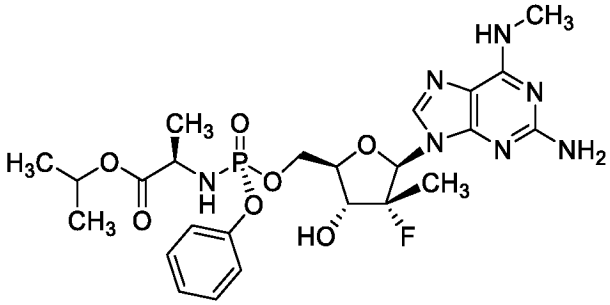


или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по п. 23, причем соединение выбрано из соединения формулы:

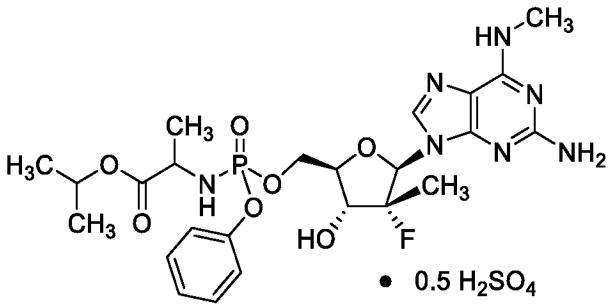




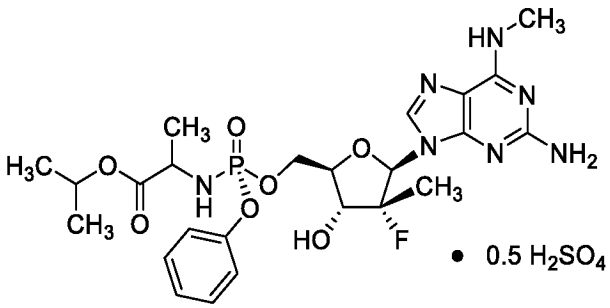


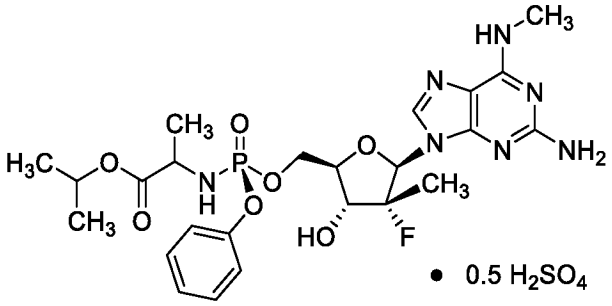
или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:

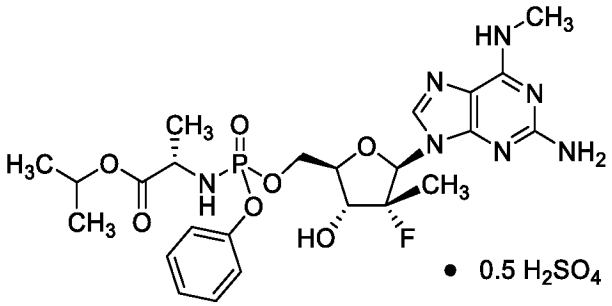


30. Способ по п. 23, причем соединение выбрано из соединения формулы:

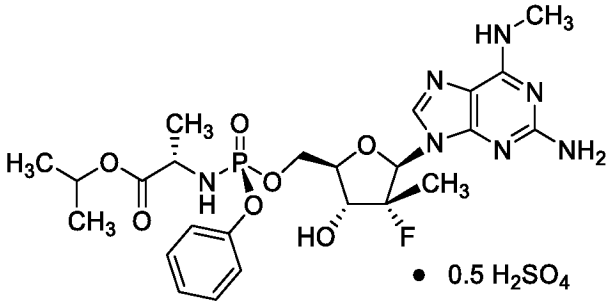




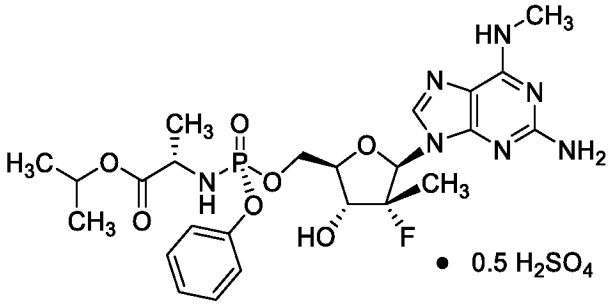
31. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:



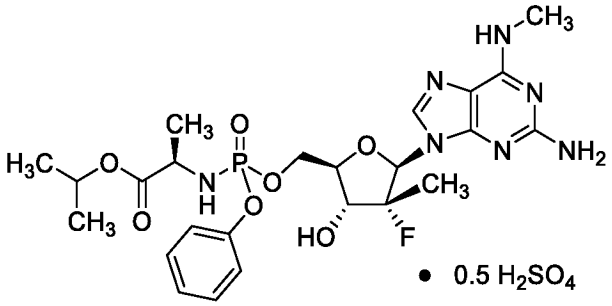
32. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:

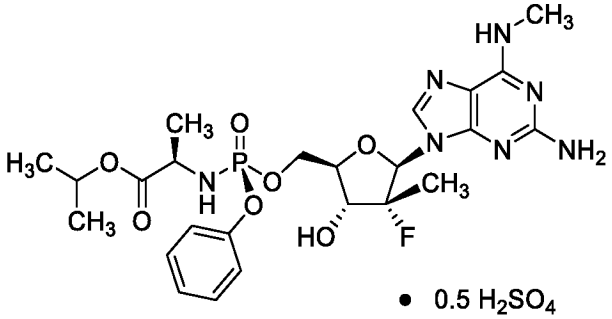


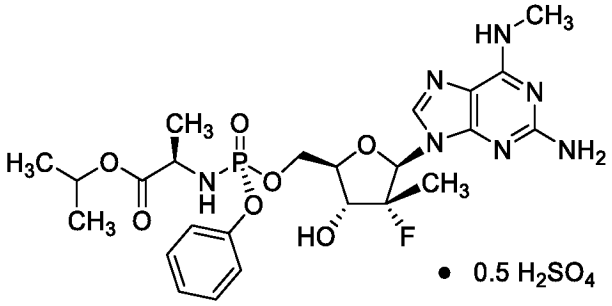
33. Способ по п. 23, причем соединение представляет собой соединение формулы:



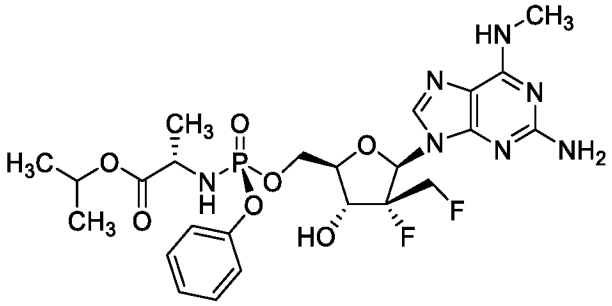
34. Способ по п. 23, причем соединение выбрано из соединения формулы:

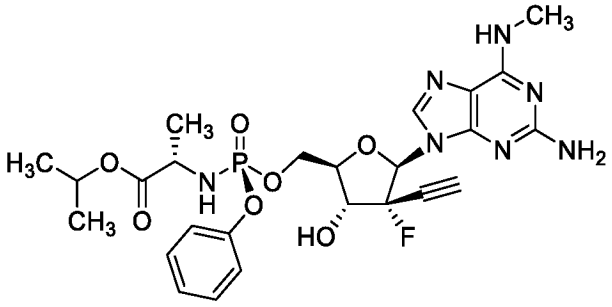


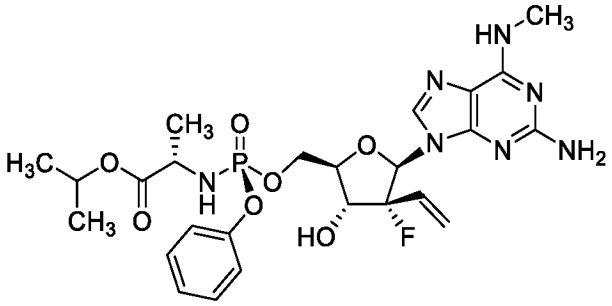




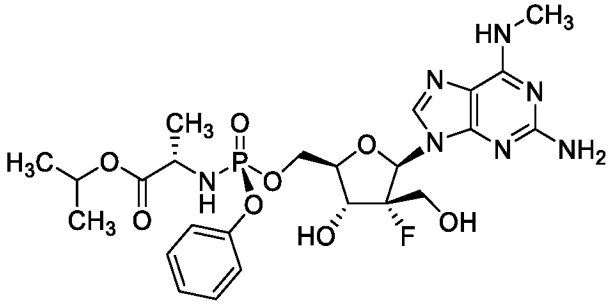
35. Способ по п. 4, причем соединение выбрано из:



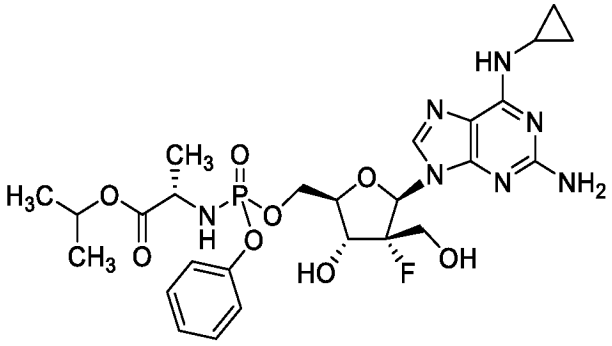




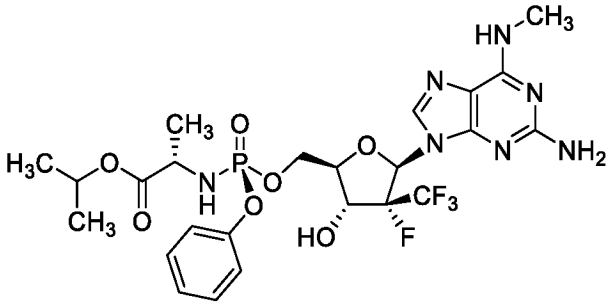
,



,

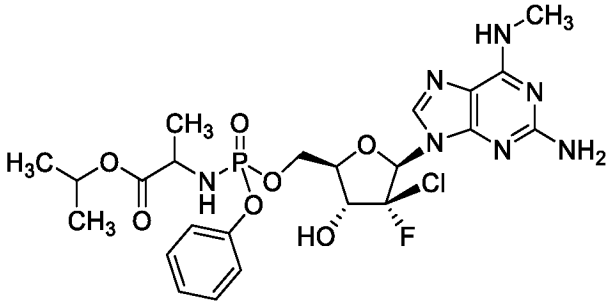


и



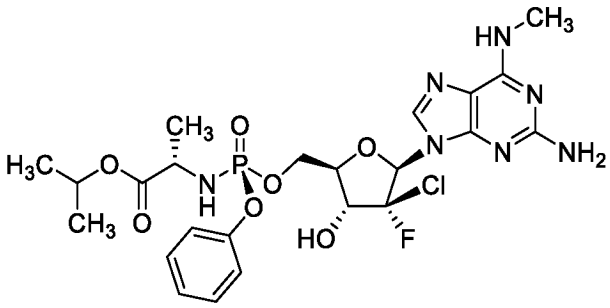
или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Способ по п. 7, причем соединение представляет собой соединение формулы:



