

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292632 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.10

(51) Int. Cl. A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/7024 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.16

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОНОСАХАРИДАМИ ГЕКСОЗНОГО ТИПА И ИХ АНАЛОГАМИ

(31) 62/990,337

(32) 2020.03.16

(33) US

(86) PCT/US2021/022622

(87) WO 2021/188586 2021.09.23

(71) Заявитель:
БОРД ОФ РИДЖЕНТС, ДЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕХАС
СИСТЕМ; МОЛЕКЮЛИН
БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Прибе Вальдемар, Фокт Изабела,
Зелински Рафал, Скора Станислав,
Пикер Дональд, Клэмп Уолтер (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения и профилактики вирусных заболеваний и инфекций, включающим введение гексоз и их аналогов и их пролекарств, которые ингибируют гликолиз и/или гликозилирование.

202292632

A1

A1

202292632

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575659EA/081

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОНОСАХАРИДАМИ ГЕКСОЗНОГО ТИПА И ИХ АНАЛОГАМИ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/990,337, поданной 16 марта 2020 г., полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе описаны новые способы и фармацевтические композиции для лечения и профилактики вирусных инфекций. Было обнаружено, что гексозные моносахариды и их аналоги могут действовать как имитаторы глюкозы и маннозы, тем самым ингибируя гликолиз, изменяя или ингибируя гликозилирование и уменьшая репликацию вируса и инфекцию.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гексозные моносахариды, такие как D-манноза и D-глюкоза, играют важную биологическую роль. Среди прочего, моносахариды используются для производства энергии для клеток, чтобы они могли воспроизводиться, а также используются для производства гликанов, которые являются ключевыми структурными компонентами клеток и вирусов.

Глюкоза играет ключевую роль в том, как зараженные вирусом клетки производят энергию, необходимую для репликации. Клетки могут производить энергию в присутствии или в отсутствие кислорода. Клетки часто полагаются на относительно эффективный процесс гликолиза для эффективного производства АТФ (аденозин-5'-трифосфата).

Недавнее исследование показало, что риновирус (RV; ответственный за простуду) заставляет клетки-хозяева работать в анаболическом состоянии, что делает быструю репликацию вируса в значительной степени зависимой от гликолиза, который, в свою очередь, сильно зависит от достаточного запаса глюкозы. Аналогичным образом, предыдущее исследование инфицированных вирусом денге (DENV) клеток фибробластов крайней плоти человека показало, что потребление глюкозы увеличивается во время вирусной инфекции и что лишение инфицированных клеток экзогенной глюкозы снижает репликацию вируса. Ингибирование гликолитического пути также снижает синтез вирусной РНК. Эти исследования показывают, что ингибирование гликолиза является важным механизмом противовирусной активности, и считается, что другие вирусы также заставляют инфицированные клетки полагаться на гликолиз.

Гликозилирование представляет собой процесс, при котором сахара, такие как манноза, образуют сложные олигосахариды и связываются с белками с образованием гликопротеинов, которые являются важными компонентами клеточных мембран. Вирусы

используют механизм клетки-хозяина для гликозилирования своих собственных белков, включая белки оболочки вируса. Открытые сахара, называемые гликанами, по существу обволакивают клетки, создавая «сахарное покрытие», и играют жизненно важную роль в жизненном цикле вируса, включая ускользание от иммунологического надзора за счет экранирования гликаном и усиление инфекции иммунных клеток.

Большое количество патогенных вирусов человека имеют сильно гликозилированные белки оболочки. К таким вирусам относятся HIV-1, вирус гриппа, вирус Ласса, коронавирус, атипичная пневмония, вирус Зика, вирус денге и вирус Эбола. Ингибируя гликозилирование и образование гликанового щита, можно сделать инфицированные вирусом клетки более уязвимыми для атаки иммунной системы.

2-дезоксид-Д-арабиногексопираноза, известная также как 2-дезоксид-Д-глюкопираноза, 2-дезоксид-Д-манноза и 2-дезоксид-Д-глюкоза (далее называемая «2-DG») представляет собой так называемую глюкозную ловушку, которая выглядит как глюкоза, но не может выполнять основную функцию глюкозы. Было показано, что в качестве глюкозной ловушки, 2-DG ингибирует гликолиз и выработку энергии. Было также показано, что 2-DG сильно снижает активность ротавируса («RV») и вируса денге («DENV»), потому что он препятствует успешному преобразованию глюкозы в энергию, поэтому клетка-хозяин умирает, а вместе с ней и шансы RV на репликацию. Хотя было показано, что 2-DG обладает противовирусной активностью *in vitro*, он не подходит в качестве эффективной терапии *in vivo*, поскольку у него отсутствуют лекарственные свойства, включая плохую фармакокинетику, быстрый метаболизм и неудовлетворительное распределение в тканях и органах.

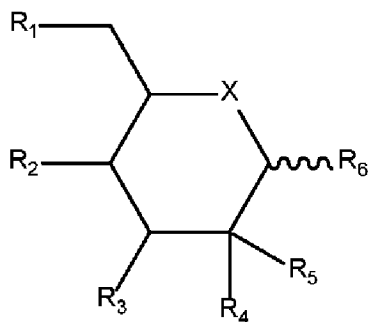
В настоящее время, глобальная пандемия COVID-19 показывает, что существует постоянная неудовлетворенная потребность в разработке новых способов лечения вирусных инфекций.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах настоящее описание предлагает способы лечения и профилактики вирусных инфекций, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, включая сложные эфиры моносахаридов пиранозы, такие как WP1122, которые обладают неожиданно превосходными свойствами, включая повышенные уровни 2-DG в плазме и превосходное распределение в критических органах, таких как легкие и головной мозг, что является важным из-за того, что многие патогенные вирусы человека нарушают функцию легких и могут локализоваться в головном мозге, приводя к инвалидизирующим и часто смертельным последствиям. Неожиданно высокие уровни в плазме и распределение в тканях могут эффективно усиливать наблюдаемые противовирусные свойства 2-DG *in vivo*. Настоящее изобретение предлагает, в некоторых вариантах осуществления, новые способы лечения и профилактики вирусной инфекции путем введения нуждающимся в этом пациентам моносахаридов гексозного типа и их аналогов. Не ограничиваясь конкретным механизмом действия, считается, что эти соединения действуют как имитаторы D-маннозы и D-глюкозы, вызывая двойную атаку

для снижения репликации вируса: ингибирование выработки энергии инфицированными клетками и изменение характера гликозилирования и ингибирование желаемого образования N-гликанов.

В другом аспекте изобретения, предложен способ лечения и профилактики вирусных инфекций, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

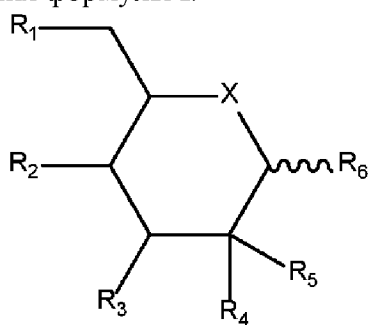
X выбран из группы, состоящей из O и S;

R_1 , R_2 , R_3 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, -N(R_7)OR₈, -ON(R_9)₂, -N(R_{10})N(R_{11})₂, любой из которых может быть необязательно замещен, или R_4 и R_5 , взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из =N-OR₁₂ и =NN(R_{13})₂; и

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

В еще одном аспекте изобретения, предложены фармацевтические композиции для применения при лечении вирусных инфекций, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

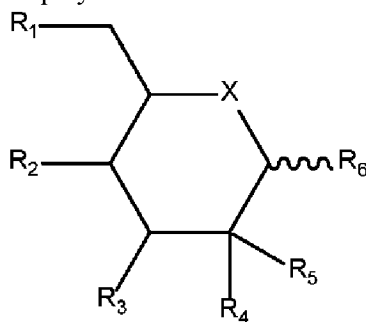
X выбран из группы, состоящей из O и S;

R_1 , R_2 , R_3 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, -N(R_7)OR₈, -ON(R_9)₂, -N(R_{10})N(R_{11})₂, любой из которых может быть необязательно замещен, или R_4 и R_5 , взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из =N-OR₁₂ и =NN(R_{13})₂; и

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

В еще одном аспекте предложена фармацевтическая композиция для применения в производстве лекарственного средства для лечения и профилактики вирусной инфекции у пациента, содержащая соединение Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X выбран из группы, состоящей из O и S;

R_1 , R_2 , R_3 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, -N(R_7)OR₈, -ON(R_9)₂, -N(R_{10})N(R_{11})₂, любой из которых может быть необязательно замещен, или R_4 и R_5 , взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из =N-OR₁₂ и =NN(R_{13})₂; и

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Следующие чертежи составляют часть настоящего описания и включены для

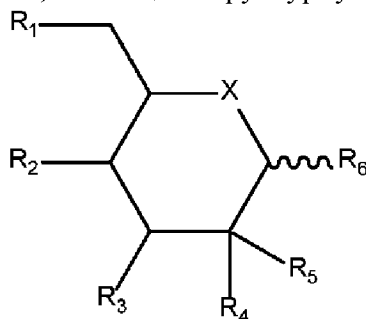
дополнительной демонстрации некоторых аспектов настоящего описания. Изобретение можно лучше понять, обратившись к одному из этих чертежей в сочетании с подробным описанием конкретных вариантов осуществления, представленных в настоящем документе.

На **ФИГ. 1** показан ФК (фармакокинетический) анализ 2-DG в плазме после перорального введения WP1122 и 2-DG.

На **ФИГ. 2** показано графическое сравнение 2-DG и метаболитов как WP1122, так и 2-DG, обнаруженных в легких крыс в разные моменты времени после внутривенного введения меченных радиоактивным изотопом лекарственных средств.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предоставляет способы лечения и профилактики вирусных инфекций у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединений, имеющих структурную формулу I:



(I)

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

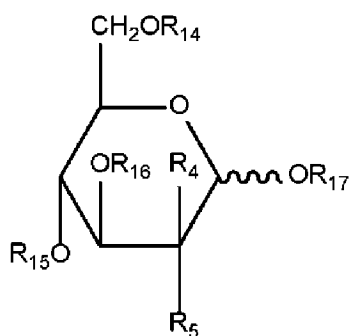
X выбран из группы, состоящей из O и S;

R₁, R₂, R₃ и R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R₄ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, -N(R₇)OR₈, -ON(R₉)₂, -N(R₁₀)N(R₁₁)₂, любой из которых может быть необязательно замещен, или R₄ и R₅, взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из =N-OR₁₂ и =NN(R₁₃)₂; и

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структурную формулу II:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

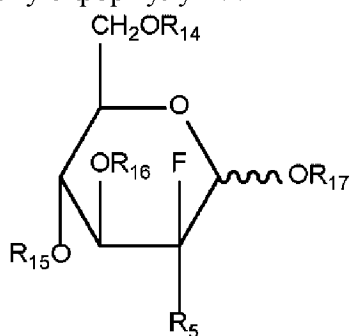
R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; и

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, Cl , Br , I , ^{18}F и ^{19}F .

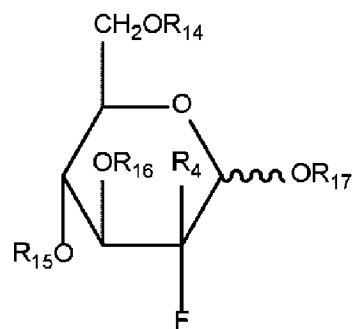
В дополнительных вариантах осуществления, R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, ^{18}F и ^{19}F .

В дополнительных вариантах осуществления, R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и COCH_3 .

В некоторых вариантах осуществления, соединения имеют структурную формулу III или структурную формулу IV:



(III)



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, гидроксила, алкокси, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, ациламино, карбамата, О-карбамила, N-карбамила, карбонила, карбокси, карбоксилата, сложного эфира, простого эфира, галогена, галогеналкокси, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила, гидроксилалкила, изоцианато, изотиоцианато, меркаптила, нитро, окси, NH_2 , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ и NHCOR_{20} ;

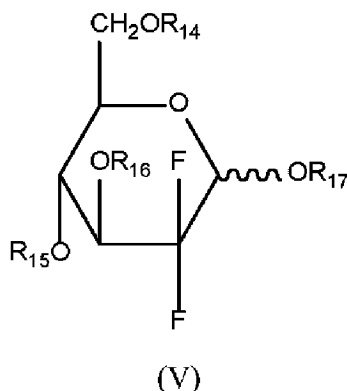
R_{18} и R_{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила и

гидроксиалкила; и

R_{20} выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, галогеналкила и гетероалкила.

В дополнительных вариантах осуществления, R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структурную формулу V:

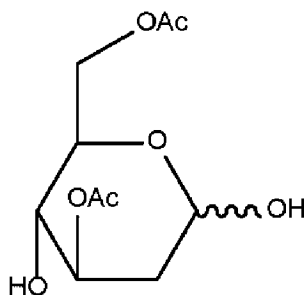


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления, соединение выбрано из группы, состоящей из примеров 1-84.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет следующую структурную формулу:



и его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция выбрана из группы, состоящей из инфекций, вызываемых вирусом, выбранным из группы, состоящей из HIV-1, вируса гриппа, вируса Ласса, коронавируса, включая SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, вируса Зика, вируса денге и вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция представляет собой вирусную инфекцию дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления, указанный пациент страдает вирусной пневмонией. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция вызывается SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления, пациент болен COVID-19.

Определения

Используемые в настоящем документе термины, приведенные ниже, имеют указанные значения.

Когда описываются диапазоны значений и используется обозначение «от n_1 ... до n_2 » или «между n_1 ... и n_2 », где n_1 и n_2 представляют собой числа, то, если не указано иное, это обозначение предназначено для включения самих чисел и диапазона между ними. Этот диапазон может быть целым или непрерывным между конечными значениями и включая их. В качестве примера предполагается, что диапазон «от 2 до 6 атомов углерода» включает два, три, четыре, пять и шесть атомов углерода, поскольку атомы углерода представляют собой целые единицы. Сравните, например, диапазон «от 1 до 3 мкМ (микромолей)», который должен включать 1 мкМ, 3 мкМ и все, что между ними, с любым количеством значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т. д.).

