

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390674 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.03

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.26

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 63/071,134; 63/162,283; 63/215,310

(72) Изобретатель:

(32) 2020.08.27; 2021.03.17; 2021.06.25

Буньян Элейн, Чхун Пён-Квон, Демпа

(33) US

Кассибла Э., Хуэй Хон К., Калла

(86) PCT/US2021/047800

Рао В., Макман Ричард Л. (US)

(87) WO 2022/047065 2022.03.03

(74) Представитель:

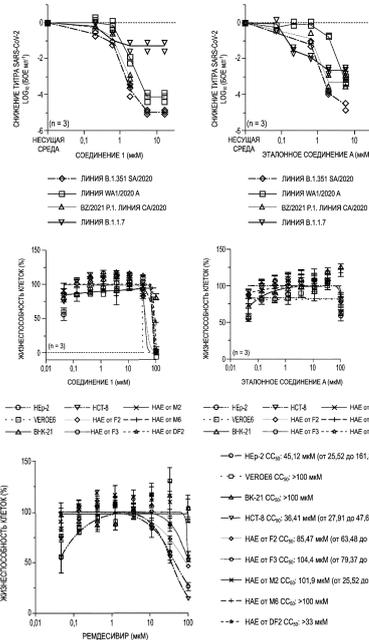
(88) 2022.04.07

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(57) Описаны соединения и способы применения указанных соединений, отдельно или в комбинации с дополнительными агентами, и солей, кристаллических форм, фармацевтических композиций указанных соединений для лечения вирусных инфекций.



202390674 A1

202390674 A1

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

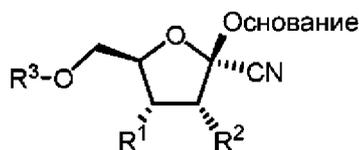
[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/071,134, поданной 27 августа 2020 г., предварительной заявке на патент США № 63/162,283, поданной 17 марта 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/215,310, поданной 25 июня 2021 г.; каждая из которых включена в настоящий документ во всей полноте для всех целей.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Существует потребность в соединениях и способах лечения вирусных инфекций, например инфекций парамиксовирусами (*Paramyxoviridae*), пневмовирусами (*Pneumoviridae*), пикорнавирусами (*Picornaviridae*), флавивирусами (*Flaviviridae*), филовирусами (*Filoviridae*), аренавирусами (*Arenaviridae*), ортомиксовирусами (*Orthomyxovirus*) и коронавирусами (*Coronaviridae*). Настоящее описание направлено на указанные и другие потребности.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем описании предложено соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴; R² представляет собой OH, OCOR⁵ или OC(O)OR⁵; или

R¹ и R² взяты вместе с образованием –OC(O)O– или –OCHR⁶O–; где

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

R³ представляет собой H, COR⁷ или COOR⁷;

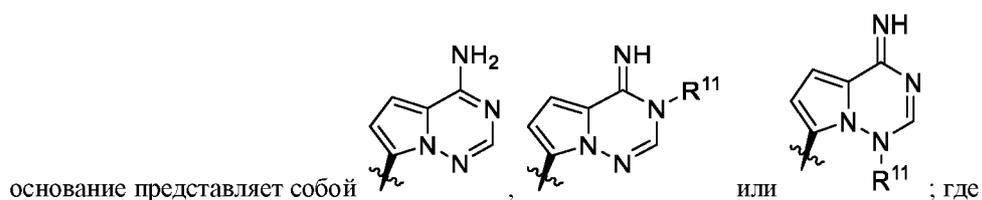
каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет собой C_1 – C_8 алкил, C_2 – C_8 алкенил, C_2 – C_8 алкинил, C_3 – C_8 карбоцикл, C_6 – C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

причем каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1 – C_6 алкила; и

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

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

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



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

при условии, что, если R^3 представляет собой H, тогда

R^1 представляет собой $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$; или

R^2 представляет собой $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$; или

R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$.

[0004] В настоящем описании также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0005] В описании дополнительно предложены способы лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, включающие введение человеку соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли.

[0006] В настоящем описании также предложены способы производства лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, характеризующиеся тем, что в них используют соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль.

[0007] В описании также предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0008] Фиг. 1. Представлена противовирусная активность соединения 1. **1a-b.** Уменьшение урожая клинических изолятов WA1/2020, SA/2020, CA/2020 и BZ/2021 вируса SARS-CoV-2, представляющих клеточные линии A, B.1.351, B.1.1.7 и P.1 соответственно, посредством соединения 1 (a) и эталонного соединения A (b), а также на клетках VeroE6. Указаны полумаксимальные эффективные концентрации (EC₅₀). **1c-d.** Профили цитотоксичности *in vitro* соединения 1 (c) и эталонного соединения A (d) на VeroE6, HEp-2, BHK-21, HCT-8 и панели первичных клеток эпителия дыхательных путей человека от независимых доноров (F2, F3, M2, M6, DF2). На (a–d) символы представляют отдельные биологические повторы (n = 3), планки погрешностей представляют стандартные отклонения, линии показывают нелинейные модели регрессии. **1e.** Профиль цитотоксичности *in vitro* ремдесивира на VeroE6, HEp-2, BHK-21, HCT-8 и панели первичных клеток эпителия дыхательных путей человека (F2, F3, M2, M6, DF2). Символы представляют отдельные биологические повторы (n = 3), планки погрешностей представляют стандартные отклонения, линии показывают нелинейные модели регрессии.

[0009] Фиг. 2. Демонстрирует профилактическую эффективность соединения 1, вводимого перорально. **2a.** Схематичное изображение схемы исследования профилактической эффективности. **2b.** Титры вируса с назальных смывов; предел обнаружения. **2c.** Измерения температуры, проводимые один раз в сутки. **2d.** Масса тела, измеряемая один раз в сутки. **2e.** Инфекционные титры SARS-CoV-2 в носовых раковинах, собранные через четыре дня после инфицирования. **2f.** Копии РНК SARS-CoV-2, присутствующие в назальных смывах. **2g.** Копии РНК SARS-CoV-2, обнаруженные в носовых раковинах. **2h–2i.** Инфекционные частицы SARS-CoV-2 (h) и копии РНК SARS-CoV-2 (i) в легких через четыре дня после инфицирования. Количество независимых биологических повторов (отдельных животных) показано в

каждой подпанели, символы представляют независимые биологические повторы, линии (b, c, d, f) и столбчатые диаграммы (e, g-i) соединяют или демонстрируют средние значения для образцов соответственно, и указаны P-значения. 2-факторный дисперсионный анализ с апостериорными критериями множественных сравнений Сидака (b, c, d, f) или двусторонним t-критерием (e, g).

[0010] Фиг. 3. Показана терапевтическая эффективность соединения 1, вводимого перорально, против SARS-CoV2, у хорьков. **3a.** Схематичное изображение схемы исследования терапевтической эффективности. **3b.** Титры вируса с назальных смывов. **3c.** Инфекционные титры SARS-CoV-2 в носовых раковинах, собранные через четыре дня после инфицирования. **3d.** Измерения температуры, проводимые один раз в сутки. **3e.** Масса тела, измеряемая один раз в сутки. **3f.** Копии РНК SARS-CoV-2, присутствующие в назальных смывах. **3g.** Копии РНК SARS-CoV-2, обнаруженные в носовых раковинах. Количество независимых биологических повторов (отдельных животных) показано в каждой подпанели. Символы представляют независимые биологические повторы, линии (b, d, e, f) и столбчатые диаграммы (c, g) соединяют или демонстрируют средние значения соответственно, и указаны P-значения. 1-сторонний (c, g) или 2-сторонний (b, d, e, f) дисперсионный анализ с апостериорными критериями множественных сравнений Даннетта (b, d, e, f).

[0011] Фиг. 4. Показано, что соединение 1, вводимое перорально, блокирует репликацию и передачу вызывающего заболевание BZ/2021 SARS-CoV-2. **4a.** Схематичное изображение схемы исследования эффективности и контактной передачи. **4b.** Титры вируса с назальных смывов. **4c.** Копии РНК SARS-CoV-2, присутствующие в назальных смывах. **4d.** Инфекционные титры SARS-CoV-2 в носовых раковинах, собранные через четыре дня после инфицирования. **4e.** Копии РНК SARS-CoV-2, обнаруженные в носовых раковинах. **4f.** Инфекционные титры SARS-CoV-2 в легочной ткани. **4g.** Копии РНК SARS-CoV-2, присутствующие в легочной ткани. На (b–g) количество независимых биологических повторов (отдельных животных) показано в каждой подпанели. Символы представляют независимые биологические повторы, линии (b, c) и столбчатые диаграммы (d, e, f, g, h) соединяют или демонстрируют средние значения соответственно, и указаны P-значения. 1-сторонний (d, e) или 2-сторонний (b, c) дисперсионный анализ с апостериорными критериями множественных сравнений Тьюки (d, e) или Сидака (b, c). **4h.** Секвенирование метагеномов инокулятов вирусов WA1/2020 и BZ/2021, выделенных из носовых раковин хорьков через четыре дня после инфицирования, и популяций BZ/2021, выделенных из назальных смывов контактов животных-источников, получавших несущую среду. Показаны относительные частоты аллелей остатков

сигнатур. Символы представляют независимые биологические повторы (популяция вируса для отдельных животных), колонки обозначают средние значения для групп.

[0012] **Фиг. 5.** Показаны клинические признаки животных-источников и контактных животных, инфицированных BZ/2021. **5a.** Измерения температуры, проводимые один раз в сутки. **5b.** Масса тела, измеряемая один раз в сутки.

[0013] **Фиг. 6a–6c.** Показана эффективность применяемого перорально соединения 1 против SARS-CoV-2 у африканских зеленых мартышек.

[0014] **Фиг. 7a–7c.** Показана эффективность применяемого перорально соединения 15 против SARS-CoV-2 у мышей. Как видно, лечение соединением 15 снижает физиологическое воздействие SARS-CoV-2 у мышей.

[0015] **Фиг. 8.** Показано, что применяемое перорально соединение 1 снижает инфекционные титры SARS-CoV-2 в терминальной стадии в легких мышей.

[0016] **Фиг. 9a–9c.** Показано, что применяемое перорально соединение 1 уменьшает патофизиологические эффекты SARS-CoV-2 у мышей.

[0017] **Фиг. 10.** Представлена XRPD-рентгенограмма формы I свободного основания соединения 15.

[0018] **Фиг. 11.** Представлена термограмма ДСК формы I свободного основания соединения 15.

[0019] **Фиг. 12.** Представлена термограмма ТГА формы I свободного основания соединения 15.

[0020] **Фиг. 13.** Представлена XRPD-рентгенограмма формы II свободного основания соединения 15.

[0021] **Фиг. 14.** Представлена термограмма ДСК формы II свободного основания соединения 15.

[0022] **Фиг. 15.** Представлена термограмма ТГА формы II свободного основания соединения 15.

[0023] **Фиг. 16.** Представлена XRPD-рентгенограмма формы III свободного основания соединения 15.

[0024] **Фиг. 17.** Представлена термограмма ДСК формы III свободного основания соединения 15.

[0025] **Фиг. 18.** Представлена термограмма ТГА формы III свободного основания соединения 15.

[0026] **Фиг. 19.** Представлена XRPD-рентгенограмма материала А ксинафоата соединения 15.

- [0027] Фиг. 20. Представлена термограмма ДСК материала А ксинафоата соединения 15.
- [0028] Фиг. 21. Представлена термограмма ТГА материала А ксинафоата соединения 15.
- [0029] Фиг. 22. Представлена XRPD-рентгенограмма формы I соли HCl соединения 15.
- [0030] Фиг. 23. Представлена термограмма ДСК формы I соли HCl соединения 15.
- [0031] Фиг. 24. Представлена термограмма ТГА формы I соли HCl соединения 15.
- [0032] Фиг. 25. Представлена XRPD-рентгенограмма материала А соли HCl соединения 15.
- [0033] Фиг. 26. Представлена термограмма ДСК материала А соли HCl соединения 15.
- [0034] Фиг. 27. Представлена термограмма ТГА материала А соли HCl соединения 15.
- [0035] Фиг. 28. Представлена XRPD-рентгенограмма материала В соли HCl соединения 15.
- [0036] Фиг. 29. Представлена термограмма ДСК материала В соли HCl соединения 15.
- [0037] Фиг. 30. Представлена термограмма ТГА материала В соли HCl соединения 15.
- [0038] Фиг. 31. Представлена XRPD-рентгенограмма материала С соли HCl соединения 15.
- [0039] Фиг. 32. Представлена термограмма ДСК материала С соли HCl соединения 15.
- [0040] Фиг. 33. Представлена термограмма ТГА материала С соли HCl соединения 15.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Общая информация

[0041] Изобретение в целом относится к способам и соединениям для лечения или предотвращения вирусных инфекций, например инфекций парамиксовирусами (*Paramyxoviridae*), пневмовирусами (*Pneumoviridae*), пикорнавирусами (*Picornaviridae*), флавивирусами (*Flaviviridae*), филовирусами (*Filoviridae*), аренавирусами (*Arenaviridae*), ортомиксовирусами (*Orthomyxovirus*) и коронавирусами (*Coronaviridae*).

II. Определения

[0042] Если не указано иное, следующие термины и выражения, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения.

[0043] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, алкильная группа может иметь 1–20 атомов углерода (т. е. C₁–C₂₀ алкил), 1–8 атомов углерода (т. е. C₁–C₈ алкил), 1–6 атомов углерода (т. е. C₁–C₆ алкил) или 1–3 атомов углерода (т. е. C₁–C₃ алкил). Примеры алкильных групп включают, без ограничений, метил (Me, –CH₃), этил (Et, –CH₂CH₃), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, –CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (*i*-Pr, *i*-пропил, –CH(CH₃)₂), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (*i*-Bu, *i*-бутил, –CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (*s*-Bu, *s*-бутил, –CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (*t*-Bu, *t*-бутил, –C(CH₃)₃), 1-пентил (*n*-пентил, –CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (–CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (–CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (–C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (–CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (–CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (–CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (–CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (–CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (–CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (–C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (–CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (–CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (–C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (–CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (–C(CH₃)₂CH(CH₃)₂) и 3,3-диметил-2-бутил (–CH(CH₃)C(CH₃)₃).

[0044] Термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2–20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2–8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2–6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2–4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0045] Термин «алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2–20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2–8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2–6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2–4} алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0046] «Галогеналкил» представляет собой алкильную группу, как определено выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменен атомом галогена. Алкильная часть галогеналкильной

группы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁–C₂₀ галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C₁–C₁₂ галогеналкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁–C₈ галогеналкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁–C₆ алкил) или от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C₁–C₃ алкил). Примеры подходящих галогеналкильных групп включают, без ограничений, –CF₃, –CHF₂, –CFH₂, –CH₂CF₃ и т. п.

[0047] «Арил» означает ароматический углеводородный радикал, полученный путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может иметь от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Типичные арильные группы включают, без ограничений, радикалы, полученные из бензола (например, фенил), замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т. п.

[0048] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа «гетероарил» содержит от 1 до 20 атомов в кольце (т. е. 1–20-членный гетероарил), от 3 до 12 атомов в кольце (т. е. 3–12-членный гетероарил), или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (3–8-членный гетероарил), или от 5 до 6 атомов в кольце (5–6-членный гетероарил). Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0049] Термин «карбоциклический» или «карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному кольцу, состоящему из атомов углерода и водорода, имеющему от трех до двадцати атомов углерода, в определенных вариантах осуществления имеющему от трех до пятнадцати атомов углерода, в определенных вариантах осуществления имеющему от трех до десяти атомов углерода, от трех до восьми атомов углерода, от трех до семи атомов углерода, или от 3 до 6 атомов углерода, являющемуся насыщенным или частично ненасыщенным и присоединенному к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Карбоциклические кольца включают, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан.

[0050] Термин «циклоалкил» относится к насыщенному циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. В

контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₂₀ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0051] Термин «необязательно замещенный» применительно к конкретному фрагменту соединения формулы I (например, необязательно замещенной арильной группы) относится к фрагменту, в котором все заместители представляют собой водород, или в котором один или более атомов водорода фрагмента могут быть замещены перечисленными заместителями.

[0052] Если специально не указано иное, считается, что атомы углерода в соединениях формулы I имеют валентность четыре. Если в некоторых представлениях химической структуры атомы углерода не имеют достаточного количества заместителей, присоединенных для обеспечения валентности, равной четырем, следует считать, что оставшиеся углеродные заместители, необходимые для обеспечения валентности четыре, являются водородом.

[0053] В контексте настоящего документа термин «лечение», если не указано иное, означает обращение вспять, облегчение, торможение прогресса или предотвращение расстройства или состояния, к которому относится этот термин, или облегчение одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Используемый в настоящем документе термин «лечение» относится к действию лечения, поскольку «лечение» определено непосредственно выше.

[0054] Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения и композиции могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску заболевания или состояния. В контексте настоящего документа термин «предупреждение» включает введение соединения, композиции или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с описанными в настоящем документе вариантами осуществления до или после воздействия вируса на субъекта, но до появления симптомов вирусной инфекции и/или до обнаружения вируса в крови. Термины также относятся к предупреждению появления симптомов заболевания и/или к предупреждению достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови.

Термины включают как предэкспозиционную профилактику (PrEP), так и постконтактную профилактику (PEP), и событие, инициируемое профилактикой, или «по требованию» профилактики. Термины также относятся к предупреждению перинатальной передачи вируса от матери к ребенку путем введения матери до родов и ребенку в течение первых дней жизни. Термины также относятся к предупреждению передачи вируса путем переливания крови.

[0055] В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения формулы I, присутствующего в композиции, описанной в настоящем документе, которое требуется для обеспечения требуемого уровня лекарственного средства в секречии и тканях дыхательных путей и легких или в альтернативном варианте осуществления в кровотоке субъекта, подлежащего лечению, с получением ожидаемого физиологического ответа или требуемого биологического эффекта, когда такую композицию вводят выбранным способом введения. Точное количество будет зависеть от многих факторов, например конкретного соединения формулы I, специфической активности композиции, используемого устройства для доставки, физических характеристик композиции, ее целевого назначения, а также сведений о пациенте, которые необходимо учитывать, таких как тяжесть патологического состояния, контакт с пациентом и т. д., и это количество может легко определить специалист в данной области на основе информации, представленной в настоящем документе.

[0056] Термин «ДСК» относится к дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0057] Термин XRPD относится к порошковой дифракционной рентгенограмме твердой формы.

[0058] Термин «ТГА» относится к термогравиметрическому анализу.

[0059] Термин «по существу, как показано на», например, в отношении XRPD-рентгенограммы, термограммы ДСК или графика ТГА, включает рентгенограмму, термограмму или график, которые могут быть не обязательно идентичными показанным в настоящем документе, но которые попадают в пределы экспериментальной ошибки или отклонений при рассмотрении одним из рядовых специалистов в данной области.

[0060] Термин «защитная группа» относится к функциональной группе соединения, которая маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химическая

подструктура защитной группы варьируется в широких пределах. Одна из функций защитной группы заключается в том, чтобы служить промежуточным соединением в синтезе исходного лекарственного средства. Химические защитные группы и стратегии установки/снятия защиты хорошо известны в данной области. См. *Protective Groups in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. См. также *Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006. Защитные группы часто используют для маскирования реакционной способности определенных функциональных групп, чтобы обеспечить эффективность желаемых химических реакций, например создание и разрушение химических связей, упорядоченным и запланированным образом. Защита функциональных групп соединения изменяет другие физические свойства помимо реакционной способности защищенной функциональной группы, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые могут быть измерены обычными аналитическими инструментами. Химически защищенные промежуточные соединения сами по себе могут являться биологически активными или неактивными. Термин «гидроксизащитные группы» относится к защитным группам, используемым для защиты гидроксильных групп (–OH).

[0061] Термин «агент удаления защитных групп» относится к любому агенту, способному удалять защитную группу. Агент удаления защитных групп будет зависеть от типа используемой защитной группы. Типичные агенты удаления защитных групп известны из уровня техники и описаны в *Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006.

III. Соединения

[0062] Любая ссылка на соединения изобретения, описанные в данном документе, также включает ссылку на их фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения включают соли, полученные из соответствующего основания, например щелочного металла или щелочноземельного металла (например, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² и Mg⁺²), аммония и NR₄⁺ (где R определено в настоящем документе). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают (а) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, например соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовыми кислотами, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т. п.; (b) соли, образованные с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая

кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, изэтионовая кислота, лактобионовая кислота, галлодубильная кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, полигалактуронозная кислота, малоновая кислота, сульфосалициловая кислота, гликолевая кислота, 2-гидрокси-3-нафтоат, памоат, салициловая кислота, стеариновая кислота, фталевая кислота, миндальная кислота, молочная кислота, этансульфоновая кислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин, лейцин и т. п.; и (с) соли, образованные из элементных анионов, например хлора, брома и йода. Фармацевтически приемлемые соли соединения гидроксигруппы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NR_4^+ .

[0063] Соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, III, IV, V, Va, Vb, VI, VIa и VIb), и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде различных полиморфов или псевдополиморфов. В настоящем документе кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в различных кристаллических структурах. Кристаллический полиморфизм может быть результатом различий в упаковке кристаллов (полиморфизм упаковки) или различий в упаковке между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм). В настоящем документе кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в различных кристаллических структурах. Псевдополиморфы настоящего изобретения могут существовать из-за различий в упаковке кристаллов (псевдополиморфизм упаковки) или из-за различий в упаковке между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный псевдополиморфизм). Настоящее изобретение включает все полиморфы и псевдополиморфы соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb или IIIc и их фармацевтически приемлемых солей.

[0064] Соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, III, IV, V, Va, Vb, VI, VIa и VIb), и их фармацевтически приемлемые соли могут также существовать в виде аморфного твердого вещества. В контексте настоящего документа аморфное твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором не существует дальнего порядка положений атомов в твердом веществе. Это определение также применимо, когда размер кристалла составляет два нанометра или менее. Для создания аморфных форм настоящего изобретения можно использовать добавки, включая растворители.

Настоящее изобретение включает все аморфные формы соединений формулы I, II, III, IV, V, Va, Vb, VI, VIa и VIb и их фармацевтически приемлемых солей.

[0065] Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений изобретения должны быть фармацевтически приемлемыми, т. е. они должны представлять собой соли, полученные из фармацевтически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, получены ли они из фармацевтически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0066] Следует также понимать, что композиции, описанные в настоящем документе, содержат соединения изобретения в их неионизированной, а также цвиттер-ионной форме, и комбинации со стехиометрическими количествами воды, как в гидратах.

[0067] Следует отметить, что настоящее изобретение охватывает все энантимеры, диастереомеры и рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы соединений в рамках формулы I, II, III, IV, V, Va, Vb, VI, VIa или VIb и их фармацевтически приемлемые соли. Все смеси таких энантимеров и диастереомеров входят в объем настоящего изобретения.

[0068] Соединения изобретения, представленные в качестве примера формулой I, II, III, IV, V, Va, Vb, VI, VIa или VIb, могут иметь хиральные центры, например хиральные атомы углерода или фосфора. Таким образом, соединения изобретения включают рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантимеры, диастереомеры и атропизомеры. Кроме того, соединения изобретения включают обогащенные или разделенные оптические изомеры при любом или всех асимметричных хиральных атомах. Другими словами, хиральные центры, очевидные из описаний, представлены как хиральные изомеры или рацемические смеси. Как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу свободны от своих энантиомерных или диастереомерных партнеров, и все они входят в объем изобретения. Рацемические смеси разделяют на их отдельные по существу оптически чистые изомеры с помощью подходящих методик, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных с оптически активными вспомогательными агентами, например кислотами или основаниями, с последующим обратным превращением в оптически

активные вещества. В большинстве случаев желаемый оптический изомер синтезируют с помощью стереоспецифических реакций, начиная с соответствующего стереоизомера желаемого исходного материала.

[0069] Стереохимические определения и обозначения, используемые в настоящем документе, по существу соответствуют словарю S. P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, inc., New York. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т. е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения используют приставки D и L или R и S, чтобы обозначить абсолютную конфигурацию молекулы относительно ее хирального (-ых) центра (-ов). Приставки d и l, D и L или (+) и (-) используют для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем S, (-) или l означает, что соединение является левовращающим, тогда как соединение с приставкой R, (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они представляют собой зеркальные изображения друг друга. Конкретный стереоизомер также может называться энантиомером, а смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50 : 50 называется рацемической смесью или рацематом, который может образовываться, когда в химической реакции или процессе отсутствует стереоселекция или стереоспецифичность. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных форм, не имеющей оптической активности.

[0070] В определенных случаях соединения изобретения могут также существовать в виде таутомерных изомеров. Хотя может быть описана только одна делокализованная резонансная структура, все такие формы предусмотрены в рамках объема изобретения. Например, могут существовать енаминные таутомеры пуриновой, пиримидиновой, имидазольной, гуанидиновой, амидиновой и татразольной систем, и все их возможные таутомерные формы входят в объем изобретения.

[0071] Любая приведенная в настоящем документе формула или структура, включая соединения формулы I, II, III, IV, V, Va, Vb, VI, VIa и VIb, предназначена также для представления не меченых и меченых изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов

замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Включены различные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопами соединения могут использоваться для исследований метаболизма, кинетики реакций, методик обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиотерапии пациентов.

[0072] Настоящее описание включает также соединения формулы I, в которых от 1 до x атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещены дейтерием, где x представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму, и поэтому их используют для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют известными в отрасли способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием.

[0073] Меченые или замещенные дейтерием терапевтические соединения по изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например больший период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F , может использоваться для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Меченные изотопами соединения настоящего изобретения и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замещения не меченного изотопами реагента легко доступным реагентом, мечеными изотопами. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I.

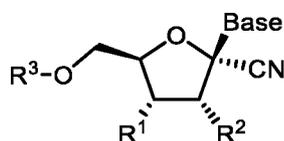
[0074] Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда позиция обозначена конкретно как H, или «водород», следует понимать, что в этой позиции водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях настоящего описания любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

[0075] Если соединение, описанное в настоящем документе, замещено более чем одной из одинаково обозначенных групп, например R или R, следует понимать, что группы могут быть одинаковыми или разными, т. е. каждая группа выбрана независимо.

[0076] Волнистые линии, , обозначают место присоединения ковалентных связей к смежным структурам, группам, фрагментам или атомам.

IV. Соединения

[0077] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴;

R² представляет собой OH, OCOR⁵ или OC(O)OR⁵; или

R¹ и R² взяты вместе с образованием -OC(O)O- или -OCHR⁶O-; где

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

R³ представляет собой H, COR⁷ или COOR⁷;

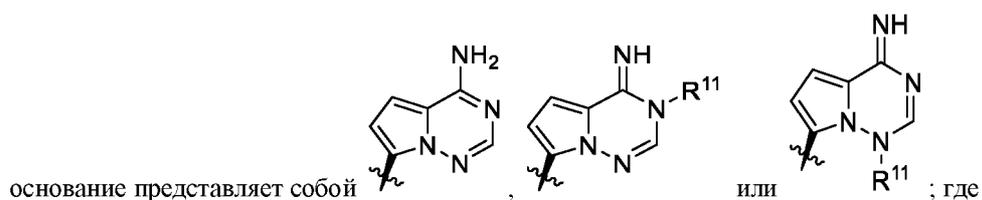
каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет собой C_1 – C_8 алкил, C_2 – C_8 алкенил, C_2 – C_8 алкинил, C_3 – C_8 карбоцикл, C_6 – C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

причем каждый из R^4 , R^5 и R^7 независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1 – C_6 алкила; и

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

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

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



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

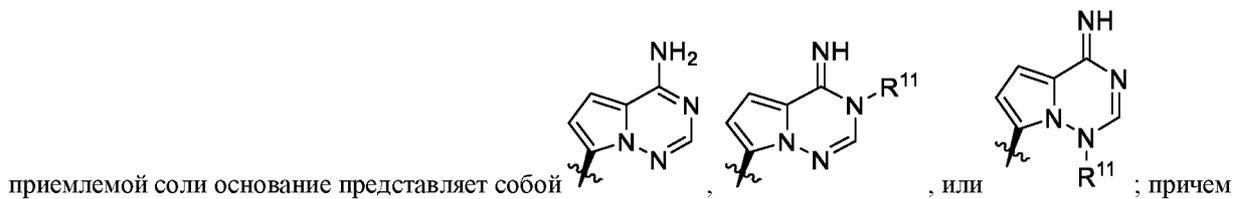
при условии, что, если R^3 представляет собой H, тогда

R^1 представляет собой $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$; или

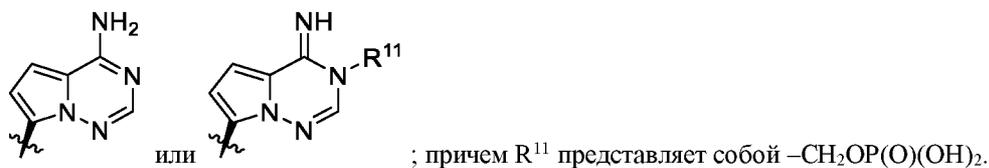
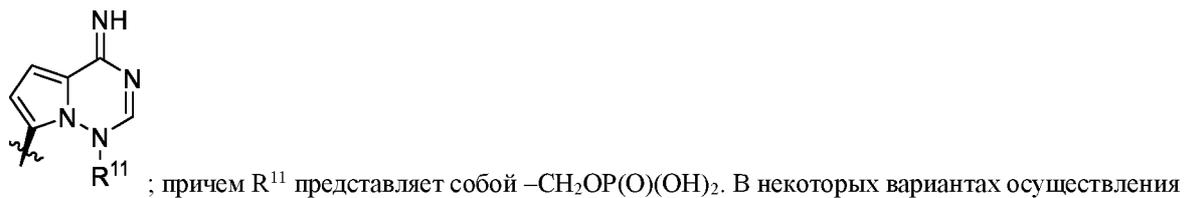
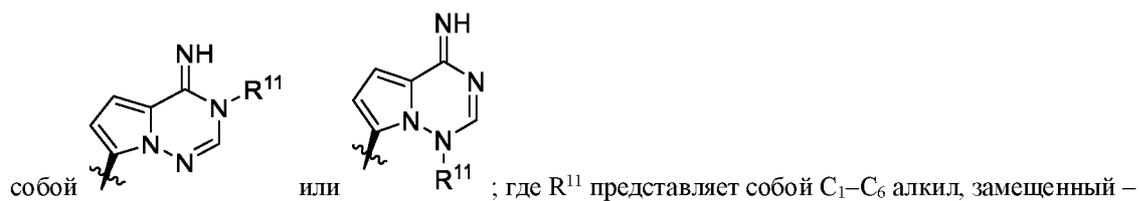
R^2 представляет собой $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$; или

R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически



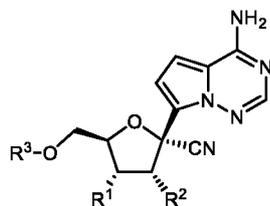
R^{11} представляет собой $-CH_2OP(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления основание представляет



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли



[0079] В некоторых вариантах осуществления формула I представляет собой соединение формулы Ia:



Формула Ia

[0080] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоцикллил, и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0081] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или

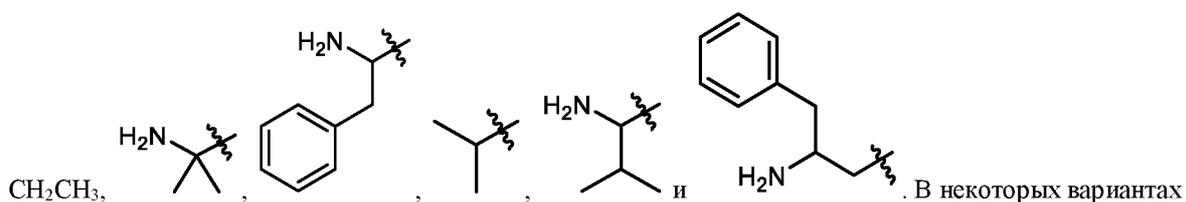
тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоциклил; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0082] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых

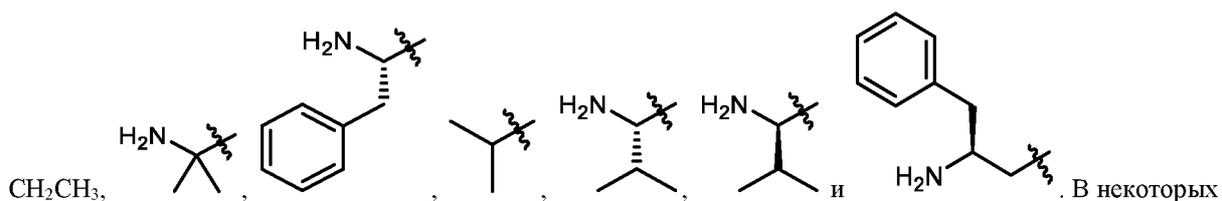
вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоцикл; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0083] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикл, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикл, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил.