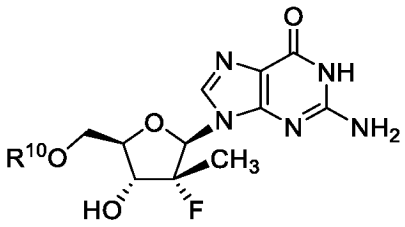
или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Способ по п. 36, причем соединение представляет собой соединение формулы:

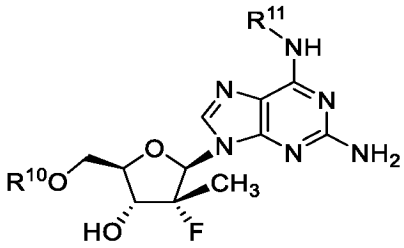


или его фармацевтически приемлемую соль.

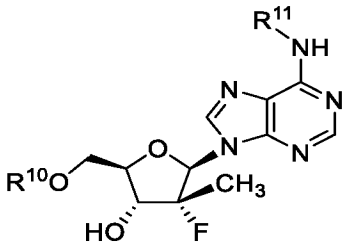
38. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у хозяина, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы VIII, формулы IX или формулы X:



Формула VIII

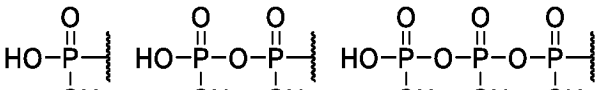


Формула IX



Формула X

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где

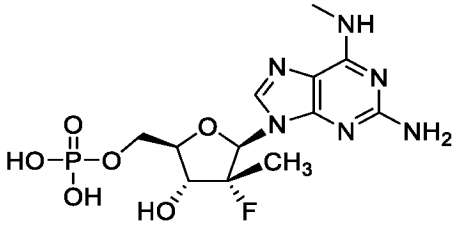
R^{10} выбран из  и R^{10A};

R^{10A} представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство, которое метаболизируется *in vivo* в монофосфат, дифосфат или трифосфат;

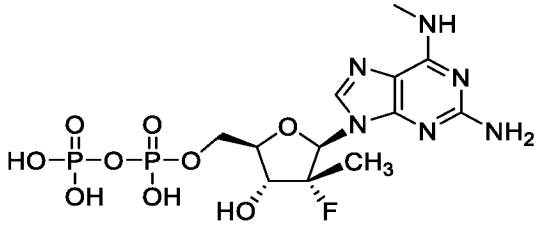
R^{11} выбран из водорода и R^1; и

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

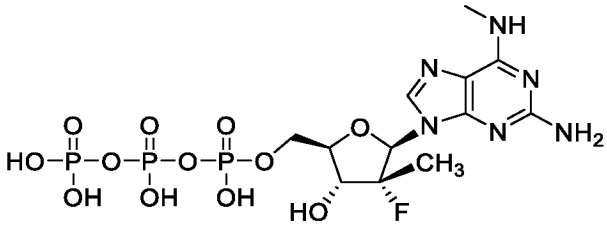
39. Способ по п. 38, причем соединение выбрано из



,

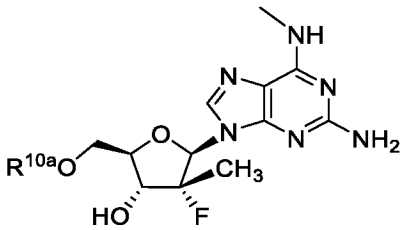


и



или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ по п. 38, причем соединение представляет собой соединение формулы



где

R^{10a} представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство, которое метаболизируется *in vivo* в монофосфат, дифосфат или трифосфат.

41. Способ по любому из пп. 1-40, причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для перорального введения.

42. Способ по п. 41, причем лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

43. Способ по п. 42, причем твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

44. Способ по п. 42, причем твердая лекарственная форма представляет собой капсулу.

45. Способ по п. 41, причем лекарственная форма представляет собой жидкую лекарственную форму.

46. Способ по п. 45, причем жидкая лекарственная форма представляет собой раствор или суспензию.

47. Способ по любому из пп. 1-40, причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для внутривенного введения.

48. Способ по любому из пп. 1-40, причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для парентерального введения.

49. Способ по любому из пп. 1-48, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, одной недели.

50. Способ по любому из пп. 1-48, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, двух недель.

51. Способ по любому из пп. 1-48, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, одного месяца.

52. Способ по любому из пп. 1-48, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, шести недель.

53. Способ по любому из пп. 1-48, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, двух месяцев.

54. Способ по любому из пп. 1-53, причем соединение вводят один раз в сутки.

55. Способ по любому из пп. 1-53, причем соединение вводят два раза в сутки.

56. Способ по любому из пп. 1-53, причем соединение вводят три раза в сутки.

57. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 500 мг соединения.

58. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 600 мг соединения.

59. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 700 мг соединения.

60. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 800 мг соединения.

61. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 1000 мг соединения.

62. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, 1200 мг соединения.

63. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 1500 мг соединения.

64. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 550 мг соединения один раз в сутки.

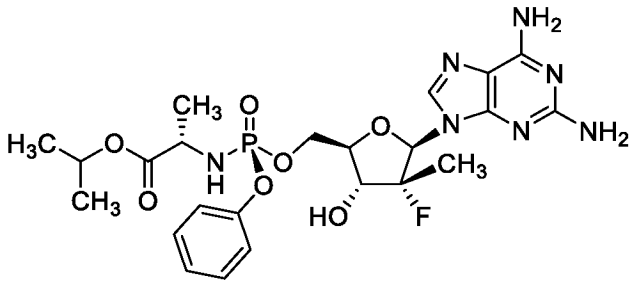
65. Способ по любому из пп. 1-56, причем, по меньшей мере, около 550 мг соединения вводят дважды в сутки.

66. Способ по любому из пп. 1-56, причем, по меньшей мере, около 600 мг соединения вводят один раз в сутки.

67. Способ по любому из пп. 1-56, причем вводят, по меньшей мере, около 600 мг соединения дважды в сутки.

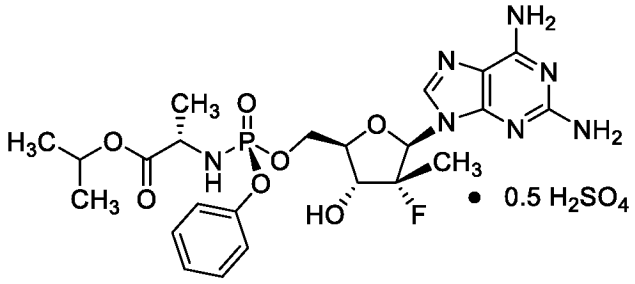
68. Способ по любому из пп. 1-67, причем хозяином является человек.

69. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтическом носителе, причем соединение вводят дважды в сутки перорально в дозе, составляющей около 550 мг.

70. Способ лечения или профилактики COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение соединения формулы:



необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, причем соединение вводят перорально в дозе, составляющей около 600 мг, дважды в сутки.

71. Способ по п. 69 или 70, причем пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

72. Способ по п. 69 или 70, причем пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу.

73. Способ по любому из пп. 69-72, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, одной недели.

74. Способ по любому из пп. 69-72, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, двух недель.

75. Способ по любому из пп. 69-72, причем соединение вводят в течение, по меньшей мере, одного месяца.

76. Способ по любому из пп. 1-75, причем у вируса SARS-CoV-2 формируется естественная или индуцированная лекарственным средством мутация.

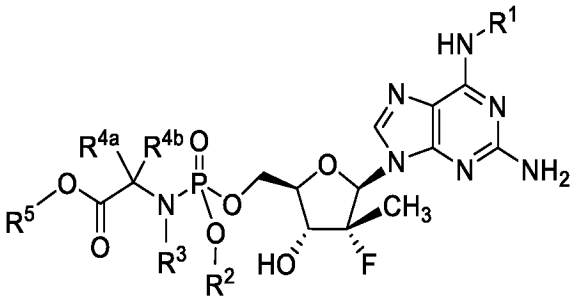
77. Способ по п. 76, причем естественная или индуцированная лекарственным средством мутация находится в вирусном белке, выбранном из оболочечного (E) белка, мембранного (M) белка, шиповидного (S) белка.

78. Способ по п. 77, причем мутация находится в шиповидном (S) белке.

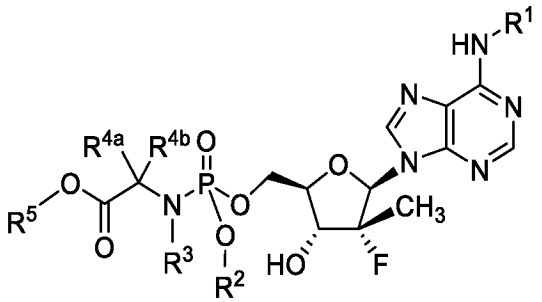
79. Способ по п. 76, причем естественная или индуцированная лекарственным средством мутация находится в вирусном белке, выбранном из nsp1, nsp2, nsp3, nsp4, nsp5, nsp 6, nsp7, nsp8, nsp9, nsp10, nsp12, nsp13, nsp14, nsp15 и nsp16.

80. Способ по п. 76, причем естественная или индуцированная лекарственным средством мутация находится в вирусном белке, выбранном из ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 и ORF10.