Термин «примерно», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения числовых значений, которые он модифицирует, обозначая такое значение как переменное в пределах погрешности. Когда не указывается какой-либо конкретный предел погрешности, такой как стандартное отклонение от среднего значения, приведенного на диаграмме или в таблице данных, термин «примерно» следует понимать как означающий тот диапазон, который будет охватывать указанное значение, и диапазон, который будет также включаться путем округления до этой цифры в большую или меньшую сторону с учетом значащих цифр.

Термин «ацил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к карбонилу, присоединенному к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любой другой группе, где атом, присоединенный к карбонилу, представляет собой углерод. Группа «ацетил» относится к группе -C(O)CH_3 . «Алкилкарбонильная» или «алканоильная» группа относится к алкильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через карбонильную группу. Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил. Предпочтительно, «ацил» представляет собой низший ацил, означающий, что карбонил присоединен к низшей алкильной группе.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более двойных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, указанный алкенил будет содержать от 2 до 6 атомов углерода. Термин «алкенилен» относится к системе двойной связи углерод-углерод, присоединенной в двух или более положениях, такой как этенилен $[(-\text{CH}=\text{CH}-)]$, $(-\text{C}::\text{C}-)$. Примеры подходящих алкенильных радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и подобные. Если не указано иное, термин «алкенил» может включать «алкениленовые» группы.

Термин «алкокси», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к радикалу простого алкилового эфира, где термин «алкил»

определен ниже. Примеры подходящих радикалов алкилового эфира включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и подобные.

Термин «алкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, указанный алкил будет содержать от 1 до 10 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления, указанный алкил будет содержать от 1 до 6 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления, указанный алкил будет содержать от 1 до 3 атомов углерода. Алкильные группы могут быть необязательно замещены, как определено в настоящем документе. Примеры алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил, нонил и подобные. Термин «алкилен», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к насыщенному алифатической группе, полученной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, присоединенной в двух или более положениях, такой как метилен ($-\text{CH}_2-$). Если не указано иное, термин «алкил» может включать «алкиленовые» группы.

Термин «алкиламино», используемый в настоящем документе отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через аминогруппу. Подходящие алкиламиногруппы могут быть моно- или диалкилированы, образуя такие группы, как, например, N-метиламино, N-этиламино, N, N-диметиламино, N, N-этилметиламино и подобные.

Термин «алкилиден», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к алкенильной группе, в которой один атом углерода двойной связи углерод-углерод принадлежит к группе, к которой присоединена алкенильная группа.

Термин «алкилтио», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к радикалу алкилтиоэфира (R-S-), где термин алкил имеет значение, определенное выше, и где сера может быть однократно или двукратно окислена. Примеры подходящих алкилтиоэфирных радикалов включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и подобные.

Термин «алкинил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более тройных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, указанный алкинил содержит от 2 до 6 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления, указанный алкинил содержит от 2 до 4 атомов углерода. Термин «алкинилен» относится к тройной связи углерод-углерод, присоединенной в двух положениях, такой как этинилен ($-\text{C}:::\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$). Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропинил, гидроксипропинил, бутин-1-ил,

бутин-2-ил, пентин-1-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-2-ил и подобные. Если не указано иное, термин «алкинил» может включать «алкиниленовые» группы.

Термины «амидо» и «карбамоил», используемые в настоящем документе, по отдельности или в комбинации, относятся к аминогруппе, как описано ниже, присоединенной к основной молекулярной группе через карбонильную группу, или наоборот. Термин «С-амидо», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к группе $-C(O)N(RR')$, где R и R' такие, как определено в настоящем документе, или как определено конкретно перечисленными обозначенными группами «R». Термин «N-амидо», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к группе $RC(O)N(R')-$, где R и R' такие, как определено в настоящем документе, или как определено конкретно перечисленными обозначенными группами «R». Используемый в настоящем документе термин «ациламино», отдельно или в комбинации, охватывает ацильную группу, присоединенную к основной группе через аминогруппу. Примером «ациламино» группы является ацетиламино ($CH_3C(O)NH-$).

Термин «амино», используемый в настоящем документе отдельно или в комбинации, относится к $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых сам может быть необязательно замещен. Кроме того, R и R' могут объединяться с образованием гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен.

Термин «арил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, где такие полициклические системы колец конденсированы вместе. Термин «арил» охватывает ароматические группы, такие как фенил, нафтил, антраценил и фенантрил.

Термин «арилалкенил» или «аралкенил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через алкенильную группу.

Термин «арилалкокси» или «аралкокси», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через алкоксигруппу.

Термин «арилалкил» или «аралкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через алкильную группу.

Термин «арилалкинил» или «аралкинил», используемый в настоящем документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через алкинильную группу.

Термин «арилалканоил», или «аралканоил», или «ароил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к ацильному радикалу, полученному из арилзамещенной алканкарбоновой кислоты, такому как бензоил, нафтоил,

фенилацетил, 3-фенилпропионил (гидроциннамоил), 4-фенилбутирил, (2-нафтил)ацетил, 4-хлоргидроциннамоил и подобные.

Термин арилокси, используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через окси.

Термины «бензо» и «бенз», используемые в настоящем документе, по отдельности или в комбинации, относятся к двухвалентному радикалу $C_6H_4=$, полученному из бензола. Примеры включают бензотиофен и бензимидазол.

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к сложному эфиру карбаминовой кислоты ($-NHCOO-$), который может быть присоединен к основной молекулярной группе либо с азотного, либо с кислотного конца, и который может быть необязательно замещен как определено в настоящем документе.

Термин «О-карбамил», отдельно или в комбинации, относится к группе $-OC(O)NRR'$, где R и R' такие, как определены в настоящем документе.

Термин «N-карбамил», отдельно или в комбинации, относится к группе $-ROC(O)NR'$, где R и R' такие, как определены в настоящем документе.

Термин «карбонил», используемый в настоящем документе, когда используется отдельно, включает формил $[-C(O)H]$, и в комбинации представляет собой группу $-C(O)-$.

Термин «карбоксил» или «карбокси», используемый в настоящем документе, относится к $-C(O)OH$ или соответствующему «карбоксилатному» аниону, такому как в соли карбоновой кислоты. Группа «О-карбокси» относится к группе $RC(O)O-$, где R такой, как определен в настоящем документе. Группа «С-карбокси» относится к группам $-C(O)OR$, где R такой, как определен в настоящем документе.

Термин «циано», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $-CN$.

Термин «циклоалкил» или, альтернативно, «карбоцикл», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к насыщенной или частично насыщенной моноциклической, бициклической или трициклической алкильной группе, где каждая циклическая группа содержит от 3 до 12 атомов углерода в кольце, и которая может необязательно представлять собой бензоконденсированную систему колец, которая необязательно замещена, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, указанный циклоалкил будет содержать от 5 до 7 атомов углерода. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, адамантил и подобные. Предполагается, что термины «бициклический» и «трициклический», используемые в настоящем документе, включают обе системы с конденсированными кольцами, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, а также полициклические (многоцентровые) насыщенные или частично ненасыщенные системы. Последний тип изомера обычно представлен

бицикло[1,1,1]пентаном, камфорой, адамантаном и бицикло[3,2,1]октаном.

Термин «сложный эфир», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к карбоксильной группе, соединяющей две группы, связанные на атомах углерода.

Термин «эфир», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к оксигруппе, соединяющей две группы, связанные на атомах углерода.

Термин «гало» или «галоген», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин «галогеналкокси», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к галогеналкильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через атом кислорода.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к алкильному радикалу, имеющему значение, как определено выше, где один или несколько атомов водорода заменены галогеном. В частности, охватываются моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Моногалогеналкильный радикал, например, может иметь внутри радикала атом йода, брома, хлора или фтора. Дигалоген- и полигалогеналкильные радикалы могут иметь два или несколько одинаковых атома галогена или комбинацию различных галогеновых радикалов. Примеры галогеналкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. «Галогеналкилен» относится к галогеналкильной группе, присоединенной в двух или нескольких положениях. Примеры включают фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF₂-), хлорметилен (-CHCl-) и подобные.

Термин «гетероалкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к стабильному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью или циклическому углеводородному радикалу или их комбинациям, полностью насыщенному или содержащему от 1 до 3 степеней ненасыщенности, состоящему из указанного числа атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и где гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) O, N и S могут находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Вплоть до двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например, -CH₂-NH-OCH₃.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к 3-15-членному ненасыщенному гетеромоноциклическому кольцу или конденсированной моноциклической, бициклической или трициклической системе колец, в которой, по меньшей мере, одно из конденсированных колец является ароматическим, которое содержит, по меньшей мере, один атом, выбранный из группы,

состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления, указанный гетероарил будет содержать от 5 до 7 атомов углерода. Термин также включает конденсированные полициклические группы, в которых гетероциклические кольца конденсированы с арильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с другими гетероарильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с гетероциклоалкильными кольцами или где гетероарильные кольца конденсированы с циклоалкильными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, придазинил, триазолил, пиранил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензодиоксолил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензофурил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, тетразолопиридазинил, тетрагидроизохинолинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил и подобные. Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, дибензофуранил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и подобные.

Термины «гетероциклоалкил» и, взаимозаменяемо, «гетероцикл», используемые в настоящем документе, по отдельности или в комбинации, каждый относится к насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной моноциклической, бициклической или трициклической гетероциклической группе, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом в качестве члена кольца, где каждый указанный гетероатом может быть независимо выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления, указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления, указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 8 членов кольца в каждом кольце. В дополнительных вариантах осуществления, указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 7 членов кольца в каждом кольце. В еще дополнительных вариантах осуществления, указанный гетероциклоалкил будет содержать от 5 до 6 членов кольца в каждом кольце. Предполагается, что «гетероциклоалкил» и «гетероцикл» включают сульфоны, сульфоксиды, N-оксиды членов кольца третичного азота и карбоциклические конденсированные и бензоконденсированные системы колец; кроме того, оба термина также включают системы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильной группой, как определено в настоящем документе, или с дополнительной гетероциклической группой. Примеры гетероциклических групп включают азиридинил, азетидинил, 1,3-бензодиоксолил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксинил, дигидро[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридинил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-

диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридирил, пиперидинил, тиоморфолинил и подобные. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены, если это специально не запрещено.

Термин «гидразинил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к двум аминогруппам, соединенным одинарной связью, т.е. -N-N-.

Термин «гидрокси», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к -ОН.

Термин «гидроксиалкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к гидроксильной группе, присоединенной к основной молекулярной группе через алкильную группу.

Термин «имино», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к =N-.

Термин «иминогидрокси», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к =N(OH) и =N-O-.

Фраза «в основной цепи» относится к самой длинной непрерывной или смежной цепи атомов углерода, начинающейся в точке присоединения группы к соединениям любой из формул, описанных в настоящем документе.

Термин «изоцианато» относится к группе -NCO.

Термин «изотиоцианато» относится к группе -NCS.

Фраза «линейная цепь атомов» относится к самой длинной прямой цепи атомов, независимо выбранных из углерода, азота, кислорода и серы.

Термин «низший», используемый в настоящем описании, отдельно или в комбинации, если конкретно не указано иное, означает, что он содержит от 1 до 6 атомов углерода, включительно. Предпочтительно, термин «низший» при описании алкильной группы относится к 1-3 атомам углерода.

Термин «низший арил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, любой из которых может быть необязательно замещен, как предложено.

Термин «низший гетероарил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, означает либо 1) моноциклический гетероарил, содержащий пять или шесть членов в кольце, из которых от одного до четырех указанных членов могут быть гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из O, S, и N, или 2) бициклический гетероарил, где каждое из конденсированных колец содержит пять или шесть членов кольца, содержащих от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

Термин «низший циклоалкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, означает моноциклический циклоалкил, имеющий от трех до шести членов в кольце. Низшие циклоалкилы могут быть ненасыщенными. Примеры низшего циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «низший гетероциклоалкил», используемый в настоящем документе,

отдельно или в комбинации, означает моноциклический гетероциклоалкил, имеющий от трех до шести членов в кольце, из которых от одного до четырех могут быть гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из O, S и N. Примеры низших гетероциклоалкилов включают пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Низшие гетероциклоалкилы могут быть ненасыщенными.

Термин «низший amino», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и низшего гетероалкила, любой из которых может быть необязательно замещен. Кроме того, R и R' низшей аминогруппы могут объединяться с образованием пяти- или шестичленного гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен.

Термин «меркаптил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к группе $RS-$, где R такой, как определен в настоящем документе.

Термин «нитро», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $-NO_2$.

Термины «окси» или «окса», используемые в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относятся к $-O-$.

Термин «оксо», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $=O$.

Термин «пергалогеналкокси» относится к алкоксигруппе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин «пергалогеналкил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термины «сульфонат», «сульфоновая кислота» и «сульфоновый», используемые в настоящем описании, по отдельности или в комбинации, относятся к группе $-SO_3H$ и ее аниону, поскольку сульфоновая кислота используется при образовании солей.

Термин «сульфанил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $-S-$.

Термин «сульфинил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $-S(O)-$.

Термин «сульфонил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к $-S(O)_2-$.

Термин «N-сульфонамидо» относится к группе $RS(=O)_2NR'$, где R и R' такие, как определены в настоящем документе.

Термин «S-сульфонамидо» относится к группе $S(=O)_2NRR'$, где R и R' такие, как определены в настоящем документе.

Термины «тия» и «тио», используемые в настоящем документе, по отдельности или в комбинации, относятся к группе $-S-$ или простому эфиру, в котором кислород замещен

серой. Окисленные производные тиогруппы, а именно сульфинил и сульфонил, включены в определение тиа и тио.