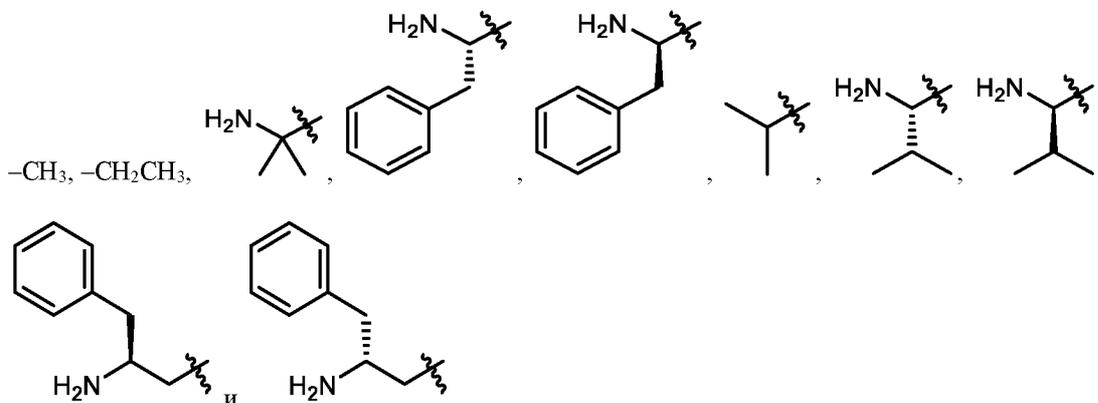
[0084] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, -



осуществления R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$; где R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, -



вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 или COOR^7 ; где R^7 выбран из группы, состоящей из



[0085] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил или $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, необязательно

замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0086] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из –

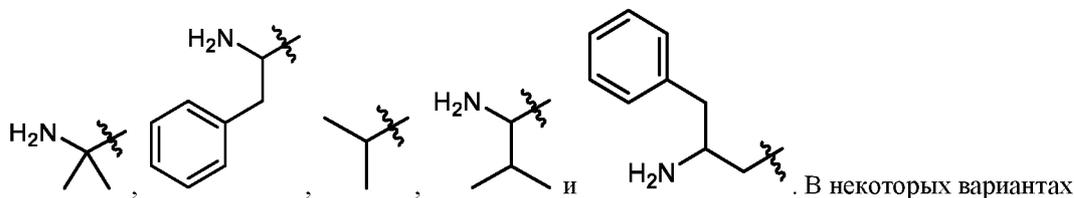
NR^9R^{10} и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0087] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{--NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{--NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил или $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{--NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{--NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_4$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{--NR}^9\text{R}^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

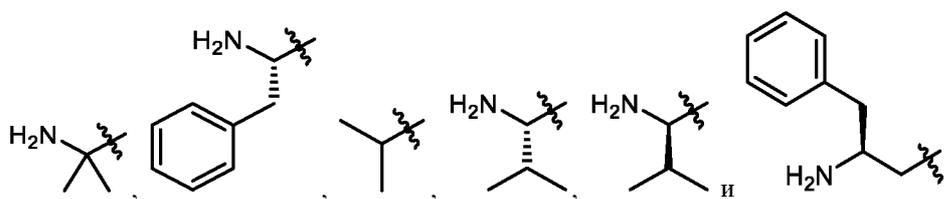
[0088] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{--C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил или $\text{C}_3\text{--C}_8$ карбоциклил. В некоторых

вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил.

[0089] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COR^7 ; где R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



[0090] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоциклил; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых

вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0091] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоцикллил; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно

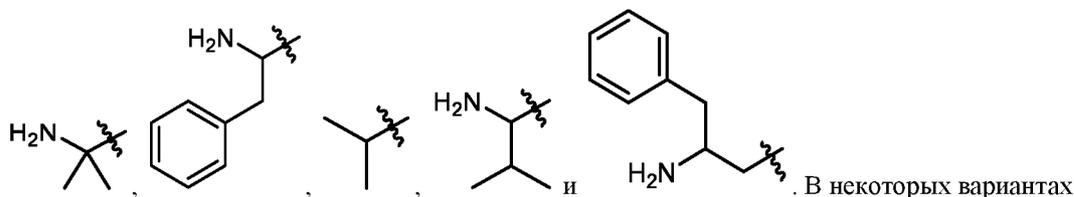
замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

[0092] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоциклил; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^9R^{10}$ и фенила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

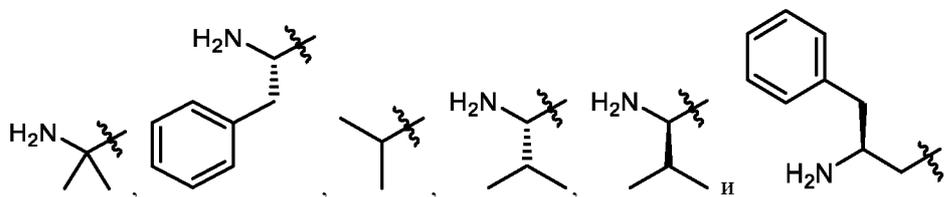
[0093] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_8 карбоциклил. В некоторых

вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой $COOR^7$, а R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $COOR^7$; где R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



[0095] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой OH , $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$, а R^2 представляет собой OH , $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH , а R^2 представляет собой OH , $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH , а R^2 представляет собой $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH , а R^2 представляет собой $OCOR^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH , а R^2 представляет собой $OC(O)OR^5$.

[0096] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой OH , $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$, а R^2 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$, а R^2 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOR^4$, а R^2 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OC(O)OR^4$, а R^2 представляет собой OH .

[0097] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$, а R^2 представляет собой $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOR^4$, а R^2 представляет собой

OCOR⁵ или OC(O)OR⁵. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OCOR⁵ или OC(O)OR⁵.

[0098] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой OCOR⁴ или OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OCOR⁵. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OCOR⁴ или OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OC(O)OR⁵.

[0099] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой OCOR⁴, а R² представляет собой OCOR⁵. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OCOR⁴, а R² представляет собой OC(O)OR⁵.

[0100] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OCOR⁵. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OC(O)OR⁵.

[0101] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой C₁–C₈ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой C₁–C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой метил, этил или изопропил.

[0102] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OH, OCOR⁵ или OC(O)OR⁵; где каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой C₁–C₈ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OH, OCOR⁵, или OC(O)OR⁵; где каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой C₁–C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OH, OCOR⁵, или OC(O)OR⁵; где каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой C₁–C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴, а R² представляет собой OH, OCOR⁵, или OC(O)OR⁵; где каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой метил, этил или изопропил.

[0118] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или Ia R^6 представляет собой H, C_1-C_3 алкил или C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, C_1-C_3 алкил или фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фенил.

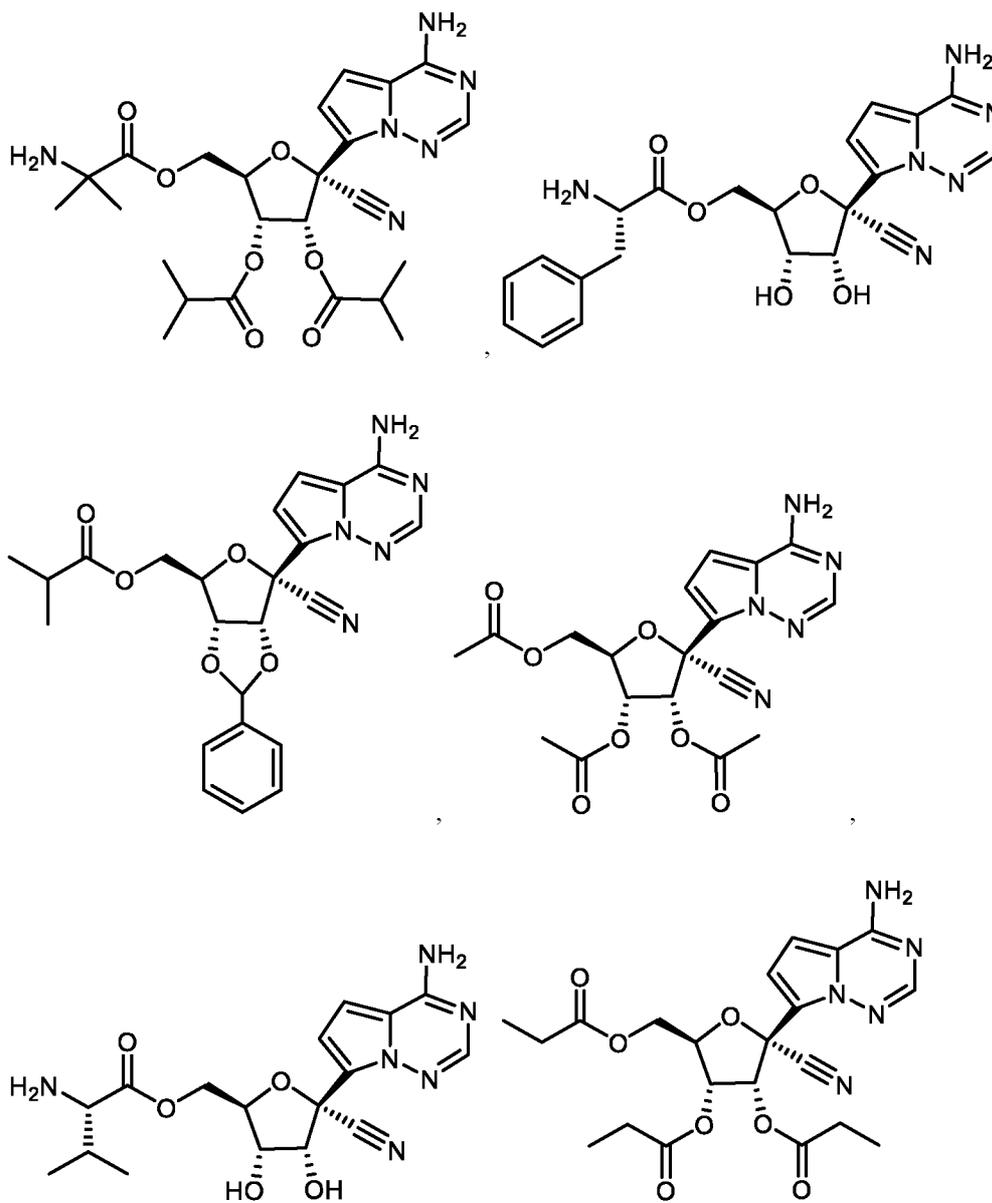
[0119] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или Ia R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой H, C_1-C_3 алкил или C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой H, C_1-C_3 алкил или фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой фенил.

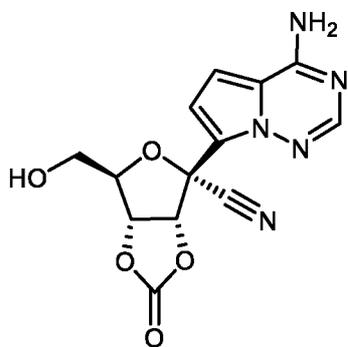
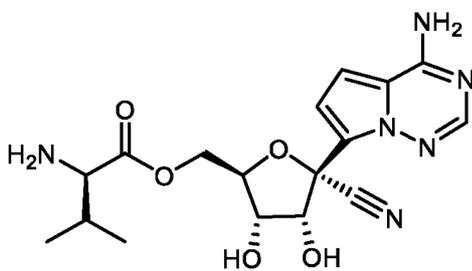
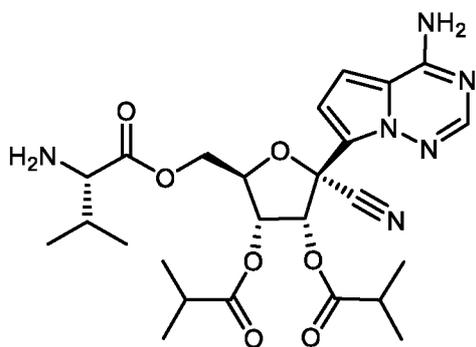
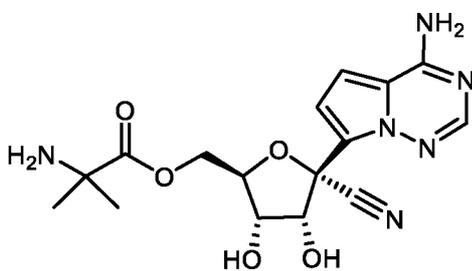
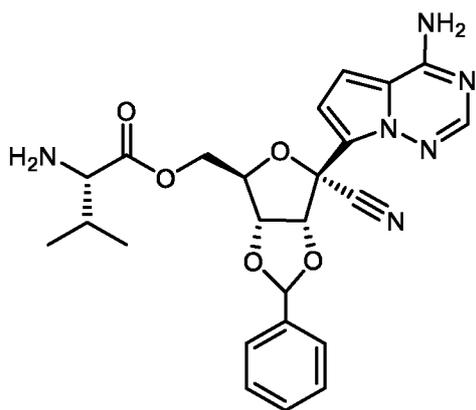
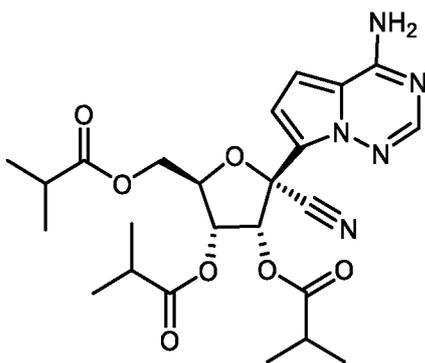
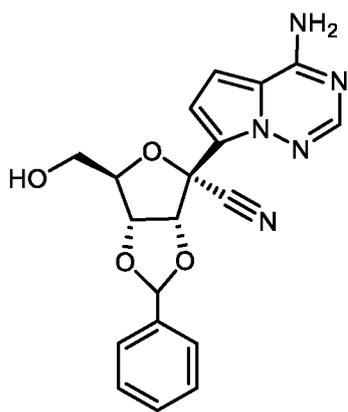
[0120] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или Ia R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой H, C_1-C_3 алкил или C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OCHR^6O-$; где R^6 представляет собой фенил.

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или Ia R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$.

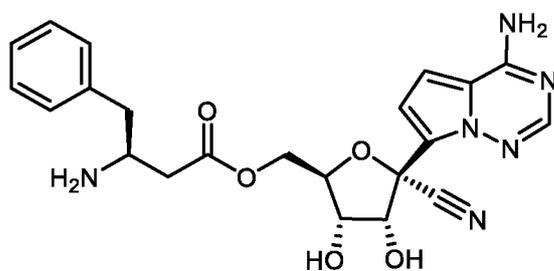
[0122] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H, а R^1 представляет собой $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, а R^2 представляет собой $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, а R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, а R^1 и R^2 взяты

[0127] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли соединение выбрано из группы, состоящей из:

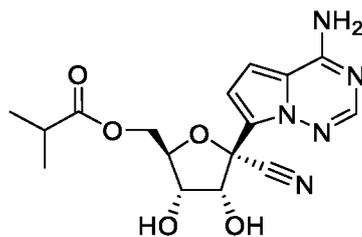




И



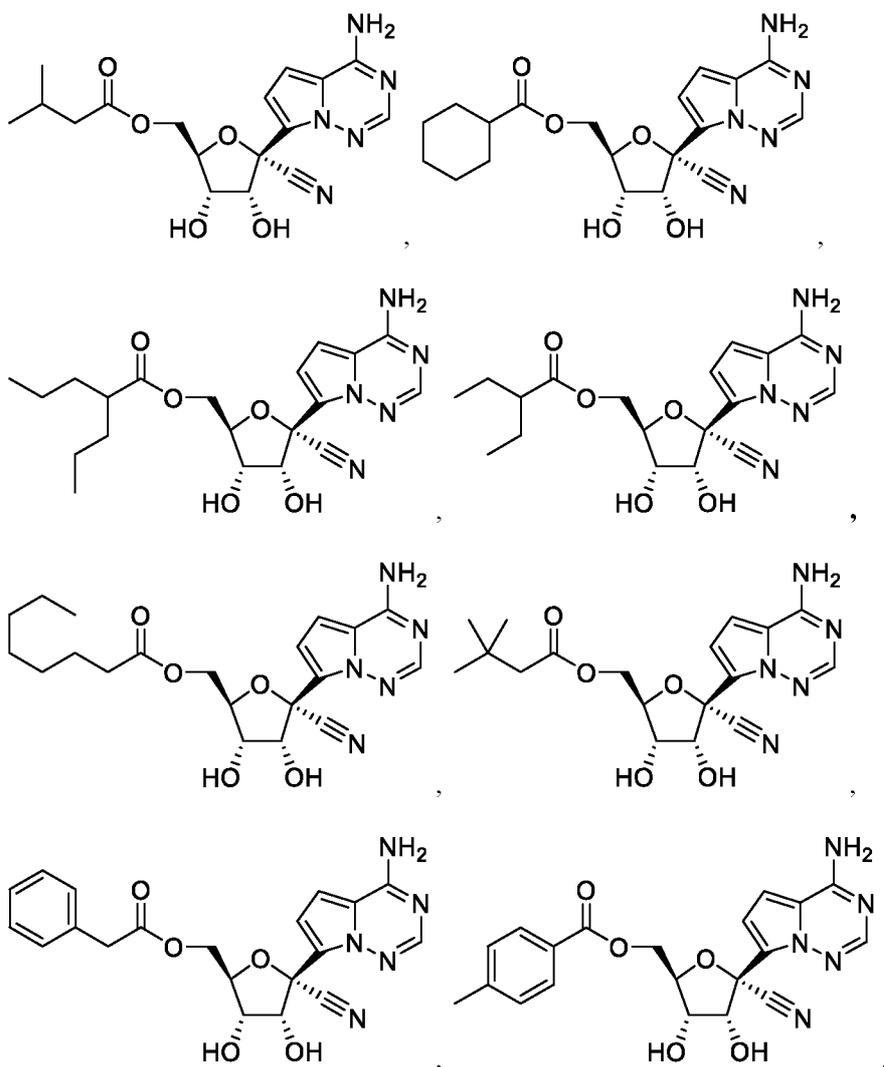
[0128] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически

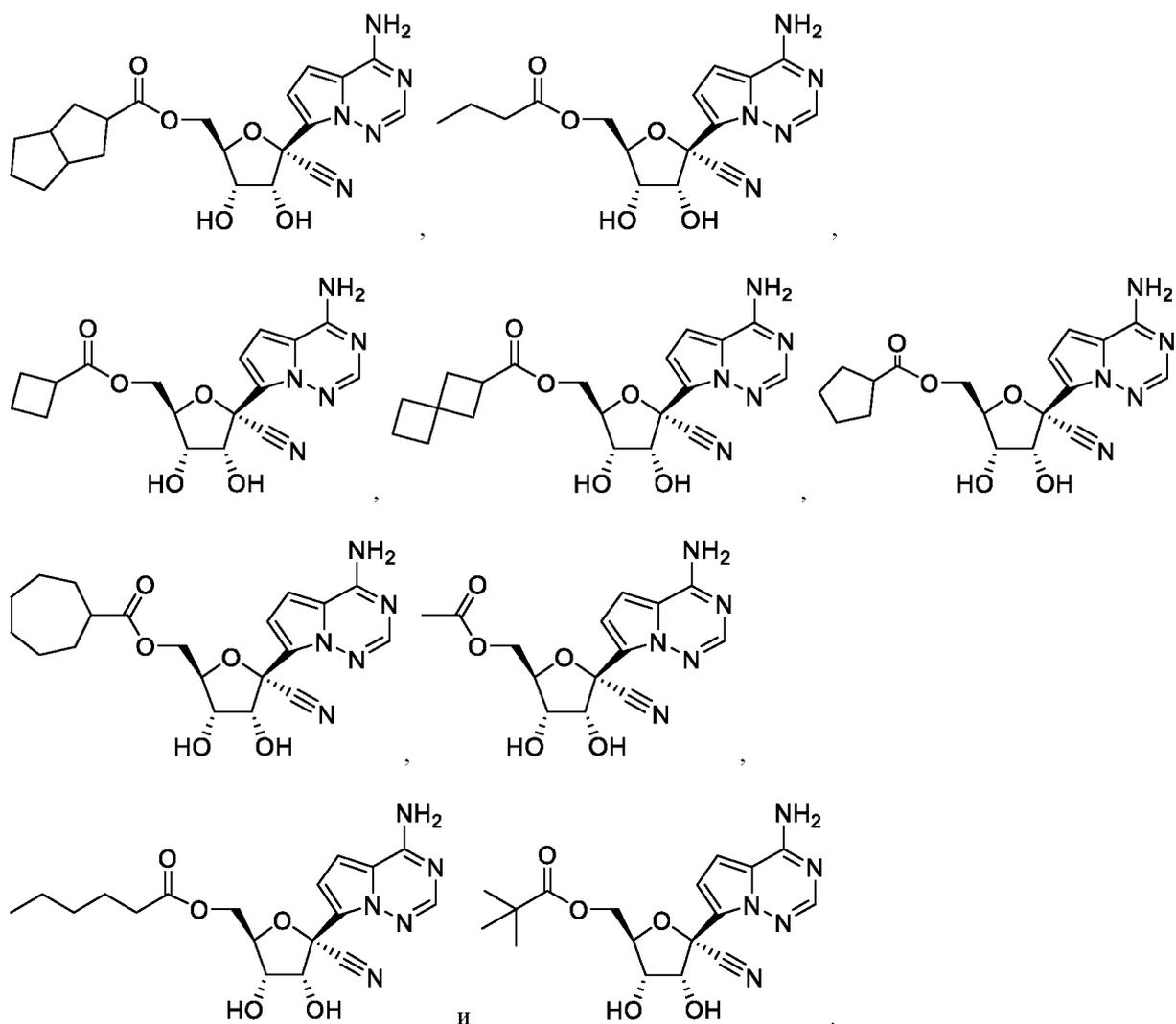


приемлемой соли соединение представляет собой

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I и Ia или его фармацевтически

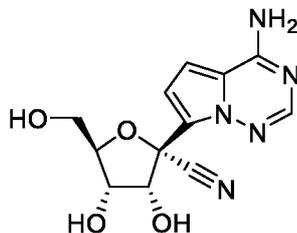
приемлемой соли соединение выбрано из группы, состоящей из:





[0130] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или Ia, описанные в настоящем документе, могут считаться пролекарствами (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофурана-2-карбонитрила (здесь и далее в настоящем документе «эталонное соединение А») (соединение 13 в WO2009132135; соединение 4 в *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 1648-1661). Без ограничения каким-либо теоретическим принципом работы предполагается, что соединения формулы I и Ia метаболизируются *in vivo* до эталонного соединения А. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или Ia обеспечивают увеличенную биодоступность эталонного соединения А при пероральном введении. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или Ia по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 20 раз, по

меньшей мере 25 раз или по меньшей мере в 30 раз увеличивали биодоступность эталонного соединения А при пероральном введении.



Эталонное соединение А

V. Фармацевтические составы

[0131] Соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в смеси с обычными носителями и эксципиентами. Например, таблетки могут содержать эксципиенты, скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и т. п. Водные составы получают в стерильной форме и, если они предназначены для доставки посредством введения, отличного от перорального, они обычно могут быть изотоническими. Все составы могут необязательно содержать эксципиенты, такие как указанные в «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (1986). Эксципиенты могут включать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т. п. Значение pH составов находится в диапазоне от около 3 до около 11, например от около 7 до около 10. В некоторых вариантах осуществления значения pH составов находятся в диапазоне от около 2 до около 5, но обычно они составляют от около 3 до около 4.

[0132] Несмотря на то, что соединения описания («активные ингредиенты») можно вводить отдельно, может быть предпочтительным представить их в виде фармацевтических составов. Составы изобретения, как для применения в ветеринарии, так и для людей, содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, вместе с одним или более приемлемыми носителями и необязательно другими терапевтическими ингредиентами, в частности, такими дополнительными терапевтическими ингредиентами, которые описаны в настоящем документе. Носитель (-и) должен (должны) быть «приемлемым (-ыми)» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредным (-ыми) для его (их) реципиента.

[0133] Составы включают составы, подходящие для вышеупомянутых путей введения. Обычно составы могут быть представлены в виде единичной дозированной формы и могут быть получены любым из способов, известных в фармацевтической отрасли. Методики и составы можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают, например, этап объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или более вспомогательных ингредиентов. В целом составы получают посредством непрерывного и равномерного приведения активного ингредиента во взаимодействие с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими типами носителей и последующего (при необходимости) формования продукта.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в данном документе, имеют оптимизированные/улучшенные фармакокинетические свойства и пригодны для перорального введения. Например, соединения формулы I или Ia имеют улучшенную биодоступность, и, следовательно, их можно применять путем перорального введения.

[0135] В некоторых вариантах осуществления составы настоящего изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Активный ингредиент также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[0136] В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формовки, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента, находящегося в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, и необязательно перемешанного со связующим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки можно получать, например, путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного активного ингредиента, смоченной инертным жидким разбавителем. На таблетки может быть необязательно нанесено покрытие или риска, и они могут быть необязательно выполнены с

возможностью обеспечения медленного или контролируемого высвобождения из них активного ингредиента.

[0137] При инфекциях глаз или других внешних тканей, например рта и кожи, составы наносят в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный (-ые) ингредиент (-ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масс./масс. (включая активный (-ые) ингредиент (-ы) в диапазоне от 0,1% до 20% с шагом 0,1% масс./масс., например 0,6% масс./масс., 0,7% масс./масс. и т. д.), предпочтительно от 0,2 до 15% масс./масс. и наиболее предпочтительно от 0,5 до 10% масс./масс. При получении состава мази активные ингредиенты можно использовать либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой основой мази. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть включены в состав крема на основе крема типа «масло в воде».

[0138] При необходимости водная фаза кремовой основы может содержать, например, по меньшей мере, около 30% масс./масс. многоатомного спирта, т. е. спирта, содержащего две или более гидроксильные группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. Композиции для местного применения могут при необходимости включать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких веществ, способствующих проникновению в кожу, включают диметилсульфоксид и близкие аналоги.

[0139] Масляная фаза эмульсий настоящего изобретения может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя данная фаза может содержать только лишь эмульгатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), она может содержать, например, смесь из по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и жиром и маслом. Гидрофильный эмульгатор предпочтительно включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Он также предпочтительно включает как масло, так и жир. Эмульгатор (-ы) со стабилизатором (-ами) вместе или без составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую основу для мази, которая образует масляную дисперсионную фазу составов крема.

[0140] Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для применения в составе изобретения, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт,

моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия. Дополнительные эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе изобретения, включают Tween® 80.

[0141] Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых свойств. Крем предпочтительно должен быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, помогающей избежать вытекания из тюбиков или других контейнеров. Можно использовать моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры с линейной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, сложный диэфир пропиленгликоля кокосовых жирных кислот, изопропилмирикат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известную как Crodamol CAP. Их можно использовать отдельно или в комбинации в зависимости от необходимых свойств. В альтернативном варианте осуществления используют липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

[0142] Фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение в соответствии с изобретением вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут иметь любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть получены таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать в соответствии с любым способом, известным в данной области для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для обеспечения приятного на вкус препарата. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым эксципиентом, которые подходят для получения таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия, или на них известными методиками, включая

микрокапсулирование, может быть нанесено покрытие, замедляющее распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может быть использован замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат с воском или без.

[0143] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

[0144] Водные суспензии изобретения содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для производства водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как фосфатид природного происхождения (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с уксусной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксиэтанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил или n-пропил p-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин. Дополнительные не имеющие ограничительного характера примеры суспендирующих агентов включают циклодекстрин. В некоторых примерах суспендирующий агент представляет собой сульфобутиловый простой эфир бета-циклодекстрин (SEB-beta-CD), например Captisol®.

[0145] Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как приведенные выше, и ароматизаторы можно добавлять, чтобы получить приятный на вкус пероральный

препарат. Эти композиции можно консервировать путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0146] Диспергируемые порошки и гранулы изобретения, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты проиллюстрированы описанными выше. Также могут присутствовать дополнительные эксципиенты, например подсластители, ароматизаторы и красители.

[0147] Фармацевтические композиции изобретения также могут присутствовать в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгирующие агенты включают камеди природного происхождения, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, фосфатиды природного происхождения, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситоловых ангидридов, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут находиться в составе с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

[0148] Фармацевтические композиции изобретения могут находиться в виде стерильной инъекционной формы, такой как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эта суспензия может быть получена в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле, или они могут быть получены в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое

мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и гипертонический раствор хлорида натрия.

[0149] Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от организма-хозяина, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от около 1 до около 1000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и подходящим количеством материала-носителя, которое может варьироваться от около 5 до около 95% от общей композиции (масса : масса). Фармацевтическую композицию можно получать так, чтобы обеспечивать легко отмеряемые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от около 3 до около 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора, чтобы могла происходить инфузия подходящего объема при скорости около 30 мл/ч.

[0150] Составы, подходящие для местного глазного введения, также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, в частности в водном растворителе для данного активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких составах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10% и, в частности, около 1,5% масс./масс.

[0151] Составы, подходящие для местного применения в полости рта, включают леденцы, содержащие активный ингредиент во вкусоароматической основе, такой как сахароза и аравийская или трагакантовая камедь; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин, или глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

[0152] Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

[0153] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят посредством ингаляции. В некоторых вариантах осуществления составы, подходящие для внутрилегочного

или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм, например 0,5, 1, 30 или 35 и т. д., и их вводят посредством быстрого вдыхания через носовые проходы или посредством вдыхания через рот так, чтобы состав достиг альвеолярных мешочков. Подходящие составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для введения в виде аэрозоля или сухого порошка, могут быть получены в соответствии с традиционными способами и могут быть доставлены с другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава и дозируют в виде сухого порошка. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава и дозируют как небулизированный состав. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава для доставки посредством лицевой маски. В некоторых вариантах осуществления соединения, применяемые в настоящем документе, получают в виде состава для доставки посредством маски для небулайзера.

[0154] Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как подходящие.

[0155] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность раствора с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители.

[0156] Составы могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или несколькими дозами, например герметично закрытых ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительные единичные дозированные составы представляют собой составы, содержащие суточную дозу или единичную суточную субдозу, описанную выше в настоящем документе, или ее соответствующую часть активного ингредиента.

[0157] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы изобретения могут включать другие агенты, распространенные в данной области, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например те, которые подходят для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

[0158] В изобретении дополнительно предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один определенный выше активный ингредиент вместе с подходящим для него ветеринарным носителем.

[0159] Ветеринарные носители представляют собой материалы, используемые для введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или любым другим желаемым путем.

[0160] Соединения изобретения применяют, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение фармацевтических составов, содержащих в качестве активного ингредиента одно или более соединений изобретения («составы с контролируемым высвобождением»), в которых высвобождение активного ингредиента контролируется и регулируется, что дает возможность реже вводить дозы или улучшать фармакокинетический или токсический профиль данного активного ингредиента.

VI. Наборы

[0161] В настоящем документе также предложены наборы, которые включают описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер. В некоторых вариантах осуществления наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать этикетку и/или инструкции по применению соединения при лечении заболевания или состояния у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

[0162] В некоторых вариантах осуществления набор может также содержать один или более дополнительных терапевтических агентов и/или инструкции по применению дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединением формулы I при лечении заболевания или состояния у субъекта (например, человека), нуждающегося в этом.