81. Соединение формулы I или формулы II:



Формула I



Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в количестве, эффективном для лечения или профилактики коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) у хозяина, нуждающегося в этом, где:

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

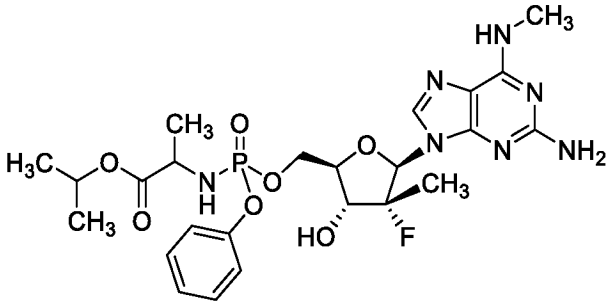
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила; и

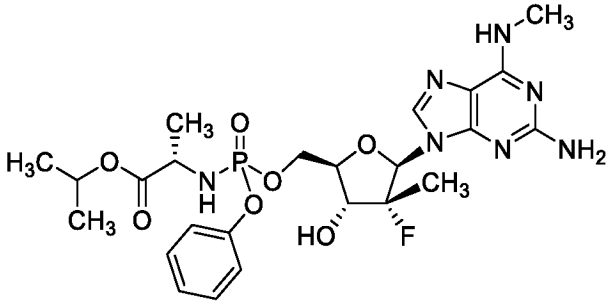
R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

82. Соединение по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы:



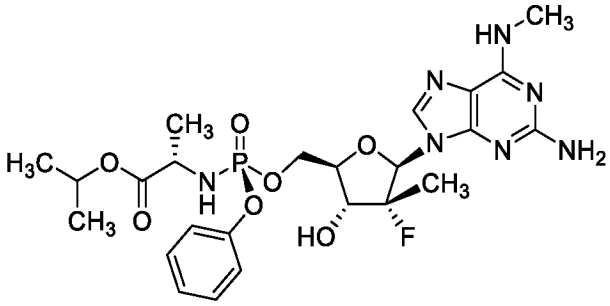
или его фармацевтически приемлемую соль.

83. Соединение по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы:



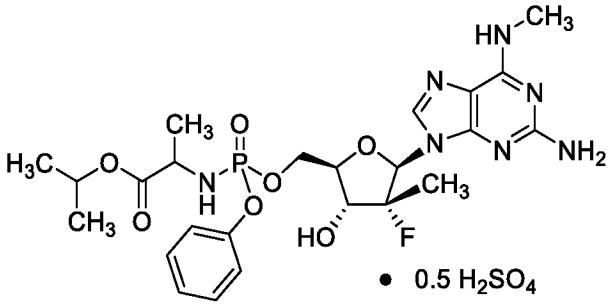
или его фармацевтически приемлемую соль.

84. Соединение по п. 82, причем соединение представляет собой соединение формулы:

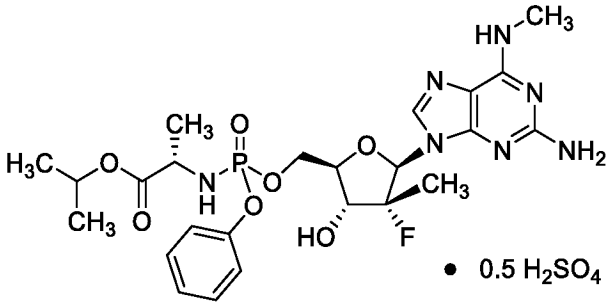


или его фармацевтически приемлемую соль.

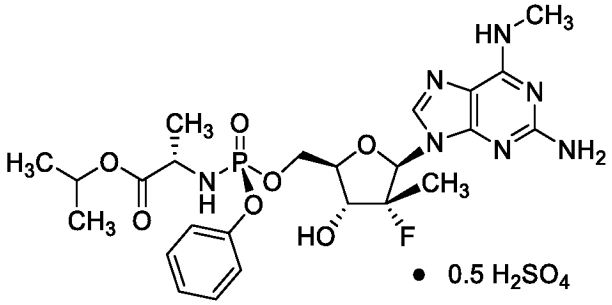
85. Соединение по п. 82, причем соединение представляет собой соединение формулы:



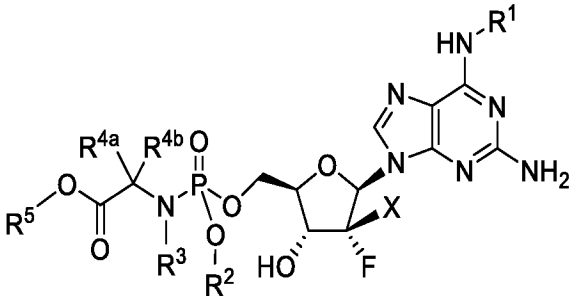
86. Соединение по п. 85, причем соединение представляет собой соединение формулы:



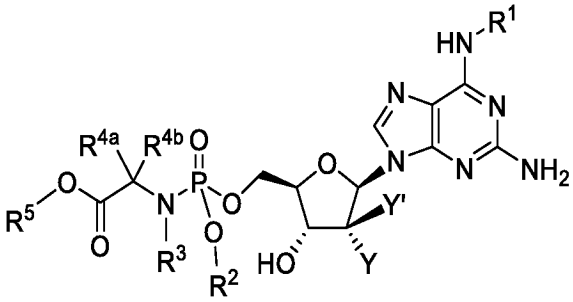
87. Соединение по п. 86, причем соединение представляет собой соединение формулы:



88. Соединение формулы III или формулы IV:



Формула III



Формула IV

или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в количестве, эффективном для лечения или профилактики коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) у хозяина, нуждающегося в этом, где:

X выбран из C_1-C_3галогеналкила (включая C_1-$_3$фторалкил и C_1-$_3$хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила и C_1-C_3гидроксиалкила;

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

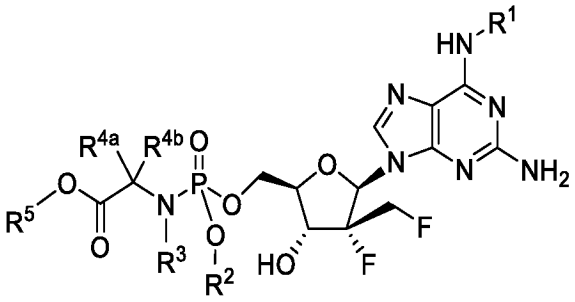
R^2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил;

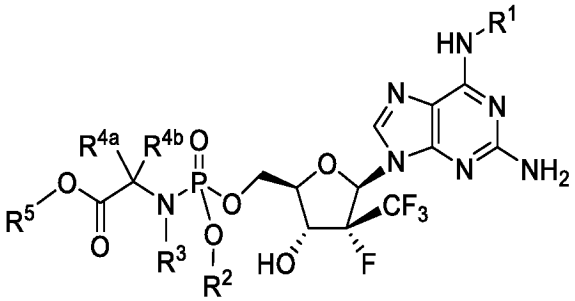
R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила; и

R^5 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-7}циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

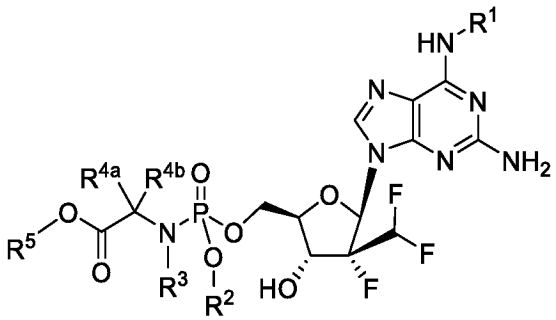
89. Соединение по п. 88, причем соединение представляет собой соединение формулы IIIa, формулы IIIb, формулы IIIc, формулы IIId или формулы IIIe:



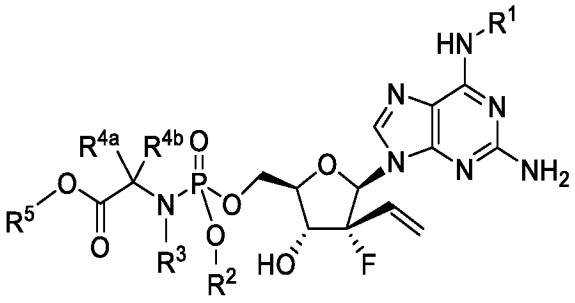
Формула IIIa



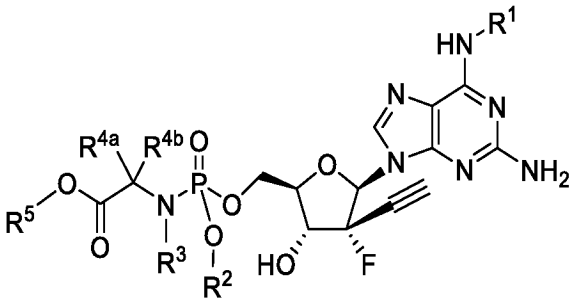
Формула IIIb



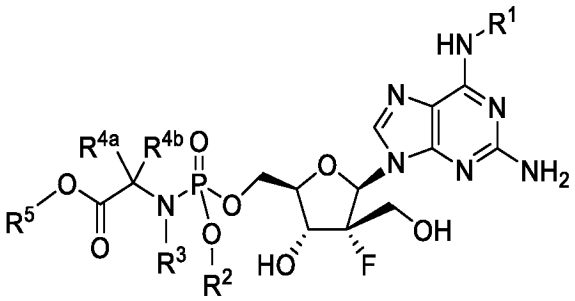
Формула IIIc



Формула IIId



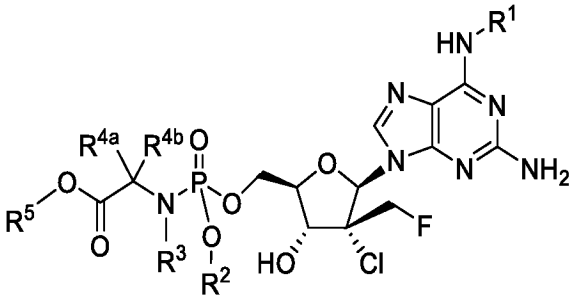
Формула IIIe



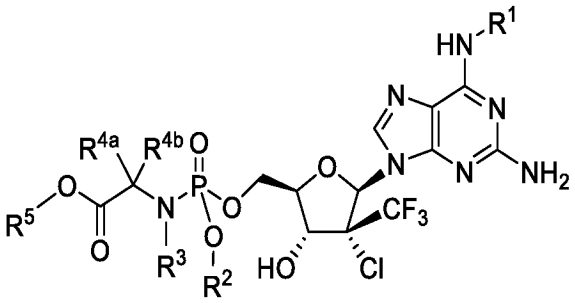
Формула IIIf

или его фармацевтически приемлемую соль.