Термин «тиол», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к группе $-SH$.

Термин «тиокарбонил», используемый в настоящем документе, когда он используется отдельно, включает тиоформил $-C(S)H$, и когда он используется в комбинации, представляет собой группу $-C(S)-$.

Термин «N-тиокарбамил» относится к группе $ROC(S)NR'$, где R и R' такие, как определены в настоящем документе.

Термин «O-тиокарбамил» относится к группе $-OC(S)NRR'$, где R и R' такие, как определены в настоящем документе.

Термин «тиоцианато» относится к группе $-CNS$.

Термин «тригалометансульфонамидо» относится к группе $X_3CS(O)_2NR$, где X представляет собой галоген, и R такой, как определен в настоящем документе.

Термин «тригалометансульфонил» относится к группе $X_3CS(O)_2-$, где X представляет собой галоген.

Термин «тригалометокси» относится к группе X_3CO- , где X представляет собой галоген.

Термин «тризамещенный силлил», используемый в настоящем документе, отдельно или в комбинации, относится к силиконовой группе, замещенной по трем свободным валентностям группами, перечисленными в настоящем документе под определением замещенного амина. Примеры включают триметилсиллил, трет-бутилдиметилсиллил, трифенилсиллил и подобные.

Любое определение в настоящем документе может быть использовано в комбинации с любым другим определением для описания составной структурной группы. По соглашению, замыкающий элемент любого такого определения представляет собой такой, который присоединяется к основной группе. Например, составная группа алкиламида будет представлять собой алкильную группу, присоединенную к основной молекуле через амидогруппу, и термин алкоксиалкил будет представлять собой алкоксигруппу, присоединенную к основной молекуле через алкильную группу.

Когда группа определена как «нулевая», имеется в виду, что указанная группа отсутствует.

Термин «необязательно замещенный» означает, что предшествующая группа может быть замещена или не замещена. При замещении, заместители «необязательно замещенной» группы могут включать, без ограничения, один или несколько заместителей, независимо выбранных из следующих групп или определенного набора групп, отдельно или в комбинации: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканойл, низший гетероалкил, низший гетероциклоалкил, низший галогеналкил, низший галогеналкенил, низший галогеналкинил, низший пергалогеналкил, низший пергалогеналкокси, низший циклоалкил, фенил, арил, арилокси, низший алкокси, низший

галогеналкокси, оксо, низший ацилокси, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксиэфир, низший карбоксамидо, циано, водород, галоген, гидроксид, амина, низший алкиламино, ариламино, амидо, нитро, тиол, низший алкилтио, низший галогеналкилтио, низший пергаллоалкилтио, арилтио, сульфонат, сульфоновая кислота, тризамещенный силан, N_3 , SH , SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , пиридинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшая мочевиная. Два заместителя могут быть соединены вместе с образованием конденсированного пяти-, шести- или семичленного карбоциклического или гетероциклического кольца, состоящего из от нуля до трех гетероатомов, например, с образованием метилendiокси или этилендиокси. Необязательно, замещенная группа может быть незамещенной (например, $-CH_2CH_3$), полностью замещенной (например, $-CF_2CF_3$), монозамещенной (например, $-CH_2CH_2F$) или замещенной на уровне где-либо между полностью замещенной и монозамещенной (например, $-CH_2CF_3$). Если заместители перечислены без квалификации по замещению, охватываются как замещенные, так и незамещенные формы. Когда заместитель квалифицируется как «замещенный», конкретно подразумевается замещенная форма. Кроме того, при необходимости могут быть определены различные наборы необязательных заместителей для конкретной группы; в этих случаях, необязательная замена будет такой, как определено, часто сразу после фразы «необязательно замещенный на».

Термин R или термин R' , встречающийся сам по себе и без числового обозначения, если не указано иное, относится к группе, выбранной из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен. Такие группы R и R' следует понимать как необязательно замещенные, как определено в настоящем документе. Независимо от того, имеет ли группа R числовое обозначение или нет, следует понимать, что каждая группа R , включая R , R' и R_n , где $n=(1, 2, 3, \dots, n)$, каждый заместитель и каждый термин должен пониматься как независимый друг от друга с точки зрения выбора из группы. Если какая-либо переменная, заместитель или термин (например, арил, гетероцикл, R и т. д.) встречается более одного раза в формуле или общей структуре, ее определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что определенные группы могут быть присоединены к исходной молекуле или могут занимать положение в цепи элементов с любого конца, как написано. Таким образом, только в качестве примера, несимметричная группа, такая как $-C(O)N(R)-$, может быть присоединена к исходной группе либо на углероде, либо на азоте.

Асимметричные центры существуют в соединениях, описанных в настоящем документе. Эти центры обозначаются символами « R » или « S » в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d -изомеры и l -изомеры и

их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетическим путем из коммерчески доступных исходных материалов, которые имеют хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например превращением в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методами, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках, или любым другим подходящим способом, известным в данной области техники. Исходные соединения определенной стереохимии либо коммерчески доступны, либо могут быть получены и разделены методами, известными в данной области техники. Кроме того, описанные в настоящем документе соединения могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис, транс, син, анти, entgegen (E) и zusammen (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. Кроме того, соединения могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры предусмотрены настоящим изобретением. Кроме того, описанные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Термин «связь» относится к ковалентной связи между двумя атомами или двумя группами, когда атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная линия между двумя атомами на чертеже молекулы указывает на то, что в этом положении может присутствовать или отсутствовать дополнительная связь.

Термин «заболевание», используемый в настоящем документе, обычно является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами «нарушение», «синдром» и «состояние» (как в случае медицинского состояния), поскольку все они отражают ненормальное состояние тела человека или животного или одной из его частей, которые нарушают нормальное функционирование, обычно проявляются отличительными признаками и симптомами и приводят к сокращению продолжительности или качества жизни человека или животного.

Термин «комбинированная терапия» означает введение двух или нескольких терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанного в настоящем описании. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента. В любом случае, схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных агентов при лечении описанных в настоящем документе состояний или нарушений.

«Ингибитор гликолиза» используется в настоящем документе для обозначения

соединения, которое демонстрирует гликолитическую активность и ингибирует выработку энергии.

Фраза «терапевтически эффективное» предназначена для обозначения количества активных ингредиентов, используемых при лечении заболевания или нарушения или при воздействии на клиническую конечную точку.

Термин «терапевтически приемлемое» относится к тем соединениям (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттерионным формам и т. д.), которые подходят для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции, соизмеримы с разумным соотношением польза/риск и эффективны при использовании по назначению.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» пациента подразумевает профилактику. Лечение также может носить превентивный характер, т. е. оно может включать профилактику заболевания. Профилактика заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае профилактики заражения вирусом, или может включать профилактику прогрессирования заболевания. Например, профилактика заболевания может не означать полное устранение любого эффекта, связанного с заболеванием, на любом уровне, но вместо этого может означать профилактику симптомов заболевания до клинически значимого или обнаруживаемого уровня. Профилактика заболеваний может также означать профилактику прогрессирования заболевания до более поздней стадии заболевания.

Термин «пациент» обычно является синонимом термина «субъект» и включает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно, пациент представляет собой человека.

Термин «пролекарство» относится к соединению, которое становится более активным *in vivo*. Некоторые описанные в настоящем документе соединения могут также существовать в виде пролекарств, как описано в *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства описанных в настоящем документе соединений представляют собой структурно модифицированные формы соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединения. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединение химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем соединение или исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное лекарственное средство нет. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в

фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области техники известно большое разнообразие производных пролекарств, таких как производные, основанные на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером, без ограничения, пролекарства может быть соединение, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарства»), но затем метаболически гидролизуются до карбоновой кислоты и активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения.

Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение включает соединения, перечисленные выше, в форме солей, включая кислотно-аддитивные соли. Подходящие соли включают соли, образованные как с органическими, так и с неорганическими кислотами. Такие кислотно-аддитивные соли обычно являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли не фармацевтически приемлемых солей могут быть полезны при получении и очистке рассматриваемого соединения. Также могут образовываться основно-аддитивные соли, которые являются фармацевтически приемлемыми. Для более полного обсуждения получения и выбора солей см. *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002).

Термин «терапевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, представляет собой соли или цвиттерионные формы соединений, описанных в настоящем документе, которые являются водо- или маслорастворимыми или диспергируемыми и терапевтически приемлемыми, как определено в настоящем документе. Соли могут быть получены во время конечного выделения и очистки соединений или отдельно, путем взаимодействия соответствующего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой. Характерные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, формиат, фумарат, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеканоат. Кроме того, основные группы в описанных в настоящем документе соединениях могут быть кватернизованы метил-, этилом-, пропил- и бутилхлоридами, бромиды и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромиды и йодидами; и бензил- и фенетилбромиды. Примеры кислот, которые можно использовать для образования терапевтически приемлемых аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Соли также могут

образовываться при координации соединений с ионами щелочных металлов или щелочноземельных металлов. Таким образом, настоящее изобретение рассматривает натриевые, калиевые, магниевые и кальциевые соли соединений, описанных в настоящем документе, и подобные.

Основно-аддитивные соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений путем взаимодействия карбоксильной группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные катионы четвертичных аминов, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N,N'-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин и N,N'-дибензилэтилендиамин. Другие типовые органические амины, используемые для образования основно-аддитивных солей, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Соль соединения может быть получена путем взаимодействия соответствующего соединения в форме свободного основания с соответствующей кислотой.

Хотя соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде необработанных химических веществ, их также можно представлять в виде фармацевтических составов. Соответственно, в настоящем документе предложены фармацевтические составы, которые содержат одно или несколько определенных соединений, описанных в настоящем документе, или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств, амидов или сольватов, вместе с одним или несколькими их фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, одним или несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен(ны) быть «приемлемым» в том смысле, что он(и) совместим(ы) с другими ингредиентами состава и не вреден(ны) для его(их) реципиента. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любые из хорошо известных методик, носителей и эксципиентов могут быть использованы как подходящие и как это понимается в данной области техники; *например*, в Remington's Pharmaceutical Sciences. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены любым методом, известным в данной области техники, *например*, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

Составы включают составы, подходящие для перорального, парентерального (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутрисуставное и интрамедуллярное), внутрибрюшинного, трансумкозального, трансдермального, ректального и местного (включая кожное, трансбуккальное, сублингвальное и

внутриглазное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной дозированной формы, и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Как правило, эти способы включают стадию соединения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, пролекарства или сольвата («активного ингредиента») с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем однородного и тщательного соединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, и затем, при необходимости, формования продукта в желаемый состав.

Составы соединений, описанных в настоящем документе, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки, и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах, активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже представлены с подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать

аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Соединения могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, *например*, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы, *например*, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы могут быть представлены в однократных или многоразовых контейнерах, *например*, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде порошка или в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, *например*, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед употреблением. Растворы и суспензии для инъекций для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы для инъекций активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, повышающие растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде препарата депо. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (*например*, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Так, *например*, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (*например*, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, *например*, в виде труднорастворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения композиции могут иметь форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных обычным образом. Такие

композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, *например*, содержащие обычные основы для суппозитория, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Некоторые описанные в настоящем документе соединения можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Оно включает в себя нанесение соединения, описанного в настоящем документе, снаружи на эпидермис или ротовую полость, и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение не попадает в кровоток в значительных количествах. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривенному и внутримышечному введению.

Составы, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления или пролиферации, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, подходящие для введения в глаза, уши или нос. Активный ингредиент для местного введения может составлять, например, от 0,001% до 10% масс./масс. (по массе) состава. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент может составлять до 10% масс./масс. В других вариантах осуществления, он может составлять менее 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент может составлять от 2% масс./масс. до 5% масс./масс. В других вариантах осуществления, он может составлять от 0,1% до 1% масс./масс. состава.

Гели для местного или чрескожного введения обычно могут содержать смесь летучих растворителей, нелетучих растворителей и воды. В некоторых вариантах осуществления, компонент летучего растворителя буферной системы растворителей может включать низшие (C1-C6) алкиловые спирты, низшие алкилгликоли и полимеры низших гликолей. В дополнительных вариантах осуществления, летучий растворитель представляет собой этанол. Считается, что летучий компонент растворителя действует как усилитель проникновения, а также оказывает охлаждающее действие на кожу при испарении. Часть нелетучего растворителя буферной системы растворителей выбрана из низших алкиленгликолей и полимеров низших гликолей. В некоторых вариантах осуществления, используется пропиленгликоль. Нелетучий растворитель замедляет испарение летучего растворителя и снижает давление паров буферной системы растворителей. Количество этого нелетучего компонента растворителя, как и летучего растворителя, определяется используемым фармацевтическим соединением или лекарственным средством. Когда в системе слишком мало нелетучего растворителя, фармацевтическое соединение может кристаллизоваться из-за испарения летучего растворителя, в то время как избыток может привести к недостаточной биодоступности из-за плохого высвобождения лекарственного средства из смеси растворителей. Буферный компонент буферной системы растворителей может быть выбран из любого буфера, обычно используемого в данной области техники; в некоторых вариантах осуществления,

используется вода. Обычное соотношение ингредиентов составляет около 20% нелетучего растворителя, около 40% летучего растворителя и около 40% воды. Существует несколько необязательных ингредиентов, которые могут быть добавлены к композиции для местного применения. Они включают, но не ограничены ими, хелаторы и гелеобразующие агенты. Подходящие гелеобразующие агенты могут включать, но не ограничены ими, полусинтетические производные целлюлозы (такие как гидроксипропилметилцеллюлоза) и синтетические полимеры, и косметические агенты.