[0163] В некоторых вариантах осуществления наборы, предложенные в настоящем документе, содержат отдельные дозированные единицы соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. Примеры отдельных дозированных единиц могут включать пилюли, таблетки, капсулы, предварительно заполненные шприцы или шприцевые картриджи, пакеты для внутривенного вливания, ингаляторы, небулайзеры и т. д., каждый из которых содержит терапевтически эффективное количество рассматриваемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, таутомера, полиморфа, псевдополиморфа, аморфной формы, гидрата или сольвата. В некоторых вариантах осуществления набор может содержать единственную дозированную единицу, а в других множество дозированных единиц, такое как количество дозированных единиц, необходимое для назначенной схемы или периода.

[0164] Также предложены промышленные изделия, которые включают соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер; и контейнер. В некоторых вариантах осуществления контейнер промышленного изделия представляет собой виалу, баночку, ампулу, предварительно заполненный шприц, блистерную упаковку, консервную банку, банку, бутылку, коробку, пакет для внутривенного вливания, ингалятор или небулайзер.

VII. Введение

[0165] Одно или более соединений изобретения вводят любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят ингаляцией или внутривенно. Следует понимать, что предпочтительный способ может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента.

[0166] В способах настоящего изобретения для лечения вирусной инфекции соединения настоящего изобретения можно вводить в любое время человеку, который может вступить в контакт с вирусом или уже страдать от вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения могут быть введены профилактически людям, вступающим в контакт с людьми, страдающими

от вирусной инфекции, или подверженным риску контакт с людьми, страдающими от вирусной инфекции, например поставщикам медицинских услуг. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно вводить людям с положительным результатом теста на вирусную инфекцию, но у которых еще не проявились симптомы вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно вводить людям после появления симптомов вирусной инфекции.

[0167] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли на основе наступления событий.

[0168] В контексте настоящего документа термины «на основе наступления событий» или «введение на основе наступления событий» относятся к введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (1) перед событием (например, за 2 часа, 1 день, 2 дня, 5 дней или 7 или более дней до события), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения индивидуума вирусной инфекцией); и/или (2) во время события (или более одного повторяющегося события), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения индивидуума вирусной инфекцией); и/или (3) после события (или после последнего события в серии повторяющихся событий), которое может приводить к контакту субъекта с вирусом (или иным образом повышать риск заражения индивидуума вирусной инфекцией). В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют перед контактом субъекта с вирусом. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют после контакта субъекта с вирусом. В некоторых вариантах осуществления введение на основе наступления событий осуществляют до контакта субъекта с вирусом и после контакта субъекта с вирусом.

[0169] В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение до и/или после события, которое может привести к контакту индивидуума с вирусом или иным образом повысить риск заражения индивидуума вирусной инфекцией, например в качестве доконтактной профилактики (PrEP) и/или в качестве постконтактной профилактики (PEP). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают доконтактную профилактику

(PrEP). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают постконтактную профилактику (PEP).

[0170] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до контакта субъекта с вирусом.

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят до и после контакта субъекта с вирусом.

[0172] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят после контакта субъекта с вирусом.

[0173] Пример схемы введения доз на основе наступления событий включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в течение от 24 до 2 часов до контакта с вирусом с последующим введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждые 24 часа в течение периода контакта, с последующим дополнительным введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли после последнего контакта и одним последним введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли еще через 24 часа.

[0174] Дополнительный пример схемы введения доз на основе наступления событий включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в течение 24 часов до контакта с вирусом, затем ежедневное введение в течение периода контакта с последующим введением последней дозы приблизительно через 24 часа после последнего контакта (которая может представлять собой повышенную дозу, такую как двойная доза).

[0175] Конкретный уровень дозы соединения по настоящему описанию для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм веса тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от приблизительно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от приблизительно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть

доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с весом тела субъекта можно использовать при корректировке доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы отличного от человека субъекта, такого как собака, в дозу, подходящую для субъекта-человека.

[0176] Суточную дозировку также можно описать как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимого за одну дозу или в день. Суточная дозировка соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от приблизительно 1 мг до 4000 мг, от приблизительно 2000 до 4000 мг/день, от приблизительно 1 до 2000 мг/день, от приблизительно 1 до 1000 мг/день, от приблизительно 10 до 500 мг/день, от приблизительно 20 до 500 мг/день, от приблизительно 50 до 300 мг/день, от приблизительно 75 до 200 мг/день или от приблизительно 15 до 150 мг/день.

[0177] Дозировку или частоту введения соединения по настоящему описанию можно корректировать в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

[0178] Соединения по настоящему описанию можно вводить индивидууму (например, человеку) в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят один раз в день.

[0179] Соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективное количество соединения может содержать от приблизительно 0,00001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, например, от приблизительно 0,0001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела в день до приблизительно 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,05 мг/кг веса тела в день до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединений, предложенных в настоящем документе, включает в себя от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг в день, или от

приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг в день, или от приблизительно 0,3 мкг до приблизительно 30 мг в день, или от приблизительно 30 мкг до приблизительно 300 мкг в день.

[0180] Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами в любой дозировке соединения по настоящему изобретению (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать в себя от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, такие как от приблизительно 50 мг на дозу до приблизительно 500 мг на дозу, или такие как от приблизительно 100 мг на дозу до приблизительно 400 мг на дозу, или такие как от приблизительно 150 мг на дозу до приблизительно 350 мг на дозу, или такие как от приблизительно 200 мг на дозу до приблизительно 300 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 10 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы I составляют приблизительно 1 мг на дозу или приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, или приблизительно 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему описанию составляют приблизительно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или приблизительно 1000 мг на дозу.

[0181] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту начальной суточной дозы от приблизительно 1 до 500 мг соединения, описанного в настоящем документе, и увеличение шага повышения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаг повышения дозы примерно 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировка может повышаться ежедневно, каждые два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз в месяц.

[0182] При пероральном введении суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 1–4000 мг/день, приблизительно 1–3000 мг/день, 1–2000 мг/день, приблизительно 1–

1000 мг/день, приблизительно 10–500 мг/день, приблизительно 50–300 мг/день, приблизительно 75–200 мг/день или приблизительно 100–150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 300, 400, 500 или 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 или 4000 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 100–200, 100–300, 100–400, 100–500, 100–600, 100–700, 100–800, 100–900, 100–1000, 500–1100, 500–1200, 500–1300, 500–1400, 500–1500, 500–1600, 500–1700, 500–1800, 500–1900, 500–2000, 1500–2100, 1500–2200, 1500–2300, 1500–2400, 1500–2500, 2000–2600, 2000–2700, 2000–2800, 2000–2900, 2000–3000, 2500–3100, 2500–3200, 2500–3300, 2500–3400, 2500–3500, 3000–3600, 3000–3700, 3000–3800, 3000–3900 или 3000–4000 мг/день.

[0183] В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 100 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 150 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 200 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 250 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 300 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 350 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка

суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 4000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0184] Однократную дозу можно вводить ежечасно, ежедневно, еженедельно и ежемесячно. Например, однократную дозу можно вводить один раз каждые 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ч или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно также вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят один раз в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят два раза в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят три раза в день в способе, описанном в настоящем документе.

[0185] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят один раз в день в суммарной суточной дозировке 100–4000 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят два раза в день в суммарной суточной дозировке 100–4000 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят три раза в день в суммарной суточной дозе 100–4000 мг/день.

[0186] Частоту введения соединения по настоящему описанию определяют по потребностям индивидуального пациента, и она может составлять, например, один или два раза в день, или большее количество раз в день. Введение соединения продолжают до тех пор, пока это необходимо для лечения вирусной инфекции. Например, соединение можно вводить человеку, инфицированному вирусом, в течение периода от 20 дней до 180 дней, или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней, или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

[0187] Введение может быть интервальным с периодом в несколько или более дней, во время которого пациент получает суточную дозу соединения по настоящему описанию, за которым следует период в несколько или более дней, во время которого пациент не получает суточную дозу соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Снова, в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от 1 до 14 дней, за которым

следует период от 7 до 21 дней, во время которого пациент не получает дозу соединения, за которым следует следующий период (например, от 1 до 14 дней), во время которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Чередующиеся периоды введения соединения, за которыми следуют периоды без введения соединения, можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения пациента.

[0188] Соединения по настоящему описанию или их фармацевтические композиции можно вводить один, два, три или четыре раза в день с использованием любого подходящего описанного способа. Кроме того, введение или лечение с помощью соединений можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней в рамках одного цикла лечения. Курсы лечения хорошо известны в химиотерапии рака и часто чередуются с периодами отдыха продолжительностью от приблизительно 1 до 28 дней, обычно приблизительно 7 дней или приблизительно 14 дней между курсами. В других вариантах осуществления циклы лечения также могут быть непрерывными.

VIII. Способы применения

[0189] В настоящем изобретении предложен также способ лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе.

[0190] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение нуждающегося в этом субъекту соединения, описанного в настоящем документе.

[0191] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающие введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента.

[0192] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающие введение

субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента.

[0193] В одном варианте осуществления в настоящем описании предложены способы ингибирования полимеразы вируса в клетке, включающие приведение инфицированной вирусом клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, посредством чего ингибируют полимеразу вируса.

[0194] В одном варианте осуществления в настоящем описании предложены способы ингибирования полимеразы вируса в клетке, включающие приведение инфицированной вирусом клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, и по меньшей мере одним дополнительным активным терапевтическим агентом, посредством чего ингибируют полимеразу вируса.

[0195] В настоящем документе предложены также варианты применения соединений, описанных в настоящем документе, при лечении или профилактике вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Например, в настоящем документе предложены варианты применения соединений, описанных в настоящем документе, при лечении вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом.

[0196] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой парамиксовирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения парамиксовирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающие введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе. Вирусы из семейства парамиксовирусов (Paramyxoviridae) включают, без ограничений, вирус Нипах, вирус Хендра, вирус кори, вирус паротита и вирус парагриппа.

[0197] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой пневмовирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения пневмовирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, предложенного в настоящем документе. Вирусы из семейства пневмовирусов (Pneumoviridae) включают, без ограничений, респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус человека. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой метапневмовирусную инфекцию человека.

[0198] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение, описанное в настоящем документе, для применения при лечении пневмовирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом. В некоторых вариантах осуществления пневмовирусная инфекция представляет собой *метапневмовирусную* инфекцию человека.

[0199] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения инфекции респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) у нуждающегося в этом человека, включающие введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от хронической респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления у человека наблюдается острое инфицирование РСВ.

[0200] В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования репликации РСВ, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе, причем введение представляет собой ингаляцию.

[0201] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ снижения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией РСВ, включающий введение человеку, инфицированному РСВ, соединения, описанного в настоящем документе.

[0202] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой пикорнавирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения пикорнавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения настоящего описания. Вирусы из семейства пикорнавирусов (Picornaviridae) представляют собой энтеровирусы, вызывающие гетерогенную группу инфекций, включая герпетическую ангину, асептический менингит, простудный синдром (вирусный ринофарингит человека), непаралитический полиомиелитоподобный синдром, эпидемическую плевродинию (острое лихорадящее инфекционное заболевание, обычно встречающееся при эпидемиях), вирусную пузырчатку полости рта и конечностей, детский и взрослый панкреатит и тяжелый миокардит. В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызванная пикорнавирусом (*Picornaviridae*), представляет собой риновирусную инфекцию человека (HRV). В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызванная пикорнавирусом (*Picornaviridae*), представляет собой инфекцию HRV-A, HRV-B или HRV-C.

[0203] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении пикорнавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию человека.

[0204] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой флавивирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения флавивирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. Типичные флавивирусы включают, без ограничений, лихорадку денге, желтую лихорадку, лихорадку Западного Нила, вирус Зика, вирус японского энцефалита и вирус гепатита С (ВГС). В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом японского энцефалита. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита С.

[0205] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для лечения флавивирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита С.

[0206] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой филовирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ

лечения филовиральной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, описанного в настоящем документе. Типичные филловирусы включают, без ограничений, вирус Эбола (варианты Заир, Бундибугио, Судан, леса Таи или Рестон) и вирус Марбург. В некоторых вариантах осуществления филовиральная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления филовиральная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Марбург.

[0207] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении филовиральной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления филовиральная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления филовиральная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Марбург.

[0208] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения коронарусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления коронарусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS), инфекцию SARS-CoV-2, инфекцию другими коронавирусами человека (229E, NL63, OC43, HKU1 или WIV1), зоонозные коронарусные (изоляты CoV PEDV или HKU, такие как HKU3, hKU5 или HKU9) инфекции. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой зоонотическую коронарусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 70% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 80% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV,

полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 90% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 95% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2.

[0209] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана штаммом SARS-CoV-2, например, штаммом В.1.1.7 (британский штамм), штаммом В.1.351 (южноафриканский штамм), штаммом Р.1 (бразильский штамм), штаммом В.1.1.7 с Е484К, штаммом В.1.1.207, штаммом В.1.1.317, штаммом В.1.1.318, штаммом В.1.429, штаммом В.1.525 или штаммом Р.3. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана штаммом В.1.1.7 SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана штаммом В.1.351 SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция вызвана штаммом Р.1 SARS-CoV-2.

[0210] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения при лечении коронавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS), инфекцию SARS-CoV-2, инфекцию другими коронавирусами человека (229Е, NL63, OC43, HKU1 или WIV1), зоонозные коронавирусные (изоляты CoV PEDV или HKU, такие как HKU3, HKU5 или HKU9) инфекции. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2 (COVID19).

[0211] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой аренавирусную инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения аренавирусной инфекции у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку

соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления аренавирусная инфекция представляет собой инфекцию Ласса или инфекцию Хунин.

[0212] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение для применения в лечении аренавирусной инфекции у нуждающегося в этом человека. В некоторых вариантах осуществления аренавирусная инфекция представляет собой инфекцию Ласса или инфекцию Хунин.

[0213] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой ортомиксовирусную инфекцию, например инфекцию вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа А, инфекцию вируса гриппа В или инфекцию вируса гриппа С.

[0214] Как более подробно описано в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами индивидууму (например, человеку), инфицированному вирусной инфекцией. Дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) можно вводить инфицированному индивиду (например, человеку) одновременно с соединением настоящего описания или до, или после введения соединения настоящего описания.

IX. Комбинированная терапия

[0215] Соединения, описанные в настоящем документе, можно также применять в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Таким образом, в настоящем документе предложены также способы лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, и терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов.

[0216] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусный агент. Любой подходящий противовирусный агент можно использовать в способах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из 5-замещенных аналогов 2'-дезоксинуридина, аналогов нуклеозида, аналогов пирофосфата, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы, ингибиторов интегразы, ингибиторов входа, аналогов ациклического гуанозина, аналогов ациклического нуклеозидфосфоната, ингибиторов NS5A/NS5B ВГС,

ингибиторов вируса гриппа, интерферонов, иммуностимуляторов, олигонуклеотидов, антимиотических ингибиторов и их комбинаций.

[0217] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой 5-замещенный аналог 2'-дезоксинуридина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из идоксуридина, трифлуридина, бривудина [BVDU] и их комбинаций.

[0218] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог нуклеозида. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из видарабина, энтекавира (ETV), телбивудина, ламивудина, адефовира дипивноксила, тенофовира диспроксила фумарата (TDF) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фавипиравир, рибавирин, галидесивир, β -D-N4-гидроксицитидин или их комбинацию.

[0219] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой аналог пирофосфата. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фоскарнет или фосфоноуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой фоскарнет.

[0220] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин и их комбинации.

[0221] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления противовирусный агент выбран из группы, состоящей из невирапина, делавирдина, эфавиренца, этравирина, рилпивирина и их комбинаций.

[0222] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеазы представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент

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

[0223] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор интегразы. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ралтегавира, долутегавира, элвитегавира, абакавира, ламивудина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегавира, ралтегавира, долутегавира, каботегавира, элвитегавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегавира, долутегавира, каботегавира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой биктегавир.

[0224] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор входа. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из докозанола, энфувиртида, маравирока, ибализумаба, фостемсавира, леронлимаба, ибализумаба, фостемсавира, леронлимаба, паливизумаба, иммуноглобулина к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулина для внутривенного введения [RSV-IGIV], иммуноглобулина к вирусу Варицелла-Зостер [VariZIG], иммуноглобулина к вирусу Варицелла-Зостер [VZIG] и их комбинаций.

[0225] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог гуанозина. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ацикловира, ганцикловира, валацикловира (также известного как валацикловир), валганцикловира, пенцикловира, фамцикловира и их комбинаций.

[0226] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог нуклеозидфосфоната. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира, адефовира дипивоксила, тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата (TDF), эмтрицитабина, эфавиренца, рилпивирина, элвитегравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира, адефовира дипивоксила, тенофовира, TDF и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из цидофовира, адефовира дипивоксила, TDF и их комбинаций.

[0227] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор NS5A/NS5B ВГС. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор белка NS5A. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы NS5B нуклеозидного/нуклеотидного типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы NS5B ненуклеозидного типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из даклатасвира, ледипасвира, велпатасвира, омбитасвира, элбасвира, софосбувира, дасабувира, рибавирина, асунапревира, симепревира, паритапревира, ритонавира, элбасвира, grazопревира, АТ-527 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из даклатасвира, ледипасвира, велпатасвира, омбитасвира, элбасвира, софосбувира, дасабувира и их комбинаций.

[0228] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент

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

[0229] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой интерферон. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, интерферона альфа-1b, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфакон-1, пегилированного интерферона альфа-1b, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN α -2a) и PegIFN α -2b. В вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, интерферона-альфа 1b, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN α -2a) и PegIFN α -2b. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона альфакон-1, пегилированного интерферона альфа-2a (PegIFN α -2a), PegIFN α -2b и рибавирина. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой пегилированный интерферон альфа-2a, пегилированный интерферон альфа-2b или их комбинацию.

[0230] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления дополнительный

терапевтический агент представляет собой антимитотический ингибитор. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из фомивирсена, подофилокса, имиквимода, синектехинов и их комбинаций.

[0231] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бесифовира, нитазоксанида, REGN2222, доравирина, софосбувира, велпатасвира, даклатасвира, асунапревира, беклабувира, FV100, летермовира и их комбинаций.

[0232] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения РСВ. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой рибавирин, ALS-8112 или пресатовир. Например, в некоторых вариантах осуществления противовирусный агент представляет собой ALS-8112 или пресатовир.

[0233] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения пикорнавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из гидантоина, гуанидина гидрохлорида, L-бутионинсульфоксимины, Ру-11 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы пикорнавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой рупинтривир.

[0234] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения малярии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой хлорохин.

[0235] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из гидроксихлорохина, хлорохина, артемизона, люмефантрина, атоваквона, прогуанила, тафенохина, пионаридина, артезуната, артемизола, пипераквина, артезуната, амодиахина, пионаридина, артезуната, галофантрина, сульфата хинина, мефлохина, солитромицина, пириметамина, MMV-390048, феррохина, артефеномела мезилата, ганаплацида, DSM-265, ципаргамина, артемизона и их комбинаций.

[0236] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения коронавируса. В некоторых вариантах осуществления дополнительный

терапевтический агент выбран из группы, состоящей из IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ранпирназы, нафамостата, LB-2, AM-1, антивиropоpинов и их комбинаций.

[0237] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения вируса Эбола. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, паливизумаба, мотавизумаба, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амиодарона, дронедарона, верапамила, плазмы крови пациентов, выздоровевших от вируса Эбола (ECP), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диола), фавипиравира (также известного как T-705 или Avigan), монофосфата T-705, дифосфата T-705, трифосфата T-705, FGI-106 (1-N,7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-диамина), JK-05, ТКМ-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN-Filo, бринцидофовира, вакцины против вируса Эбола на основе аденовирусного вектора типа 5 компании Vaxart, Ad26-ZEBOV, вакцины FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, ингибиторов входа вируса Эбола (ингибиторы NPC1), rVSV-EBOV и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ZMapp, mAB114, REGEN-EB3 и их комбинации.

[0238] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения ВГС. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ВГС. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из софосбувира, GS-6620, PSI-938, рибавирина, тегобувира, радалбувира, МК-0608 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы ВГС. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из, например, GS-9256, ведропревира, воксилапревира и их комбинаций.

[0239] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор NS5A. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ледипасвира, велпатасвира и их комбинаций.

[0240] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения вируса гепатита В (ВГВ). Например, в некоторых вариантах осуществления

дополнительный терапевтический агент представляет собой тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин или их комбинацию. Примеры дополнительных лекарственных средств для лечения ВГВ включают, без ограничений, альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, антрохинонол, бета-гидроксицитозиноновые нуклеозиды, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, эльвусцитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), HH-003, гепалатид, JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, QL-007 софосбувир, ледипасвир, UB-551 и ZH-2N, и соединения, описанные в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) и US2015031687A (Roche). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ВГВ. Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ включают, без ограничений, адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, тенофовира эксалидекс, бесифовир, энтекавир (BARACLUDE®), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA®), филоциловир, прадефовир, клебудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида ВГВ.

[0241] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой средство для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов

входа, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ациклических аналогов нуклеозидфосфонатов и их комбинаций.

[0242] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ (или аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, генов-модификаторов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с «цинковыми пальцами», хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN) и агентов клеточной терапии (таких как Т-клетка с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, агенты аутологичной Т-клеточной терапии).

[0243] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ (или аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, выводящих ВИЧ из латентного состояния, ингибиторов капсида, агентов иммунной терапии, ингибиторов Р13К, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0244] В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой комбинированное лекарственное средство для лечения ВИЧ. Примеры комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ включают, без ограничений, ATRIPLA[®] (эфаверенз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); BIKTARVY[®] (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); COMPLERA[®](EVIPLERA[®]; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD[®] (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA[®] (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TDF + FTC); DESCOVY[®] (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY[®] (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA[®] (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); SYMTUZA[®] (дарунавир, тенофовира

алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат); SYMFI™ (эфавиренц, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); CIMDU™ (ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); тенофовир и ламивудин; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + ЗТС); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC + ЗТС); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + ЗТС); атазанавир и кобицистат; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирин гидрохлорид; долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; дапивирин + левоноргестрел, долутегравир + ламивудин, долутегравир + эмбрицитабин + тенофовира алафенамид, элсульфавирин+ эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирин гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин.

[0245] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира, кобицистата, ASC-09, AEBL-2, MK-8718, GS-9500, GS-1156 и их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, лопинавира, атазанавира, фосампренавира, дарунавира, типранавира, кобицистата. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, бреканавира, дарунавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата,

лопинавира, нелфинавира, нелфинавира мезилата, ритонавира, саквинавира, саквинавира мезилата, типранавири, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, TMC-310911 и их комбинаций.

[0246] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор интегразы ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ралтегравира, элвитегравира, долутегравира, абакавира, ламивудина, биктегравира и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой биктегравир. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из биктегравира, элвитегравира, куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, производных 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтилового эфира кофейной кислоты, производных фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, ралтегравира, долутегравира, JTK-351, биктегравира, AVX-15567, BMS-986197, каботегравира (инъекционный препарат длительного действия), производных дикетохинолина-4-1, ингибитора взаимодействия интегразы с фактором роста эпителия хрусталика (LEDGF), ледгинов, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновой кислоты, T-169, VM-3500, каботегравира и их комбинаций.

[0247] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор входа ВИЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из энфувиртида, маравирока и их комбинаций. Примеры ингибиторов входа ВИЧ включают, без ограничений, ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, DS-003 (BMS-599793), ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4. Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела к GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu). Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Haimipu).

[0248] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ациклический аналог нуклеозидфосфоната. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор капсида ВИЧ.

[0249] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Например, дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из адефовира, адефовира дипивоксила, азвудина, эмтрицитабина, тенофовира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddI), абакавира, абакавира сульфата, аловудина, априцитабина, ценсавудина, диданозина, эльвудитабина, фестинавира, фосальвудина тидоксила, CMX-157, дапивирина, доравирина, этравирина, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротата, фозивудина тидоксила, ислатравира, ламивудина, фосфазида, ставудина, залцитабина, зидовудина, ровафовира эталафенамида (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-858, VM-2500, KP-1461 и их комбинаций.

[0250] В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Например, дополнительный агент выбран из группы, состоящей из дапивирина, делавиридина, делавиридина мезилата, доравирина, эфавиренца, этравирина, лентинана, МК-8583, невирапина, рилпивирина, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, элсульфавирина рилп (VM-1500), их комбинаций.

[0251] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты выбраны из ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила fumarата и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила fumarат и эмтрицитабин); TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила;

кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила
фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира
алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутеграви́р, абакави́р и ламивудин); долутеграви́ра, абакави́ра
сульфата и ламивудина; ралтеграви́ра; ралтеграви́р и ламивудин; маравирока;
энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинави́р и ритонави́р); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин;
AZT + ЗТС); EPZICOM® (LIVEXA®; абакави́ра сульфата и ламивудина; ABC + ЗТС); TRIZIVIR® (абакави́ра
сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + ЗТС); рилпивирина; рилпивирина
гидрохлорида; атазанави́ра сульфат и кобицистат; атазанави́р и кобицистат; дарунави́р и
кобицистат; атазанави́ра; атазанави́ра сульфата; долутеграви́ра; элвитеграви́ра; ритонави́ра; атазанави́ра
сульфата и ритонави́ра; дарунави́ра; ламивудина; проластина; фосампренави́ра; фосампренави́ра
кальциевого эфавиренца; этравирина; нелфинави́ра; нелфинави́ра мезилата;
интерферона; диданозина; ставудина; индинави́ра; индинави́ра сульфата; тенофовира и ламивудина;
зидовудина; невирапина; саквинави́ра; саквинави́ра мезилата; альдеслейкина;
зальцитабина; типранави́ра; ампренави́ра; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол);
ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила
фумарата; фосфазид; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакави́ра; и абакави́ра сульфата.

[0252] В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент
выбран из группы, состоящей из колистина, валрубци́на, икатибанта, бепотастина, эпирубицина,
эпопростенола, апрепитанта, каспофунгина, перфеназина, атазанави́ра, эфавиренца, ритонави́ра,
ациклови́ра, ганциклови́ра, пенциклови́ра, прулифлоксацина, биктеграви́ра, нелфинави́ра, тегобуви,
празиквантела, питавастатина, перампанела, эзопиклона и зопиклона.

[0253] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой
ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; № гена в
NCBI: 695). Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент
выбран из группы, состоящей из (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7Н-
пурин-8(9Н)-она, акалбрутиниба (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниб (Imbruvica), M-2951
(эвобрутиниб), M7583, тирабрутиниба (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниба (CC-292), TAK-020,
векабрутиниба, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, AZD6738, калквенса, данватирсена и их
комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из

группы, состоящей из тирабрутиниба, ибрутиниба, акалабрутиниба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тирабрутиниба, ибрутиниба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой тирфостин А9 (А9).

[0254] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор KRAS. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединение 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) и K-Ras(G12D)-селективные ингибирующие пептиды, включая KRper-2 (Ac-RRCPYISYDPVCRR-NH₂), KRper-2d (Ac-RRRCPLYISYDPVCRRRR-NH₂) и их комбинации.

[0255] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеосом. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из иксазомиба, карфилзомиба, маризомиба, бортезомиба и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой карфилзомиб.

[0256] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ДНК-вакцину, РНК-вакцину, живую ослабленную вакцину, терапевтическую вакцину, профилактическую вакцину, белковую вакцину или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой mRNA-1273. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой INO-4800 или INO-4700. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой живую ослабленную вакцину против РСВ — MEDI-559, моноклональное антитело человека REGN2222 против РСВ, паливизумаб, иммуноглобулин к респираторно-синцитиальному вирусу, иммуноглобулин к РСВ для внутривенного введения [RSV-IGIV] и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ВГВ, например педиарикс, энджерикс-В и рекомбивакс НВ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса Варицелла-Зостер (VZV), например зоставакс и варивакс.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ВПЧ, например церварикс, гардасил 9 и гардасил. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гриппа. Например, (i) одновалентная вакцина против гриппа А (например, одновалентная вакцина против вируса гриппа А [H5N1] и одновалентные вакцины против вируса гриппа А [H1N1] 2009), (ii) трехвалентная вакцина против вирусов гриппа А и В (например, Afluria, Agriflu, Fluad, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin и Fluzone) и (iii) четырехвалентная вакцина против вирусов гриппа А и В (FluMist, Fluarix, Fluzone и FluLaval). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против аденовируса человека (например, живую вакцину для перорального приема против аденовируса типа 4 и типа 7). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ротавируса (например, Rotarix против ротавируса серотипов G1, G3, G4 или G9 и RotaTaq против ротавируса серотипов G1, G2, G3 или G4). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса гепатита А (например, Havrix и Vaqta). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцины против полиовируса (например, Kinrix, Quadracel и Ipol). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса желтой лихорадки (например, YF-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцины против вируса японского энцефалита (например, Ixiaro и JE-Vax). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против кори (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против паротита (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против краснухи (например, M-M-R II и ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против ветряной оспы (например, ProQuad). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против бешенства (например, Imovax и RabAvert). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину против вируса натуральной оспы (ACAM2000). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину

против вируса гепатита E (HEV) (например, HEV239). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину 2019-nCov.

[0257] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, например моноклональное антитело. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к 2019-nCov, выбранное из группы, состоящей из антител Regeneron, антител Wuxi, антител Vir Biotechnology, антител, нацеленных на шиповидный белок SARS-CoV-2, антител, которые могут нейтрализовать SARS-CoV-2 (антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело CR-3022 к SARS CoV. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к aPD-1.

[0258] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой инъекцию рекомбинантного белка-производного от цитокина.

[0259] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы ДНК. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой цидофовир. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор полимеразы РНК. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, фавипиравира, ламивудина, пимодивира и их комбинации.

[0260] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из лопинавира, ритонавира, интерферона-альфа-2b, ритонавира, арбидола, гидроксихлорохина, дарунавира и кобицистата, абидола гидрохлорида, осельтамивира, литонавира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида fumarata, балоксавира марбоксила, руксолитиниба и их комбинаций.

[0261] В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из 6'-фторированных аналогов аристеромицина, аналогов флексимера ацикловира, дисульфирама, аналогов тиопурина, ASC09F, GC376, GC813, производных фенилизосерина, аналогов ингибитора нейраминидазы, производных пиритиобака, производных бананинс и 5-гидроксихромона, SSYA10-001, гриффитсина, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, дигидротаншинона E-64-C и E-

64-D, OC43-HR2P, MERS-5HB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, ресвератрола, производных 1-тиа-4-азаспиро[4.5]декан-3-она, гемцитабина гидрохлорида, лоперамида, рекомбинантных интерферонов, циклоспорина А, алиспоривира, иматиниба мезилата, дазатиниба, селуметиниба, траметиниба, рапамицина, саракатиниба, хлорпромазина, трифлупромазина, флуфеназина, тиэтилперазина, прометазина, ингибиторов циклофилина, K11777, камостата, k22, производных тейкопланина, производных бензогетероциклического амина N30, микофеноловой кислоты, силвестрола и их комбинаций.

[0262] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, которое связывается с коронавирусом, например, антитело, которое связывается с SARS-CoV или MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к вирусу 2019-nCoV.