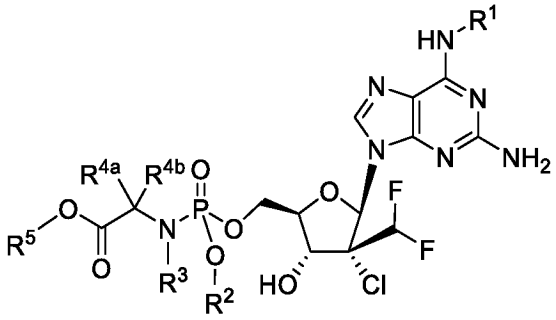
90. Соединение по п. 88, причем соединение представляет собой соединение формулы IVa, формулы IVb, формулы IVc, формулы IVd или формулы VIe:



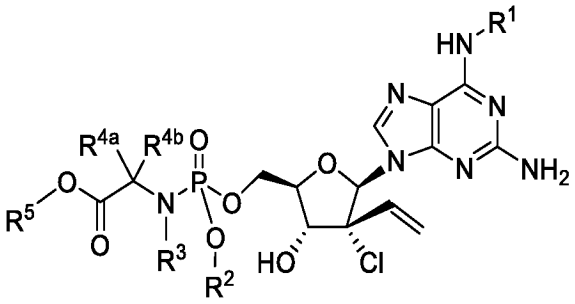
Формула IVa



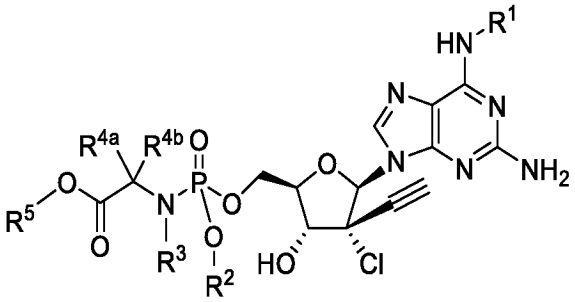
Формула IVb



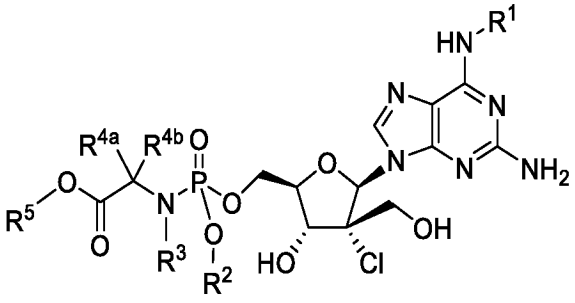
Формула IVc



Формула IVd



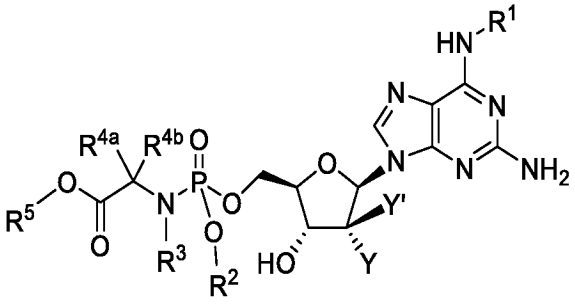
Формула IVe



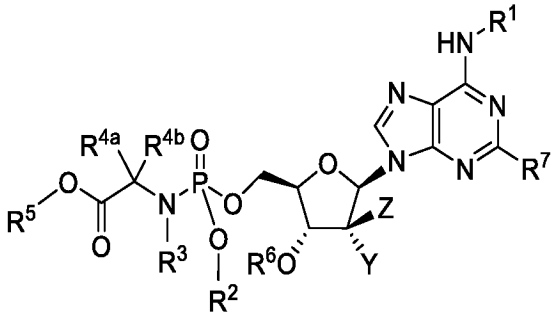
Формула IVf

или его фармацевтически приемлемую соль.

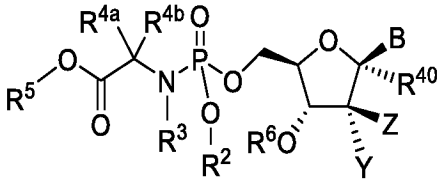
91. Соединение формулы V, формулы VI или формулы VII:



Формула V



Формула VI



Формула VII

или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, где

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-7}циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил;

R^6 выбран из водорода, -C(O)R^{6A}, -C(O)OR^{6A}, C_{1-6}алкила, -CH_2-O-R^{6A};

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_1-C_6галогеналкила, арила, арил(C_{1-6}алкил)-, причем арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила;

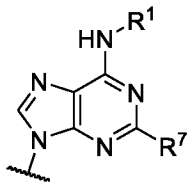
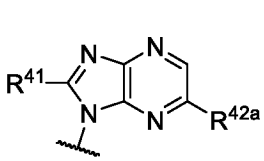
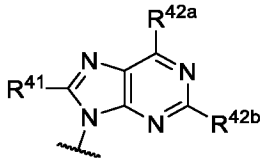
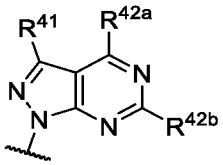
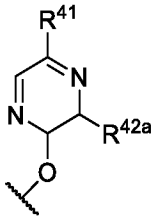
R^7 представляет собой NH_2, H или -NR^8R^9;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, -C(O)R^{6A} и -C(O)OR^{6A};

Y и Y' независимо выбраны из F и Cl;

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила, C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена;

B выбран из


,

,

,

и

;

R^{40} выбран из H, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкила, N_3, CN, и галогена;

R^{41} выбран из H, C_{1-3}алкила и галогена; и

R^{42a} и R^{42b} выбраны из C_{1-3}алкила, NH_2, H, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$.

92. Соединение по любому из пп. 81-91, причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для перорального введения.

93. Соединение по п. 92, причем лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

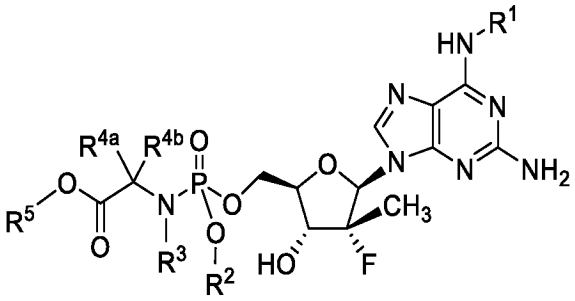
94. Соединение по п. 93, причем твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

95. Соединение по п. 93, причем твердая лекарственная форма представляет собой капсулу.

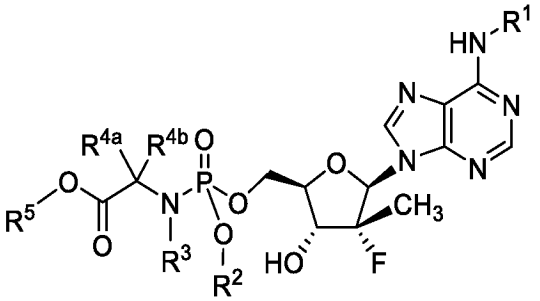
96. Соединение по п. 92, причем лекарственная форма представляет собой жидкую лекарственную форму.

97. Соединение по п. 96, причем жидкая лекарственная форма представляет собой раствор или суспензию.

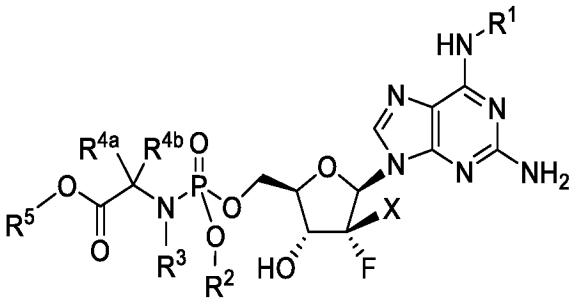
98. Применение соединения формулы I, формулы II, формулы III или формулы IV:



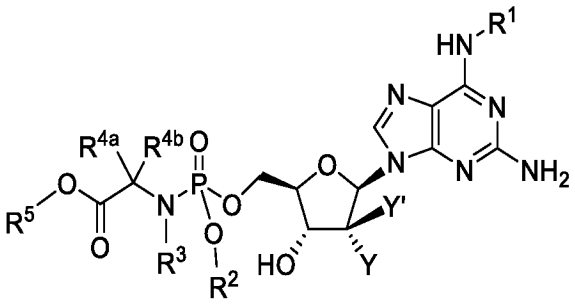
Формула I



Формула II



Формула III



Формула IV

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) у хозяина, нуждающегося в этом,

где

X выбран из C_1-C_3галогеналкила (включая C_1-$_3$фторалкил и C_1-$_3$хлоралкил, такой как CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CH_2CHF_2, CH_2CH_2F, CF_2CH_3, CF_2CF_3 и CH_2Cl), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинилаи C_1-C_3гидроксиалкила;

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

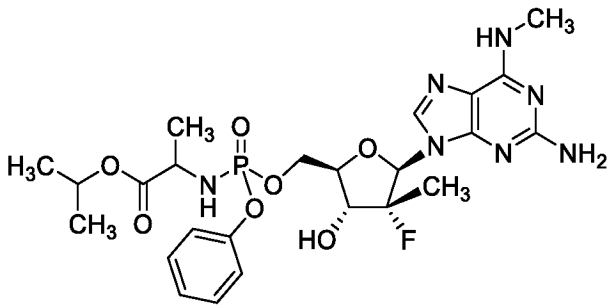
R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкиал;

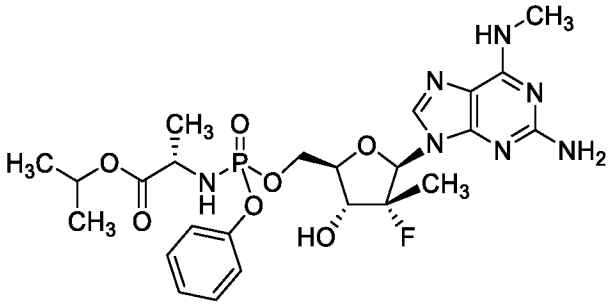
R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил.