Лосьоны включают такие, которые подходят для нанесения на кожу или глаза. Лосьон для глаз может содержать стерильный водный раствор, необязательно содержащий бактерицид, и может быть приготовлен способами, аналогичными способам приготовления капель. Лосьоны или мази для нанесения на кожу могут также включать агент для ускорения высыхания и охлаждения кожи, такой как спирт или ацетон, и/или увлажнитель, такой как глицерин, или масло, такое как касторовое масло или арахисовое масло.

Кремы, мази или пасты представляют собой полутвердые составы активного ингредиента для наружного применения. Они могут быть получены путем смешивания активного ингредиента в тонкоизмельченной или порошкообразной форме, отдельно или в виде раствора или суспензии в водной или не водной жидкости с помощью подходящего оборудования с жирной или не жирной основой. Основа может содержать углеводороды, такие как твердый, мягкий или жидкий парафин, глицерин, пчелиный воск, металлическое мыло; слизь; масло природного происхождения, такое как миндальное, кукурузное, арахисовое, касторовое или оливковое масло; шерстяной жир или его производные или жирную кислоту, такую как стеариновая или олеиновая кислота, вместе со спиртом, таким как пропиленгликоль или макроголь. Состав может включать любое подходящее поверхностно-активное вещество, такое как анионное, катионное или неионное поверхностно-активное вещество, такое как сложный эфир сорбитана или его полиоксиэтиленовое производное. Также могут быть включены суспендирующие агенты, такие как натуральные камеди, производные целлюлозы или неорганические материалы, такие как двуокись кремния, и другие ингредиенты, такие как ланолин.

Капли могут содержать стерильные водные или масляные растворы или суспензии, и могут быть приготовлены путем растворения активного ингредиента в подходящем водном растворе бактерицидного и/или фунгицидного агента и/или любого другого подходящего консерванта, и, в некоторых вариантах осуществления, включают поверхностно-активное вещество. Полученный раствор затем может быть осветлен фильтрованием, перенесен в подходящий контейнер, который затем запечатывают и стерилизуют автоклавированием или выдерживанием при 98-100°C в течение получаса. Альтернативно, раствор может быть стерилизован фильтрованием и перенесен в контейнер асептическим способом. Примерами бактерицидных и фунгицидных агентов, подходящих для включения в капли, являются нитрат или ацетат фенолртути (0,002%), хлорид бензалкония (0,01%) и ацетат хлоргексидина (0,01%). Подходящие растворители

для приготовления масляного раствора включают глицерин, разбавленный спирт и пропиленгликоль.

Составы для местного введения в рот, например, буккально или сублингвально, включают леденцы, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийскую камедь или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент в основе, такой как желатин и глицерин или сахарозу и аравийскую камедь.

Для введения путем ингаляции соединения могут быть удобно доставлены из инсуффлятора, небулайзерных упаковок под давлением или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Пакеты под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением, стандартная дозированная форма может быть определена путем предоставления клапана для подачи отмеренного количества. Альтернативно, для введения путем ингаляции или инсуффляции, соединения по изобретению могут принимать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в виде стандартной дозированной формы, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Предпочтительными стандартными дозированными формами являются те, которые содержат эффективную дозу, как указано в настоящем документе ниже, или ее соответствующую часть активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особо упомянутым выше, составы, описанные выше, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом рассматриваемого типа состава, например, составы, подходящие для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Соединения можно вводить перорально или путем инъекции в дозе от 0,1 до 500 мг/кг в день. Диапазон доз для взрослых людей обычно составляет от 5 мг до 2 г/день. Таблетки или другие формы выпуска, представленные в отдельных единицах, могут удобно содержать количество одного или нескольких соединений, которое является эффективным в такой дозе или в кратном количестве, например, единицы, содержащие от 5 мг до 500 мг, обычно, от примерно 10 мг до 200 мг.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения разовой дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения.

Соединения можно вводить различными способами, *например*, перорально, местно или путем инъекции. Ответственность за точное количество соединения, вводимого пациенту, несет лечащий врач. Конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного

используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, конкретное нарушение, которое лечат, и тяжесть показаний или состояний, которые лечат. Кроме того, способ введения может варьироваться в зависимости от состояния и его тяжести.

В некоторых случаях, может быть целесообразно вводить, по меньшей мере, одно из описанных в настоящем документе соединений (или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или пролекарство) в комбинации с другим терапевтическим агентом. Только в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом при приеме одного из соединений по настоящему изобретению, является гипертензия, то может оказаться подходящим введение антигипертензивного агента в комбинации с исходным терапевтическим агентом. Или, только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, может быть усилена введением адъюванта (т. е. адъювант сам по себе может оказывать только минимальное терапевтическое действие, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общий терапевтический эффект для пациента усиливается). Или, только в качестве примера, польза, испытываемая пациентом, может быть увеличена путем введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим терапевтическим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также имеет терапевтическую пользу. Только в качестве примера, при лечении COVID-19, включающем введение одного из соединений, описанных в настоящем документе, повышенный терапевтический эффект может быть получен за счет также предоставления пациенту другого терапевтического агента для вирусных или бактериальных инфекций, или противовоспалительного агента, например. В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, которое лечат, общая польза, испытываемая пациентом, может быть просто аддитивной для двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергетическую пользу.

В некоторых вариантах осуществления, стероиды для местного применения включают, но не ограничены ими, клобетазола пропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, галобетазола пропионат, флуоцинонид, дифлоразона диацетат, мометазона фураат, галцинонид, дезоксиметазон, флутиказона пропионат, флурандренолид, триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид, гидрокортизон, гидрокортизона валерат, предникарбат, дезонид и алклометазона дипропионат.

В некоторых вариантах осуществления, нестероидные противовоспалительные агенты включают, но не ограничены ими, ацеклофенак, ацетатаин, амоксиприн, аспирин, азапропазон, бенорилат, бромфенак, карпрофен, цефекоксиб, салицилат холина магния, диклофенак, дифлунисал, этодолак, эторакоксиб, фэйсламин, фенбутен, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксиб, мелоксикам, меклофенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, мелоксикам, метамизол, метилсалицилат, магния салицилат, набуметон,

напроксен, нимесулид, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пироксикам, салицилсалицилат, сулиндак, сульфинпразон, супрофен, теноксикам, тиапрофеновую кислоту и толметин.

В некоторых вариантах осуществления, антибактериальные агенты включают, но не ограничены ими, амикацин, амоксициллин, ампициллин, арсфенамин, азитромицин, азтреонам, азлоциллин, бацитрацин, карбенициллин, цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефазолин, цефалексин, цефдинир, цефдиторин, цефепим, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефокситин, цефподоксим, цефпозил, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефуроксим, флорамфеникол, циластин, ципрофлоксацин, кларитромицин, клиндамицин, клоксациллин, колистин, далфопристан, демеклоциклин, диклоксациллин, диритромицин, доксициклин, эритромицин, энафлоксацин, эртепенем, этамбутол, флуклоксациллин, фосфомицин, фуразолидон, гатифлоксацин, гелданамицин, гентамицин, гербимицин, имипенем, изониазид, канамицин, левофлоксацин, линезолид, ломефлоксацин, лоракарбеф, мафенид, моксифлоксацин, меропенем, метронидазол, мезлоциллин, миноциклин, мупироцин, нафциллин, неомицин, нетилмицин, нитрофурантоин, норфлоксацин, офлоксацин, окситетрациклин, пенициллин, пиперациллин, платенсимицин, полимиксин В, пронтоцил, пиразинамид, хинупристин, рифампин, ретапамулин, рокситромицин, спектиномицин, стрептомицин, сульфацетамид, сульфаметизол, сульфаметоксазол, тейкоплагин, телитромицин, тетрациклин, тикарциллин, тобрамицин, триметоприм, тролеандомицин, тровафлоксацин и ванкомицин.

В любом случае, несколько терапевтических агентов (по меньшей мере, один из которых представляет собой описанное в настоящем документе соединение) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении, несколько терапевтических агентов могут быть представлены в одной унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной пилюли, либо в виде двух отдельных пилюль). Один из терапевтических агентов может быть введен в виде нескольких доз, или оба могут быть введены в виде нескольких доз. При не одновременном введении, время между несколькими дозами может иметь любую продолжительность в диапазоне от нескольких минут до четырех недель.

Таким образом, в другом аспекте, некоторые варианты осуществления предлагают способы лечения вирусных инфекций у человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному субъекту количества соединения, описанного в настоящем документе, эффективного для уменьшения или профилактики указанной инфекции у субъекта, в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным агентом для лечения указанного заболевания, которое известно в данной области техники. В родственном аспекте, некоторые варианты осуществления предлагают терапевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение, описанное в настоящем документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения вирусных инфекций и состояний, вызванных такой инфекцией, например,

пневмонии.

Конкретные вирусные заболевания, подлежащие лечению с помощью соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, инфекции HIV, вирусом гриппа, вирусом Ласса, коронавирусом, включая вирус SARS, вирусом Зика, вирусом денге и вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления, вирусные заболевания представляют собой вирусные респираторные инфекции, включая вирусную пневмонию. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция представляет собой COVID-19, вызванный SARs-CoV-2.

Помимо того, что они могут быть использованы для лечения человека, некоторые соединения и составы, описанные в настоящем документе, также могут быть использованы для ветеринарного лечения животных-компаньонов, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и подобных. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

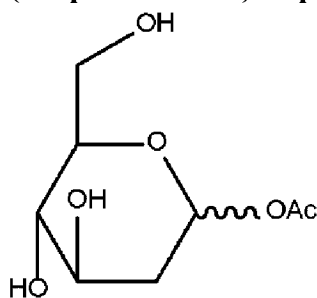
Общие способы синтеза для получения соединений

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии с процедурами, описанными в US 8,927,506 B2 (колонки 14-26); WO 2010005799 (параграфы [0086]-[0145]); WO 2009108926 (параграфы [0173]-[0185]); WO 2008131024 (параграфы [0067]-[0072]); US 20100152121 (параграфы [0067]-[0083]); US 7,160,865 (колонки 11-13); и US 6,979,675 (колонки 28-29), описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки, как если бы оно было написано в настоящем документе во всей своей полноте.

Изобретение далее иллюстрируется следующими примерами.

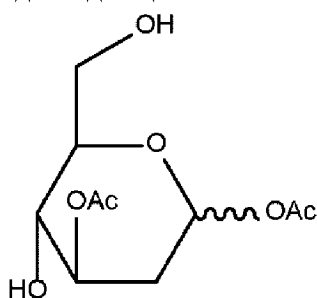
ПРИМЕР 1

(4R,5S,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-илацетат



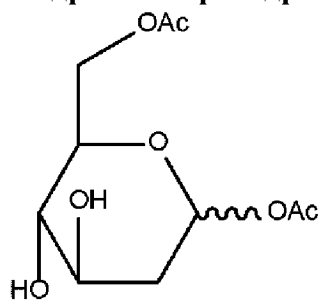
ПРИМЕР 2

(4R,5S,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4-диилдиацетат

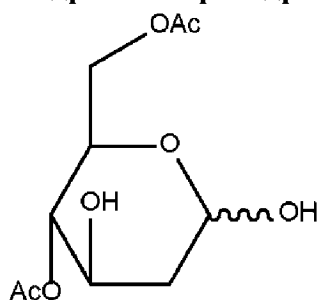


ПРИМЕР 3

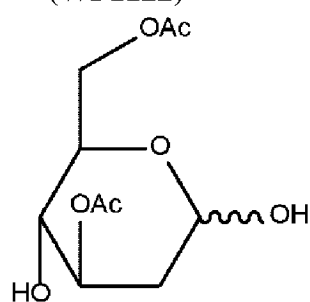
((2R,3S,4R)-6-ацетокси-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилацетат

ПРИМЕР 4

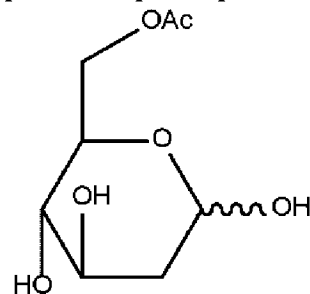
((2R,3S,4R)-3-ацетокси-4,6-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилацетат

ПРИМЕР 5

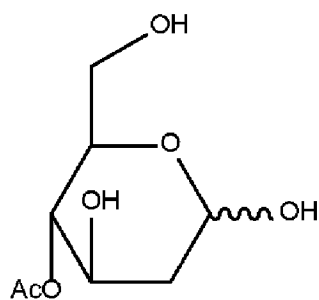
**((2R,3S,4R)-4-ацетокси-3,6-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилацетат
(WP1122)**

ПРИМЕР 6

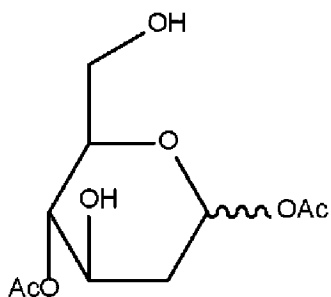
((2R,3S,4R)-3,4,6-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилацетат

ПРИМЕР 7

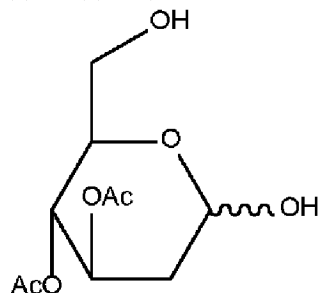
(2R,3S,4R)-4,6-дигидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-илацетат

ПРИМЕР 8

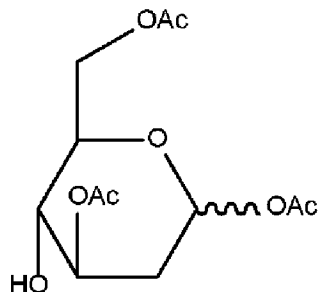
(4R,5S,6R)-4-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,5-диилдиацетат