[0263] Композиции изобретения используются также в комбинации с другими активными ингредиентами. Для лечения вирусных инфекций 2019-nCoV предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент являлся активным против коронавирусных инфекций, например вирусных инфекций 2019-nCoV. Соединения и композиции настоящего изобретения предназначены также для применения при общем уходе за пациентами с вирусными инфекциями 2019-nCoV, включая парентеральные жидкости (включая солевой раствор декстрозы и лактат Рингера) и питание, антибиотики (включая метронидазоловые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающие и обезболивающие, противорвотные средства (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные средства, витаминные и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные агенты (такие как ибупрофен или стероиды), кортикостероиды, такие как метилпреднизолон, иммуномодуляторы (например, интерферон), другие низкомолекулярные соединения или биологические противовирусные агенты, нацеленные на 2019-nCoV (такие как, без ограничений, лопинавир/ритонавир, EIDD-1931, фавипиравир, рибавирин, нейтрализующие антитела и т. д.), вакцины, обезболивающие средства и средства от других распространенных заболеваний у популяции пациентов, такие как противомалярийные средства (включая артемизинин и артемизинин-люмефантрин для комбинированной терапии), средства против брюшного тифа (включая хинолоновые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромициновые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или средства против

бактериальной дизентерии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой дигидроартемизинин/пипераквин. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой EIDD-2801 (МН-4482, молнупиравир).

[0264] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулятор. Примеры терапевтических средств на основе иммунной терапии включают toll-подобные рецепторы, как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-1); модуляторы лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-L1); модуляторы IL-15; DernaVir; интерлейкин-7; плакенил (гидроксихлорохин); пролейкин (алдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон α -2b; интерферон α -n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевину; микопефолата мофетил (МРА) и производное сложного эфира микофенолата мофетила (ММФ); рибавирин; полимерный полиэтиленимин (PEI); гепон; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, интерлейкин-15 / Fc-слитый белок, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, нормферон, пэгинтерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, Xmab-24306, RPI-MN, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2, SB-9200 и IR-103. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой финголимод, лефлуномид или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой талидомид.

[0265] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор IL-6, например тоцилизумаб, сарилумаб или их комбинацию.

[0266] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор анти-ФНО. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб или их комбинацию.

[0267] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор JAK, например дополнительный терапевтический агент представляет собой барицитиниб, филготиниб, олумиант или их комбинацию.

[0268] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор воспаления, например пирфенидон.

[0269] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик для лечения вторичной бактериальной пневмонии. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой макролидные антибиотики (например, азитромицин, кларитромицин и микоплазму пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*)), фторхинолоны (например, ципрофлоксацин и левофлоксацин), тетрациклины (например, доксициклин и тетрациклин) или их комбинацию.

[0270] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации со стандартным лечением пневмонии (см., например, Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (1 October)). Лечение пневмонии обычно включает лечение инфекции и предотвращение осложнений. Конкретное лечение будет зависеть от нескольких факторов, включая тип и тяжесть пневмонии, возраст и общее состояние здоровья индивидуумов. Варианты включают: (i) антибиотики, (ii) лекарство от кашля и (iii) жаропонижающие/обезболивающие средства (например, аспирин, ибупрофен (Advil, Motrin IB, другие) и ацетаминофен (Tylenol, другие)). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой лекарство от кашля бромгексин.

[0271] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации с иммуноглобулином от пациентов, излеченных от COVID-19. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации с переливанием плазмы. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в комбинации со стволовыми клетками.

[0272] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист TLR. Примеры агонистов TLR включают, без ограничений, везатолимод (GS-9620), GS-986, IR-103, лефитолимод, тилсотолимод, ринтатолимод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимод, AST-008, мотолимод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимод, RO-7020531.

[0273] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бортезомида, флуразепама, понатиниба, сорафениба, параметазона, клокортолона, флуклоксациллина, сертиндола, клеvidипина, аторвастатина, цинолазепама, клофазимины, фосапрепитанта и их комбинаций.

[0274] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой карримин, сурамин, триазавирин, дипиридамол, бевацизумаб, меллазумаб, GD3 1 (ризобиум), ингибитор инфламмосомы NLRP или α -аминокетон. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой рекомбинантный человеческий ангиотензин-превращающий фермент 2 (rhACE2). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вирусный воспалительный белок макрофагов (vMIP).

[0275] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтический анти-виropорин. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой ВIT-314 или ВIT-225. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор белка Е коронавируса. Например, дополнительный терапевтический агент представляет собой ВIT-009. Другие примеры дополнительных терапевтических агентов включают описанные в WO-2004112687, WO-2006135978, WO-2018145148 и WO-2009018609.

[0276] Также можно комбинировать любое соединение изобретения с одним или более дополнительными активными терапевтическими агентами в единичной дозированной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированную терапию можно осуществлять по одновременной или последовательной схеме введения. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[0277] Совместное введение соединения изобретения с одним или более другими терапевтическими агентами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения изобретения и одного или более других активных терапевтических агентов таким образом, чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества и соединения изобретения, и одного или более других активных терапевтических агентов.

[0278] Совместное введение включает введение единичных доз соединений изобретения до или после введения единичных доз одного или более других активных терапевтических агентов, например введение соединений изобретения в течение секунд, минут или часов после введения одного или более других активных терапевтических агентов. Например, первой можно ввести единичную дозу соединения изобретения, с последующим введением в течение секунд или минут единичной дозы одного или более других активных терапевтических агентов. В альтернативном варианте осуществления сначала можно

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

[0279] Комбинированная терапия может обеспечивать «синергию» и оказываться «синергетической», т. е. эффект, достигаемый при совместном использовании активных ингредиентов, оказывается больше суммы эффектов от использования соединений по отдельности. Синергетический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) объединены и вводятся или доставляются одновременно в комбинированном лекарственном составе; (2) добавляются с чередованием или параллельно в виде отдельных составов; или (3) по какой-либо другой схеме. При доставке по схеме чередующейся терапии синергетический эффект можно обеспечить, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или в разных инъекциях в отдельных шприцах. В целом во время чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т. е. одну за другой, а во время комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Синергетический противовирусный эффект обозначает противовирусный эффект, который больше предсказанных чисто аддитивных эффектов отдельных соединений в комбинации.

1. Комбинированная терапия для лечения *Pneumoviridae*

[0280] Соединения, предложенные в настоящем документе, также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных пневмовирусом (*Pneumoviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекций, вызванных пневмовирусом (*Pneumoviridae*), в частности респираторно-синцитиальных вирусных инфекций и/или метапневмовирусных инфекций. Не имеющими ограничительного характера примерами указанных других активных терапевтических агентов, активных против РСВ, являются рибавирин, паливизумаб, мотавизумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (также известный как RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 и их смеси. Другие не имеющие ограничительного

характера примеры других активных терапевтических агентов, активных против респираторно-синцитиальных вирусных инфекций, включают ингибиторы белка F респираторно-синцитиального вируса, такие как AK-0529; RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585 и пресатовир; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как люмицитабин и ALS-8112; антитела к белку G РСВ, такие как mAb к белку G; ингибиторы вирусной репликации, такие как нитазоканид.

[0281] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики РСВ, включая, без ограничений, MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, вакцину RSV-MEDI deltaM2-2, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2 и субъединичную вакцину против вируса РСВ, содержащую слитые гликопротеины.

[0282] Не имеющие ограничительного характера примеры других активных терапевтических агентов, активных против метапневмовирусных инфекций, включают модуляторы сиалидазы, такие как DAS-181; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как ALS-8112; и антитела для лечения метапневмовирусных инфекций, такие как EV-046113.

[0283] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики метапневмовирусных инфекций, включая, без ограничений, вакцину mRNA-1653 и гHMPV-Pa.

2. Комбинированная терапия для лечения *Picornaviridae*

[0284] Соединения, предложенные в настоящем документе, также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных пикорнавирусом (*Picornaviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекций, вызванных пикорнавирусом (*Picornaviridae*), в частности инфекций, вызванных энтеровирусом. Не имеющими ограничительного характера примерами указанных других активных терапевтических агентов являются ингибиторы связывания капсида, такие как плеконарил, BTA-798 (вапендавир) и другие соединения, описанные Wu, et al. (US 7,078,403) и Watson (US 7,166,604); слитый белок сиалидазы, такой как DAS-181; ингибитор капсидного белка VP1, такой как VVX-003 и AZN-001; ингибитор вирусной протеазы, такой как CW-33; ингибитор фосфатидилинозитол-4-киназы бета, такой как GSK-480 и GSK-533; антитело к EV71.

[0285] В некоторых вариантах осуществления другим активным терапевтическим агентом может быть вакцина для лечения или профилактики инфекций, вызванных пикорнавирусом (*Picornaviridae*), включая, без ограничений, вакцины EV71, TAK-021 и вакцину на основе аденовектора EV-D68.

3. Комбинированная терапия для респираторных инфекций

[0286] Многие инфекции, вызванные пневмовирусами, пикорнавирусами и коронавирусами, являются респираторными инфекциями. Следовательно, дополнительные активные терапевтические агенты, используемые для лечения респираторных симптомов и последствий инфекции, могут быть использованы в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе. Дополнительные агенты предпочтительно вводят перорально или посредством прямой ингаляции. Например, другие предпочтительные дополнительные терапевтические агенты в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций включают, без ограничений, бронходилататоры и кортикостероиды.

Глюкокортикоиды

[0287] Глюкокортикоиды, которые впервые были введены для лечения астмы в 1950 г. (Carryer, *Journal of Allergy*, 21, 282–287, 1950), остаются наиболее сильнодействующим и стабильно эффективным средством для лечения данного заболевания, хотя механизм их действия еще полностью не изучен (Morris, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75 (1 Pt) 1–13, 1985). К сожалению, пероральная терапия глюкокортикоидами связана с серьезными нежелательными побочными эффектами, такими как ожирение туловища, гипертония, глаукома, непереносимость глюкозы, ускорение образования катаракты, потеря минеральных веществ костной ткани и психологические эффекты, что ограничивает их применение в качестве долгосрочных терапевтических средств (Goodman and Gilman, 10 edition, 2001). Решение системных побочных эффектов заключается в доставке стероидных лекарственных средств непосредственно к очагу воспаления.

Ингаляционные кортикостероиды (ICS) были разработаны для смягчения тяжелых побочных эффектов пероральных стероидов. Не имеющими ограничительного характера примерами кортикостероидов, которые можно использовать в комбинациях с соединениями, предложенными в настоящем документе, являются дексаметазон, дексаметазона фосфат натрия, фторметолон, ацетат фторметолона, лотепреднол, лотепреднола этабонат, гидрокортизон, преднизолон, флудрокортизоны, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, бетаметазон, беклометазона дипропионат, метилпреднизолон, флуоцинолон, флуоцинолона

ацетонид, флунизолид, флуокортин-21-бутилат, флуметазон, флуметазона пивалат, будесонид, галобетазола пропионат, мометазона фуруат, флутиказон, AZD-7594, циклесонид или их фармацевтически приемлемые соли.

Противовоспалительные агенты

[0288] Другие противовоспалительные агенты, действующие посредством противовоспалительных каскадных механизмов, также используют в качестве дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций. Применение «модуляторов передачи противовоспалительного сигнала» (упоминаемых в данном документе как AISTM), таких как ингибиторы фосфодиэстеразы (например, специфичных к PDE-4, PDE-5 или PDE-7), ингибиторы факторов транскрипции (например, блокирующие NFκB посредством ингибирования IKK) или ингибиторы киназ (например, блокирующие P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR или Syk) является логичным подходом к выключению воспаления, поскольку данные небольшие молекулы нацелены на ограниченное число общих внутриклеточных путей — те пути передачи сигнала, которые являются критическими точками для противовоспалительного терапевтического вмешательства (см. обзор P.J. Barnes, 2006). Данные не имеющие ограничительного характера дополнительные терапевтические агенты включают: 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (2-диметиламиноэтил)-амид (ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы P38 ARRY-797); 3-циклопропилметокси-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-дифторметоксибензамид (ингибитор PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтил]-пиридин (ингибитор PDE-4 CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфонил)амино]-1-добензофуранкарбоксамид (ингибитор PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (ингибитор PDE-4 AWD-12-281); 8-метокси-2-трифторметилхинолин-5-карбоновой кислоты (3,5-дихлор-1-оксипиридин-4-ил)-амид (ингибитор PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-фторфенил)-2-(4-метансульфинилфенил)-1H-имидазол-4-ил]-пиридин (ингибитор P38 SB-203850); 4-[4-(4-фторфенил)-1-(3-фенилпропил)-5-пиридин-4-ил-1H-имидазол-2-ил]-бут-3-ин-1-ол (ингибитор P38 RWJ-67657); 4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-циклогексанкарбоновой кислоты 2-диэтиламиноэтиловый эфир (пролекарство Cilomilast на основе 2-диэтилэтилового эфира, ингибитор PDE-4); (3-хлор-4-фторфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин

(Gefitinib, ингибитор EGFR); и 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-иламино)-фенил]-бензамид (Imatinib, ингибитор EGFR).

Бронходилататоры на основе агонистов β_2 -адренорецепторов

[0289] Комбинации, содержащие ингаляционные бронходилататоры на основе агонистов β_2 -адренорецепторов, такие как формотерол, альбутерол или салметерол, с соединениями, предложенными в настоящем документе, также являются подходящими, но не имеющими ограничительного характера комбинациями, используемыми для лечения респираторных вирусных инфекций.

[0290] Комбинации ингаляционных бронходилататоров на основе агонистов β_2 -адренорецепторов, таких как формотерол или салметерол, с ICS также применяют для лечения как бронхоконстрикции, так и при воспалении (Симбикорт® и Адваир® соответственно). Комбинации, содержащие данные комбинации ICS и агонистов β_2 -адренорецепторов, вместе с соединениями, предложенными в настоящем документе, также являются подходящими, но не имеющими ограничительного характера комбинациями, используемыми для лечения респираторных вирусных инфекций.

[0291] Другими примерами агонистов бета-2-адренорецепторов являются бедорадин, вилантерол, индакатерол, олодатерол, тулубутерол, формотерол, абедитерол, сальбутамол, арформотерол, левалбутерол, фенотерол и TD-5471.

Антихолинергические агенты

[0292] В рамках лечения или профилактики легочной бронхоконстрикции антихолинергические агенты потенциально применимы и, следовательно, полезны в качестве дополнительного терапевтического агента в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, для лечения вирусных респираторных инфекций. Данные антихолинергические агенты включают, без ограничений, антагонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M3), которые показали терапевтическую эффективность у человека для контроля холинергического тонуса при ХОБЛ (Witek, 1999); 1-{4-гидрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фторфенил)-пропионил]-пирролидин-2-карбонил}-пирролидин-2-карбоновой кислоты (1-метилпиперидин-4-илметил)-амид; 3-[3-(2-диэтиламиноацетокси)-2-фенилпропионилокси]-8-изопропил-8-метил-8-азониабицикло[3.2.1]октан (ипратропий-N,N-диэтилглицинат); 1-циклогексил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир (солифенацин); 2-гидроксиметил-4-

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

Муколитические агенты

[0293] Соединения, предложенные в настоящем документе, также могут быть скомбинированы с муколитическими агентами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторных инфекций. Не имеющим ограничительного характера примером муколитического агента является амброксол.

Аналогичным образом соединения можно комбинировать с отхаркивающими средствами для лечения как инфекции, так и симптомов респираторных инфекций. Не имеющим ограничительного характера примером отхаркивающего средства является гвайфенезин.

[0294] Распыляемый гипертонический солевой раствор применяют для улучшения немедленной и долгосрочной очистки мелких дыхательных путей у пациентов с заболеваниями легких (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). Таким образом, соединения, предложенные в настоящем документе, можно также комбинировать с распыляемым гипертоническим солевым раствором, в частности, если вирусная инфекция осложнена бронхолитом. Комбинация соединения, предложенного в настоящем документе, с гипертоническим солевым раствором может также содержать любые дополнительные агенты,

рассмотренные выше. В одном варианте осуществления применяют распыляемый гипертонический солевой раствор с концентрацией около 3%.

4. Комбинированная терапия для лечения инфекций, вызванных флавивирусом (Flaviviridae)

[0295] Предложенные в настоящем документе соединения и композиции также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных флавивирусом (*Flaviviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен против инфекций, вызванных флавивирусом (*Flaviviridae*).

[0296] Не имеющими ограничительного характера примерами других активных терапевтических агентов для лечения вирусной инфекции денге являются модуляторы фактора клетки-хозяина, такие как GBV-006; фенретинид ABX-220, BRM-211; ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, такие как целгозивир; антагонисты рецептора фактора активации тромбоцитов (PAFR), такие как модипафант; модуляторы кадгерина-5/фактора Ia, такие как FX-06; ингибиторы NS4B, такие как JNJ-8359; модуляторы сплайсинга вирусной РНК, такие как ABX-202; ингибитор полимеразы NS5; ингибитор протеазы NS3; и модулятор TLR.

[0297] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики лихорадки денге, включая, без ограничений, TetraVax-DV, Dengvaxia®, DPIV-001, TAK-003, живую аттенуированную вакцину против лихорадки денге, четырехвалентную вакцину против лихорадки денге, четырехвалентную ДНК-вакцину, rDEN2delta30-7169; и DENV-1 PIV.

5. Комбинированная терапия для лечения инфекций, вызванных филовирусом (Filoviridae)

[0298] Соединения, предложенные в настоящем документе, также используют в комбинации с другими активными терапевтическими агентами. Для лечения инфекций, вызванных филовирусом (*Filoviridae*), предпочтительно, чтобы другой активный терапевтический агент был активен в отношении инфекций, вызванных филовирусом (*Filoviridae*), в частности инфекций, вызванных вирусом Марбург, вирусом Эбола и вирусом Куэва. Не имеющими ограничительного характера примерами этих других активных терапевтических агентов являются рибавирин, амиодарон, дронедарон, верапамил, реконвалесцентная плазма Эболы (ЕСР), ТКМ-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3,4-диол), ТКМ-Ebola, монофосфат Т-705, дифосфат Т-705, Т-705 трифосфат, FGI-106 (1-N,7-N-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметилхинолино[8,7-h]хинолон-1,7-

диамин), rNAPc2, OS-2966, бринцидофовир, ремдесивир; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как галидесивир, фавипиравир (известный также как Т-705 или Avigan), JK-05; модуляторы фактора клетки-хозяина, такие как GMV-006; модуляторы кадгерина-5/фактора Ia, такие как FX-06; и антитела для лечения лихорадки Эбола, такие как REGN-3470-3471-3479 и ZMapp.

[0299] Другие не имеющие ограничительного характера активные терапевтические агенты, активные против лихорадки Эбола, включают ингибитор альфа-глюкозидазы 1, ингибитор катепсина В, антагонист CD29, дендритный ингибитор неинтегрин 1, захватывающий ICAM-3, антагонист эстрогенового рецептора, антагонист фактора VII, модулятор антигена HLA класса II, модулятор фактора клетки-хозяина, лиганд интерферона-альфа, ингибитор нейтральной альфа-глюкозидазы АВ, ингибитор белка Ниманна-Пика С1, ингибитор нуклеопротеина, ингибитор кофактора полимеразы VP35, ингибитор сериновой протеазы, ингибитор тканевого фактора, агонист TLR-3, ингибитор гликопротеина оболочки вируса и ингибиторы проникновения вируса Эбола (ингибиторы NPC1).

[0300] В некоторых вариантах осуществления другой активный терапевтический агент может представлять собой вакцину для лечения или профилактики лихорадки Эбола, включая, без ограничений, VRC-EBOADC076-00-VP, вакцину против лихорадки Эбола на основе аденовируса, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, схему MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, вакцину GamEvac-combi, вектор SRC VB, вакцину HPIV3/EboGP, MVA-EBOZ, рекомбинантную гликопротеиновую вакцину против вируса Эбола, вакцину против вируса Эбола на основе аденовирусного вектора Vaxart 5, вакцину FiloVax, GOVX-E301 и GOVX-E302.

[0301] Соединения, предложенные в настоящем документе, также можно использовать в комбинации с фосфорамидатными морфолиноолигомерами (PMO), которые представляют собой синтетические аналоги бессмысловых олигонуклеотидов, выполненные с возможностью вмешательства в процессы трансляции посредством образования дуплексов в пар оснований со специфическими последовательностями РНК. Примеры PMO включают, без ограничений, AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002 и AVI-6003.

[0302] Соединения, предложенные в настоящем документе, также предназначены для применения при общем уходе за пациентами с вирусными инфекциями, вызванными филовиром (*Filoviridae*), включая парентеральные жидкости (включая солевой раствор декстрозы и лактат Рингера) и питание, антибиотики

(включая метронидазоловые и цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон и цефуроксим) и/или противогрибковые профилактические средства, жаропонижающие и обезболивающие, противорвотные средства (такие как метоклопрамид) и/или противодиарейные средства, витаминные и минеральные добавки (включая витамин К и сульфат цинка), противовоспалительные агенты (такие как ибупрофен), обезболивающие и лекарства от других распространенных заболеваний у пациентов, такие как противомаларийные средства (включая артемизинин и комбинированную терапию артемизинина-люмефантрина), средства против брюшного тифа (включая хинолоновые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, макролидные антибиотики, такие как азитромицин, цефалоспориновые антибиотики, такие как цефтриаксон, или аминопенициллины, такие как ампициллин) или против бактериальной дизентерии.

Х. Получение соединений

[0303] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы и промежуточные соединения, используемые для получения соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0304] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флеш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия.

[0305] Во время любого из процессов получения соединений, предложенных в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из участвующих молекул. Это можно обеспечить с помощью традиционных защитных групп, описанных в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts «Protective Groups in Organic Synthesis», 4th ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

[0306] В настоящем документе ниже будут описаны примеры химических соединений, используемых в способах вариантов осуществления, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области будет

понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В альтернативном варианте осуществления может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

[0307] В способах настоящего описания обычно получают конкретный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера не была определена во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение изображено без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или дисатериомерно чистым.

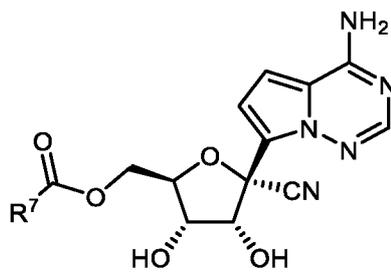
[0308] Типовые варианты синтеза соединений по настоящему изобретению описаны на схемах ниже и в следующих за ними конкретных примерах.

[0309] Соединения настоящего описания могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны специалистам в данной области с учетом приведенного в настоящем документе описания, и способов, хорошо известных в данной области. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. При наличии реагенты можно приобрести на коммерческих условиях, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, обычно являются стабильными и выделяемыми при комнатной температуре и давлении. Соединения, полученные в настоящем документе, можно очищать с использованием способов, известных специалисту в данной области, включая описанные в настоящем документе. Специалисту в данной области будет понятно, что когда в растворителях для

очистки присутствуют кислоты (например, трифторуксусная кислота (ТФА)), конечный продукт может быть выделен в виде соли (например, соли ТФА).

Способ получения соединений формулы Ib

[0310] В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где:

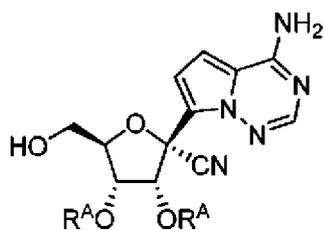
R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоциклил, C_6-C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила;

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

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

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

при этом способ включает этапы, на которых осуществляется связывание соединения формулы A:



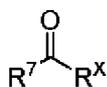
Формула А

; где каждый R^A независимо представляет собой

гидроксизащитную группу или две группы R^A объединены с образованием группы $-C(R^B)_2-$,

где R^B представляет собой H, C_1-C_8 алкил, фенил или замещенный фенил;

с партнером по связыванию формулы В:



Формула В

; где R^X представляет собой хлор, гидрокси, $-OCOR^Y$;

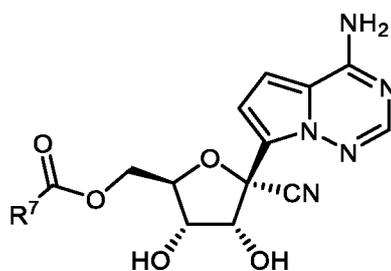
R^Y представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^Y необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^{8'}$, $-NR^{9'}R^{10'}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила;

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

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

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

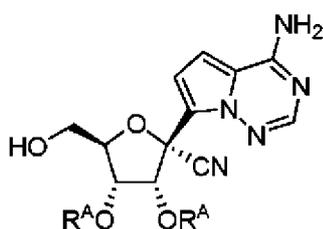
[0311] В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где R⁷ представляет собой C₁–C₈ алкил;

причем способ включает этапы, на которых осуществляется связывание соединения формулы A:



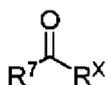
Формула A

; где каждый R^A независимо представляет собой

гидроксизащитную группу или две группы R^A объединены с образованием группы –C(R^B)₂–,

где R^B представляет собой H или C₁–C₈ алкил;

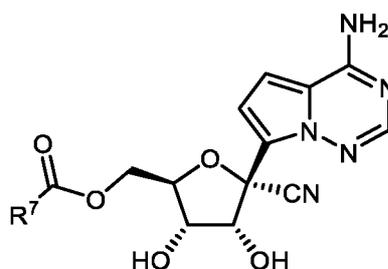
с партнером по связыванию формулы B:



Формула B ; где R^X представляет собой хлор, гидроксигруппу, –OCOR^Y;

R^Y представляет собой C₁–C₈ алкил или C₆–C₁₀ арил; и при этом группа R^Y необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.

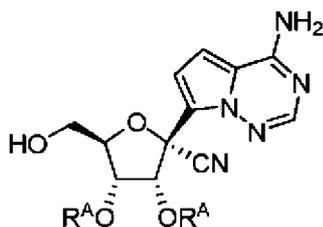
[0312] В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где R⁷ представляет собой C₁–C₃ алкил;

причем способ включает этапы, на которых осуществляется связывание соединения формулы A:



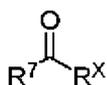
Формула A

; где каждый R^A независимо представляет собой

гидроксизащитную группу или две группы R^A объединены с образованием группы –C(R^B)₂–,

где R^B представляет собой H или C₁–C₈ алкил;

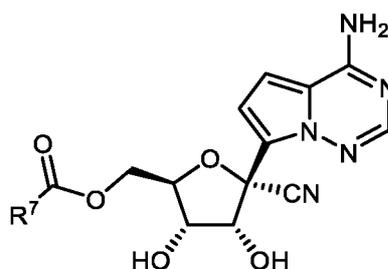
с партнером по связыванию формулы B:



Формула B; где R^X представляет собой хлор, гидроксигруппу, –OCOR^Y;

R^Y представляет собой C₁–C₃ алкил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.

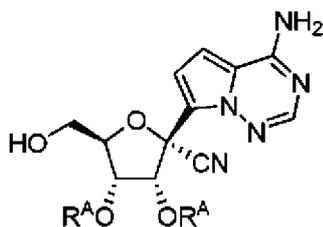
[0313] В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где R^7 представляет собой C_3 алкил;

причем способ включает этапы, на которых осуществляется связывание соединения формулы A:



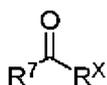
Формула A

; где каждый R^A независимо представляет собой

гидроксизащитную группу или две группы R^A объединены с образованием группы $-C(R^B)_2-$,

где R^B представляет собой H или C_1-C_8 алкил;

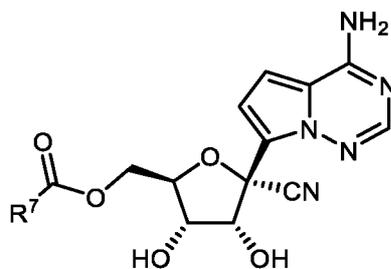
с партнером по связыванию формулы B:



Формула B; где R^X представляет собой хлор, гидроксигруппу, $-OCOR^Y$;

R^Y представляет собой C_3 алкил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.

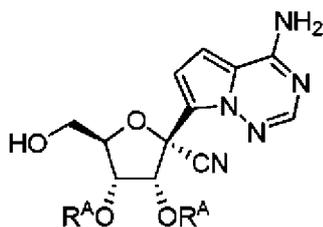
[0314] В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где R⁷ представляет собой изопропил;

причем способ включает этапы, на которых осуществляется связывание соединения формулы A:

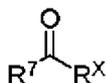


Формула A

; где две группы R^A объединены с образованием группы –C(R^B)₂–,

где R^B представляет собой H, или C₁–C₃ алкил;

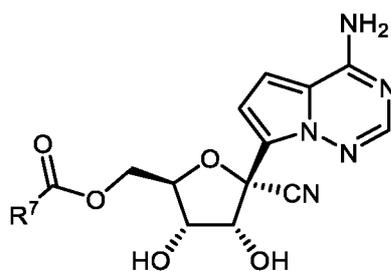
с партнером по связыванию формулы B:



Формула B; где R^X представляет собой хлор, гидроксигруппу, –OCOR^Y;

R^Y представляет собой изопропил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.

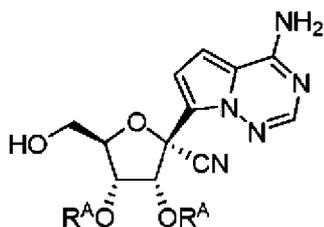
[0315] В некоторых вариантах осуществления в описании предложены способы получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где R⁷ представляет собой изопропил;

причем способ включает этапы, на которых осуществляется связывание соединения формулы A:

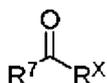


Формула A

; где две группы R^A объединены с образованием группы –C(R^B)₂–,

где R^B представляет собой H или метил;

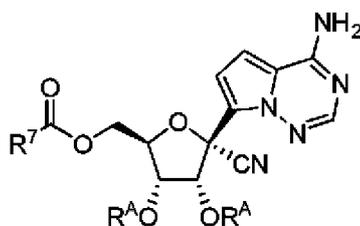
с партнером по связыванию формулы B:



Формула B; где R^X представляет собой хлор, гидроксильную, –OCOR^Y;

R^Y представляет собой изопропил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, включающими хлор.

[0316] В некоторых вариантах осуществления связывание соединения формулы A с партнером по связыванию формулы B приводит к получению соединения формулы C:

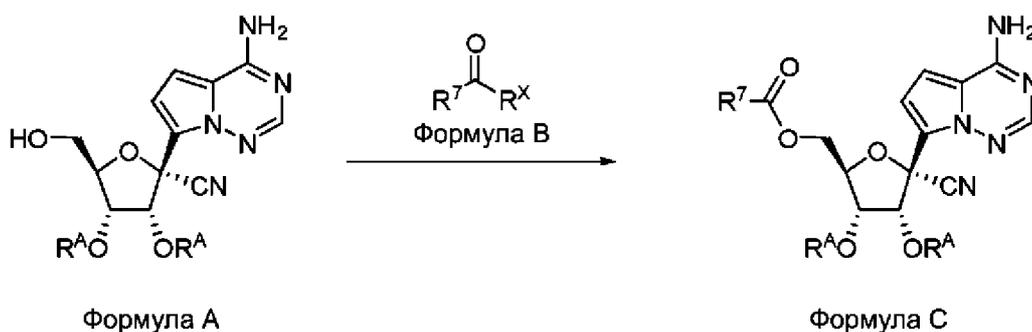


Формула С

где каждый R^A и R^7 соответствует тому, что определено в настоящем документе для различных вариантов осуществления способа получения соединений формулы Ib.

[0317] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы Ib дополнительно включает этап удаления защитных групп соединения формулы С для получения соединения формулы Ib. В некоторых вариантах осуществления удаление защитных групп соединения формулы С включает использование кислоты. В некоторых вариантах осуществления использование кислоты с общей структурой HX (где X представляет собой сопряженное основание) для удаления защитных групп соединения формулы С приводит к получению соли соединения формулы Ib (формула $Ib \cdot HX$). Если соединение с удаленными защитными группами получено в виде соли, необязательно может быть выполнен этап получения свободного основания. В некоторых вариантах осуществления этап получения свободного основания включает обработку основанием.

Реакция связывания формулы А и формулы В



Формула А

Формула С

[0318] Способ получения соединения формулы Ib, предложенного в настоящем документе, включает связывание соединения формулы А с партнером по связыванию формулы В.