99. Применение по п. 98, причем соединение представляет собой соединение формулы:



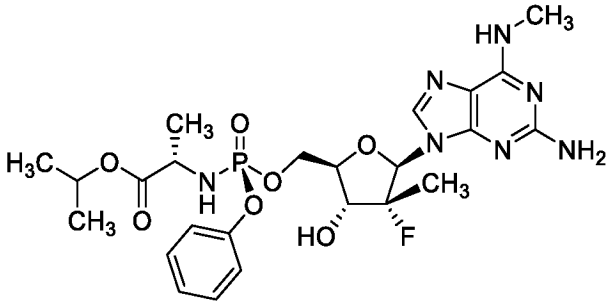
или его фармацевтически приемлемую соль.

100. Применение по п. 99, причем соединение представляет собой соединение формулы:



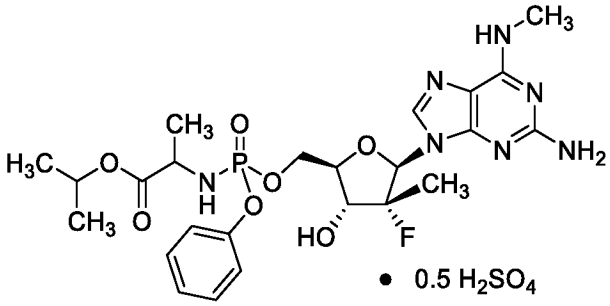
или его фармацевтически приемлемую соль.

101. Применение по п. 100, причем соединение представляет собой соединение формулы:

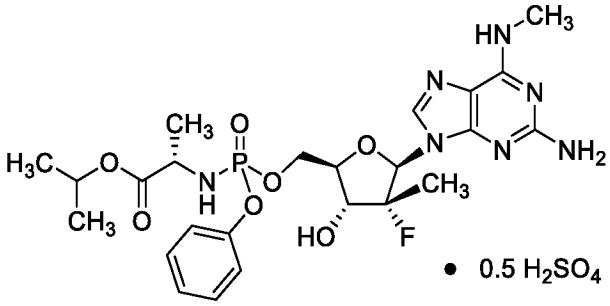


или его фармацевтически приемлемую соль.

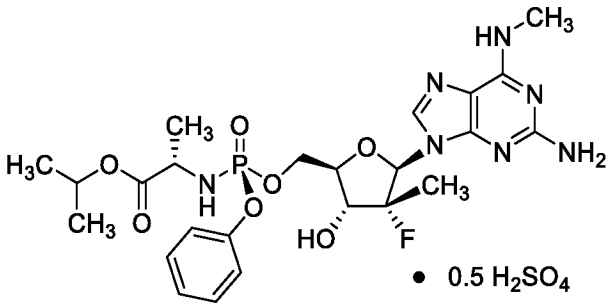
102. Применение по п. 99, причем соединение представляет собой соединение формулы:



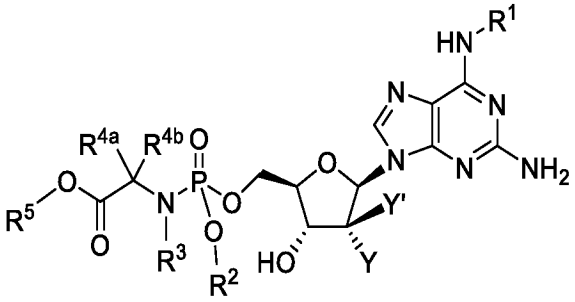
103. Применение по п. 102, причем соединение представляет собой соединение формулы:



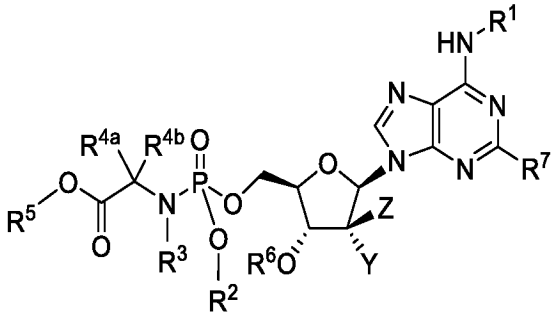
104. Применение по п. 103, причем соединение представляет собой соединение формулы:



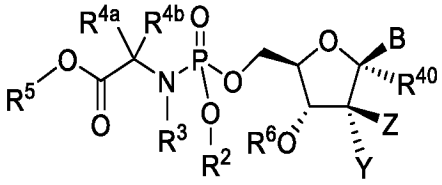
105. Применение соединения формулы V, формулы VI или формулы VII:



Формула V



Формула VI



Формула VII

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) у хозяина, нуждающегося в этом,

где

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила и -C(O)C_1-C_6алкила;

R^2 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил, арил(C_1-C_4алкил)-, гетероарил или гетероалкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-$_6$алкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из водорода, C_1-$_6$алкила и C_3-$_7$циклоалкила;

R^5 представляет собой водород, C_1-$_6$алкил, C_1-$_6$галогеналкил, C_3-$_7$циклоалкил, арил(C_1-C_4алкил)-, арил, гетероарил или гетероалкил;

R^6 выбран из водорода, $-C(O)R^{6A}$, $-C(O)OR^{6A}$, C_{1-6}алкила, $-CH_2-O-R^{6A}$;

R^{6A} выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_1-C_6галогеналкила, арила, арил(C_{1-6}алкил)- , причем арильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из алкокси, гидрокси, нитро, брома, хлора, фтора, азидо и галогеналкила;

R^7 представляет собой NH_2, H или $-NR^8R^9$;

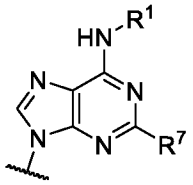
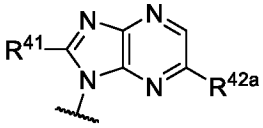
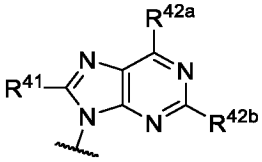
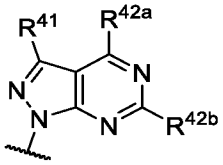
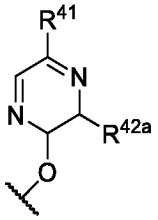
R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, C_{1-6}алкила, $-C(O)R^{6A}$ и

$-C(O)OR^{6A}$;

Y выбран из F и Cl;

Z выбран из метила, C_1-C_3галогеналкила, C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_3гидроксиалкила и галогена;

B выбран из


,

,

,

и

;

R^{40} выбран из H, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкил, N_3, CN и галогена;

R^{41} выбран из H, C_{1-3}алкила и галогена; и

R^{42a} и R^{42b} выбраны из C_{1-3}алкила, NH_2, H, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$.

106. Применение по любому из пп. 98-105, причем фармацевтически приемлемый носитель находится в лекарственной форме, подходящей для перорального введения.

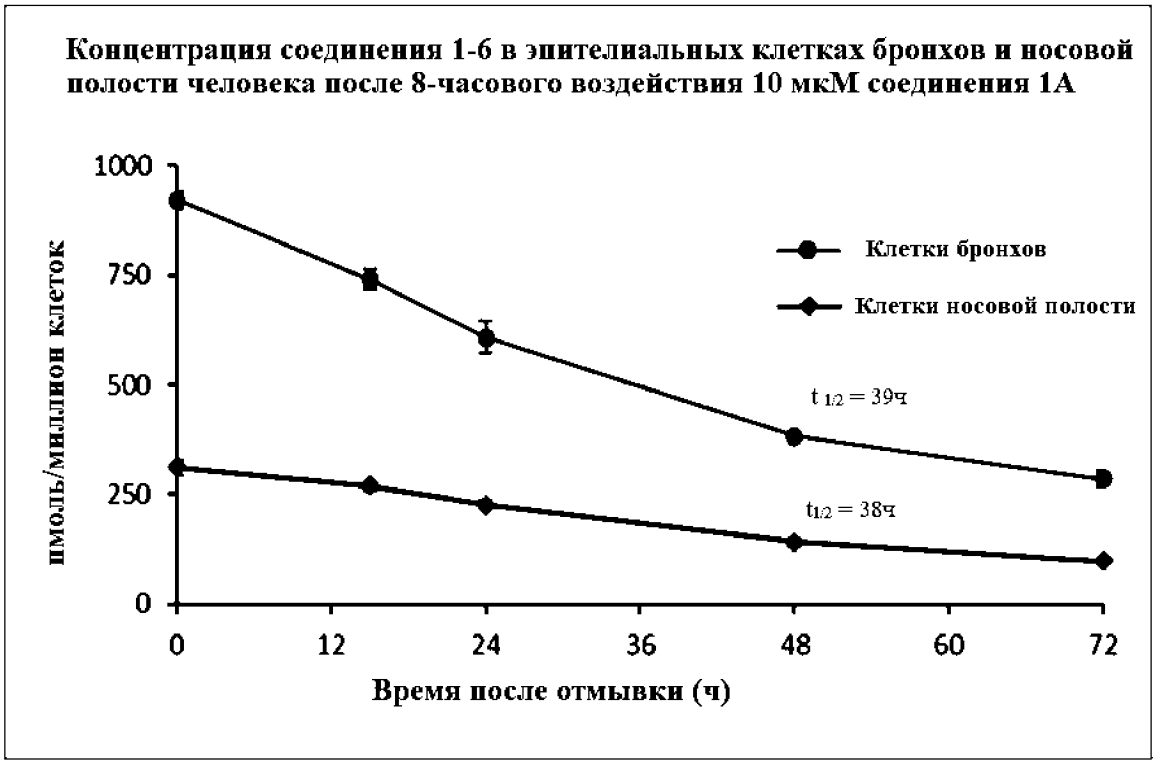
107. Применение по п. 106, причем лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

108. Применение по п. 107, причем твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