ПРИМЕР 9

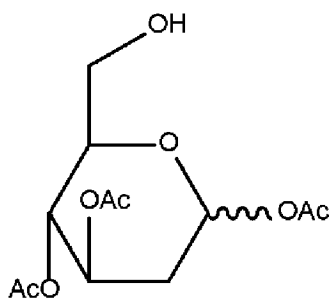
(2R,3S,4R)-6-гидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетат

ПРИМЕР 10

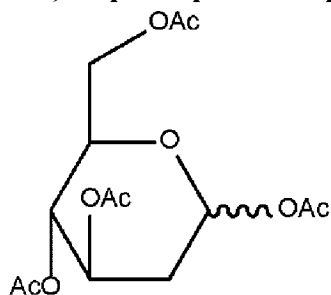
(4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2,4-диилдиацетат

ПРИМЕР 11

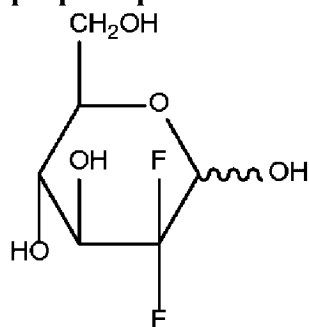
(4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетат

ПРИМЕР 12

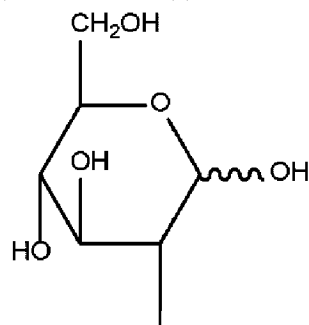
(4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетат

ПРИМЕР 13

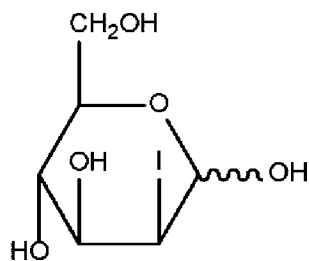
**(4S,5S,6R)-3,3-дифтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезокси-2,2-дифтор-D-арабиногексопираноза (DFG))**

ПРИМЕР 14

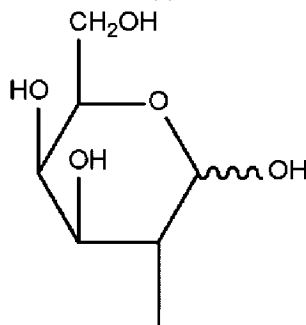
**(3R,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-йодтетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезокси-2-йод-D-глюкоза)**

ПРИМЕР 15

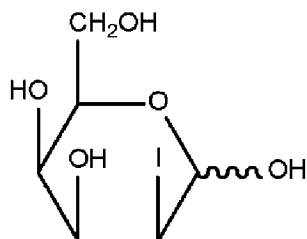
**(3S,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-йодтетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезокси-2-йодо-D-манноза)**

ПРИМЕР 16

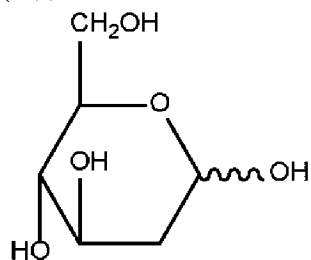
(3R,4S,5R,6R)-6-(гидроксиметил)-3-йодтетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-2-йодо-D-галактоза)

ПРИМЕР 17

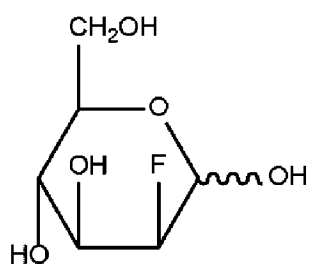
(3S,4S,5R,6R)-6-(гидроксиметил)-3-йодтетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-2-йод-D-галактоза)

ПРИМЕР 18

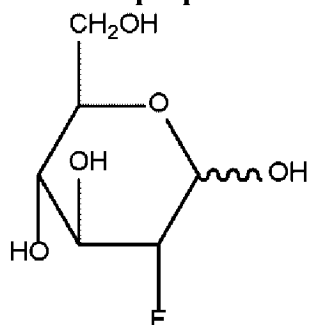
(4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-D-глюкоза)

ПРИМЕР 19

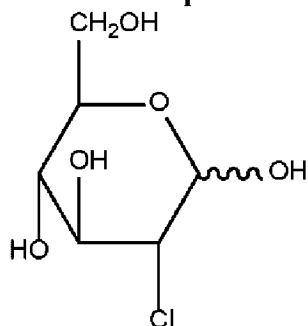
(3S,4S,5S,6R)-3-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-2-фтор-D-манноза)

ПРИМЕР 20

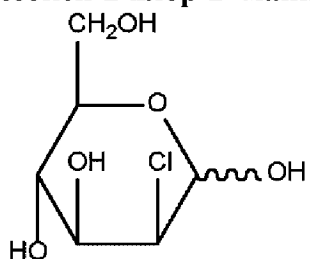
(3R,4S,5S,6R)-3-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксифтор-D-глюкоза)

ПРИМЕР 21

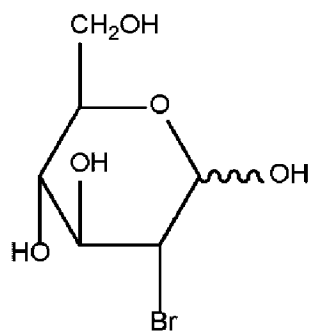
(3R,4S,5S,6R)-3-хлор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксифтор-D-глюкоза)

ПРИМЕР 22

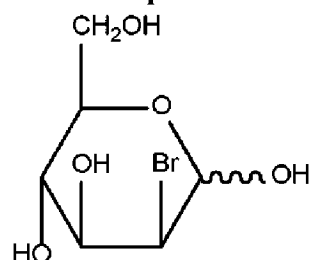
(3S,4S,5S,6R)-3-хлор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксифтор-D-манноза)

ПРИМЕР 23

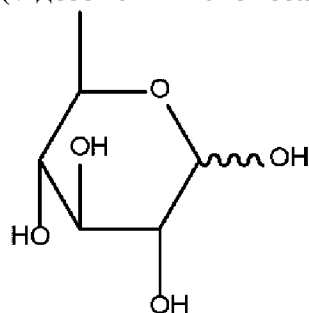
(3R,4S,5S,6R)-3-бром-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксифтор-D-глюкоза)

ПРИМЕР 24

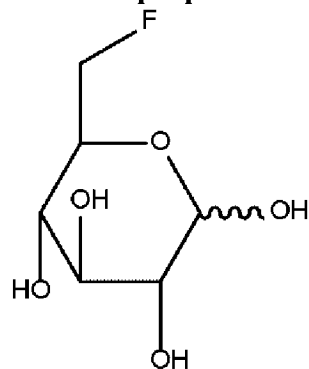
(3S,4S,5S,6R)-3-бром-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-2-бром-D-манноза)

ПРИМЕР 25

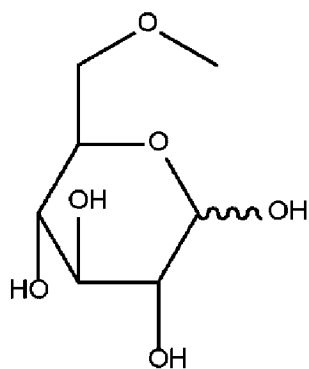
(3R,4S,5S,6R)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол
(6-дезоксид-D-глюкоза)

ПРИМЕР 26

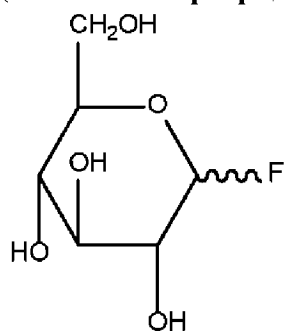
(3R,4S,5S,6S)-6-(фторметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол
(6-дезоксид-6-фтор-D-глюкоза)

ПРИМЕР 27

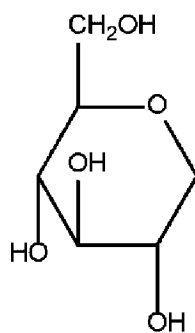
(3R,4S,5S,6R)-6-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол
(6-O-метил-D-глюкоза)

ПРИМЕР 28

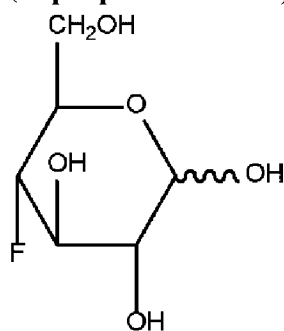
(3R,4S,5S,6R)-2-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол
(D-глюкозилфторид)

ПРИМЕР 29

(2R,3S,4R,5S)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол
(1-дезоксид-глюкоза)

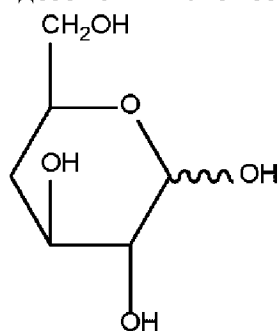
ПРИМЕР 30

(3R,4R,5S,6R)-5-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4-триол
(4-фтор-D-глюкоза)

ПРИМЕР 31

(3R,4S,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4-триол

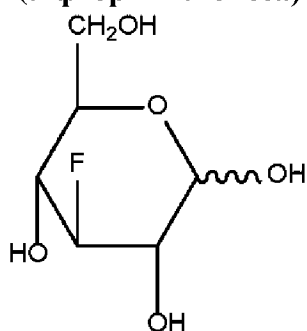
(4-дезоксид-глюкоза)



ПРИМЕР 32

(3S,4S,5R,6R)-4-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триол

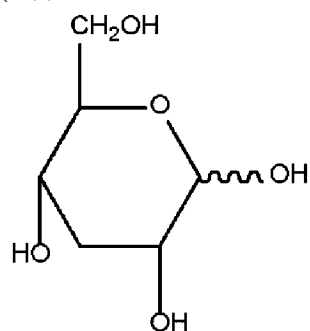
(3-фторид-глюкоза)



ПРИМЕР 33

(3R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триол

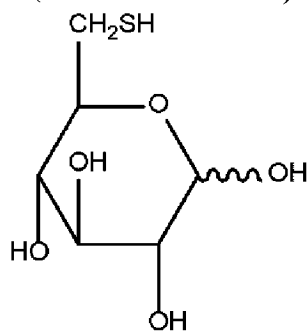
(3-дезоксид-глюкоза)

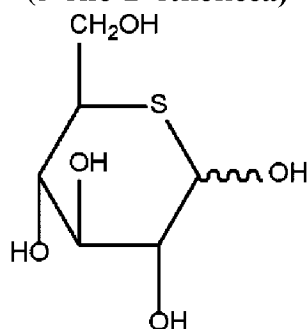
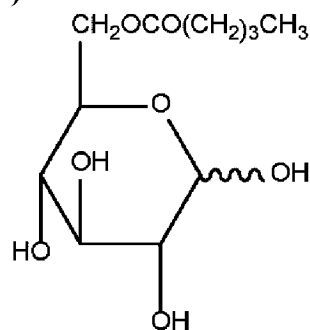
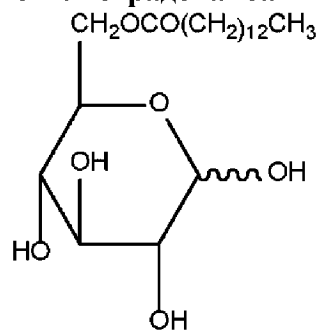


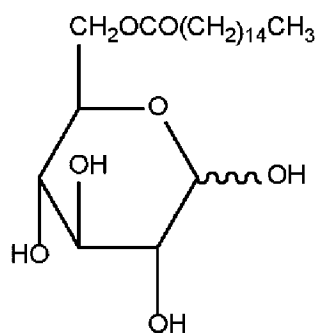
ПРИМЕР 34

(3R,4S,5S,6S)-6-(меркаптометил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол

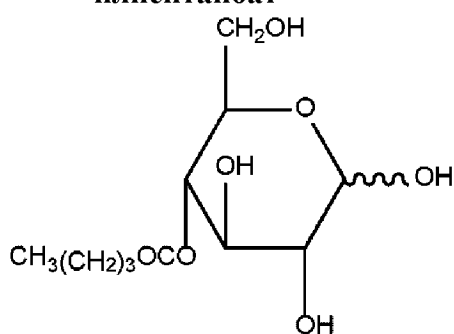
(6-тиод-глюкоза)



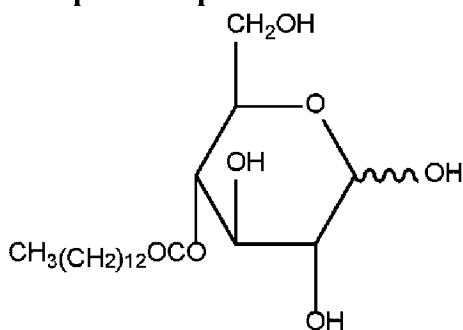
ПРИМЕР 35**(3R,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-тиопиран-2,3,4,5-тетраол****(5-тио-D-глюкоза)**ПРИМЕР 36**((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-****ил)метилпентаноат**ПРИМЕР 37**((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-****ил)метилтетрадеканоат**ПРИМЕР 38**((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-****ил)метилпальмитат**

ПРИМЕР 39

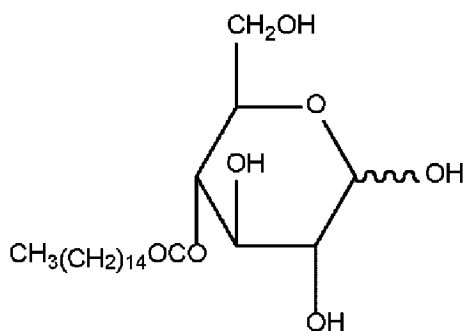
(2R,3S,4R,5R)-4,5,6-тригидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-илпентаноат

ПРИМЕР 40

(2S,3S,4S,5R)-тридецил 4,5,6-тригидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилат

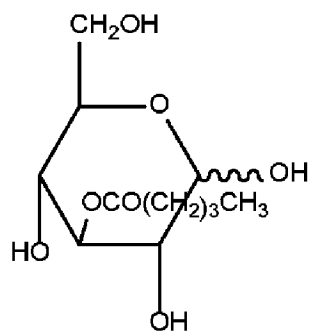
ПРИМЕР 41

(2R,3S,4R,5R)-4,5,6-тригидрокси-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-илпальмитат

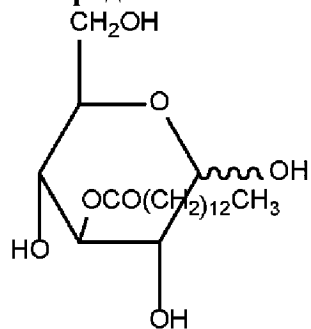
ПРИМЕР 42

(3R,4S,5R,6R)-2,3,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-

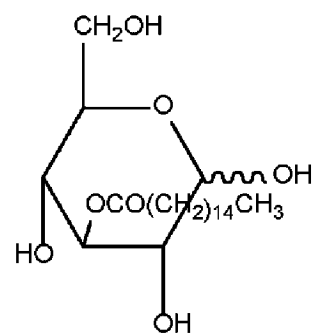
илпентаноат

ПРИМЕР 43**(3R,4S,5R,6R)-2,3,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-**

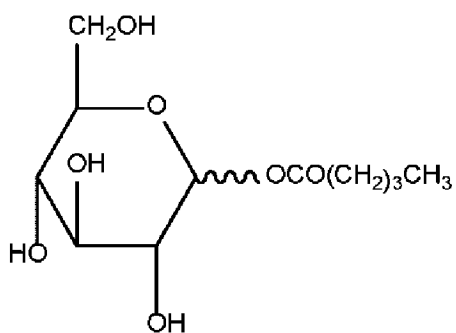
илтетрадеканоат

ПРИМЕР 44**(3R,4S,5R,6R)-2,3,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-**

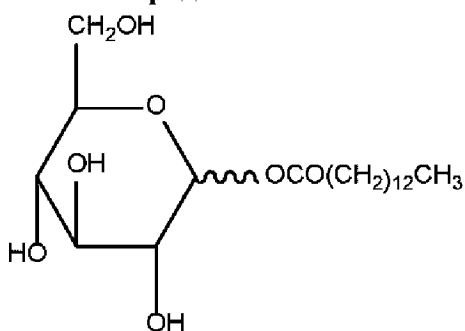
илпальмитат

ПРИМЕР 45**(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-**

илпентаноат

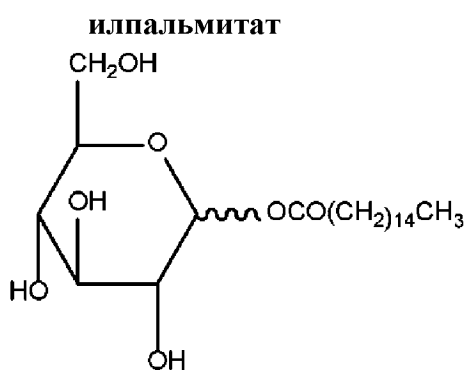
ПРИМЕР 46

(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-илтетрадеcanoат



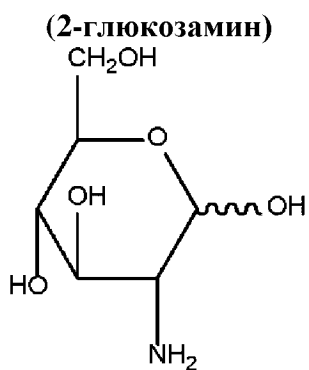
ПРИМЕР 47

(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-илпальмитат



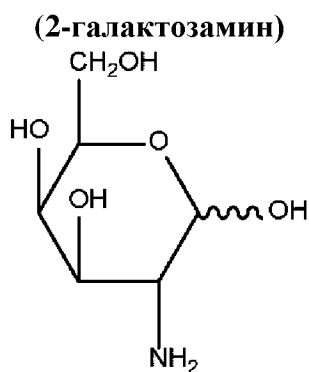
ПРИМЕР 48

(3R,4R,5S,6R)-3-амино-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол



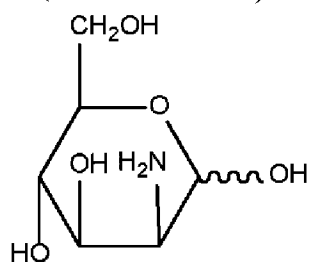
ПРИМЕР 49

(3R,4R,5R,6R)-3-амино-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

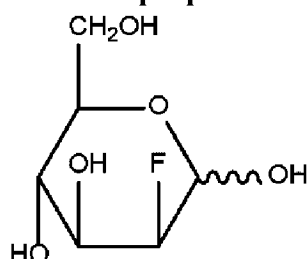


ПРИМЕР 50

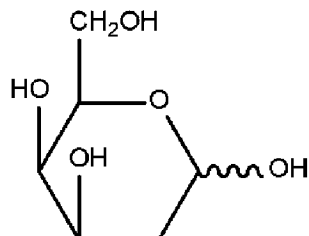
**(3S,4R,5S,6R)-3-амино-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-маннозамин)**

ПРИМЕР 51

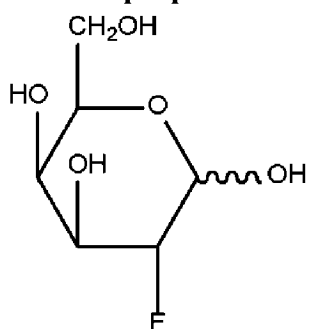
**(3S,4S,5S,6R)-3-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-2-фтор-D-манноза)**

ПРИМЕР 52

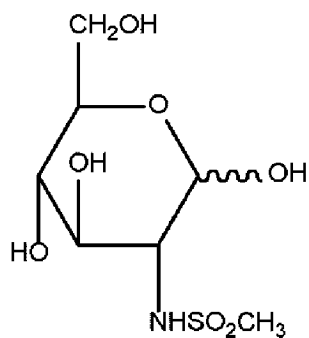
**(4R,5R,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-D-галактоза)**

ПРИМЕР 53

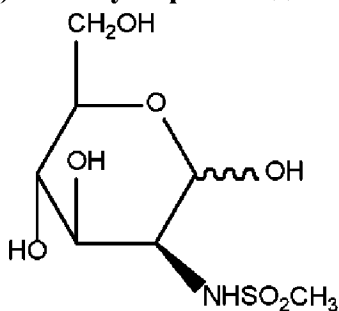
**(3R,4S,5R,6R)-3-фтор-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол
(2-дезоксид-2-фтор-D-галактоза)**

ПРИМЕР 54

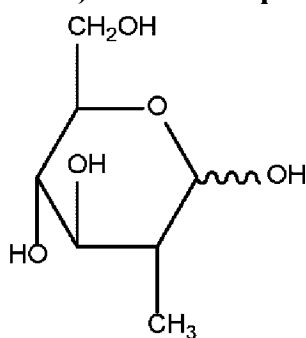
N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамид

ПРИМЕР 55

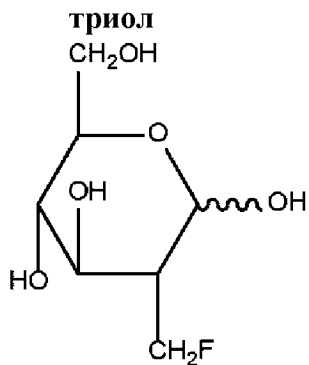
N-((3S,4R,5S,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамид

ПРИМЕР 56

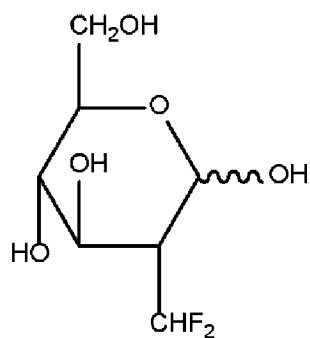
(3R,4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 57

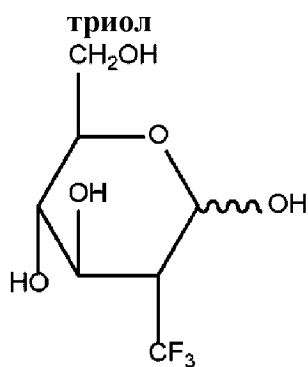
(3R,4R,5S,6R)-3-(фторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 58

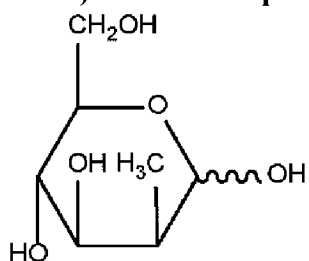
(3R,4R,5S,6R)-3-(дифторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 59

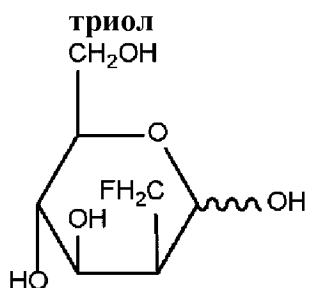
(3R,4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-

ПРИМЕР 60

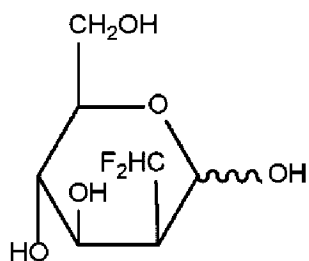
(3S,4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 61

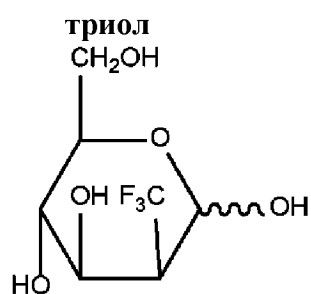
(3S,4R,5S,6R)-3-(фторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-

ПРИМЕР 62

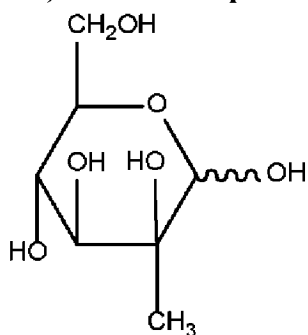
(3S,4R,5S,6R)-3-(дифторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 63

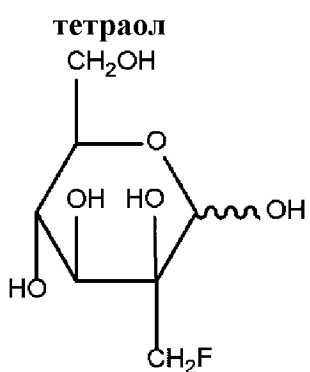
(3S,4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-

ПРИМЕР 64

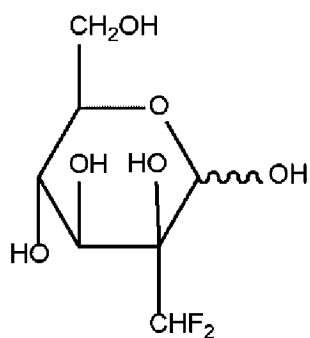
(3S,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-

ПРИМЕР 65

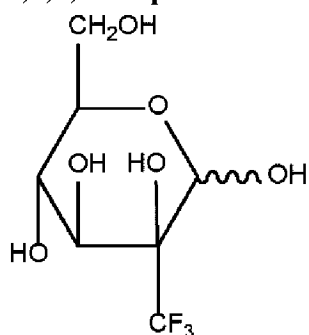
(3S,4S,5S,6R)-3-(фторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-

ПРИМЕР 66

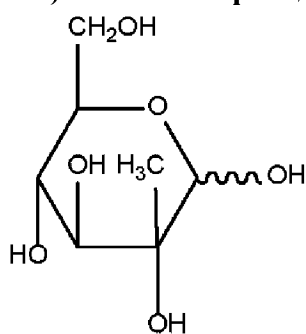
(3S,4S,5S,6R)-3-(дифторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-
тетраол

ПРИМЕР 67

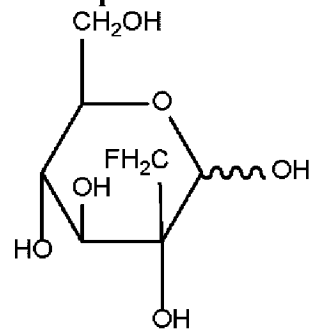
(3S,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол

ПРИМЕР 68

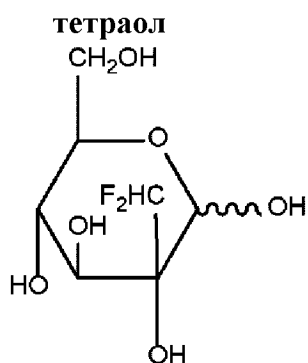
(3R,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол

ПРИМЕР 69

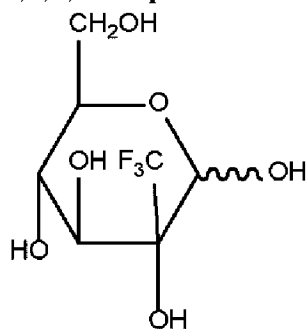
(3R,4S,5S,6R)-3-(фторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол

ПРИМЕР 70

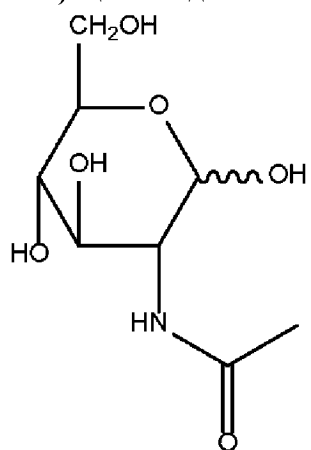
(3R,4S,5S,6R)-3-(дифторметил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол

ПРИМЕР 71

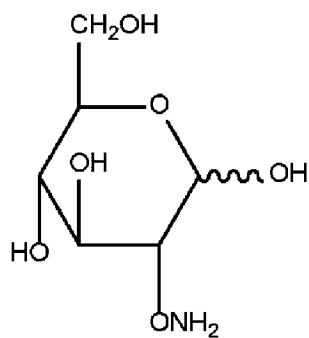
(3R,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраол

ПРИМЕР 72

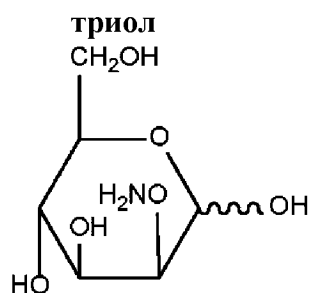
N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамид

ПРИМЕР 73

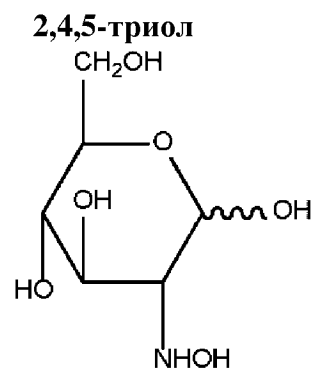
(3R,4S,5S,6R)-3-(аминоокси)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 74

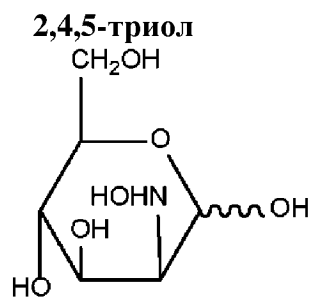
(3S,4S,5S,6R)-3-(аминоокси)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-

ПРИМЕР 75

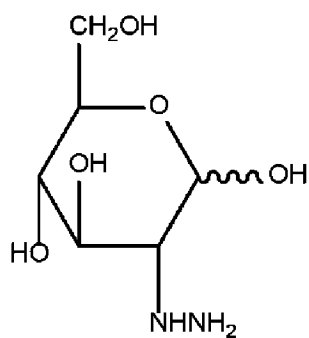
(3R,4R,5S,6R)-3-(гидроксиамино)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-

ПРИМЕР 76

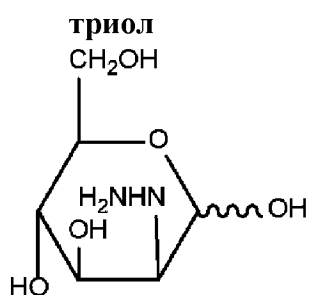
(3S,4R,5S,6R)-3-(гидроксиамино)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-

ПРИМЕР 77

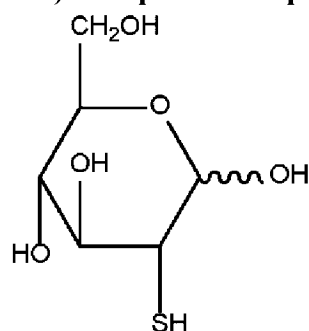
(3R,4R,5S,6R)-3-гидразинил-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 78

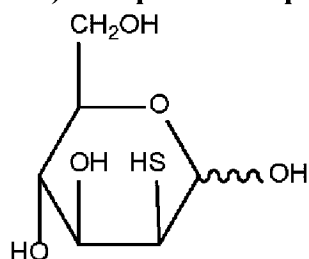
(3S,4R,5S,6R)-3-гидразинил-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-

ПРИМЕР 79

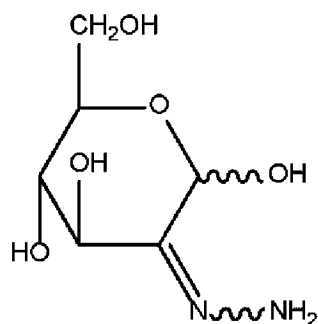
(3R,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-меркаптотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 80

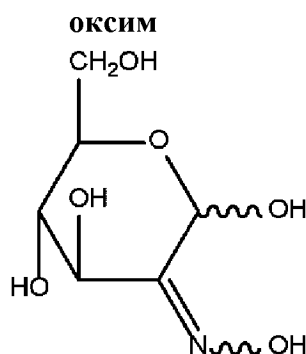
(3S,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-меркаптотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

ПРИМЕР 81

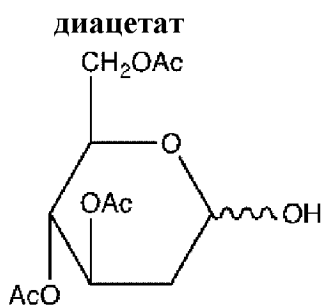
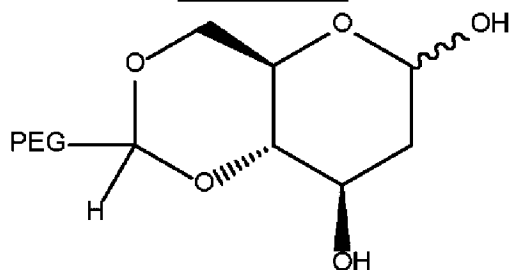
(4R,5S,6R)-3-гидразино-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол

**ПРИМЕР 82**

(4R,5S,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)дигидро-2H-пиран-3(4H)-он

**ПРИМЕР 83**

(2R,3S,4R)-2-(ацетоксиметил)-6-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол

**ПРИМЕР 84****Биологические примеры****ПРИМЕР А****Фармакокинетические исследования WP1122 и превращение в 2-DG in vivo**

Были разработаны аналитические методологии (ЖХ/МС), которые позволяют количественно определять концентрации соединений по настоящему изобретению и/или высвобождение 2-DG в плазме.

Экспериментальные процедуры. Исследования абсорбции и фармакокинетики

WP1122 и 2-DG проводят на самках мышей CD-1. Мышам перорально вводят эквимолярные дозы WP1122 и 2-DG, 0,5 г/кг и 0,33 г/кг, соответственно. Отдельные группы животных умерщвляют в указанные моменты времени ($n=5$ /момент времени) после введения дозы. От каждого животного собирают плазму, кожу и другие ткани и измеряют концентрацию 2-DG с помощью ЖХ/МС.

Результаты. Пиковый уровень 2-DG в плазме был достигнут через 15 минут после введения WP1122 или 2-DG с максимальной концентрацией 230 и 89,5 мкг/мл для WP1122 и 2-DG, соответственно. Период полужизни 2-DG в плазме составил 252 и 137,7 для WP1122 и 2-DG. Точно так же, значения AUC, записанные для WP1122, были почти в два раза выше, чем соответствующий уровень, измеренный для 2-DG. На фигуре 1 показан фармакокинетический анализ 2-DG в плазме после перорального введения WP1122 и 2-DG. ФК параметры для обоих соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1. ФК параметры 2-DG в плазме, полученные из WP1122 или 2-DG после перорального введения.

Соединение	$T_{1/2}$ (мин)	T_{Max} (мин)	C_{Max} (мкг/мл)	AUC_{Last} (мин*мкг/мл)	AUC_{Inf} (мин*мкг/мл)
2-DG, полученный из WP1122	252	15	230	11956	14065
2-DG, полученный из 2-DG	137,7	15	89,5	6841,7	7928,7

ПРИМЕР В

Сравнение уровней WP1122 и 2-DG в легких после внутривенного введения

Экспериментальные процедуры. Фармакокинетику и распределение WP1122 и 2-DG, меченных тритием, в тканях и органах анализируют у самцов крыс Sprague-Dawley. Животным ($n=3$ в момент времени) внутривенно вводят 2-DG или WP1122 в эквимолярной дозе 0,2 и 0,13 г/кг для WP1122 и 2-DG, соответственно. Животных подвергают эвтаназии через 15, 30, 60 минут, и через 6 и 24 часа после введения дозы. Органы извлекают, промывают PBS и измеряют радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (LCS).

Результаты. 2-DG и метаболиты как WP1122, так и 2-DG обнаружены в легких во все проверенные моменты времени. Самая высокая концентрация радиоактивно меченых соединений наблюдалась для WP1122 через 15 мин после инъекции и почти в три раза превышала радиоактивность, полученную при введении 2-DG. Повышенное присутствие метаболитов наблюдалось для WP1122 во все моменты времени, включая 24 часа после

введения. (См. фиг. 2 и таблицу 2).

Этот эксперимент демонстрирует удивительно лучшее распределение сложных эфиров моносахаридов пиранозы, таких как WP1122, в легких, что делает их превосходными для использования при лечении вирусных инфекций, таргетирующих легкие, таких как COVID 19.

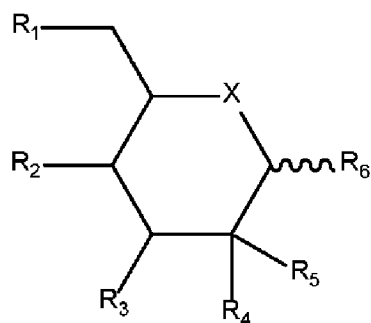
Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, включая патенты, патентные заявки и публикации, настоящим полностью включены посредством ссылки, независимо от того, были ли они специально включены ранее или нет.

Различные признаки и варианты осуществления настоящего изобретения, упомянутые в отдельных разделах выше, применимы, при необходимости, к другим разделам с соответствующими изменениями. Следовательно, функции, указанные в одном разделе, могут быть объединены с функциями, указанными в других разделах, по мере необходимости.

Вышеприведенное описание некоторых конкретных вариантов осуществления предоставляет достаточную информацию, чтобы другие могли, применяя современные знания, легко модифицировать или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления, не отходя от общей концепции, и, следовательно, такие адаптации и модификации должны быть и предназначены для понимания в пределах значения и диапазона эквивалентов описанных вариантов осуществления. Следует понимать, что фразеология или терминология, используемые в настоящем документе, предназначены для описания, а не для ограничения. На чертежах и в описании описаны иллюстративные варианты осуществления, и, хотя могут быть использованы конкретные термины, они, если не указано иное, используются только в общем и описательном смысле, а не в целях ограничения, поэтому объем формулы изобретения таким образом не ограничивается. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые стадии обсуждаемых в настоящем документе способов могут быть последовательно расположены в альтернативном порядке или стадии могут быть объединены. Следовательно, предполагается, что прилагаемая формула изобретения не ограничивается описанным в настоящем документе конкретным вариантом осуществления. Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения вирусной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения структурной формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

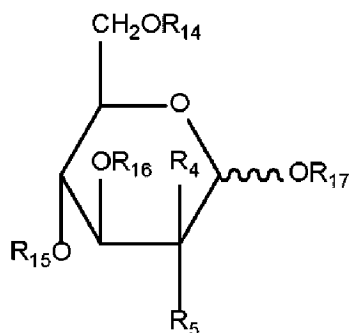
X выбран из группы, состоящей из O и S;

R₁, R₂, R₃ и R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R₄ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, -N(R₇)OR₈, -ON(R₉)₂, -N(R₁₀)N(R₁₁)₂, любой из которых может быть необязательно замещен, или R₄ и R₅, взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из =N-OR₁₂ и =NN(R₁₃)₂; и

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

2. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу II



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

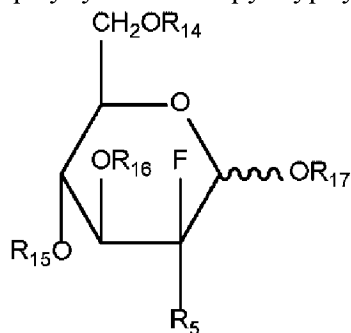
R₁₄, R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH₃, COCH₂CH₃ и COCH₂CH₂CH₃; и

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, Cl, Br, I, ^{18}F и ^{19}F .

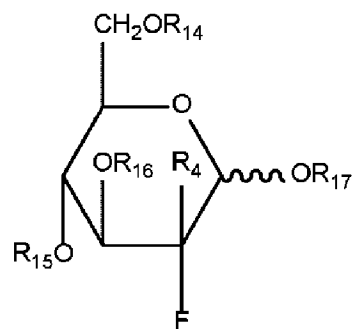
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, ^{18}F и ^{19}F .

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и COCH_3 .

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу III или структурную формулу IV



(III)



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

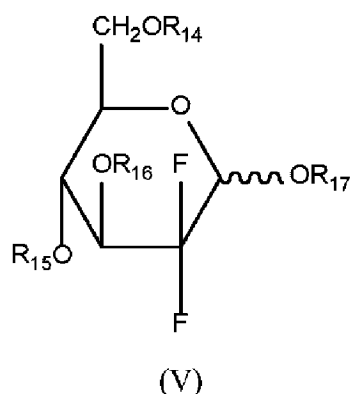
R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, гидроксила, алкокси, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, ациламино, карбамата, О-карбамила, N-карбамила, карбонила, карбокси, карбоксилата, сложного эфира, простого эфира, галогена, галогеналкокси, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила, гидроксилалкила, изоцианато, изотиоцианато, меркаптила, нитро, окси, NH_2 , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ и NHCOR_{20} ;

R_{18} и R_{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила и гидроксилалкила; и

R_{20} выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, галогеналкила и гетероалкила.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} представляют собой водород.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу V

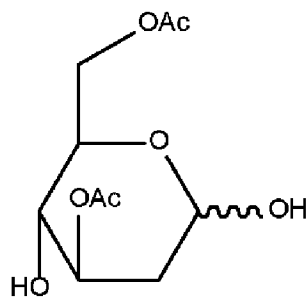


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

8. Способ лечения вирусной инфекции, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из примеров 1-84, и его фармацевтически приемлемых солей.

9. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу:



и его фармацевтически приемлемая соль.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из HIV-1, вируса гриппа, вируса Ласса, коронавируса, включая SARs-CoV-2, вируса Зика, вируса денге и вируса Эбола.