[0319] В некоторых вариантах осуществления в партнере по связыванию формулы В R^X представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой гидрокси. В некоторых

вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$. В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$; где R^Y совпадает с R^7 , или R^Y представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^{8'}$, $-NR^9R^{10'}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$; где R^Y совпадает с R^7 , или R^Y представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями; где каждый заместитель независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$; где R^Y совпадает с R^7 , или R^Y представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями; где каждый заместитель независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$; где R^Y совпадает с R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$; где R^Y представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями; где каждый заместитель независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^X представляет собой $-OCOR^Y$; где R^Y совпадает с R^7 , или R^Y представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, включающими хлор.

[0320] Партнер по связыванию формулы В можно использовать в любом подходящем количестве. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет по меньшей мере 1,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 0,1–10,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 0,5–5,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 1,0–2,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 1,0–1,5 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 1,2 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А.

[0321] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В осуществляют в присутствии катализатора. Можно использовать любой приемлемый катализатор. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой азотсодержащее

гетероциклическое соединение, азодикарбоксилат, реагент связывания типа гуанидиния и урония, трифенилфосфин, три-*n*-бутилфосфин или *S,S*-бис (4,6-диметил-2-пиримидинил) карбодитиоат.

[0322] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В осуществляют в присутствии катализатора; где катализатор представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин (DMAP), 1-метилимидазол, имидазол или пиридин. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой 1-метилимидазол. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой имидазол. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой DMAP.

[0323] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В осуществляют в присутствии катализатора; где катализатор представляет собой азодикарбоксилат. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид, дициклогексилкарбодимид, диэтилазодикарбоксилат или диизопропилазодикарбоксилат. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой дициклогексилкарбодимид. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой диэтилазодикарбоксилат. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой диизопропилазодикарбоксилат.

[0324] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В осуществляют в присутствии катализатора; где катализатор представляет собой реагент связывания типа гуанидиния и урония. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой *N*-[диметиламино]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]-пиридин-1-илметилеи]-*N*-метилметанаминий гексафторфосфат *N*-оксид (НАТУ), *N*-[(1*H*-бензотриазол-1-ил)-(диметиламино)-метилеи]-*N*-метилметанаминий гексафторфосфат *N*-оксид (НВТУ), *N*-[(1*H*-бензотриазол-1-ил)-(диметиламино)-метилеи]-*N*-метилметанаминий тетрафторборат *N*-оксид (ТВТУ), 2-(2-оксо-1(2*H*)-пиридил-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат (ТРТУ), *O*-[(циано(этоксикарбонил)метиленамино)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний тетрафторборат (ТОТУ) или (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбений гексафторфосфат (СОМУ). В некоторых

вариантах осуществления катализатор представляет собой N-[диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]-пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий гексафторфосфат N-оксид (НАТУ). В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой НВТУ. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой ТВТУ. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой ТРТУ. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой ТОТУ. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой СОМУ.

[0325] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В осуществляют в присутствии катализатора; где катализатор представляет собой трифенилфосфин, три-н-бутилфосфин или S,S-бис(4,6-диметил-2-пиримидинил) карбодитиоат. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой трифенилфосфин. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой три-н-бутилфосфин. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой S,S-бис(4,6-диметил-2-пиримидинил) карбодитиоат.

[0326] Катализатор можно использовать в любом приемлемом количестве. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора составляет 1–100 мол.% относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора составляет 1–50 мол.% относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора составляет 1–10 мол.% относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора составляет 1–5 мол.% относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество катализатора составляет 3 мол.% относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления катализатор не используется.

[0327] В некоторых вариантах осуществления в качестве катализатора для связывания формулы А с формулой В используют 1–10 мол.% DMAP. В некоторых вариантах осуществления в качестве катализатора для связывания формулы А с формулой В используют 1–5% мол.% DMAP. В некоторых вариантах осуществления в качестве катализатора для связывания формулы А с формулой В используют 3% мол.% DMAP.

[0328] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В осуществляют дополнительно в присутствии основания. Можно использовать любое приемлемое основание. В некоторых вариантах осуществления используемое основание представляет собой

представляет собой трехосновный фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трехосновный фосфат калия.

[0333] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азотсодержащее основание. В некоторых примерах основание представляет собой азаарен, амин или амидин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, *N,N*-диизопропиленэтиламин, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азаарен. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой пиридин или 2,6-лутидин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой амин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой триэтиламин, *N,N*-диизопропиленэтиламин или 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой амидин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

[0334] Можно использовать любое приемлемое количество основания. В некоторых вариантах осуществления количество используемого основания составляет приблизительно 0,0–10,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого основания составляет приблизительно 0,0, 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 или 10,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого основания составляет приблизительно 0,0–1,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 0,0–2,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество формулы В составляет 0,0–3,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого основания составляет приблизительно 0,0–0,5 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления основание не используется.

[0335] Связывание соединения формулы А с партнером по связыванию формулы В может осуществляться в присутствии растворителя. Можно использовать любой приемлемый растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический эфирный растворитель, галогенированный растворитель, полярный апротонный растворитель, органический кетонный

растворитель, органический сложноэфирный растворитель, углеводородный растворитель или нитриловый растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду.

[0336] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический эфир. В некоторых примерах растворитель представляет собой диэтиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), метилтетрагидрофуран (MeTHF) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой диэтиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *трет*-бутилметиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой THF. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeTHF. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию органического эфира и воды. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает диэтиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), метилтетрагидрофуран (MeTHF) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и диэтиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *трет*-бутилметиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и THF. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и MeTHF.

[0337] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой галогенированный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан (DCM), 1,2-дихлорэтан или хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой DCM. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и дихлорметан (DCM). В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 1,2-дихлорэтан.

[0338] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид или *N*-метил-2-пирролидон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *N,N*-диметилформамид. В некоторых вариантах

осуществления растворитель представляет собой *N,N*-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *N*-метил-2-пирролидон. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N,N*-диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N,N*-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N*-метил-2-пирролидон.

[0339] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический кетонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, 2-бутанон или 4-метил-2-пентанон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-бутанон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 4-метил-2-пентанон. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 2-бутанон. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 4-метил-2-пентанон.

[0340] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат или изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и изопропилацетат.

[0341] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой углеводород. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой гексан, *n*-гептан, пентан или толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол или *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *n*-гептан.

[0342] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой нитриловый растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и ацетонитрил.

[0343] Реакцию связывания можно проводить при любой подходящей температуре. В некоторых вариантах осуществления реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых примерах реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых примерах реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых примерах реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых примерах реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых примерах реакция связывания выполняется при температуре приблизительно $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Удаление защитных групп соединения формулы С



[0344] В некоторых вариантах осуществления связывание формулы А с партнером по связыванию формулы В приводит к получению соединения формулы С, а способ получения соединения формулы Ib дополнительно включает удаление защитных групп соединения формулы С. Для удаления защитных групп можно использовать любой приемлемый агент удаления защитных групп. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой неорганическую кислоту, карбоновую кислоту или сульфоновую кислоту.

[0345] В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой неорганическую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп

представляет собой соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой соляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой фосфорную кислоту.

[0346] В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой смолу на основе кислот на твердой подложке. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой катионообменную смолу на основе сильных кислот, содержащую группы сульфоновой кислоты или соответствующие соли. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой Amberlite®/Amberlyst®/Amberjet® (сульфоновую кислоту) IR-120 Plus(H), IR-120 Plus, IRP-69, 15 или 1200(H). В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой Dowex® (сульфоновую кислоту), 50WX2-100, 50WX2-200, 50WX2-400, 50WX4-50, 50WX4-100, 50WX4-200, 50WX4-200R, 50WX4-400, 50WX8-100, 50WX8-200, 50WX8-400, HCR-S, HCR-W2, 88, 650C, Marathon C или MSC-1. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой Duolite® (сульфоновую кислоту) C-26. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой катионообменную смолу на основе слабых кислот, содержащую группы карбоновой кислоты или соответствующие соли. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой Amberlite® (карбоновую кислоту) CG-50, тип I, IRC-50, IRC-50s или IRP-64.

[0347] В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой карбоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой муравьиную кислоту, малеиновую кислоту, щавелевую кислоту, масляную кислоту, изомасляную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту, пропионовую кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой трифторуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой трихлоруксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой пропионовую кислоту. В некоторых вариантах

осуществления агент удаления защитных групп представляет собой муравьиную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой малиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой щавелевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой масляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой изомасляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой L-аспаргиновую кислоту.

[0348] В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой сульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, пиридиния п-толуолсульфонат или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой бензолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой пиридиния п-толуолсульфонат. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой этансульфоновую кислоту.

[0349] В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой кислоту Льюиса. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой триметилсилил трифлат, трихлорид бора, бромид магния, хлорид церия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой трихлорид бора. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой бромид магния. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой хлорид церия. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой триметилсилил трифлат.

[0350] Можно использовать любое приемлемое количество агента удаления защитных групп. В некоторых вариантах осуществления количество используемого агента удаления защитных групп составляет

приблизительно 0,01–10,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 0,1–5,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 1,0–5,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 2,0–4,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 3,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 или 10,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А.

[0351] В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой неорганическую кислоту, и количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 1,0–5,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой соляную кислоту, и количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 1,0–5,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления агент удаления защитных групп представляет собой соляную кислоту, и количество используемого агента удаления защитных групп составляет приблизительно 3,0 экв. (моль/моль) относительно соединения формулы А.

[0352] Этап удаления защитных групп может быть выполнен в любом подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп содержит эфирный растворитель, полярный апротонный растворитель, спирт, сложноэфирный растворитель, галогенированный растворитель, углеводород, нитриловый растворитель или их комбинацию.

[0353] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой эфирный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой THF, MeTHF, *трет*-бутилметиловый эфир или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и THF. В некоторых вариантах

осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и MeTHF. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *трет*-бутилметиловый эфир.

[0354] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метил-2-пирролидон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой *N,N*-диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой *N,N*-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой *N*-метил-2-пирролидон. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N,N*-диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N,N*-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N*-метил-2-пирролидон.

[0355] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и метанол, этанол, 2-пропанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 2-пропанол.

[0356] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой органический сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат или изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и изопропилацетат.

[0357] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой галогенированный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан (DCM), 1,2-дихлорэтан или хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой DCM. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и дихлорметан (DCM). В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 1,2-дихлорэтан.

[0358] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой углеводород. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой гексан, гептан, пентан или толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол или *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *n*-гептан.

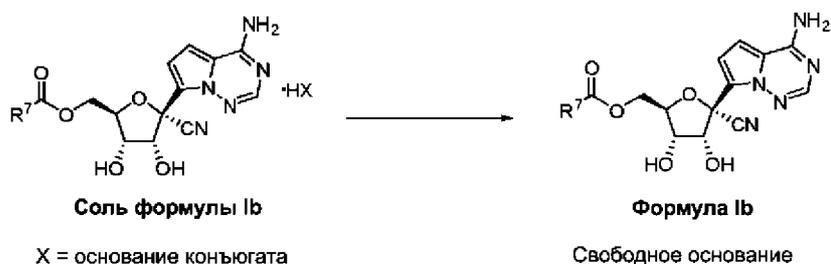
[0359] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа удаления защитных групп представляет собой нитриловый растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых

вариантах осуществления растворитель представляет собой пропионитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой бутиронитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой бензонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и пропионитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и бутиронитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и бензонитрил.

[0360] Реакцию удаления защитных групп можно проводить при любой подходящей температуре. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре от приблизительно $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре от приблизительно $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре от приблизительно $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре от приблизительно $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре от приблизительно $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре от приблизительно $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления реакция удаления защитных групп выполняется при температуре приблизительно $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Образование свободного основания

[0361] В некоторых вариантах осуществления использование кислоты с общей структурой HX (где X представляет собой сопряженное основание) для удаления защитных групп соединения формулы C приводит к получению соли соединения формулы Ib (формула $\text{Ib}\cdot\text{HX}$). Если соединение с удаленными защитными группами получено в виде соли, необязательно может быть выполнен дополнительный этап получения свободного основания.



[0362] В некоторых вариантах осуществления этап получения свободного основания включает обработку основанием. Можно использовать любое приемлемое основание. В некоторых вариантах осуществления используемое основание представляет собой неорганическое основание. Например, бикарбонат. В некоторых примерах основание представляет собой бикарбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия или их комбинацию. В некоторых примерах основание представляет собой бикарбонат натрия, бикарбонат калия или их комбинацию. В некоторых примерах основание представляет собой бикарбонат лития. В некоторых примерах основание представляет собой бикарбонат натрия. В некоторых примерах основание представляет собой бикарбонат калия.

[0363] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат натрия, карбонат калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат лития. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия.

[0364] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой алкоксид. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой метоксид натрия, этоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-пентоксид натрия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой метоксид натрия, этоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-пентоксид натрия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой метоксид натрия. В некоторых вариантах

осуществления основание представляет собой этюксид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой *трет*-бутоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой *трет*-пентоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой *трет*-бутоксид лития. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

[0365] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид лития. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид калия.

[0366] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой двухосновный фосфат металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой двухосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой двухосновный фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой двухосновный фосфат калия.

[0367] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трехосновный фосфат металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трехосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трехосновный фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трехосновный фосфат калия.

[0368] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азотсодержащее основание. В некоторых примерах основание представляет собой азаарен, амин или амидин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, *N,N*-диизопропиленэтиламин, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой азаарен. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой пиридин или 2,6-лутидин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой амин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой триэтиламин, *N,N*-диизопропиленэтиламин или 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан. В

некоторых вариантах осуществления основание представляет собой амидин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

[0369] Этап получения свободного основания может быть выполнен в любом подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания содержит эфирный растворитель, полярный апротонный растворитель, спирт, сложноэфирный растворитель, галогенированный растворитель, углеводород, нитриловый растворитель или их комбинацию.

[0370] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой эфирный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой THF, MeTHF, *трет*-бутилметиловый эфир или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и THF. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и MeTHF. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *трет*-бутилметиловый эфир.

[0371] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метил-2-пирролидон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой *N,N*-диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой *N,N*-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой *N*-метил-2-пирролидон. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N,N*-диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N,N*-диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *N*-метил-2-пирролидон.

[0372] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и метанол, этанол, 2-пропанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 2-пропанол.

[0373] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой органический сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат или изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и изопропилацетат.

[0374] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой галогенированный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан (DCM), 1,2-дихлорэтан или хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой DCM. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и хлорбензол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и дихлорметан (DCM). В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и 1,2-дихлорэтан.

[0375] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой углеводород. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой

гексан, гептан, пентан или толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол или *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и *n*-гептан.

[0376] В некоторых вариантах осуществления растворитель для этапа получения свободного основания представляет собой нитриловый растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой пропионитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой бутиронитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой бензонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно включает воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и пропионитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и бутиронитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду и бензонитрил.

[0377] Этап получения свободного основания можно проводить при любой подходящей температуре. В некоторых вариантах осуществления реакция связывания выполняется при температуре от приблизительно 10 °C до 30 °C. В некоторых вариантах осуществления этап связывания выполняется при температуре приблизительно 20 °C.

XI. Кристаллические формы соединения 15

[0378] Полиморфная форма или полиморф может иметь свойства, такие как биодоступность и стабильность в определенных условиях, которые могут быть приемлемыми для применения в медицинских или фармацевтических целях. Кристаллическая форма соединения 15 может обеспечивать преимущество биодоступности и стабильности, приемлемых для применения в качестве активного ингредиента в фармацевтической композиции. Изменения кристаллической структуры фармацевтической лекарственной субстанции или активного ингредиента могут влиять на скорость растворения (которая может влиять на

биодоступность, и т. д.), технологичность (например, простоту обращения, возможность воспроизводимого получения доз с известной дозировкой) и стабильность (например, термостабильность, срок хранения и т. д.) фармацевтической лекарственной субстанции или активного ингредиента. Такие изменения могут влиять на приготовление или состав фармацевтических композиций в различных дозированных формах или формах доставки, таких как твердая пероральная дозированная форма, включая таблетки и капсулы. По сравнению с другими формами, такими как некристаллические или аморфные формы, кристаллические формы могут обеспечивать требуемую или приемлемую гигроскопичность, контроль размера частиц, скорость растворения, растворимость, чистоту, физическую и химическую стабильность, технологичность, выход и/или контроль процесса. Таким образом, кристаллические формы соединения 15 могут обеспечивать такие преимущества, как улучшение способа изготовления активного агента, или стабильность или пригодность к хранению формы лекарственного препарата соединения или активного ингредиента, и/или обеспечение приемлемой биодоступности и/или стабильности в качестве активного агента.

Соединение 15, форма I

[0379] В некоторых вариантах осуществления предложена кристаллическая форма I соединения 15 (кристаллическая форма I соединения 15), причем кристаллическая структура демонстрирует по существу такую рентгенограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), как показано на ФИГ. 10. Кристаллическая форма I соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на ФИГ. 11. Кристаллическая форма I соединения 15 может демонстрировать по существу такой график термогравиметрического анализа (ТГА), как показано на ФИГ. 12.

[0380] В некоторых вариантах осуществления кристаллической формы I соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) кристаллическая форма I соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 10; (b) кристаллическая форма I соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 11; (c) кристаллическая форма I соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 12.

[0381] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 10;
- (b) по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 11; и
- (c) по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 12.

[0382] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 10.

[0383] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ и $23,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ и $23,8^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ и $23,8^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ и $23,8^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ и $23,8^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ), выбранных из группы, состоящей из значений $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$.

[0384] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ и $27,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ и $27,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ и $27,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ и $27,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $10,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $17,5^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$, $27,5^\circ$ и $28,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $10,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $17,5^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$, $27,5^\circ$ и $28,1^\circ$.

Соединение 15, форма II

[0385] В некоторых вариантах осуществления предложена кристаллическая форма II соединения 15 (кристаллическая форма II соединения 15), причем кристаллическая структура демонстрирует по существу такую рентгенограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), как показано на ФИГ. 13. Кристаллическая форма II соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 14. Кристаллическая форма II соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 15.

[0386] В некоторых вариантах осуществления кристаллической формы II соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) кристаллическая форма II соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 13; (b) кристаллическая форма II соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано

на ФИГ. 14; (с) кристаллическая форма II соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 15.

[0387] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу такая XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 13;
- (b) по существу такая термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 14; и
- (с) по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 15.

[0388] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 13.

[0389] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ и $16,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ и $16,3^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ и $16,3^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ и $16,3^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ и $16,3^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления

кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ), выбранных из группы, состоящей из значений $6,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$.

[0390] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ), выбранных из группы, состоящей из значений $6,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$, $23,3^\circ$ и $25,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$, $23,3^\circ$ и $25,4^\circ$.

Соединение 15, форма III

[0391] В некоторых вариантах осуществления предложена кристаллическая форма III соединения 15 (кристаллическая форма III соединения 15), причем кристаллическая структура демонстрирует по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 16. Кристаллическая форма III соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 17. Кристаллическая форма III соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 18.

[0392] В некоторых вариантах осуществления формы III кристаллического соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) кристаллическая форма III соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 16; (b) кристаллическая форма III соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 17; (c) кристаллическая форма III соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 18.

[0393] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу такая XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 16;
- (b) по существу такая термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 17; и
- (c) по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 18.

[0394] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре,

по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 16.

[0395] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ и $25,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ и $25,4^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ и $25,4^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ и $25,4^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ и $25,4^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ и $26,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ и $26,9^\circ$.

[0396] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ и $26,9^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,4^\circ$, $19,8^\circ$ и $20,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ и $26,9^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,4^\circ$, $19,8^\circ$ и $20,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$,

16,0°, 19,1°, 25,4° и 26,9°, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями 10,4°, 19,8° и 20,7°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° и 26,9°, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями 10,4°, 19,8° и 20,7°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями 9,8°, 10,2°, 10,4°, 16,0°, 19,1°, 19,8°, 20,7°, 25,4° и 26,9°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями 9,8°, 10,2°, 10,4°, 16,0°, 19,1°, 19,8°, 20,7°, 25,4° и 26,9°.

XII Соли соединения 15

Ксинафоат соединения 15

[0397] В некоторых вариантах осуществления описания предложена соль ксинафоата соединения 15 (ксинафоат соединения 15). В некоторых вариантах осуществления ксинафоат соединения 15 является несольватированным.

[0398] В некоторых вариантах осуществления описания предложена кристаллическая форма ксинафоата соединения 15. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 демонстрирует по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 19. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 20. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 21.

[0399] В некоторых вариантах осуществления кристаллической формы ксинафоата соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 19; (b) кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 20; (c) кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 21.

[0400] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 19;
- (b) по существу термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 20; и
- (c) по существу график ТГА, как показано на ФИГ. 21.

[0401] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 19.

[0402] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ и $14,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ и $14,8^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ и $14,8^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ и $14,8^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ и $14,8^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму,

включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$.

[0403] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ и $15,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ и $15,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ и $15,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ и $15,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $7,8^\circ$, $10,3^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ксинафоата соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $7,8^\circ$, $10,3^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$ и $26,6^\circ$.

Соль HCl соединения 15

[0404] В некоторых вариантах осуществления описания предложена соль HCl соединения 15 (соль HCl соединения 15).

[0405] В некоторых вариантах осуществления описания предложена кристаллическая форма соли HCl соединения 15.

Форма I соли HCl соединения 15

[0406] В некоторых вариантах осуществления описания предложена кристаллическая форма I соли HCl соединения 15 («форма I соли HCl соединения 15»). В некоторых вариантах осуществления форма I соли

HCl соединения 15 демонстрирует по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 22. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 23. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 24.

[0407] В некоторых вариантах осуществления формы I соли HCl соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) форма I соли HCl соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 22; (b) форма I соли HCl соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 23; (c) форма I соли HCl соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 24.

[0408] В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу такая XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 22;
- (b) по существу такая термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 23; и
- (c) по существу график ТГА, как показано на ФИГ. 24.

[0409] В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 22.

[0410] В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ и $24,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ и $24,3^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ и $23,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ и $24,3^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ и $23,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со

значениями $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ и $24,3^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ и $23,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ и $24,3^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ и $23,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$.

[0411] В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ и $22,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$, а также один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ и $22,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$, а также один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ и $22,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$, а также два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ и $22,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,7^\circ$, $19,7^\circ$, $22,4^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма I соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,7^\circ$, $19,7^\circ$, $22,4^\circ$, $23,9^\circ$ и $24,3^\circ$.

Материал А соли HCl соединения 15

[0412] В некоторых вариантах осуществления описания предложен кристаллический материал А соли HCl соединения 15 («материал А соли HCl соединения 15»). В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 демонстрирует по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 25. В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 26. В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 27.

[0413] В некоторых вариантах осуществления материала А соли HCl соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (а)–(с): (а) материал А соли HCl соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 25; (b) материал А соли HCl соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 26; (с) материал А соли HCl соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 27.

[0414] В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 имеет следующие свойства:

- (а) по существу такая XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 25;
- (b) по существу такая термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 26; и
- (с) по существу график ТГА, как показано на ФИГ. 27.

[0415] В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 25.

[0416] В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $15,0^\circ$ и $25,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления материал А соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $15,0^\circ$ и $25,8^\circ$, а также один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ и $26,7^\circ$. В некоторых вариантах

XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $12,2^\circ$, $15,0^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$, $26,7^\circ$ и $31,5^\circ$.

Материал В соли HCl соединения 15

[0418] В некоторых вариантах осуществления описания предложен кристаллический материал В соли HCl соединения 15 («материал В соли HCl соединения 15»). В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 демонстрирует по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 28. В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 29. В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 30.

[0419] В некоторых вариантах осуществления материала В соли HCl соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) материал В соли HCl соединения 15 имеет по существу такую XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 28; (b) материал В соли HCl соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 29; (c) материал В соли HCl соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 30.

[0420] В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу такая XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 28;
- (b) по существу такая термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 29; и
- (c) по существу график ТГА, как показано на ФИГ. 30.

[0421] В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 28.

[0422] В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $15,9^\circ$ и $26,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления материал В соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму,

осуществления материал В соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $7,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,9^\circ$, $16,8^\circ$, $18,7^\circ$, $25,7^\circ$, $26,6^\circ$ и $27,0^\circ$.

Материал С соли HCl соединения 15

[0424] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен кристаллический материал С соли HCl соединения 15 («материал С соли HCl соединения 15»). В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 демонстрирует по существу такую имеет XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 31. В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 32. В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 может демонстрировать по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 33.

[0425] В некоторых вариантах осуществления материала С соли HCl соединения 15 применим по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)–(c): (a) материал С соли HCl соединения 15 имеет по существу такую имеет XRPD-рентгенограмму, как показано на ФИГ. 31. (b) материал С соли HCl соединения 15 имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 32; (c) материал С соли HCl соединения 15 имеет по существу такой график ТГА, как показано на ФИГ. 33.

[0426] В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 имеет следующие свойства:

- (a) по существу XRPD-рентгенограмма, как показано на ФИГ. 31;
- (b) по существу термограмма ДСК, как показано на ФИГ. 32; и
- (c) по существу график ТГА, как показано на ФИГ. 33.

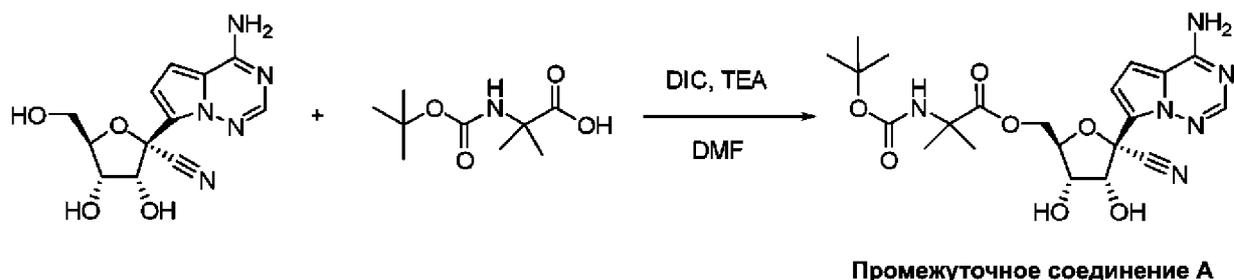
[0427] В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, демонстрирующую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть углов отражения 2θ с наибольшей интенсивностью на по существу такой XRPD-рентгенограмме, как показано на ФИГ. 31.

[0428] В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $14,7^\circ$ и $31,4^\circ$. В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму,

27,2°, 31,4° и 35,1°. В некоторых вариантах осуществления материал С соли HCl соединения 15 имеет XRPD-рентгенограмму, включающую любые три угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 4,3°, 12,8°, 14,7°, 16,6°, 17,3°, 24,9°, 27,2°, 31,4° и 35,1°.

ХИИ. ПРИМЕРЫ

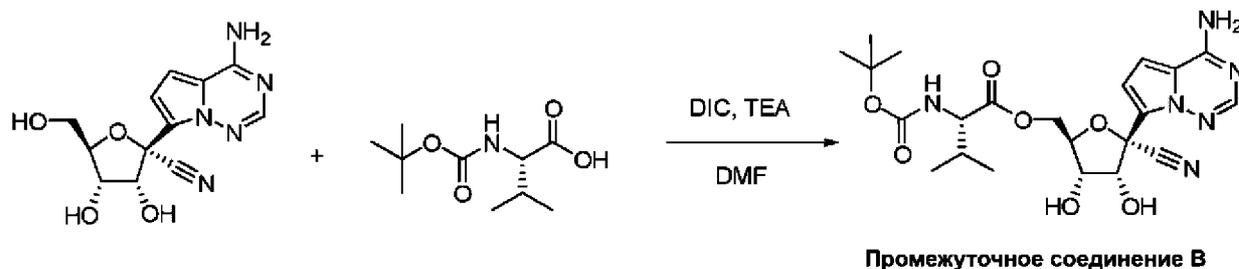
Промежуточное соединение А. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропанонат



[0430] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (соединение 13 в WO2009132135; соединение 4 в J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661) и 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановую кислоту (209 мг, 1,03 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл). К этой смеси добавляли N, N'-диизопропилкарбодиимид (177 мкл, 1,13 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут с последующим добавлением нуклеозида (150 мг, 0,52 ммоль) и триэтиламина (180 мкл, 1,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. В это время добавляли дополнительное количество 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (1 эквив.) и N, N'-диизопропилкарбодиимида (1 эквив.) и нагревали при 60 °C в течение 4 ч с последующим перемешиванием в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Разводили этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью элюирования при колоночной хроматографии смесью этилацетата и гексана (0–100%) для получения промежуточного соединения А.

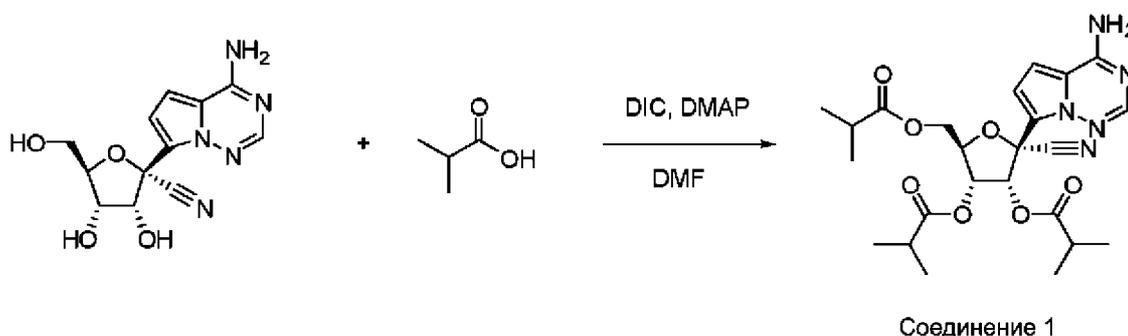
[0431] MS m/z = 475,1 [M-1].

Промежуточное соединение В. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил (трет-бутоксикарбонил)-L-валинат



[0432] Промежуточное соединение **В** получали аналогично промежуточному соединению **А**, за исключением того, что вместо 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты использовали (трет-бутоксикарбонил)-L-валин (55 мг, 0,26 ммоль).

Пример 1. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил бис(2-метилпропаноат)



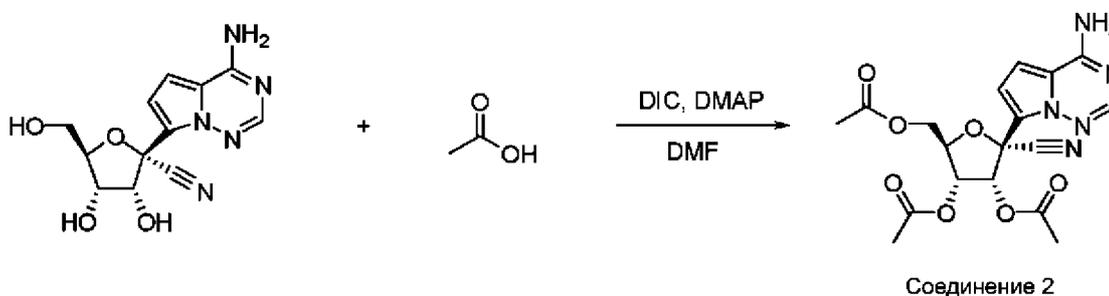
[0433] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (29 мг, 0,1 ммоль) растворяли в безводном DMF (1 мл). Изобутировую кислоту (46 мкл, 0,5 ммоль) добавляли одной порцией. По каплям добавляли N, N'-диизопропилкарбодимид (78 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 4-(диметиламино)пиридин (12,2 мг, 0,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Разводили ацетонитрилом (1 мл) и фильтровали твердое вещество. Очищали фильтрат с помощью препаративной ВЭЖХ (0–95% ацетонитрила в воде). Фракции объединяли и высушивали сублимацией для получения указанного в заголовке соединения.

[0434] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,15 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,05 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,44 (т, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,66 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 2,73–2,52 (м, 3H), 1,27–1,14 (м, 18H).