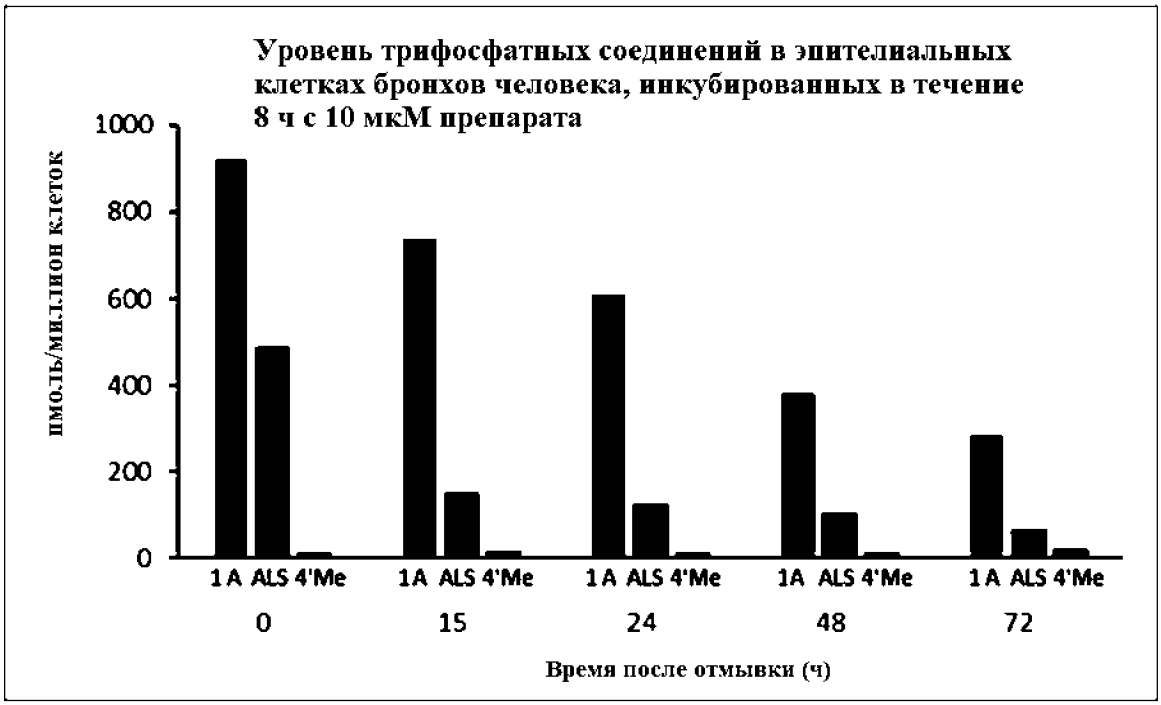
109. Применение по п. 107, причем твердая лекарственная форма представляет собой капсулу.

110. Применение по п. 106, причем лекарственная форма представляет собой жидкую лекарственную форму.

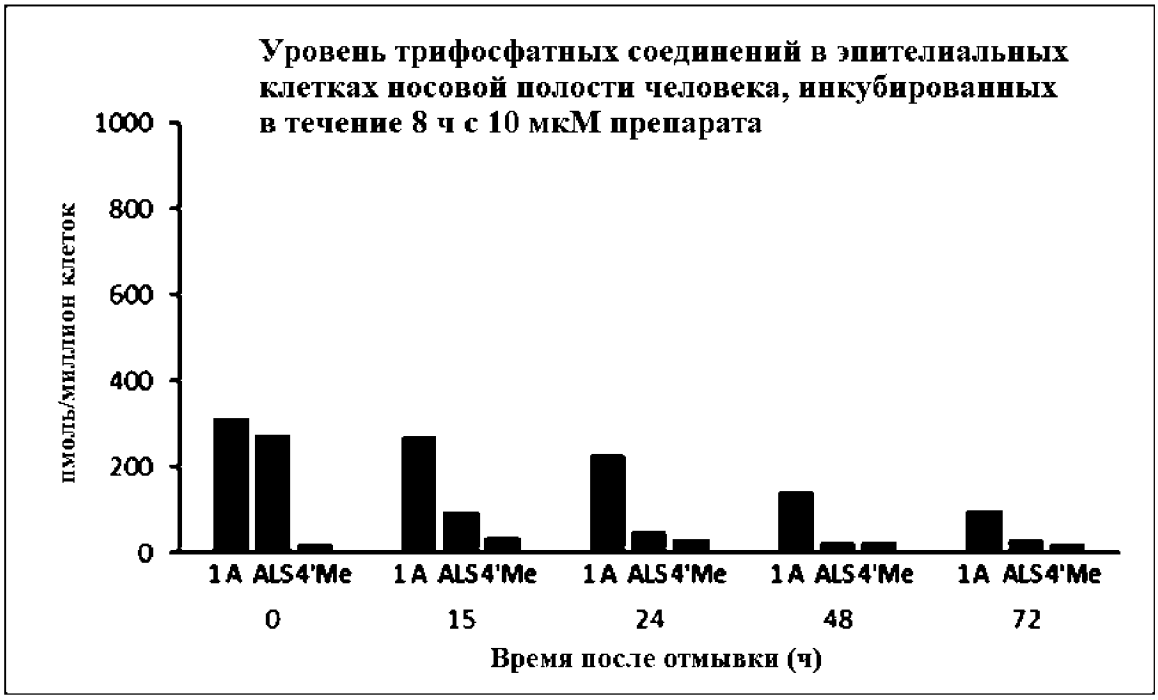
111. Применение по п. 110, причем жидкая лекарственная форма представляет собой раствор или суспензию.


Концентрация соединения 1-6 в эпителиальных клетках бронхов и носовой полости человека после 8-часового воздействия 10 мкМ соединения 1А
пмоль/миллион клеток
1000
750
500
250
0
0
12
24
36
48
60
72
Время после отмывки (ч)
Клетки бронхов
Клетки носовой полости
t 1/2 = 39ч
t1/2 = 38ч

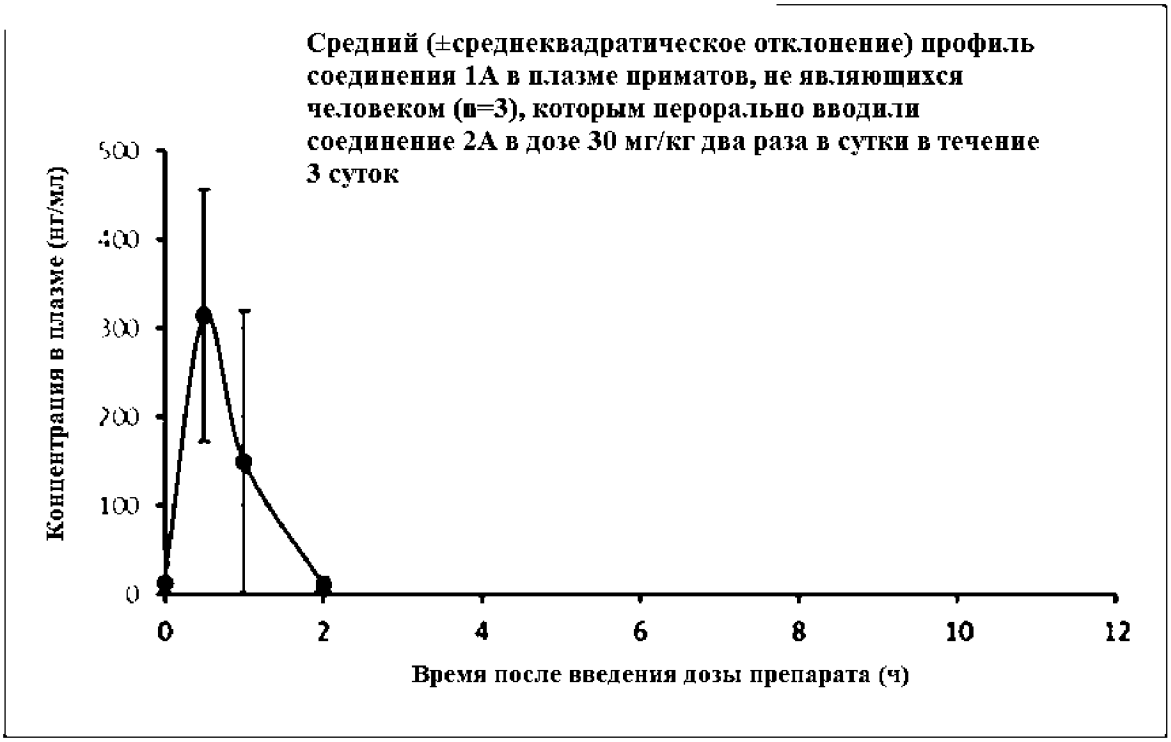
Фиг. 1


Уровень трифосфатных соединений в эпителиальных клетках бронхов человека, инкубированных в течение 8 ч с 10 мкМ препарата
пмоль/миллион клеток
1000
800
600
400
200
0
1A ALS 4'Me
0
15
24
48
72
Время после отмывки (ч)

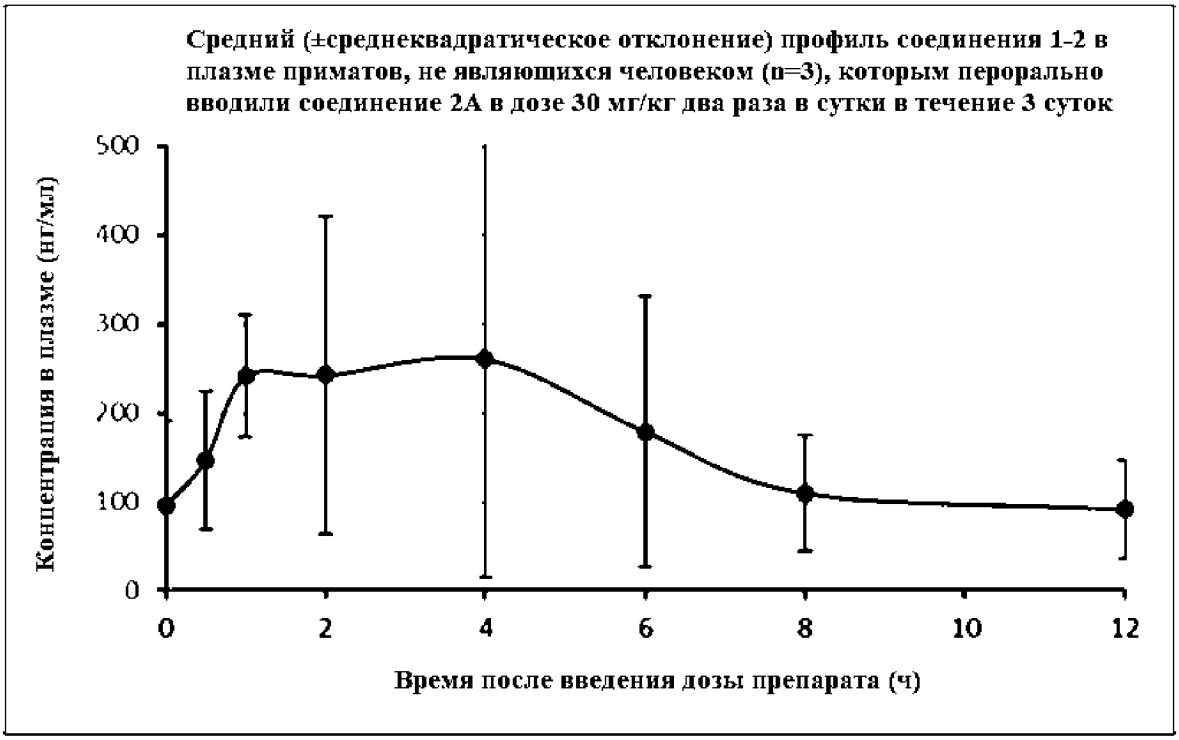
Фиг. 2


Уровень трифосфатных соединений в эпителиальных клетках носовой полости человека, инкубированных в течение 8 ч с 10 мкМ препарата
пмоль/миллион клеток
1000
800
600
400
200
0
1A ALS4'Me
0
15
24
48
72
Время после отмывки (ч)