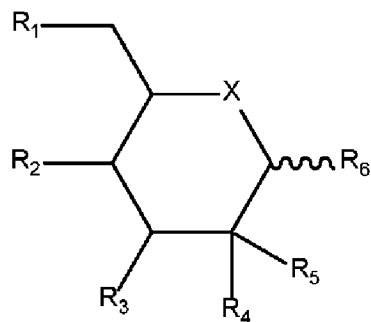
11. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция вызвана вирусом, характеризующимся гликозилированными оболочечными белками на инфицированных клетках.

12. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что у пациента имеется COVID-19.

13. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что у пациента положительный результат теста на COVID-19.

14. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что у пациента отсутствуют симптомы.

15. Фармацевтическая композиция для лечения вирусной инфекции, содержащая фармацевтически приемлемый носитель вместе с соединением структурной Формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

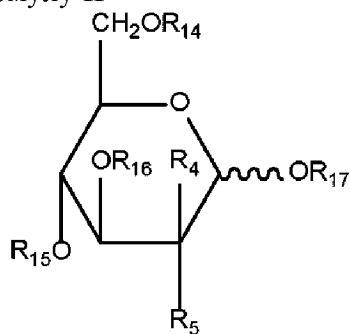
X выбран из группы, состоящей из O и S;

R₁, R₂, R₃ и R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R₄ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, -OC(O)алкила, OCO₂алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, -N(R₇)OR₈, -ON(R₉)₂, -N(R₁₀)N(R₁₁)₂, любой из которых может быть необязательно замещен, или R₄ и R₅, взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из =N-OR₁₂ и =NN(R₁₃)₂; и

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет структурную Формулу II



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R₁₄, R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH₃, COCH₂CH₃ и COCH₂CH₂CH₃; и

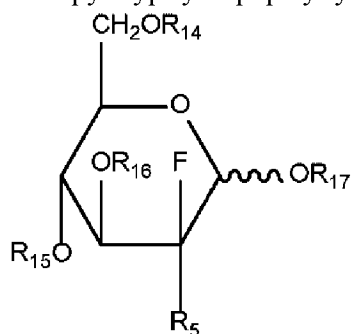
R₄ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, Cl, Br, I, ¹⁸F и ¹⁹F.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что R₄ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, ¹⁸F и ¹⁹F.

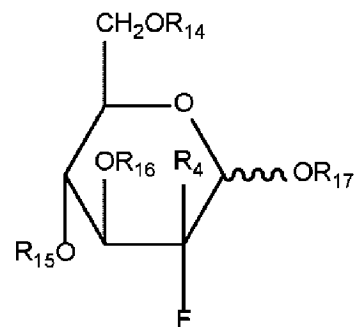
18. Фармацевтическая композиция по п. 17, отличающаяся тем, что R₁₄, R₁₅, R₁₆ и

R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и COCH_3 .

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу III или структурную формулу IV



(III)



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

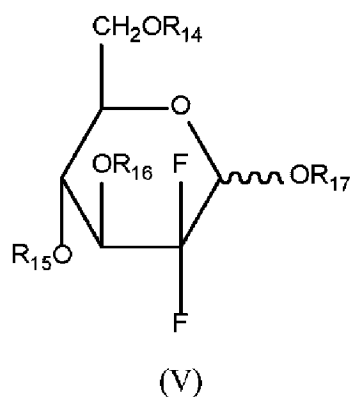
R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, гидроксила, алкокси, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, ациламино, карбамата, О-карбамила, N-карбамила, карбонила, карбокси, карбоксилата, сложного эфира, простого эфира, галогена, галогеналкокси, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила, гидроксилалкила, изоцианато, изотиоцианато, меркаптила, нитро, окси, NH_2 , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ и NHCOR_{20} ;

R_{18} и R_{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила и гидроксилалкила; и

R_{20} выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, галогеналкила и гетероалкила.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} представляют собой водород.

21. Фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет структурную Формулу V

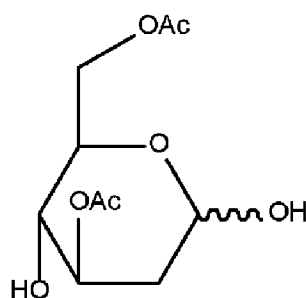


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

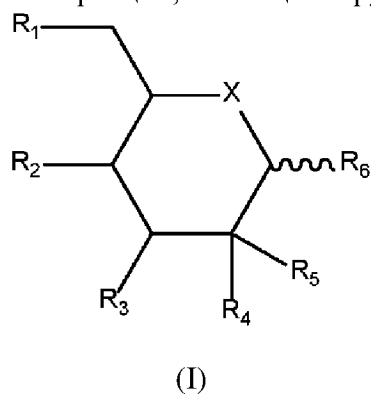
22. Фармацевтическая композиция для лечения вирусной инфекции, содержащая фармацевтически приемлемый носитель вместе с соединением, выбранным из группы, состоящей из примеров 1-84, и его фармацевтически приемлемыми солями.

23. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение для применения в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения вирусной инфекции, имеющее структурную Формулу I



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из группы, состоящей из O и S;

R_1 , R_2 , R_3 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, - OC(O) алкила, OSO_2 алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо и

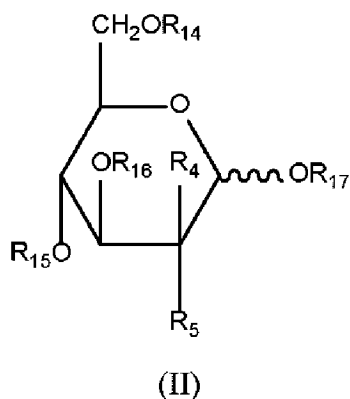
карбамата, любой из которых может быть необязательно замещен;

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, тиола, галогена, алкокси, галогеналкокси, пергалогеналкокси, алкоксиалкилокси, $-\text{OC}(\text{O})$ алкила, OSO_2 алкила, алкилтио, amino, алкиламино, N-сульфонамидо, N-амидо, карбамата, алкила, галогеналкила, пергалогеналкила, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{OR}_8$, $-\text{ON}(\text{R}_9)_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{N}(\text{R}_{11})_2$, любой из которых может быть необязательно замещен, или R_4 и R_5 , взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из $=\text{N}-\text{OR}_{12}$ и $=\text{NN}(\text{R}_{13})_2$; и

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где указанный алкил может быть необязательно замещен.

25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что указанная вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из HIV-1, вируса гриппа, вируса Ласса, коронавируса, включая SARS-CoV-2, вируса Зика, вируса денге и вируса Эбола.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структурную Формулу II



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

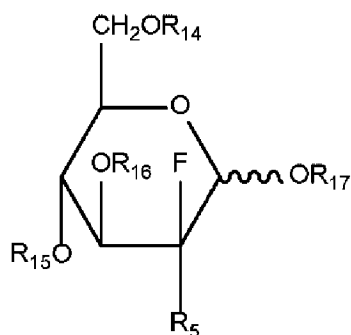
R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; и

R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, Cl, Br, I, ^{18}F и ^{19}F .

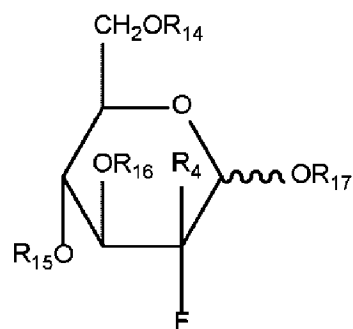
27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, ^{18}F и ^{19}F .

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и COCH_3 .

29. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу III или структурную формулу IV



(III)



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, COCH_3 , COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

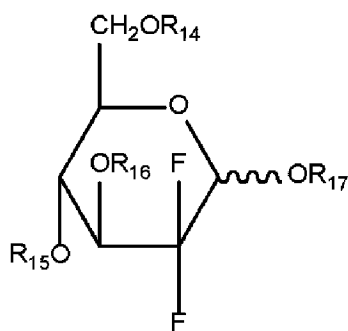
R_4 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, гидроксила, алкокси, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, ациламино, карбамата, О-карбамила, N-карбамила, карбонила, карбокси, карбоксилата, сложного эфира, простого эфира, галогена, галогеналкокси, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила, гидроксилалкила, изоцианато, изотиоцианато, меркаптила, нитро, окси, NH_2 , $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ и NHCOR_{20} ;

R_{18} и R_{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, низшего алкила, замещенного алкила, циклоалкила, ацила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, галогеналкила, гетероалкила, гидразинила и гидроксилалкила; и

R_{20} выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, алкенила, алкилена, алкиламино, алкилтио, алкилидена, алкинила, амидо, карбамоила, галогеналкила и гетероалкила.

30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} представляют собой водород.

31. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структурную Формулу V



(V)

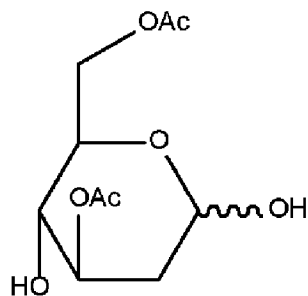
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, COCH_3 ,

COCH_2CH_3 и $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

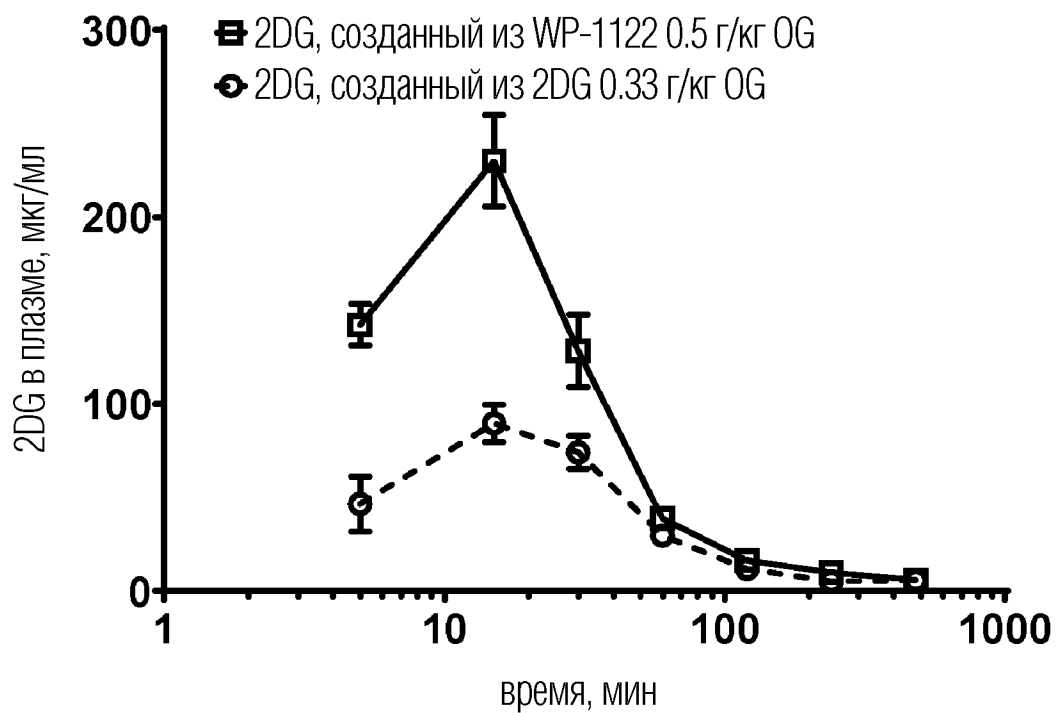
32. Соединение для применения в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения вирусной инфекции, где соединение выбрано из группы, состоящей из примеров 1-84, и его фармацевтически приемлемые соли.

33. Соединение для применения в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения вирусной инфекции по п. 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу:

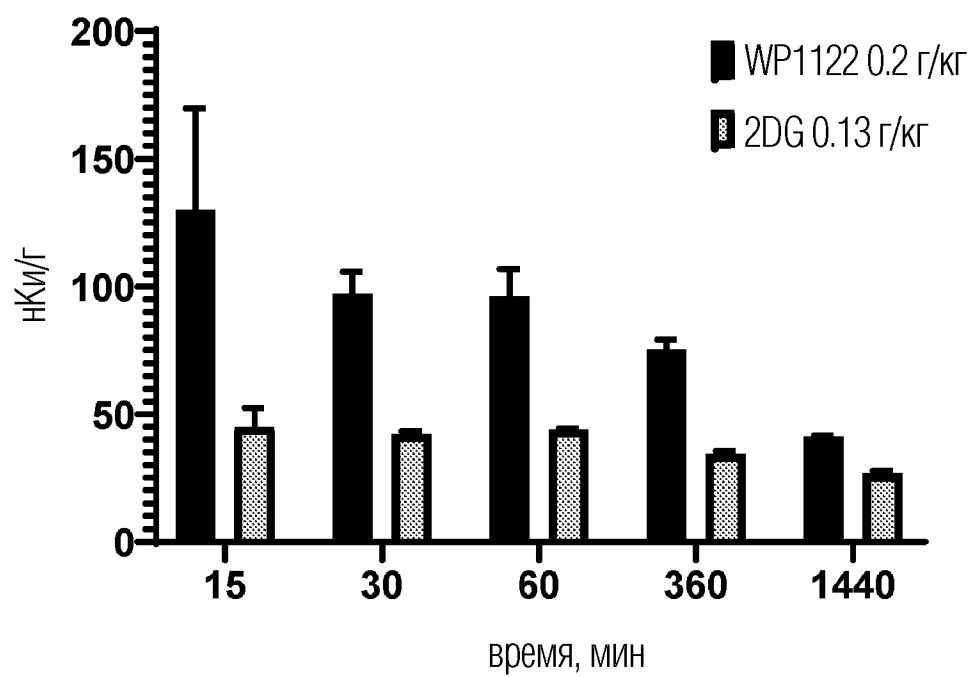


или его фармацевтически приемлемая соль.

1/2



ФИГ. 1



ФИГ. 2