[0435] ЖХ/МС: $t_R = 2,60$ мин, МС $m/z = 502,2$ [M + 1], 500,1 [M-1]; система ЖХ/МС: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 μ , 110А, 30 x 4,6 мм; буфер А: 0,1% уксусной кислоты в воде; буфер В: 0,1% уксусной кислоты в ацетонитриле; 5–100% буфера В в течение 2,5 минуты, затем 100% в течение 0,9 минуты при 2 мл/мин.

[0436] ВЭЖХ: $t_R = 3,33$ мин.; система ВЭЖХ: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5 μ , 110А, 50 x 4,6 мм; буфер А: 0,05% TFA в воде; буфер В: 0,05% TFA в ацетонитриле; 2–98% буфера В в течение 5 минут при 2 мл/мин.

Пример 2. (2R,3R,4R,5R)-5-(Ацетоксиметил)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил диацетат

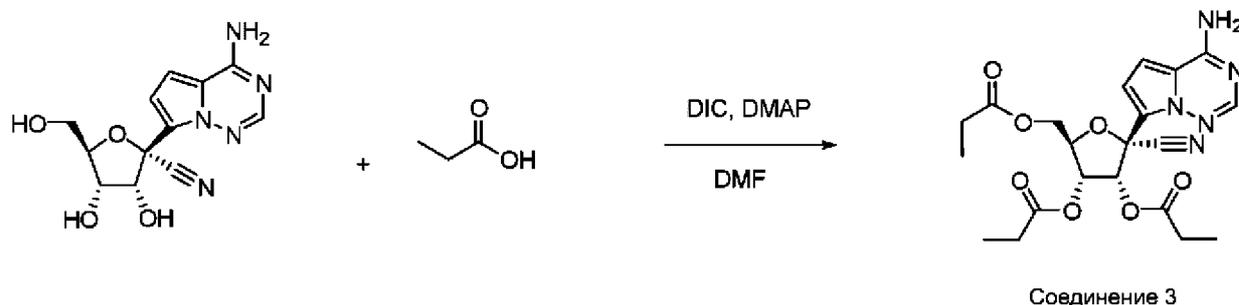


[0437] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 1, за исключением того, что вместо изобутировой кислоты использовали уксусную кислоту (29 мкл, 0,50 ммоль).

[0438] ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,15 (ус, 1H), 8,08 (ус, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,06 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,40 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,48–4,32 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

[0439] ЖХ/МС: $t_R = 2,00$ мин, МС $m/z = 418,0$ [M + 1], 416,0 [M-1].

Пример 3. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((пропионилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил дипропионат

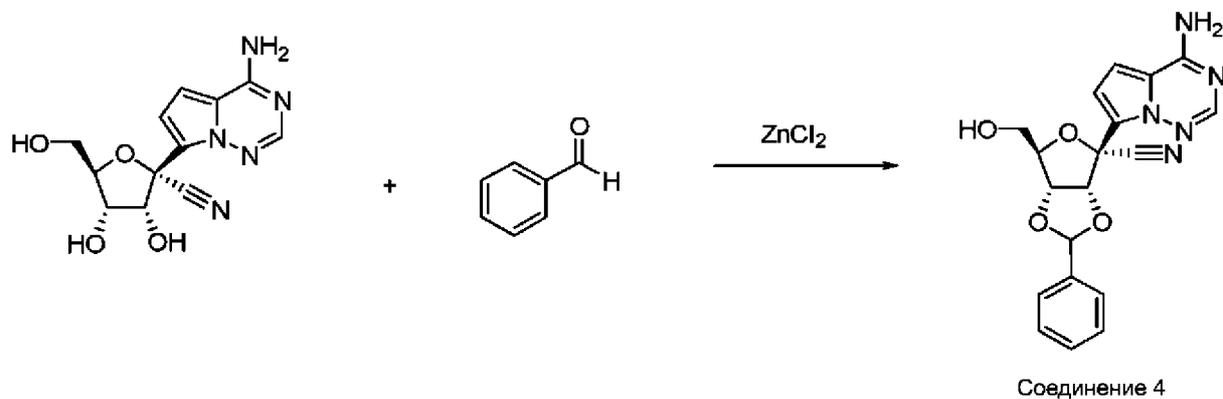


[0440] Указанное в заголовке соединение готовили аналогично соединению 1, за исключением того, что вместо изобутировой кислоты использовали пропионовую кислоту (37 мкл, 0,50 ммоль).

[0441] ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,04 (с, 1H), 7,23 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,51 (дд, J = 5,7, 4,6 Гц, 1H), 4,67 (тд, J = 4,5, 3,5 Гц, 1H), 4,49 (дд, J = 12,3, 3,6 Гц, 1H), 4,38 (дд, J = 12,3, 4,6 Гц, 1H), 2,56–2,40 (м, 4H), 2,36 (к\д, J = 7,6, 5,1 Гц, 2H), 1,30–1,06 (м, 9H).

[0442] ЖХ/МС: t_R = 0,89 мин, МС m/z = 460,2 [M + 1].

Пример 4. (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2-фенилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил



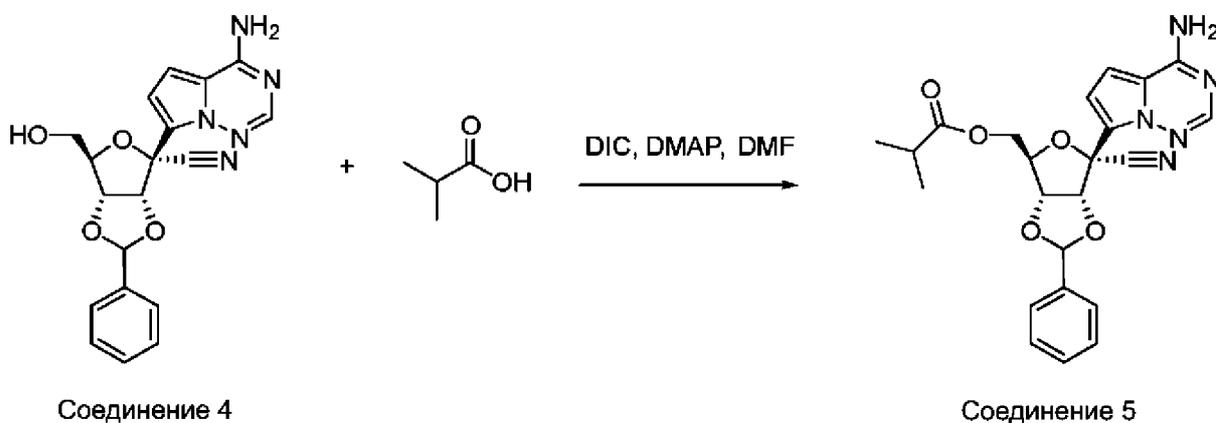
[0443] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (58 мг, 0,20 ммоль) объединяли с бензальдегидом (3 мл) с последующим добавлением хлорида цинка (II) (41 мг, 0,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли

этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью элюирования при колоночной хроматографии смесью этилацетата и гексана (0–30–50%) для получения желаемого продукта.

[0444] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90 (с, 1H), 7,80–7,70 (м, 2H), 7,51–7,39 (м, 3H), 7,03–6,91 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,09 (дд, $J = 7,2, 3,8$ Гц, 1H), 4,60 (к, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,89–3,77 (м, 2H).

[0445] ЖХ/МС: $t_R = 0,77$ мин, МС $m/z = 380,1$ [M + 1].

Пример 5. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2-фенилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил изобутират

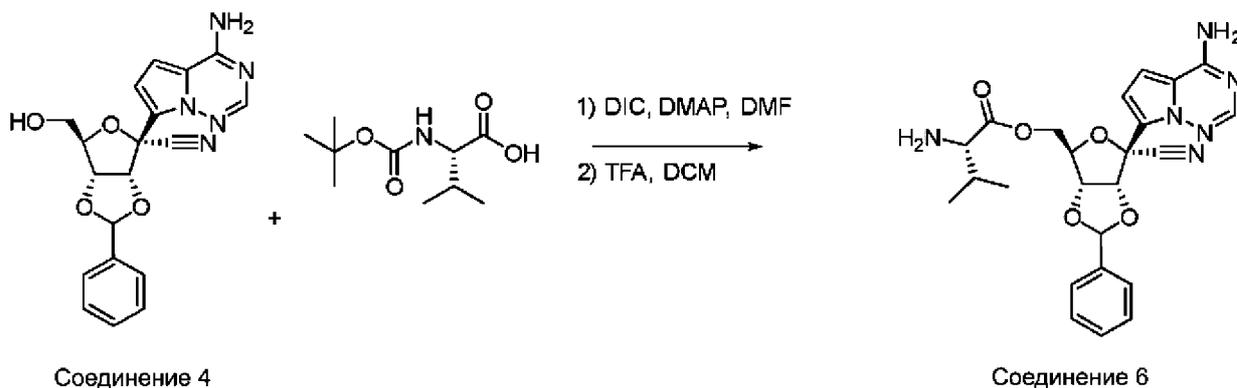


[0446] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 1, за исключением того, что вместо (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрила использовали соединение 4 (32 мг, 0,084 ммоль).

[0447] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,05 (с, 1H), 7,77–7,70 (м, 2H), 7,52–7,40 (м, 3H), 7,24 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,50 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J = 6,9, 3,6$ Гц, 1H), 4,78 (дт, $J = 5,4, 4,0$ Гц, 1H), 4,42 (дд, $J = 12,0, 4,2$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 12,1, 5,5$ Гц, 1H), 2,49 (гепт, $J = 7,0$ Гц, 1H), 1,18–1,05 (м, 6H).

[0448] ЖХ/МС: $t_R = 0,94$ мин, МС $m/z = 450,2$ [M + 1].

Пример 6. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2-фенилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил L-валинат

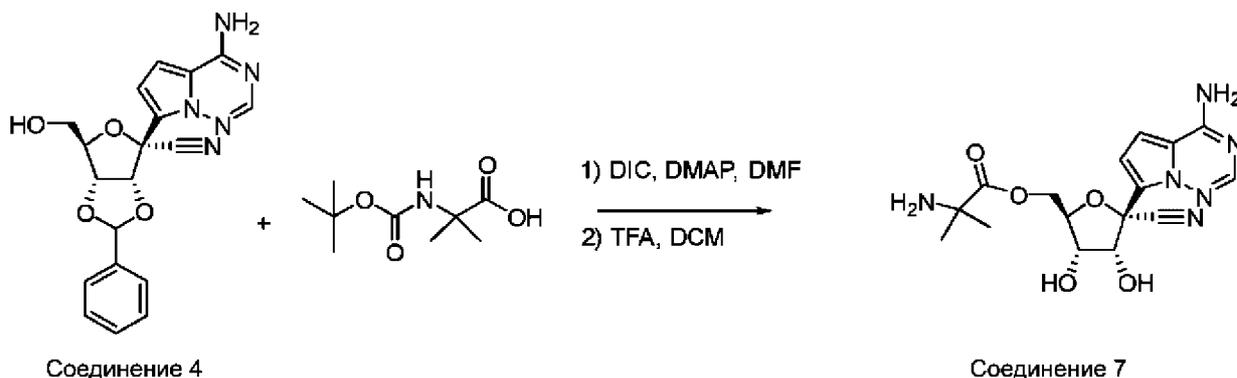


[0449] (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2-фенилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (32 мг, 0,084 ммоль) растворяли в безводном DMF (1 мл). Добавляли (трет-бутоксикарбонил)-L-валин (37 мг, 0,168 ммоль) и N, N'-дизопропилкарбодимид (26 мкл, 0,168 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли 4-(диметиламино)пиридин (10 мг, 0,084 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Разбавляли ацетонитрилом и отфильтровали твердое вещество. Очищали фильтрат с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 20% трифторуксусной кислоты в дихлорметане (3 мл) и перемешивали в течение 45 мин. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения.

[0450] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,00 (с, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 7,50–7,39 (м, 3H), 7,12 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,56 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,23 (дд, J = 6,7, 5,6 Гц, 1H), 4,74 (к, J = 5,6 Гц, 1H), 4,70–4,55 (м, 2H), 4,01–3,92 (м, 1H), 2,31 (пд, J = 7,0, 4,5 Гц, 1H), 1,09–0,94 (м, 6H).

[0451] ЖХ/МС: t_R = 0,85 мин, МС m/z = 479,2 [M + 1].

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

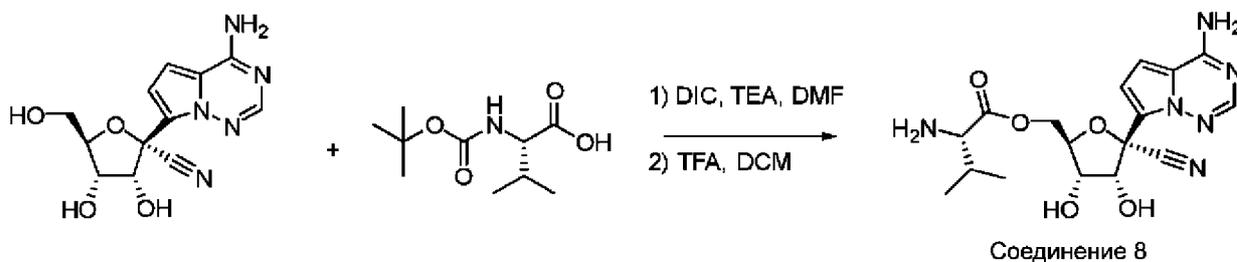


[0452] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 6, за исключением того, что вместо (трет-бутоксикарбонил)-L-валина использовали 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановую кислоту (80 мг, 0,40 ммоль) и перемешивание на этапе удаления защитных групп выполняли при комнатной температуре в течение 3 ч вместо 45 мин.

[0453] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,98 (с, 1H), 7,13 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,57 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 4,44 (дт, J = 7,2, 5,1 Гц, 1H), 4,14 (дд, J = 7,0, 5,4 Гц, 1H), 1,58 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

[0454] ЖХ/МС: $t_R = 0,20$ мин, МС $m/z = 377,2$ [M + 1].

Пример 8. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил L-валинат



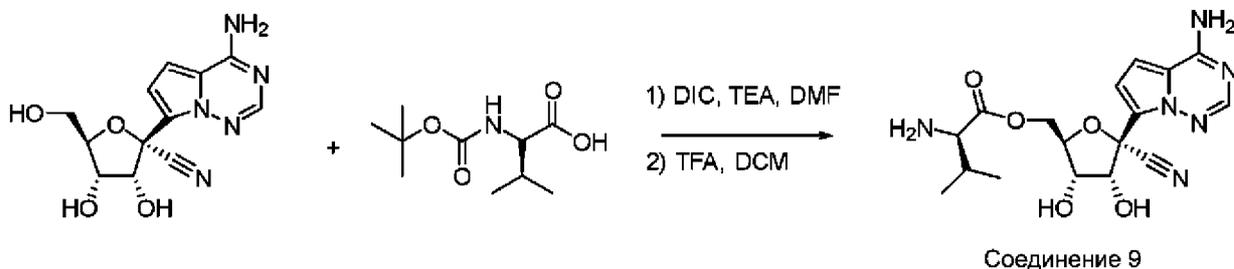
[0455] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил и (трет-бутоксикарбонил)-L-валин (55 мг, 0,56 ммоль) растворяли в безводном DMF (2 мл). К этой смеси добавляли N, N'-диизопропилкарбодиимид (40 мкл, 0,26 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин с последующим добавлением нуклеозида (50 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламина (47 мкл, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. В это время добавляли дополнительное количество (трет-бутоксикарбонил)-L-валина (55 мг, 0,56 ммоль) и N, N'-

диизопропилкарбодимида (40 мкл, 0,25 ммоль) и перемешивали смесь в течение еще 5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 3 ч с последующим перемешиванием в течение еще 72 ч при комнатной температуре. Разводили этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью элюирования при колоночной хроматографии смесью этилацетата и гексана (0–70%), а затем дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 20% трифторуксусной кислоты в дихлорметане и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения.

[0456] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,92 (с, 1H), 7,05 (с, 2H), 5,57 (дд, J = 5,8, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,49 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 4,18–4,04 (м, 1H), 3,93–3,77 (м, 2H), 2,53 (кд, J = 7,0, 4,5 Гц, 1H), 1,16 (дд, J = 7,0, 4,9 Гц, 6H).

[0457] ЖХ/МС: t_R = 0,48 мин, МС m/z = 391,2 [M + 1].

Пример 9. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил D-валинат

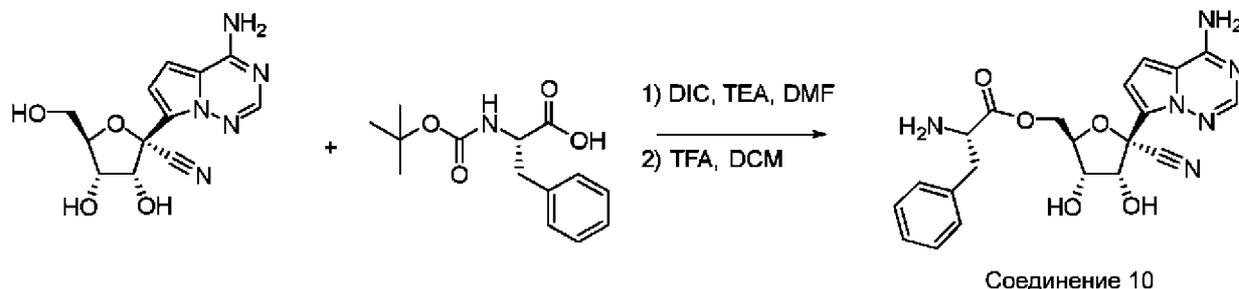


[0458] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 8, за исключением того, что вместо (трет-бутоксикарбонил)-L-валина использовали (трет-бутоксикарбонил)-D-валин (75 мг, 0,34 ммоль).

[0459] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,90 (с, 1H), 7,02 (к, J = 4,7 Гц, 2H), 5,60 (ддд, J = 19,1, 5,9, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (дд, J = 18,0, 5,9 Гц, 1H), 4,56–4,47 (м, 1H), 4,11 (дд, J = 4,2, 2,4 Гц, 1H), 3,97–3,75 (м, 2H), 2,68 (пд, J = 7,1, 3,8 Гц, 1H), 1,17 (дт, J = 7,0, 4,8 Гц, 6H).

[0460] ЖХ/МС: t_R = 0,44 мин, МС m/z = 391,2 [M + 1].

Пример 10. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил L-фенилаланин

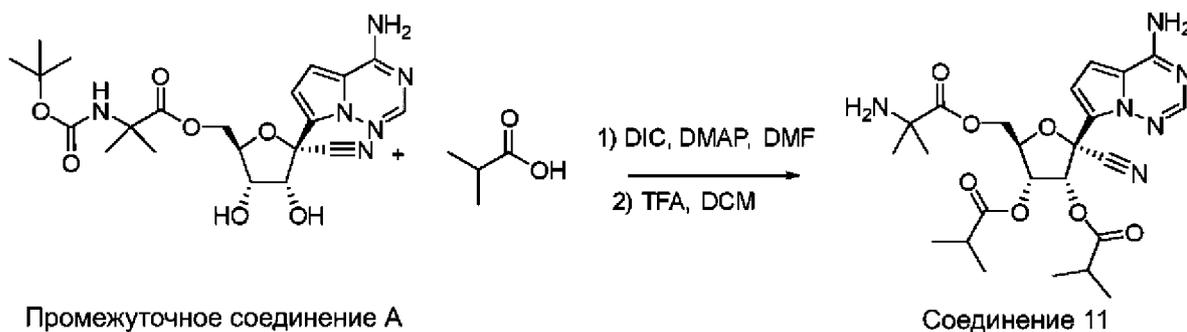


[0461] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 8, за исключением того, что вместо (трет-бутоксикарбонил)-L-валина использовали (трет-бутоксикарбонил)-L-фенилаланин (55 мг, 0,26 ммоль).

[0462] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,94 (с, 1H), 7,48–7,28 (м, 5H), 7,12–7,03 (м, 2H), 5,53 (дд, J = 5,8, 2,1 Гц, 1H), 5,29 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,48 (дд, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 4,24 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 3,77 (кд, J = 12,4, 3,2 Гц, 2H), 3,46 (дд, J = 14,3, 6,2 Гц, 1H), 3,29–3,24 (м, 1H).

[0463] ЖХ/МС: t_R = 0,58 мин, МС m/z = 439,2 [M + 1].

Пример 11. (2R,3R,4R,5R)-5-(((2-амино-2-метилпропаноил)окси) метил)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил бис(2-метилпропаноат)



[0464] Промежуточное соединение А (45 мг, 0,094 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл). Добавляли изобутировую кислоту (26 мкл, 0,28 ммоль) и N, N'-диизопропилкарбодимид (44 мкл, 0,28 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 15–20 мин с последующим добавлением 4-

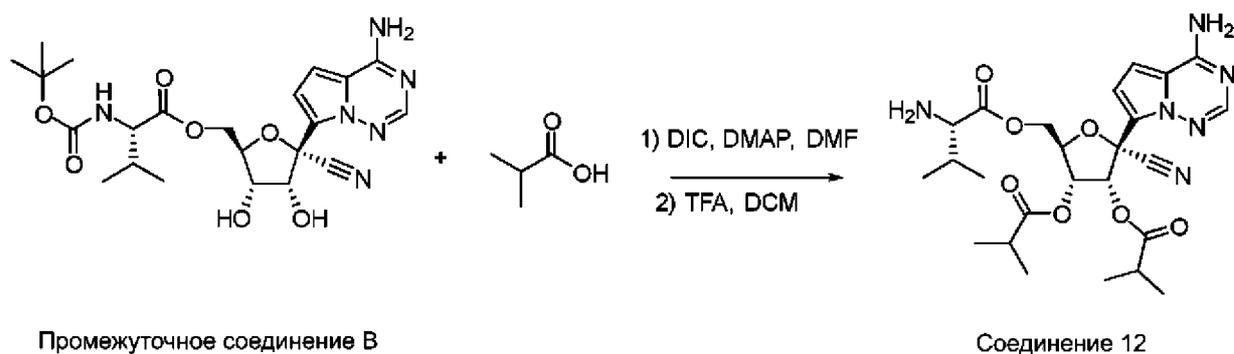
(диметиламино)пиридина (11,6 мг, 0,09 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. В

это время добавляли дополнительное количество изобутировой кислоты (3 эквив.), N, N'-диизопропилкарбодимида (3 эквив.) и 4-(диметиламино)пиридина (1 эквив.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 20% трифторуксусной кислоты в дихлорметане (3 мл) и перемешивали в течение 45 мин. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 66%).

[0465] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,96 (с, 1H), 7,08 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 5,6, 2,9 Гц, 1H), 4,74 (к, J = 3,9 Гц, 1H), 4,58–4,39 (м, 2H), 2,62 (дк, J = 37,5, 14,0, 7,0 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 2,9 Гц, 6H), 1,28–1,05 (м, 12H).

[0466] ЖХ/МС: t_R = 0,77 мин, МС m/z = 517,3 [M + 1].

Пример 12. (2R,3R,4R,5R)-5-(((L-Валил)окси) метил)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диил бис(2-метилпропаноат)

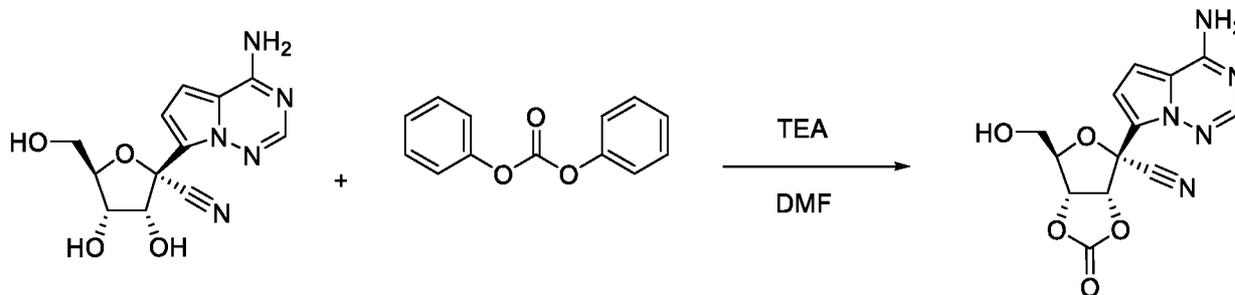


[0467] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 11, за исключением того, что вместо промежуточного соединения А использовали промежуточное соединение В (61 мг, 0,12 ммоль).

[0468] ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,96 (с, 1H), 7,09 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 5,8, 4,1 Гц, 1H), 4,71 (к, J = 4,0 Гц, 1H), 4,48 (кд, J = 12,4, 3,9 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 2,81–2,67 (м, 1H), 2,68–2,45 (м, 2H), 1,23 (д, J = 7,0 Гц, 6H), 1,16 (д, J = 7,3 Гц, 6H), 1,12 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

[0469] ЖХ/МС: $t_R = 0,79$ мин, МС $m/z = 531,2$ [M + 1].

Пример 13. (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2-оксотетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил



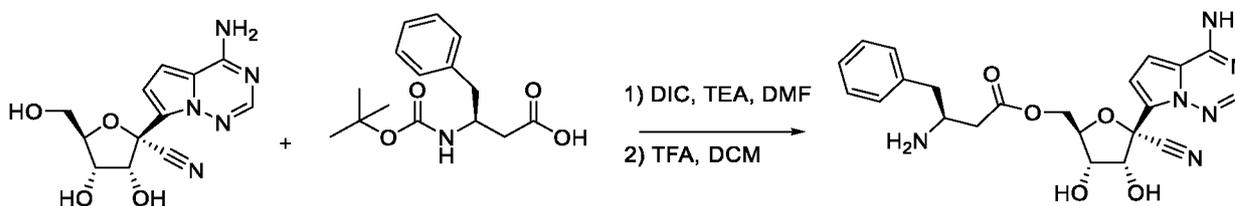
Соединение 13

[0470] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-

(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил (50 мг, 0,17 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл). К этому раствору добавляли дифенилкарбонат (37 мг, 0,17 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 1 ч. Затем добавляли триэтиламин (60 мкл, 0,43 ммоль) и продолжали нагрев при 130 °С в течение еще 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью элюирования при колоночной хроматографии смесью метанола и дихлорметана (0–5%) для получения желаемого продукта.

[0471] ЖХ/МС: $t_R = 0,56$ мин, МС $m/z = 318,0$ [M + 1].

Пример 14. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил (S)-3-амино-4-фенилбутаноат



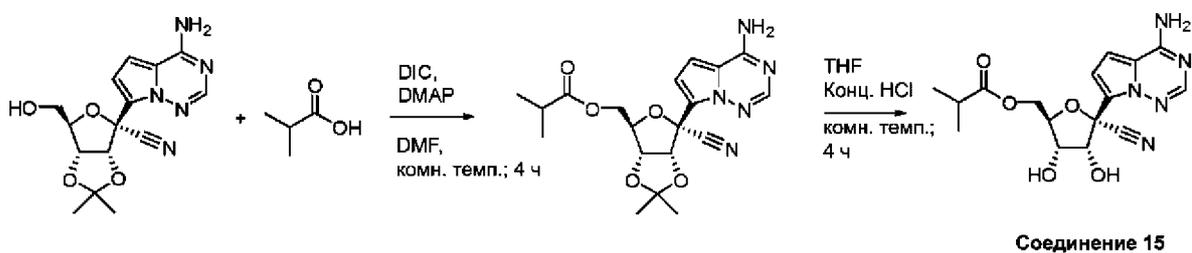
Соединение 14

[0472] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 8, за исключением того, что вместо (трет-бутоксикарбонил)-L-валина использовали L-бета-гомофенилаланин (96 мг, 0,34 ммоль).

[0473] ¹H ЯМР 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,96 (с, 1H), 7,49–7,28 (м, 5H), 7,17–7,02 (м, 2H), 5,59 (дд, J = 6,0, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,46 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 4,08 (дт, J = 12,8, 7,6 Гц, 1H), 3,92–3,74 (м, 2H), 3,15–2,91 (м, 4H), 2,76 (дд, J = 16,8, 8,1 Гц, 1H).

[0474] ЖХ/МС: t_R = 0,63 мин.

Пример 15. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил изобутират



[0475] К раствору (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (2000 мг, 6,0 ммоль) (Siegel *et. al.* J. Med. Chem. 2017, 60, 1648–1661) и изобутировой кислоты (638 мг, 7,2 ммоль) в DMF (5 мл) медленно добавляли N,N'-диизопропилкарбодимид (914 мг, 7,2 ммоль), а затем 4-диметиламинопиридин (737 мг, 6,0 ммоль) при комн. темп. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, высушивали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии, используя смесь дихлорметана/метанола (20% метанол/дихлорметан) в качестве элюента, для получения промежуточного соединения ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил изобутирата.

[0476] МС m/z = 402,2 (M + 1).

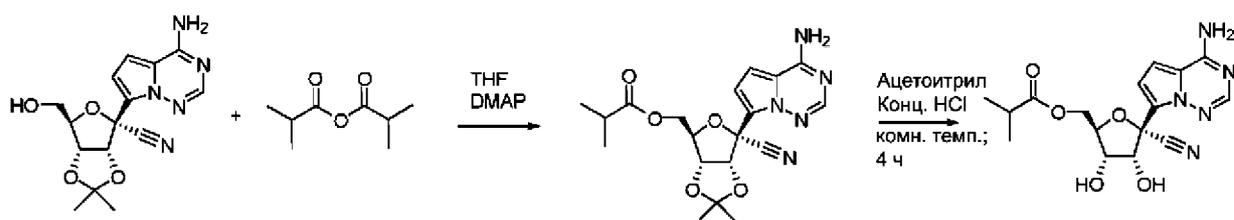
[0477] К раствору промежуточного соединения ацетонида (1500 мг) в THF (10 мл) добавляли концентрированную HCl (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХ-МС демонстрирует формирование продукта вместе с МС. Реакцию останавливали через 4 ч, разводили реакционную смесь дихлорметаном, промывали водой, насыщенным бикарбонатом и соевым раствором,

высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии, используя смесь дихлорметана/метанола (30% метанол/дихлорметан) в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения.

[0478] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,88 (с, 1H), 6,96–6,85 (м, 2H), 4,50–4,27 (м, 4H), 4,16 (дд, $J = 6,2, 5,3$ Гц, 1H), 2,56 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H), 1,14 (дд, $J = 7,0, 3,8$ Гц, 6H).

[0479] MS m/z : 362,1 ($M + 1$).

Альтернативный синтез соединения 15

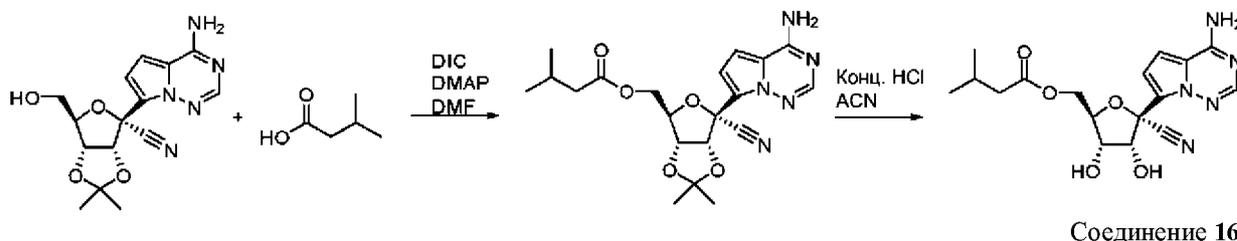


[0480] К раствору (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (2000 мг, 6,0 ммоль) в THF добавляли N,N-диметил аминопиридин (0,03 экв.). К реакционной смеси медленно добавляли изомасляный ангидрид (1,1 экв.). После того как исходный материал был израсходован, реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии, используя смесь дихлорметана/метанола (20% метанол/дихлорметан) в качестве элюента, для получения промежуточного соединения ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил изобутирата. MS $m/z = 402,2$ ($M + 1$).