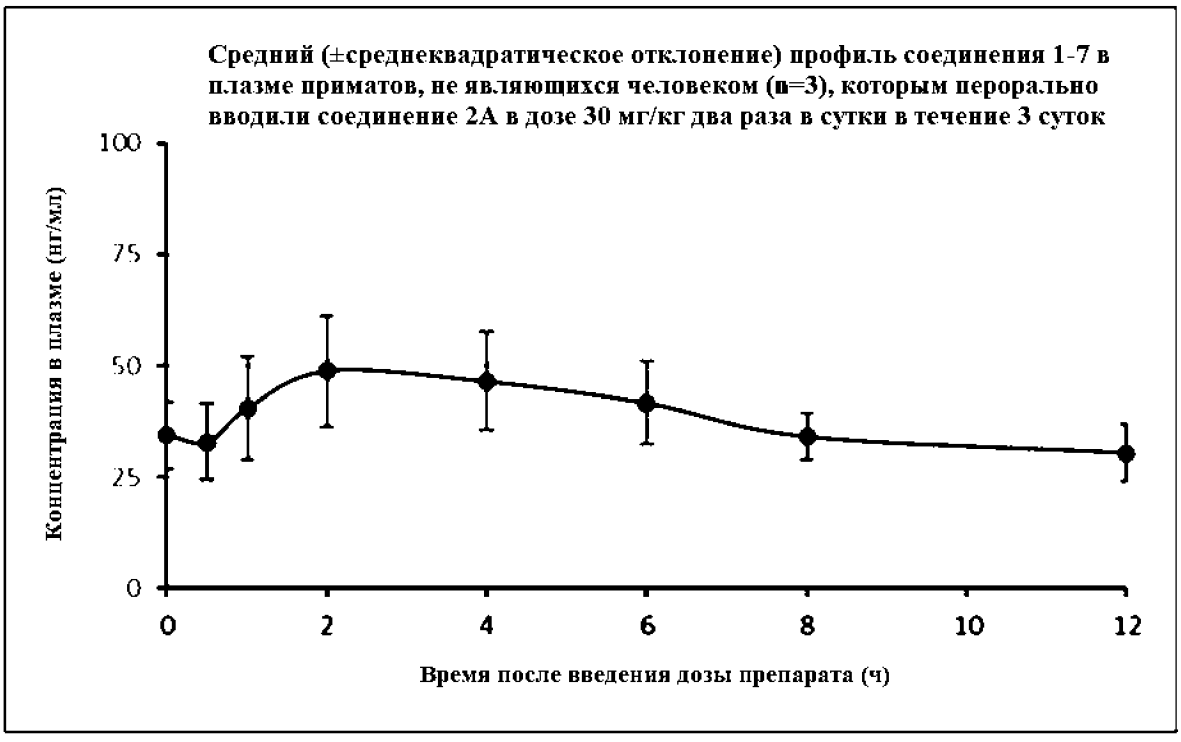
Фиг. 3


Средний (±среднеквадратическое отклонение) профиль соединения 1А в плазме приматов, не являющихся человеком (n=3), которым перорально вводили соединение 2А в дозе 30 мг/кг два раза в сутки в течение 3 суток
Концентрация в плазме (нг/мл)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
Время после введения дозы препарата (ч)

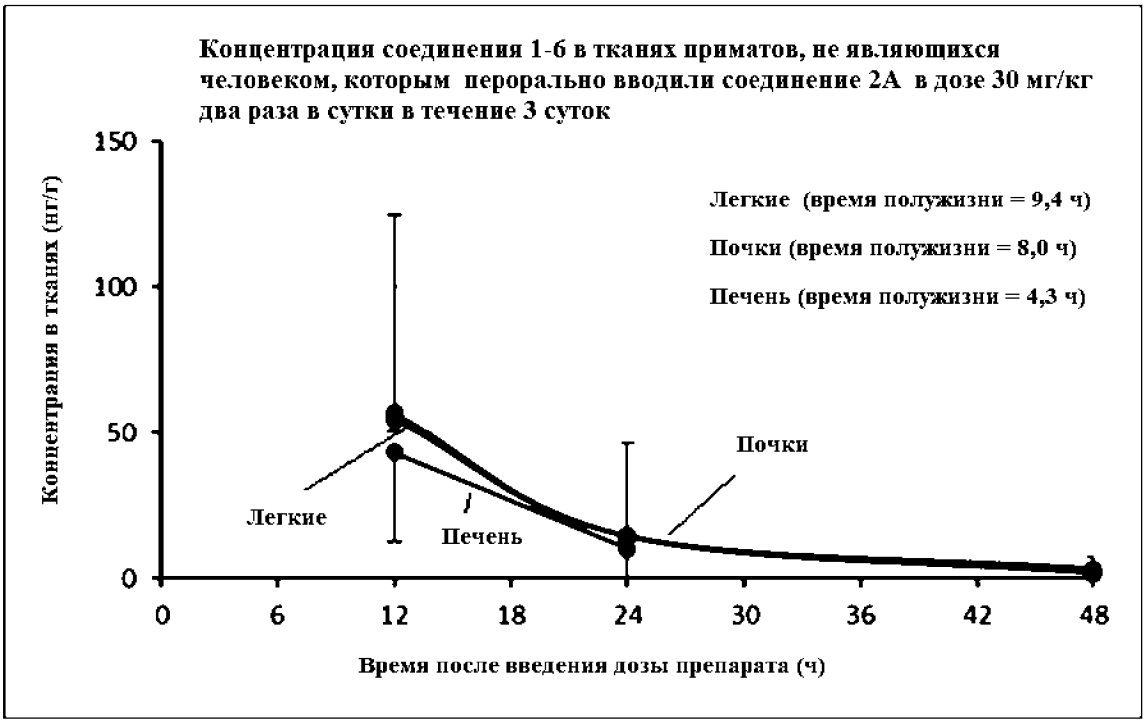
Фиг. 4


Средний (±среднеквадратическое отклонение) профиль соединения 1-2 в плазме приматов, не являющихся человеком (n=3), которым перорально вводили соединение 2А в дозе 30 мг/кг два раза в сутки в течение 3 суток
Концентрация в плазме (нг/мл)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
Время после введения дозы препарата (ч)

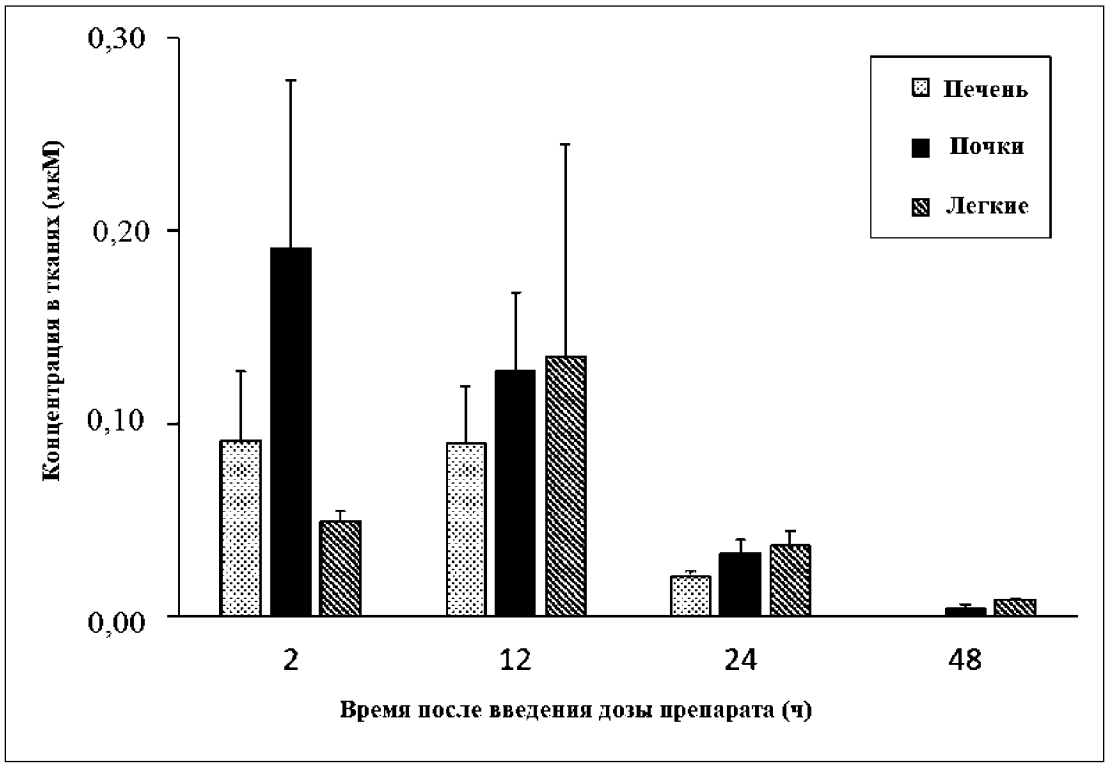
Фиг. 5


Средний (±среднеквадратическое отклонение) профиль соединения 1-7 в плазме приматов, не являющихся человеком (n=3), которым перорально вводили соединение 2А в дозе 30 мг/кг два раза в сутки в течение 3 суток
Концентрация в плазме (нг/мл)
100
75
50
25
0
0
2
4
6
8
10
12
Время после введения дозы препарата (ч)

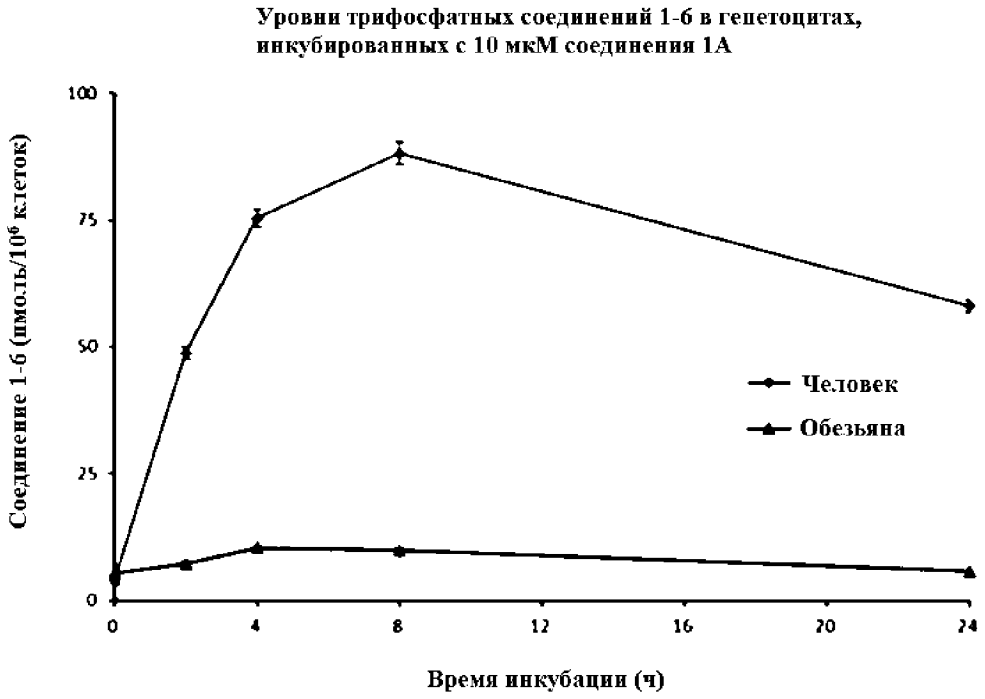
Фиг. 6


Концентрация соединения 1-6 в тканях приматов, не являющихся человеком, которым перорально вводили соединение 2А в дозе 30 мг/кг два раза в сутки в течение 3 суток
Концентрация в тканях (нг/г)
150
100
50
0
Легкие (время полужизни = 9,4 ч)
Почки (время полужизни = 8,0 ч)
Печень (время полужизни = 4,3 ч)
Почки
Легкие
Печень
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Время после введения дозы препарата (ч)

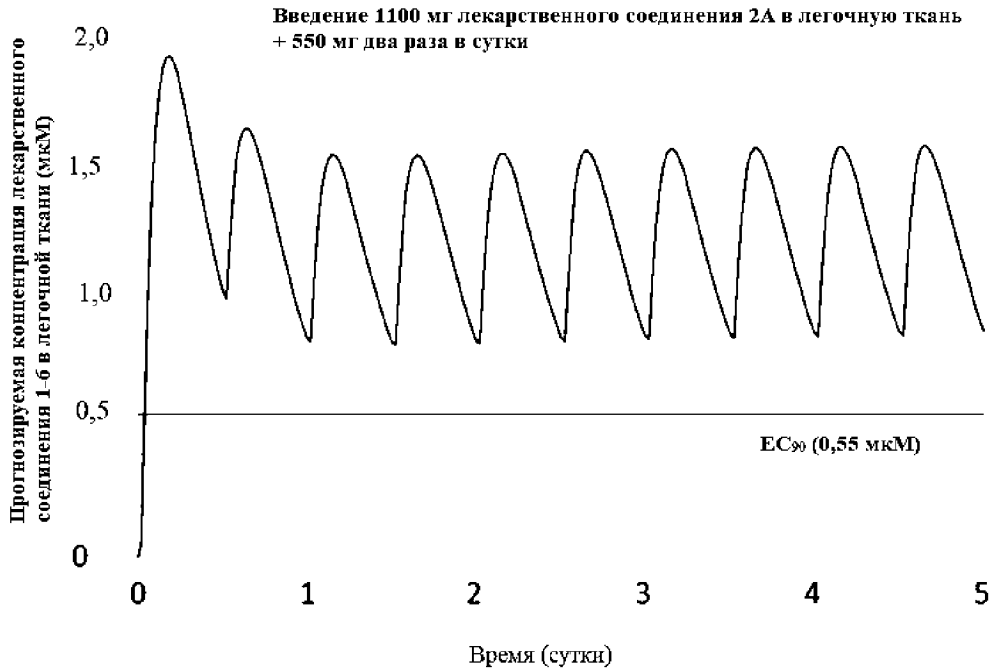
Фиг. 7А


Концентрация в тканях (мкМ)
0,30
0,20
0,10
0,00
Печень
Почки
Легкие
2
12
24
48
Время после введения дозы препарата (ч)

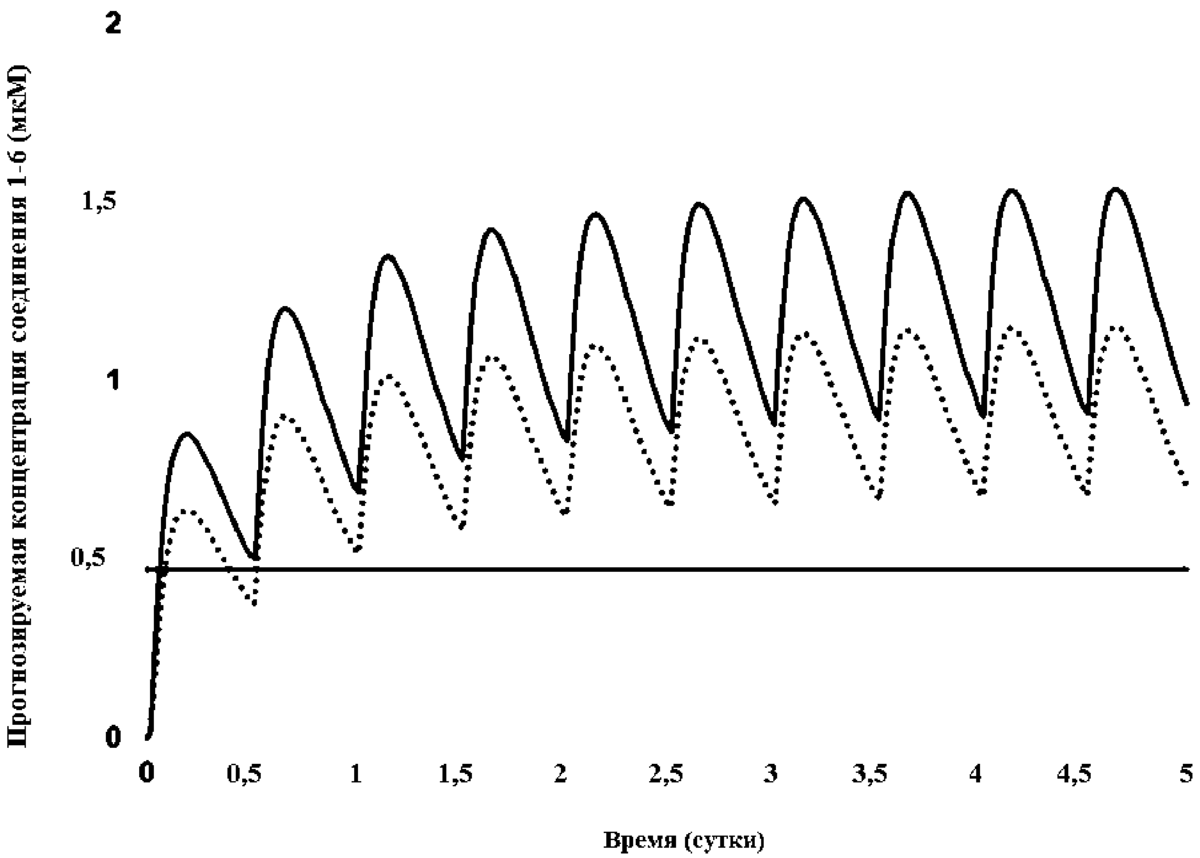
Фиг. 7В


Уровни трифосфатных соединений 1-6 в гепетоцитах, инкубированных с 10 мкМ соединения 1А
Соединение 1-6 (пмоль/10^6 клеток)
100
75
50
25
0
0
4
8
12
16
20
24
Человек
Обезьяна
Время инкубации (ч)

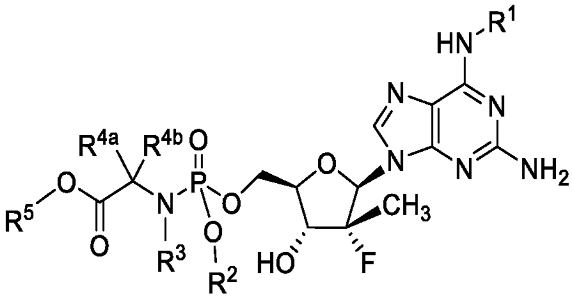
Фиг. 8


Введение 1100 мг лекарственного соединения 2А в легочную ткань + 550 мг два раза в сутки
Прогнозируемая концентрация лекарственного соединения 1-6 в легочной ткани (мкМ)
2,0
1,5
1,0
0,5
0
EC90 (0,55 мкМ)
0
1
2
3
4
5
Время (сутки)

Фиг. 9


2
1,5
1
0,5
0
Прогнозируемая концентрация соединения 1-6 (мкМ)
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
4,5
5
Время (сутки)

Фиг. 10


HN
R1
N
N
N
N
NH2
O
CH3
F
HO
O
P
O
O
N
R3
R2
R4a
R4b
O
O
R5

Фиг. 11