[0481] К раствору промежуточного соединения ацетонида (1000 мг) в ацетонитриле (10 мл) добавляли концентрированную HCl (5 экв., 1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХ-МС демонстрирует формирование продукта. Реакцию останавливали через 4 ч, реакционную смесь разводили этилацетатом, гасили насыщенным бикарбонатом. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии, используя смесь дихлорметана/метанола (30% метанол/дихлорметан) в качестве элюента, концентрировали фракции для получения указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,88 (с, 1H), 6,96–6,85 (м, 2H), 4,50–4,27 (м, 4H), 4,16 (дд, $J = 6,2, 5,3$ Гц, 1H), 2,56 (п, $J = 7,0$ Гц, 1H),

1,14 (дд, J = 7,0, 3,8 Гц, 6H); МС m/z: 362,1 (M + 1). Полученное соединение идентифицировали как форму II соединения 15.

Пример 16. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 3-метилбутаноат



Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил 3-метилбутаноат

[0482] К смеси (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (200 мг, 0,6 ммоль) и 3-метилбутановой кислоты (92 мг, 0,91 ммоль) в DMF (2 мл) добавили *N,N'*-диизопропилкарбодимид (0,14 мл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин и добавляли DMAP (74 мг, 0,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (10–100% ACN в воде в течение 15 мин, затем 100% ACN в течение 3 мин) для получения промежуточного соединения (188 мг, 75%). ЖХМС: МС m/z = 416,16 [M + 1]; t_R = 1,56 мин; Система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100A, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% ACN при 1800 мкл/мин.

[0483] К раствору описанного выше **промежуточного соединения** (188 мг, 0,226 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли концентрированную HCl (0,2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч, нейтрализовали TEA и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (10–100% ACN в воде в течение 15 мин, затем 100% ACN в течение 3 мин) для получения указанного в заголовке соединения 16 (146 мг, 86%).

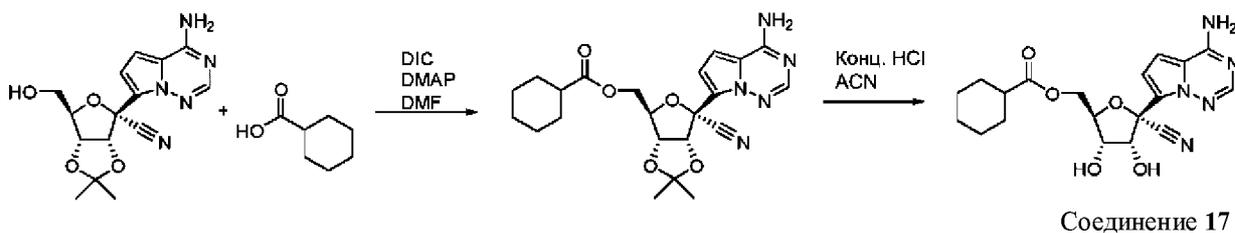
Соединение 16:

[0484] ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 7,97 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 4,93–4,72 (м, 2H), 4,43–4,30 (м, 2H), 4,28–4,16 (м, 2H), 3,71 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 2,14 (дд, *J* = 7,2, 2,5 Гц, 2H), 1,99 (м, 1H), 0,90 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

[0485] ЖХМС: МС *m/z* = 376,14 [M + 1]; *t_R* = 1,21 мин; Система ЖХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 мкм XB-C18 100А, 50 x 3,0 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 0–1,8 мин. 2–100% ацетонитрила, 1,8–1,85 мин. 100%–2% ацетонитрила, 1,85–2,00 мин. 2% АСН при 1800 мкл/мин.

[0486] ВЭЖХ: *t_R* = 3,69 мин; система ВЭЖХ: 1290 Infinity II; колонка: Phenomenex 2,6 мкм C18 100А, 100 x 4,6 мм; растворители: ацетонитрил с 0,1% TFA, вода с 0,1% TFA; градиент: 0–8,5 мин. 2–98% АСН при 1,5 мл/мин.

Пример 17. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил циклогексанкарбоксилат



[0487] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с циклогексановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.

[0488] Промежуточное соединение 17а. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил циклогексанкарбоксилат: ЖХМС: МС *m/z* = 442,16 [M + 1]; *t_R* = 1,64 мин.

Соединение 17:

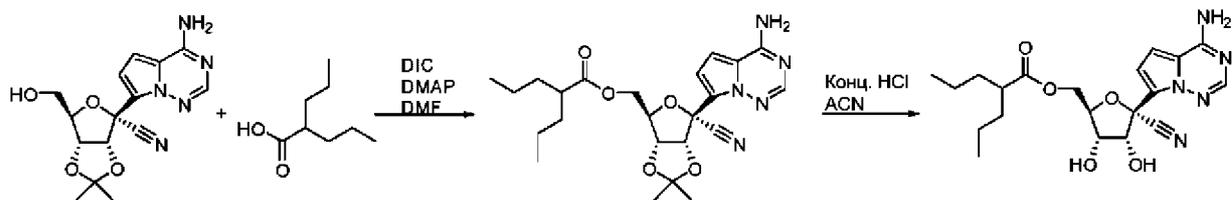
[0489] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,03–7,75 (м, 3H), 6,92 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,37 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,70 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,31 (дд, *J* = 12,1, 2,8 Гц, 1H), 4,23

(дд, $J = 7,2, 4,8, 2,7$ Гц, 1H), 4,15 (дд, $J = 12,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,03–3,92 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,82–1,51 (м, 4H), 1,37–1,03 (м, 6H).

[0490] ЖХМС: МС $m/z = 402,17$ [M + 1]; $t_R = 1,29$ мин.

[0491] ВЭЖХ: $t_R = 4,05$ мин.

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



Соединение 18

[0492] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с 2-пропилпентаоатной кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.

[0493] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил 2-пропилпентаоат: ЖХМС: МС $m/z = 458,19$ [M + 1]; $t_R = 1,81$ мин.

Соединение 18:

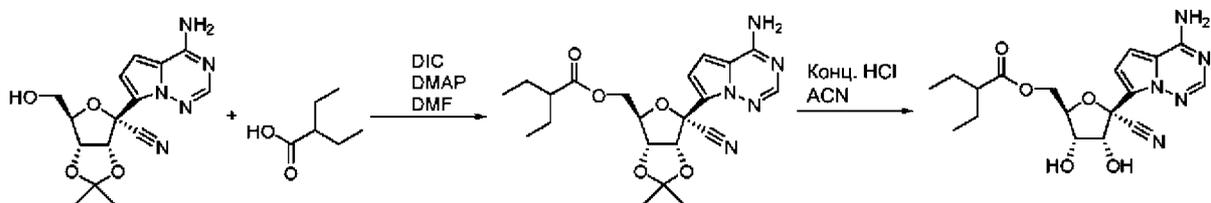
[0494] ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,88 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,90 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,45–4,33 (м, 3H), 4,16 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,31–1,19 (м, 4H), 0,86 (тд, $J = 7,3, 5,4$ Гц, 6H).

[0495] ЖХМС: МС $m/z = 418,20$ [M + 1]; $t_R = 1,43$ мин.

[0496] ВЭЖХ: $t_R = 4,60$ мин.

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

[0497] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с 2-этилбутановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



Соединение 19

[0498] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил 2-этилбутаноат: ЖХМС: МС m/z = 430,18 [M + 1]; t_R = 1,64 мин.

Соединение 19:

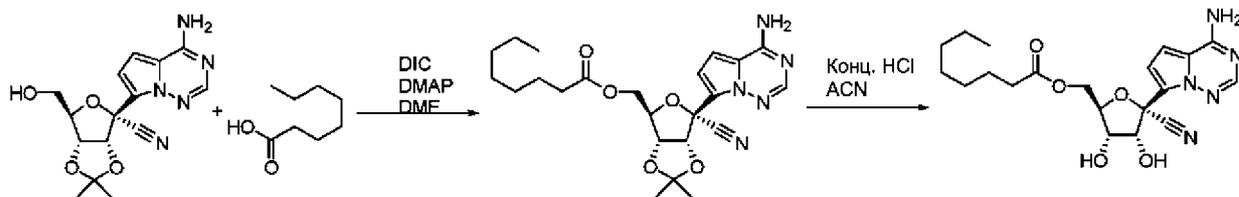
[0499] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05–7,72 (м, 3H), 6,92 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,35–4,18 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,57–1,34 (м, 4H), 0,79 (м, 6H).

[0500] ЖХМС: МС m/z = 390,15 [M + 1]; t_R = 1,27 мин.

[0501] ВЭЖХ: t_R = 3,95 мин.

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

[0502] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с октановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



Соединение 20

[0503] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил октаоат: ЖХМС: МС $m/z = 458,17$ [M + 1]; $t_R = 1,83$ мин.

Соединение 20:

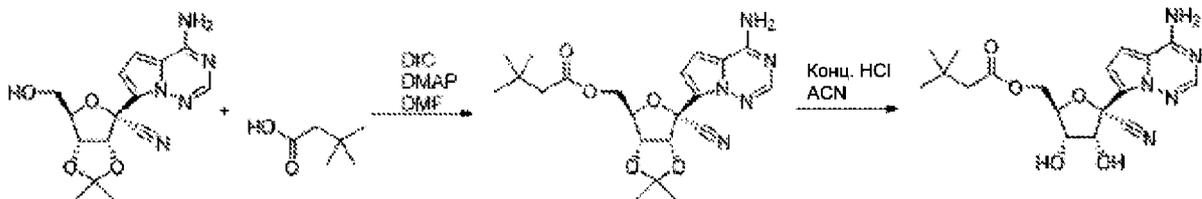
[0504] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,08–7,78 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J = 6,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J = 11,9, 2,6$ Гц, 1H), 4,27–4,20 (м, 1H), 4,17 (дд, $J = 11,8, 5,5$ Гц, 1H), 3,94 (тд, $J = 6,2, 4,9$ Гц, 1H), 2,28 (тд, $J = 7,4, 2,0$ Гц, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,29–1,15 (м, 8H), 0,88–0,78 (м, 3H).

[0505] ЖХМС: МС $m/z = 418,21$ [M + 1]; $t_R = 1,48$ мин.

[0506] ВЭЖХ: $t_R = 3,97$ мин.

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

[0507] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с 3,3-диметилбутановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



Соединение 21

[0508] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил 3,3-диметилбутаноат: ЖХМС: МС $m/z = 430,16$ [M + 1]; $t_R = 1,63$ мин.

Соединение 21:

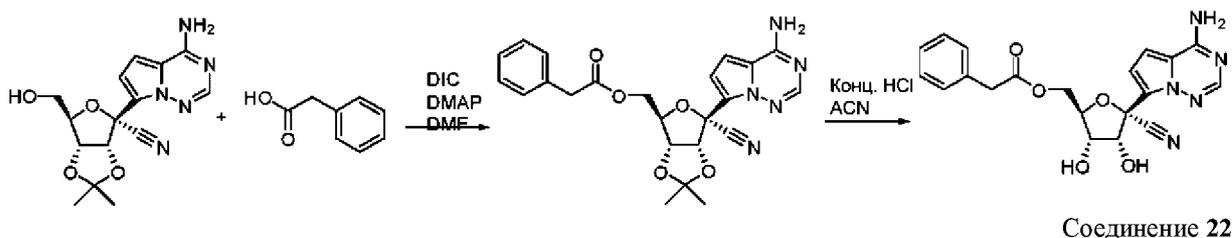
[0509] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,04–7,71 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 6,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,9, 2,7$ Гц, 1H), 4,26–4,21 (м, 1H), 4,16 (дд, $J = 11,8, 5,7$ Гц, 1H), 3,94 (тд, $J = 6,3, 4,9$ Гц, 1H), 2,16 (с, 2H), 0,94 (с, 9H).

[0510] ЖХМС: МС m/z = 390,19 [M + 1]; t_R = 1,28 мин.

[0511] ВЭЖХ: t_R = 4,84 мин.

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

[0512] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с 2-фенилуксусной кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0513] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил 2-фенилацетат: ЖХМС: МС m/z = 450,24 [M + 1]; t_R = 1,52 мин.

Соединение 22:

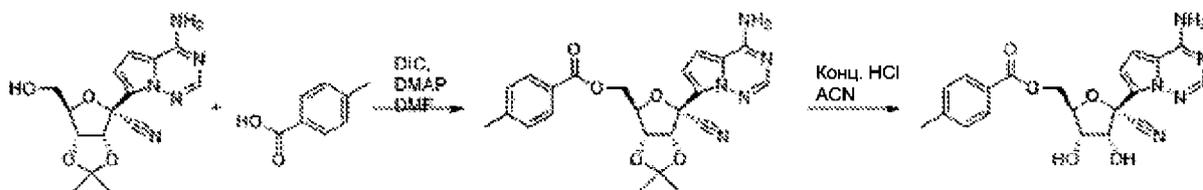
[0514] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00–7,77 (м, 3H), 7,37–7,18 (м, 5H), 6,98–6,88 (м, 1H), 6,79 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,67 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,28–4,17 (м, 2H), 3,95 (м, 1H), 3,68 (с, 2H).

[0515] ЖХМС: МС m/z = 410,18 [M + 1]; t_R = 1,23 мин.

[0516] ВЭЖХ: t_R = 3,80 мин.

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

[0517] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с 4-метилбензойной кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



Соединение 23

[0518] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил 4-метилбензоат: ЖХМС: МС m/z = 450,12 [M + 1]; t_R = 1,55 мин.

Соединение 23:

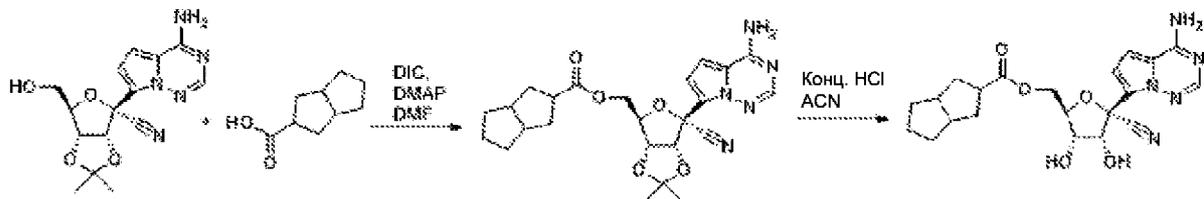
[0519] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03–7,82 (м, 3H), 7,79 (дт, J = 8,1, 1,8 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,92–6,87 (м, 1H), 6,80 (дд, J = 4,5, 1,5 Гц, 1H), 6,36 (дд, J = 6,0, 1,5 Гц, 1H), 5,44 (дд, J = 5,9, 1,5 Гц, 1H), 4,87–4,73 (м, 1H), 4,57 (дд, J = 11,8, 2,6 Гц, 1H), 4,46–4,33 (м, 2H), 4,12 (к, J = 6,4, 5,8 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H).

[0520] ЖХМС: МС m/z = 410,09 [M + 1]; t_R = 1,25 мин.

[0521] ВЭЖХ: t_R = 3,86 мин.

Пример 24. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил октагидропентален-2-карбоксилат

[0522] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с октагидропентален-2-карбоксилатной кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты, с получением смеси цис- и транс-изомеров.



Соединение 24

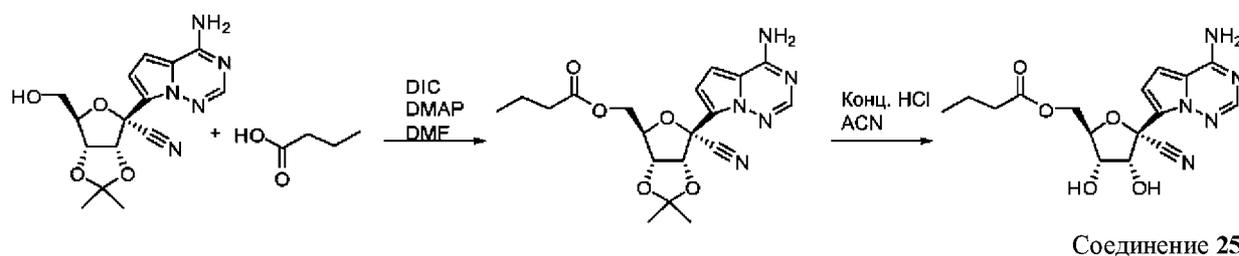
[0523] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил октагидропентален-2-карбоксилат: ЖХМС: МС m/z = 468,20 [M + 1]; t_R = 1,73 мин.

Соединение 24:

[0524] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,04–7,71 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 5,37 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,74–4,62 (м, 1H), 4,39–4,27 (м, 1H), 4,28–4,10 (м, 2H), 4,01–3,90 (м, 1H), 2,72–2,52 (м, 1H), 2,42 (м, 2H), 2,13–1,85 (м, 2H), 1,84–1,67 (м, 2H), 1,65–1,42 (м, 4H), 1,33 (м, 1H), 1,26–0,95 (м, 1H); ЖХМС: МС $m/z = 428,19$ [$M + 1$]; $t_R = 1,40$ мин. ВЭЖХ: $t_R = 4,47$ мин. (85%), 4,56 мин. (15%).

Пример 25. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил бутират

[0525] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с бутановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0526] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил бутират: ЖХМС: МС $m/z = 402,12$ [$M + 1$]; $t_R = 0,76$ мин.

Соединение 25:

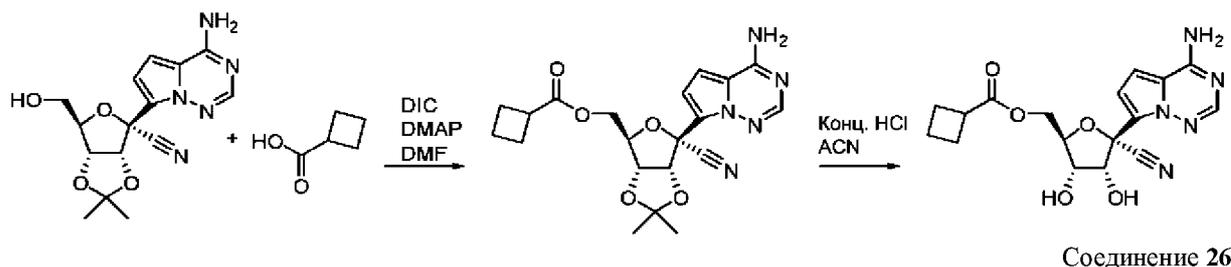
[0527] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05–7,78 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,70 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J = 11,9, 2,7$ Гц, 1H), 4,23 (тд, $J = 6,1, 2,6$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J = 11,9, 5,5$ Гц, 1H), 3,98–3,91 (м, 1H), 2,27 (тд, $J = 7,3, 1,9$ Гц, 2H), 1,51 (м, 2H), 0,86 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).

[0528] ЖХМС: МС $m/z = 362,11$ [$M + 1$]; $t_R = 1,14$ мин.

[0529] ВЭЖХ: $t_R = 3,36$ мин.

Пример 26. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил циклобутанкарбоксилат

[0530] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с циклобутановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



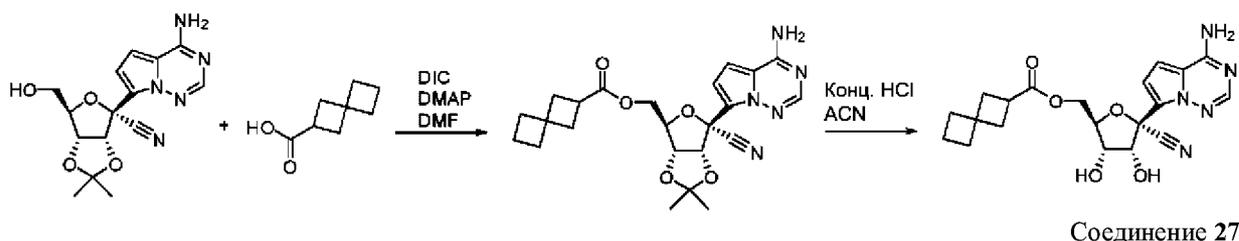
[0531] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил циклобутанкарбоксилат ЖХМС: МС $m/z = 414,13$ [M + 1]; $t_R = 1,50$ мин.

Соединение 26:

[0532] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09–7,76 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 6,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,33 (дд, $J = 11,9, 2,7$ Гц, 1H), 4,27–4,14 (м, 2H), 3,94 (тд, $J = 6,3, 4,9$ Гц, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,20–2,05 (м, 4H), 2,01–1,85 (м, 1H), 1,84–1,70 (м, 1H); ЖХМС: МС $m/z = 374,11$ [M + 1]; $t_R = 1,16$ мин.; ВЭЖХ: $t_R = 3,47$ мин.

Пример 27. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[0533] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная со спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0534] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат: ЖХМС: МС $m/z = 454,14$ [M + 1]; $t_R = 1,25$ мин.

Соединение 27:

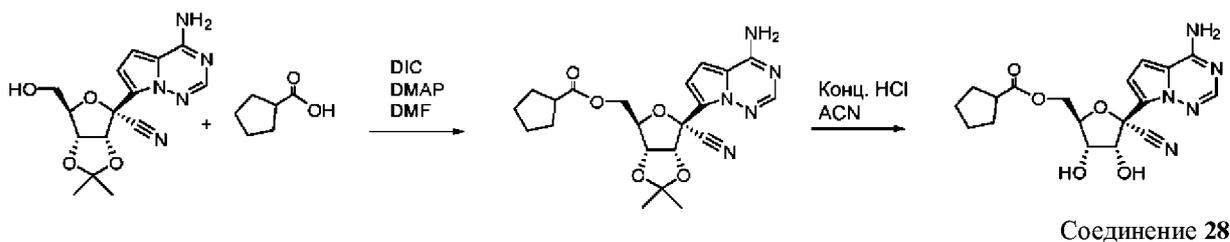
[0535] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05–7,74 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,67 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J = 12,0, 2,7$ Гц, 1H), 4,25–4,19 (м, 1H), 4,15 (дд, $J = 12,0, 5,2$ Гц, 1H), 3,93 (к, $J = 5,9$ Гц, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,19–2,11 (м, 2H), 2,11–2,03 (м, 2H), 2,02–1,95 (м, 2H), 1,89–1,80 (м, 2H), 1,78–1,69 (м, 2H).

[0536] ЖХМС: МС $m/z = 414,11$ [$M + 1$]; $t_R = 1,35$ мин.

[0537] ВЭЖХ: $t_R = 4,32$ мин.

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

[0538] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в примере 16, начиная с циклопентанкарбоксилевой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



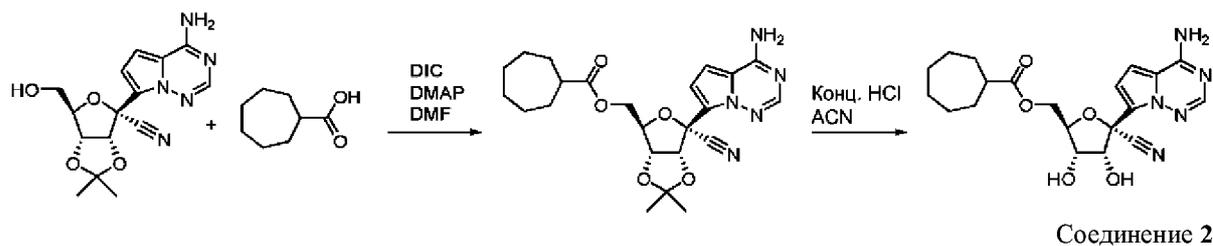
[0539] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил циклопентанкарбоксилат: ЖХМС: МС $m/z = 428,13$ [$M + 1$]; $t_R = 1,57$ мин.

Соединение 28:

[0540] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80–7,73 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,74–4,64 (м, 1H), 4,32 (дд, $J = 11,9, 2,8$ Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,17 (дд, $J = 12,0, 5,1$ Гц, 1H), 3,95 (к, $J = 5,9$ Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 1,92–1,38 (м, 8H); ЖХМС: МС $m/z = 388,14$ [$M + 1$]; $t_R = 1,23$ мин.; ВЭЖХ: $t_R = 3,78$ мин.

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

[0541] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с циклогептанкарбоксилевой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0542] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил циклогептанкарбоксилат: ЖХМС: МС $m/z = 456,19$ [M + 1]; $t_R = 1,71$ мин.

Соединение 29:

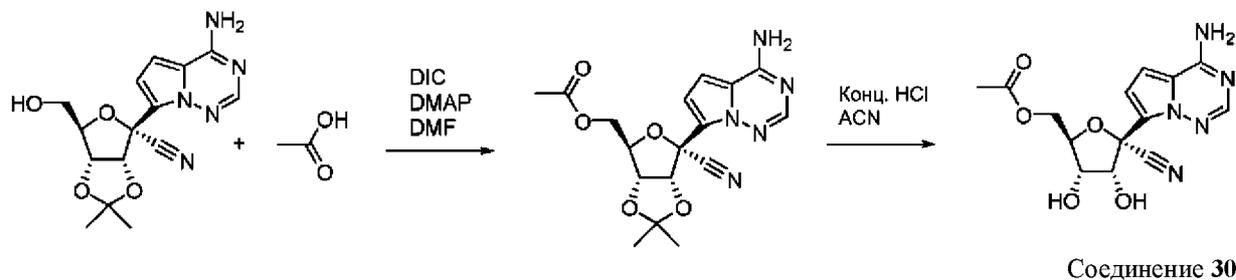
[0543] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08–7,75 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 12,0, 2,8$ Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,15 (дд, $J = 12,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,96 (к, $J = 5,9$ Гц, 1H), 2,44 (м, 1H), 1,79 (м, 2H), 1,68–1,32 (м, 10H).

[0544] ЖХМС: МС $m/z = 416,20$ [M + 1]; $t_R = 1,37$ мин.

[0545] ВЭЖХ: $t_R = 4,34$ мин.

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

[0546] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с уксусной кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0547] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил ацетат: ЖХМС: МС m/z = 374,10 [M + 1]; t_R = 1,30 мин.

Соединение 30:

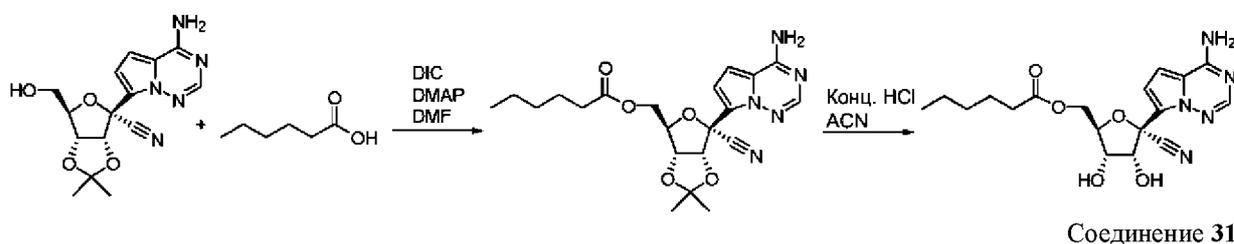
[0548] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03–7,96 (м, 3H), 6,92 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 4,70 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 11,9, 2,8 Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,14 (дд, J = 12,0, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (к, J = 5,9 Гц, 1H), 2,02 (с, 3H).

[0549] ЖХМС: МС m/z = 334,11 [M + 1]; t_R = 0,99 мин.

[0550] ВЭЖХ: t_R = 2,67 мин.

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

[0551] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с гексановой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0552] Промежуточное соединение: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил гексаноат: ЖХМС: МС m/z = 430,14 [M + 1]; t_R = 1,65 мин.

Соединение 31:

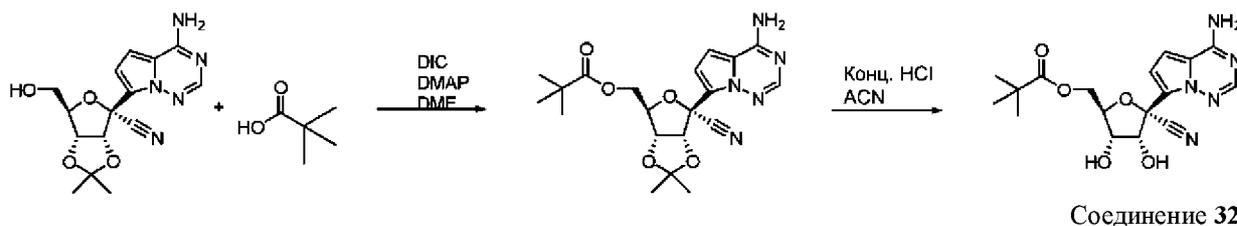
[0553] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03–7,74 (м, 3H), 6,92 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 4,69 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 11,9, 2,7 Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,16 (дд, J = 11,9, 5,5 Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 1,23 (м, 4H), 0,84 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

[0554] ЖХМС: МС m/z = 390,15 [M + 1]; t_R = 0,99 мин.

[0555] ВЭЖХ: t_R = 4,14 мин.

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

[0556] Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в **примере 16**, начиная с пивалоиловой кислоты вместо 3-метилбутановой кислоты.



[0557] Промежуточное соединение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил пивалат: ЖХМС: МС m/z = 416,20 [M + 1]; t_R = 1,54 мин.

Соединение 32:

[0558] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,06–7,78 (м, 3H), 6,92 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,32–4,14 (м, 3H), 3,98 (м, 1H), 1,10 (с, 9H).

[0559] ЖХМС: МС m/z = 376,21 [M + 1]; t_R = 1,18 мин.

[0560] ВЭЖХ: t_R = 3,65 мин.

Пример 33. Форма I соединения 15

[0561] Форму I соединения 15 получали посредством суспензии формы II соединения (пример 34) в воде. К приблизительно 1 г формы II соединения 15 добавляли приблизительно 40 мл воды. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 2 дней. Затем твердые вещества выделяли путем вакуумной фильтрации и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С.

[0562] Альтернативно форму I соединения 15 также получали путем перемешивания 40 мг формы III соединения 15 (пример 35) в приблизительно 0,4 мл таких растворителей, как ацетон, а также метилэтилкетон, при комнатной температуре в течение приблизительно одного дня. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С.

[0563] Форму I соединения 15 также получали путем перемешивания приблизительно 40 мг формы II соединения 15 (пример 34) в приблизительно 0,4 мл таких растворителей, как вода, метанол/вода, в соотношении приблизительно 80/20 (об/об), ацетон и ацетонитрил, в течение приблизительно одного дня. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С.

[0564] Форму I восстанавливали, когда форму I суспендировали в таких растворителях, как вода, изопропанол, ацетонитрил, этилацетат, изопропилацетат, дихлорметан, метилэтилкетон, ацетон и толуол. В этих экспериментах суспензии перемешивали при комнатной температуре и твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С или при комнатной температуре.

Характеризация

[0565] Форма I соединения 15 представляет собой несольватированную фазу. Ее XRPD-рентгенограмма представлена на Фиг. 10, а полный список пиков представлен в таблице ниже. Термограмма ДСК представлена на Фиг. 11 и демонстрирует один эндотермический переход при температуре приблизительно 169 °С. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 12 и указывает на то, что фаза является несольватированной.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для формы I свободного основания соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
8,5	74
10,5	9
11,8	4
14,1	6
15,4	17
16,9	100
17,5	23

17,6	13
20,3	7
22,1	20
23,8	17
24,1	8
25,0	4
25,7	3
26,2	4
26,5	7
27,5	7
28,1	20
30,1	2
30,8	3
32,1	3
34,7	1
35,4	3
36,5	3
38,0	3

Пример 34. Форма II соединения 15

[0566] Соединение 15 получали в форме II в соответствии с процедурой, описанной в примере 15.

Характеризация

[0567] XRPD-рентгенограмма формы II свободного основания соединения 15 представлена на Фиг. 13, а полный список пиков XRPD представлен в таблице ниже.

[0568] Термограмма ДСК формы II представлена на Фиг. 14. Она демонстрирует два эндотермических события при температурах приблизительно 165 °С и 176 °С и экзотермическое событие при температуре приблизительно 169 °С. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 15. Она демонстрирует, что материал имеет несольватированную форму.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для формы II свободного основания соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
6,4	100
13,7	4
16,3	25
18,4	2
20,8	3
23,3	2
25,4	3

Пример 35. Соединение 15, форма III

[0569] Сначала получали форму III свободного основания соединения 15 из остатка обработки, использованного в конце получения формы II свободного основания соединения 15 (пример 34), следующим образом: остаток обработки суспендировали в ацетонитриле (3 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 30 ч. Остаток растворяли в ацетонитриле и наблюдали немедленное выпадение твердых веществ из раствора. Осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и высушивали с получением соединения 15 в форме III.

Характеризация

[0570] XRPD-рентгенограмма формы III представлена на Фиг. 16, а полный список пиков XRPD представлен в таблице ниже. Термограмма ДСК формы III свободного основания представлена на Фиг. 17. Показано эндотермическое событие при температуре приблизительно 177 °C. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 18. Она демонстрирует, что материал имеет несольватированную форму.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для формы III свободного основания соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
9,8	100
10,2	19
10,4	25
12,4	11

13,2	6
13,4	12
13,7	9
16,0	24
16,8	3
17,5	29
17,8	7
18,9	19
19,1	64
19,8	39
20,7	21
21,7	9
22,8	8
24,8	26
25,4	16
26,9	15
27,3	3
28,8	8
31,4	3
32,7	7
34,0	7
37,7	6

Пример 36. Материал А ксинафоата соединения 15

[0571] Материал А ксинафоата соединения 15 готовили путем суспендирования приблизительно 40 мг формы II свободного основания соединения 15 (пример 34) в 0,4 мл ацетонитрила. В суспензию добавляли приблизительно один молярный эквивалент 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно одного дня. Затем во флаконе была представлена неподвижная суспензия. По истечении еще одного дня добавляли 0,35 мл ацетонитрила с получением подвижной суспензии. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С.

Характеризация

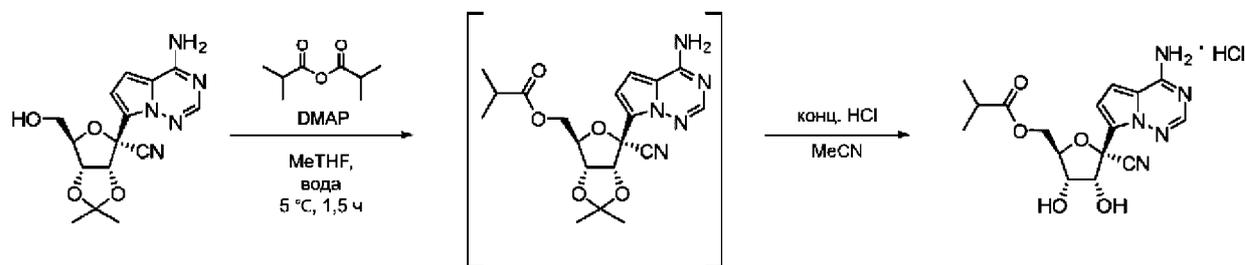
[0572] Материал А ксинафоата соединения 15 представляет собой несольватированную форму. XRPD-рентгенограмма представлена на Фиг. 19, а полный список пиков XRPD представлен в таблице ниже.

Полож. [°2Th.]	Относ. инт. [%]
3,1	5

4,0	31
5,3	8
6,2	100
7,8	18
9,3	5
10,3	16
10,6	11
11,7	4
12,2	20
12,9	13
13,5	3
14,5	6
14,8	41
15,7	7
16,3	5
16,8	5
17,1	3
18,1	5
18,5	5
18,7	4
20,9	8
22,6	7
23,6	3
25,1	3
26,6	22

[0573] Кривая ДСК показана на Фиг. 20. Она демонстрирует одно эндотермическое событие при температуре приблизительно 154 °С. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 21. Она демонстрирует, что материал имеет несольватированную форму.

Пример 37. Форма I соли HCl соединения 15



[0574] В реактор загружали (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил, 4-диметиламинопиридин

(0,03 эквив.), 2-метилтетрагидрофуран (10,0 объемов) и воду (0,1 объема). Внутреннюю температуру корректировали приблизительно до 0 °С. Медленно загружали изомасляный ангидрид (1,2 эквив.), поддерживая внутреннюю температуру ниже приблизительно 5 °С. Смесь перемешивали при приблизительно 2 °С до момента, когда реакция считалась завершенной. Затем загружали метанол (3 экв.) и корректировали внутреннюю температуру приблизительно до 20 °С. Смесь перемешивали при приблизительно 20 °С в течение приблизительно 1 часа. Загружали 15% водный раствор бикарбоната калия (5,0 объема) и перемешивали смесь в течение приблизительно 45 минут. Удаляли водный слой и загружали 15% водный раствор бикарбоната калия (5,0 объемов). Смесь перемешивали в течение приблизительно 30 минут и удаляли водный слой. Загружали воду (5,0 объемов) и перемешивали смесь в течение приблизительно 15 минут. Затем удаляли водный слой. Органический слой нагревали приблизительно до 50 °С, концентрировали до минимального объема и перегоняли совместно с ацетонитрилом для удаления 2-метилтетрагидрофурана. В реакционный сосуд загружали достаточное количество ацетонитрила для разбавления общего объема до приблизительно 7 объемов, получая ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутират в качестве раствора в ацетонитриле. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93 (с, 1H), 6,93 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,57 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 5,60 (уш. с, 2H), 5,41 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,85 (дд, *J* = 6,8, 4,3 Гц, 1H), 4,56–4,48 (м, 1H), 4,35 (дд, *J* = 12,0, 4,4 Гц, 1H), 4,21 (дд, *J* = 12,0, 5,6 Гц, 1H), 2,56–2,41 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,12–1,04 (м, 6H); ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 176,70, 155,33, 147,36, 123,39, 117,22, 116,75, 115,65, 112,53, 99,98, 83,86, 82,98, 82,06, 81,40, 63,09, 33,82, 26,44, 25,56, 18,90.

[0575] Концентрированную соляную кислоту (3,0 эквив.) загружали в раствор, содержащий ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил изобутират. Смесь перемешивали при приблизительно 20 °С до момента, когда реакция считалась завершенной, затем фильтровали. Осадок промывали ацетонитрилом (1,5 объема) и затем высушивали с получением формы I соли HCl соединения 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,10 (уш. с, 1H), 9,31 (уш. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,31–4,22 (м, 2H), 4,15 (дд, *J* = 13,0, 5,8 Гц, 1H), 3,92 (дд, *J* = 6,3, 4,8 Гц, 1H), 2,50–2,45 (м, 1H), 1,03 (дд, *J* = 7,0, 2,1 Гц, 6H) м.д.; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 175,9, 149,3, 137,4, 128,9, 116,4, 114,3, 112,2, 109,2, 81,8, 78,2, 75,0, 70,2, 62,9, 33,2, 18,8, 18,7 м.д.

[0576] Форму I соли HCl соединения 15 восстанавливали после суспендирования приблизительно 40 мг формы I соли HCl в приблизительно 0,4 мл таких растворителей, как дихлорметан, гептан и ацетонитрил. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре 40 °С.

Характеризация

[0577] XRPD-рентгенограмма формы I соли HCl соединения 15 представлена на Фиг. 22, а полный список пиков на XRPD-рентгенограмме представлен в таблице ниже. Термограмма ДСК представлена на Фиг. 23. Показаны два эндотермических перехода при приблизительно 115 °С и 187 °С. Кроме того, также показано экзотермическое событие при температуре приблизительно 140 °С. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 24. Она показывает три события потери массы (приблизительно на 1,1%, 3,4% и 31%) с началом между приблизительно 20 °С и 100 °С, между приблизительно 100 °С и 135 °С и между приблизительно 135 °С и 265 °С соответственно.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для формы I соли HCl соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
5,9	100
11,7	81
13,5	3
14,0	21
14,2	8
15,6	3
16,7	6
17,2	4
18,4	4
18,9	3
19,7	20
20,7	2
22,4	6
22,8	4
23,9	10
24,3	14
25,1	4
25,9	5
26,5	3
29,4	4
30,9	5

Пример 38. Материал А соли HCl соединения 15

[0578] Сначала получали материал А соли HCl соединения 15 путем суспендирования приблизительно 40 мг формы II свободного основания соединения (пример 34) в 0,4 мл изопропанола. Затем добавляли приблизительно один молярный эквивалент соляной кислоты в изопропаноле. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно одного дня. Получали густую суспензию. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С.

[0579] В другом эксперименте приблизительно 40 мг формы I соли HCl соединения (пример 37) суспендировали в приблизительно 0,4 мл таких растворителей, как изопропанол, метилэтилкетон и тетрагидрофуран, и перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно одного дня. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С с получением материала А соли HCl соединения 15.

Характеризация

[0580] XRPD-рентгенограмма материала А соли HCl соединения 15 представлена на Фиг. 25, а полный список пиков на XRPD-рентгенограмма представлен в таблице ниже. Термограмма ДСК представлена на Фиг. 26 и демонстрирует два эндотермических перехода при температурах приблизительно 155 °С и 195 °С. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 27 и демонстрирует потерю массы приблизительно 35% в диапазоне между приблизительно 100 °С и 260 °С.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для материала А соли HCl соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
4,0	100
8,0	1
10,6	4
12,2	5
13,5	5
15,0	12
15,7	12
16,3	18
17,6	12
18,7	9
20,4	8
23,4	17

25,8	9
26,7	7
27,7	11
29,5	3
31,5	8
33,5	4
37,1	2
38,0	2

Пример 39. Материал В соли HCl соединения 15

[0581] Сначала получали материал В соли HCl соединения 15 путем помещения приблизительно 2 мг формы I соли HCl соединения 15 (пример 37) на весы со шкалой, проградуированной в процентах влажности, и подвергали воздействию влажности в диапазоне от 10 до 90% относительной влажности с приращением по 10% относительной влажности при комнатной температуре.

[0582] В другом эксперименте готовили материал В соли HCl соединения 15 путем суспендирования приблизительно 40 мг формы I соли HCl соединения 15 (пример 37) в приблизительно 0,4 мл ацетона и перемешивали в условиях окружающей среды в течение приблизительно одного дня. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре 40 °C.

Характеризация

[0583] XRPD-рентгенограмма материала В соли HCl соединения представлена на Фиг. 28, а полный список пиков XRPD представлен в таблице ниже. Термограмма ДСК материала В соли HCl соединения представлена на Фиг. 29 и демонстрирует один эндотермический переход при температуре приблизительно 178 °C. Термограмма ТГА материала В соли HCl соединения представлена на Фиг. 30 и демонстрирует потерю массы приблизительно 1,2% и 28% в диапазонах между приблизительно 20 °C и 100 °C и между приблизительно 100 °C и 240 °C соответственно.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для материала В соли HCl соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
4,3	100
7,1	52
12,8	8

13,5	34
14,3	45
14,6	36
15,9	72
16,8	26
18,7	58
19,5	38
21,0	16
22,8	13
25,7	48
26,6	44
27,0	48
30,6	14
33,2	8

Пример 40. Материал С соли HCl соединения 15

[0584] Материал С соли HCl соединения 15 получали путем суспендирования приблизительно 40 мг формы I соли HCl (пример 37) в приблизительно 0,4 мл этанола. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно одного дня. Затем твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при температуре приблизительно 40 °С.

Характеризация

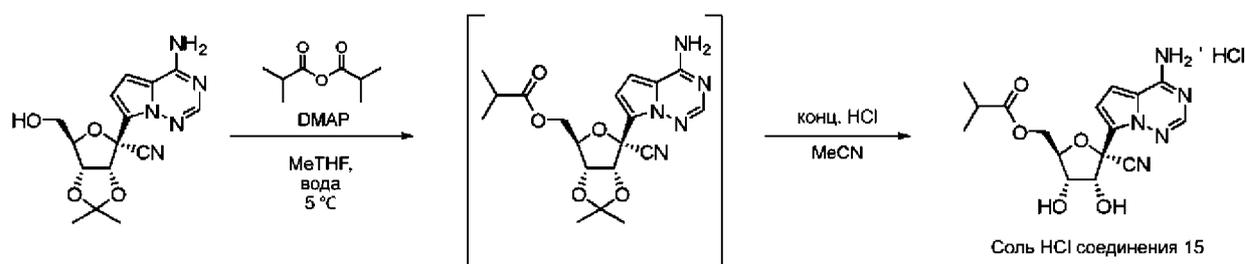
[0585] XRPD-рентгенограмма материала С соли HCl соединения 15 представлена на Фиг. 31, а полный список пиков XRPD представлен в таблице ниже. Термограмма ДСК представлена на Фиг. 32 и демонстрирует один эндотермический переход при температуре приблизительно 186 °С. Термограмма ТГА представлена на Фиг. 33 и демонстрирует потерю массы приблизительно 30% в диапазоне между приблизительно 100 °С и 250 °С.

Полный список пиков на XRPD-рентгенограмме для материала С соли HCl соединения 15

Полож. [°2 θ .]	Относ. инт. [%]
4,3	100
7,1	3
12,8	19
14,4	3
14,7	11
15,9	6
16,6	8

17,3	77
18,6	32
19,5	9
20,7	21
21,0	8
22,8	19
23,9	8
24,9	34
27,0	4
27,2	16
27,6	6
28,1	4
30,0	7
30,6	4
31,4	25
32,4	4
33,3	5
33,6	4
35,1	48
36,1	9
38,1	5
39,0	3

Пример 41. Альтернативный синтез соединения 15



[0586] В реактор загружали (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (1,00 эквив. коэффиц. пересчета), 4-диметиламинопиридин (0,03 эквив.), 2-метилтетрагидрофуран (10,0 объемов) и воду (0,1 объема). Внутреннюю температуру корректировали приблизительно до 0 °С. Медленно загружали изомасляный ангидрид (1,2 эквив.), поддерживая внутреннюю температуру ниже приблизительно 5 °С. Смесь перемешивали при приблизительно 2 °С до момента, когда реакция считалась завершенной. Затем загружали метанол (3 экв.) и корректировали внутреннюю температуру приблизительно до 20 °С. Смесь

перемешивали при приблизительно 20 °С в течение приблизительно 1 часа. Загружали 15% водный раствор бикарбоната калия (5,0 объема) и перемешивали смесь в течение приблизительно 45 минут. Удаляли водный слой и загружали 15% водный раствор бикарбоната калия (5,0 объемов). Смесь перемешивали в течение приблизительно 30 минут и удаляли водный слой. Загружали воду (5,0 объемов) и перемешивали смесь в течение приблизительно 15 минут. Затем удаляли водный слой. Органический слой нагревали приблизительно до 50 °С, концентрировали до минимального объема и перегоняли совместно с ацетонитрилом для удаления 2-метилтетрагидрофурана. В реакционный сосуд загружали достаточное количество ацетонитрила для разбавления общего объема до приблизительно 7 объемов, получая промежуточное соединение ацетонид в виде раствора в ацетонитриле.

[0587] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93 (с, 1H), 6,93 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,57 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 5,60 (уш. с, 2H), 5,41 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,85 (дд, *J* = 6,8, 4,3 Гц, 1H), 4,56–4,48 (м, 1H), 4,35 (дд, *J* = 12,0, 4,4 Гц, 1H), 4,21 (дд, *J* = 12,0, 5,6 Гц, 1H), 2,56–2,41 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,12–1,04 (м, 6H).

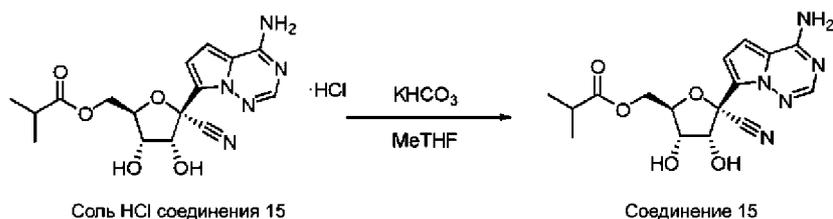
[0588] ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 176,70, 155,33, 147,36, 123,39, 117,22, 116,75, 115,65, 112,53, 99,98, 83,86, 82,98, 82,06, 81,40, 63,09, 33,82, 26,44, 25,56, 18,90.

[0589] Концентрированную соляную кислоту (3,0 эквив.) загружали в раствор, содержащий промежуточное соединение ацетанид. Смесь перемешивали при приблизительно 20 °С до момента, когда реакция считалась завершенной, затем охлаждали приблизительно до -5 °С и полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали ацетонитрилом (1,5 объема), а затем высушивали с получением соединения 15 в виде соли HCl.

[0590] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,10 (уш. с, 1H), 9,31 (уш. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,60 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,31–4,22 (м, 2H), 4,15 (дд, *J* = 13,0, 5,8 Гц, 1H), 3,92 (дд, *J* = 6,3, 4,8 Гц, 1H), 2,50–2,45 (м, 1H), 1,04 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H) м.д.

[0591] ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 175,9, 149,3, 137,4, 128,9, 116,4, 114,3, 112,2, 109,2, 81,8, 78,2, 75,0, 70,2, 62,9, 33,2, 18,8, 18,7 м.д.

Получение свободного основания соли HCl соединения 15



[0592] 15% (масс.) водный раствор бикарбоната калия (7,0 объемов) загружали по порциям в реактор, содержащий соль HCl соединения 15 (1,00 эквив., коэффициент пересчета) в 2-метилтетрагидрофуране (7,0 объемов). Смесь перемешивали при приблизительно 20 °С до момента, когда реакция считалась завершенной. Удаляли водный слой, органический слой промывали водой (5,0 объемов), затем нагревали приблизительно до 50 °С и концентрировали до минимального объема. Загружали ацетонитрил (7,0 объемов). Промывали реактор ацетонитрилом (1,0 объем). Объединенные фильтраты концентрировали до приблизительно 3 объемов, затем разбавляли дихлорметаном (4,0 объема). Содержимое доводили до приблизительно 20 °С, засевали формой III соединения 15 (0,25% масс.), затем доводили до приблизительно -5 °С. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным раствором ацетонитрила (1,0 объем) и дихлорметаном (1,0 объем), затем высушивали для получения формы III соединения 15.

[0593] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (с, 1H), 7,92 (уш. с, 2H), 6,93 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,79–4,66 (м, 1H), 4,39–4,13 (м, 3H), 4,05–3,92 (м, 1H), 2,55–2,42 (м, 1H), 1,04 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H) м.д.

[0594] ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 175,9, 155,6, 147,9, 123,5, 116,9, 116,6, 110,2, 100,8, 81,3, 79,0, 74,0, 70,2, 62,9, 33,2, 18,7, 18,6.

Пример 42. Анализ противовирусных соединений для РСВ (Her2)

Подготовка исходного и целевого (аналитического) планшета для соединения

[0595] Соединения готовили в 384-луночных планшетах для разведения в соответствии с (Greiner LDV) в соответствии со стандартизированными по HTBS слоями с 8 соединениями на планшет в повторностях, сгруппированных по 4, при 10 последовательно разведенных концентрациях (1 : 3). Альтернативно можно использовать формат соединения 40, который содержит однократные повторные разведения с 8 точками

разведения. Максимальная концентрация обычно составляла 10 или 20 мМ в DMSO, что составляло 50 или 100 мкМ соответственно в этом формате анализа. Для некоторых контролей требуются более низкие исходные концентрации (т. е. Plonaril, bTA-798 и рупинтревир при конечных концентрациях анализа 10, 10 и 1 мкМ соответственно). Колонка 2 представляла собой назначенный отрицательный контроль, а колонка 23 — стандарты положительного контроля для каждого аналитического планшета. Для оценки EC₅₀ положительный контроль помещали в колонку 23, а только DMSO — в 1, 2 и 24. Колонка 2 по существу служила отрицательным контролем для обоих анализов. Эти приготовленные планшеты герметично закрывали и хранили при -20 °С до применения.

EC₅₀-Hep2/B1-384

[0596] Клетки Hep2 (5,0 x 10⁴ клеток/мл в среде MEM с добавлением глутамина, 10% FBS и пенициллина/стрептомицина) получали, как описано выше, из собранного запаса в партию, обеспечивающую избыток по меньшей мере 40 мл относительно количества планшетов для образцов (8 мл клеточной смеси на планшет), и инфицировали предоставленным поставщиком (ABI) штаммом A2 PCB для получения множественности заражения 1 : 1000 (вирус : кол-во клеток) или 1 : 1500 (объем вируса : объем клеток). Сразу после добавления вируса инфицированную PCB клеточную суспензию Hep-2 добавляли к каждому 384-луночному планшету с соединением при 20 мкл на лунку с помощью диспенсера uFlow или при 1000 инфицированных клеток / лунку. Перед выдачей в планшеты было рекомендовано заправить по меньшей мере 5 мл. Инфекционную смесь также периодически перемешивали для поддержания постоянной плотности клеток. Затем планшеты инкубировали в течение 4 суток при 37 °С и 5% CO₂.

[0597] После инкубации в каждую лунку добавляли 16 мкл реагента для определения жизнеспособности клеток Cell-Titer Glo (Promega) посредством uFlow. Через 15–20 минут инкубации при 37 °С выполняли считывание планшетов с помощью EnVision (Perkin-Elmer) с программой детекции люминесценции для 384-луночных планшетов с временем интеграции 0,1 с. Затем данные загружали и анализировали на портале для исследования биоинформатики в разделе «Инфекционность клеток PCB» и в рамках протоколов анализов EC₅₀-Hep 2-384 с помощью 8 образцов или EC₅₀-Hep2-Envision с помощью 40 образцов. Сглаживали кривые и записывали значения EC₅₀. Результаты для типичных соединений сведены в таблицу 1.

CC₅₀-Hep2/B1-384

[0598] 1. Клетки Hep2 (5×10^4 клеток/мл) добавляют в каждый предварительно засеянный аналитический планшет в объеме 20 мкл на лунку для получения в общем 1000 клеток на лунку. Затем планшеты инкубировали в течение 4 суток при 37 °C и 5% CO₂. После инкубации в каждую лунку добавляли 16 мкл предварительно нагретого до 37 градусов реагента для определения жизнеспособности клеток Cell-Titer Glo (Promega) посредством uFlow. После 10–20 минут инкубации при 37 градусах выполняли считывание планшетов с помощью EnVision с использованием описанной выше процедуры детекции люминесценции. Затем данные загружают и анализируют на портале для исследования биоинформатики в разделе «Анализ цитотоксичности» с помощью протоколов анализов CC50-Hep 2 с использованием 8 планшетов или CC50-Hep2-Envision с использованием 8 планшетов.

Пример 43. Анализ противовирусных соединений для SARS-CoV-2

[0599] $1,2 \times 10^4$ клеток A549-hACE2 в 50 мкл среды DMEM без фенолового красного с добавлением 2% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) высевали в каждую лунку белого матового 96-луночного планшета (Corning, кат. № 3916). На следующий день готовили 2-кратные последовательные разведения соединений в DMSO. Соединения дополнительно разбавляли 100-кратно в 2% культуральной среде FBS. Культуральные жидкости удаляли и инкубировали с 50 мкл растворов разбавленного соединения и 50 мкл вирусов SARS-CoV2-Nano (MOI 0,025). Через 48 ч после инфицирования в каждую лунку добавляли 50 мкл субстрата нанолюциферазы (Promega, кат. № N1150). Сигналы от люциферазы измеряли с помощью многофункционального планшетного ридера Synergy™ Neo2 (BioTek). Относительные сигналы от люциферазы рассчитывали путем нормализации сигналов от люциферазы групп, обработанных соединением, к сигналам групп, обработанных DMSO (выражены в процентах). Относительные сигналы от люциферазы (ось Y) к значениям log₁₀ концентрации соединения (ось X) наносили на график в программном обеспечении GraphPad Prism 8. EC₅₀ (концентрация соединения, при которой сигналы от люциферазы уменьшаются на 50%) рассчитывали с использованием модели нелинейной регрессии (четыре параметра). Значения (мкМ) типичных соединений представлены ниже в таблице 1.

[0600] Альтернативно клетки A549-hACE2 (12 000 клеток на лунку в среде, содержащей 2% FBS) высевали в белый 96-луночный планшет с прозрачным дном (Corning) в объеме 50 мкл. На следующий день соединения добавляли непосредственно в культуры в виде 3-кратных последовательных разведений с помощью цифрового диспенсера для жидкости Tecan D300e, при этом объемы DMSO нормализовали по

отношению к максимальной концентрации соединения (конечная концентрация DMSO < 0,1%). В растворы разведенного соединения добавляли 50 мкл вирусов SARS-CoV-2-Nluc (множественность заражения 0,025 БОЕ/клетка), экспрессирующих репортерный белок нанолуциферазу. Через 48 ч после инфицирования в каждую лунку добавляли 75 мкл раствора субстрата нанолуциферазы (Promega). Сигналы от люциферазы измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов Envision (Perkin Elmer). Относительные сигналы от люциферазы рассчитывали путем нормализации сигналов от люциферазы групп, обработанных соединением, к сигналам групп, обработанных DMSO (заданы в 100%). Значения EC₅₀ (таблица 1) рассчитывали с использованием нелинейной четырехпараметрической модели регрессии с переменным наклоном.

Пример 44. Анализ CC₅₀ A549- hACE2

[0601] Цитотоксичность соединений определяли в клетках A549-hACE2 следующим образом. Соединения (200 мкл) высевали в 384-луночные планшеты Greiner перед засеиванием 5000 A549-hACE2 клеток/лунка в объеме культуральной среды 40 мкл. Планшеты инкубировали при температуре 37 °C в течение 48 часов в атмосфере с 5% CO₂. В день 2 добавляли 40 мкл CellTiter-Glo (Promega) и перемешивали 5 раз. Выполняли считывание планшетов на люминесценцию с помощью Envision (PerkinElmer) и рассчитывали CC₅₀ (концентрацию соединения для снижения люминесцентного сигнала на 50% в качестве меры жизнеспособности клеток) с использованием нелинейной модели регрессии (четыре параметра); значения представлены в таблице 1 ниже.

Пример 45. Анализ противовирусных соединений для PCB (NHBE)

[0602] Нормальные клетки бронхиального эпителия человека (NHBE) приобрели у Lonza (Walkersville, MD, кат. № CC-2540) и выдерживали в среде для роста бронхиальных эпителиальных клеток (BEGM) (Lonza, Walkersville, MD, кат. № CC-3170) со всеми добавками, предоставленными в наборе BulletKit. Клетки пассировали 2–3 раза в неделю для поддержания плотностей, не достигающих конфлюэнтности, и использовали для экспериментов на пассажах 2–4.

[0603] Штамм A2 рекомбинантного респираторного синцитиального вируса, содержащий репортер люциферазы светляков между генами P и M (RSV-Fluc, 6,3 x 10⁶ ЦПД₅₀/мл), приобрели в Viratree (Durham, NC, кат. № R145).

[0604] Клетки NHBE (5×10^3 клеток/лунка) высевали в 96-луночные планшеты с белой стенкой/прозрачным дном (Corning) объемом 100 мкл с культуральной средой и инкубировали в течение 24 часов при 37 °C с 5% CO₂. На следующий день в лунки добавляли трехкратные последовательные разведения (начиная с 5 мкМ и заканчивая 0,002 мкМ) соединений, приготовленных в DMSO, с помощью цифрового диспенсера HP D300e с нормализацией до наивысшей концентрации DMSO во всех лунках (> 0,1% конечного объема). Затем клетки инфицировали РСВ-Fluc, разведенным средой BEGM при MOI 0,1 до конечного объема 200 мкл среда/лунка. Неинфицированные и необработанные лунки включали в качестве контролей для определения эффективности соединения против РСВ-Fluc. После инкубации с соединением и вирусом в течение трех дней при 37 °C с 5% CO₂ из каждой лунки удаляли по 100 мкл надосадочной жидкости культуры и заменяли на 100 мкл реагента люциферазы ONE-Glo (Promega, Madison, WI, кат. № E6110). Планшеты осторожно перемешивали встряхиванием в течение 10 минут при 25 °C и измеряли люминесцентный сигнал считывающим устройством для планшетов Envision (PerkinElmer). Значения нормализовали к неинфицированным и инфицированным DMSO-контролям (0% и 100% соответственно). Для определения концентрации соединения, при которой происходило снижение люминесцентного сигнала на 50% (EC₅₀), применяли нелинейный регрессионный анализ, используя дополнение XLfit4 для Microsoft®; Excel®. Все эксперименты проводили в двух повторностях с двумя техническими повторениями в каждом случае. Данные этих экспериментов представлены в таблице 2 ниже.

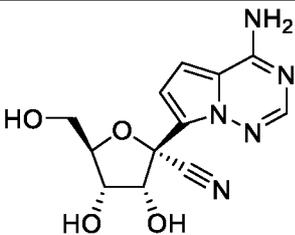
Таблица 1. Противовирусная активность типичных соединений

Соединение	EC ₅₀ РСВ Нер2-384 (нМ)	EC ₅₀ SARS-CoV2 (мкМ)	CC ₅₀ A549-hACE2 (мкМ)
1	261,0	2,7	> 50
2	536,9	1,9	> 50
3	425,3	3,1	> 100
4	26 302,5	> 10	> 100
5	13 123,6	> 10	> 100
6	23 648,5	> 10	> 71,2
7	859,4	3,1	> 50
8	904,1	2,7	> 100
9	797,8	2,4	> 50

Соединение	EC ₅₀ PCB Hep2-384 (нМ)	EC ₅₀ SARS-CoV2 (мкМ)	CC ₅₀ A549-hACE2 (мкМ)
10	1201,0	2,2	> 100
11	386,7	2,6	> 100
12	420,2	3,3	> 50
13	506,0	1,3	> 50
14	825,4	2,7	> 50
15	407,0	1,03	> 50
16	216,4	1,22	> 10
17	213,0	0,79	> 10
18	172,4	0,94	> 10
19	238,1	1,45	> 10
20	271,8	0,61	> 10
21	2280,4	11,4	> 10
22	217,8	0,85	> 10
23	197,1	1,09	> 10
24	184,6	0,80	> 10
25	224,5	1,22	> 10
26	337,1	1,19	> 10
27	243,3	0,56	> 10
28	268,2	0,43	40
29	193,7	0,30	38
30	642,6	2,32	> 50
31	198,0	0,32	24
32	589,5	2,32	> 50

Таблица 2. Противовирусная активность типичных соединений против РСВ в NHBE

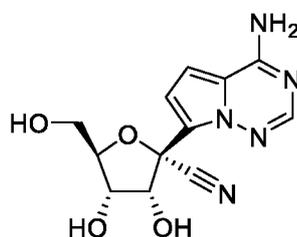
Соединение	EC ₅₀ РСВ NHBE (нМ)
Эталонное соединение А	1970

Соединение	EC ₅₀ PCB NHBE (нМ)
	
1	389
2	287
3	831
8	> 5000
11	301
12	169
15	588
16	575
17	1181
18	224
19	261
20	841
21	1852
22	790
23	249
24	801
25	601
26	1085
27	1486
28	1798
29	2644
30	2373
31	2742

Соединение	EC ₅₀ PCB NHBE (нМ)
32	581

Пример 46. Анализ фармакокинетических свойств у обезьян

[0605] Эталонное соединение А, соединение 1 и соединение 15 вводили перорально через зонд самцам яванских макак (n = 3/группа); соединение А при 5 мг/кг в 5% этаноле; 30% пропиленгликоля, 45% полиэтиленгликоля 400 и 20% воды 1 экв. HCl; соединение 1 при 20 мг/кг в 10% этаноле; 40% Kolliphor HS-15; 40% Labrasol; 10% пропиленгликоль; соединение 1 при 20 мг/кг (повторное исследование) в 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2,1; соединение 15 при 11,7 мг/кг в 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2,9. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K₂EDTA с дихлорфосом (окончательная концентрация 2 мМ с добавленной кровью), и обрабатывали до плазмы в 6 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 12,5-кратного объема метанола, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Надосадочную жидкость переносили, выпаривали досуха в атмосфере азота и растворяли с помощью 5% ацетонитрила в воде. Разделение получили на колонке Phenomenex Synergi Polar-RP, с использованием подвижной фазы А (10 мМ формиата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде) и подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с пошаговым линейным градиентом от 5 до 95% подвижной фазы В. Для измерения концентраций эталонного соединения А и соединения 1 или соединения 15 в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Данные для эталонного соединения А после перорального введения соединения А, соединения 1 или соединения 15 представлены в табличной форме ниже.



Эталонное соединение А

Соединение	Доза для приема внутрь, мг/кг	Доза для приема внутрь (мг-экв. соединения А)/кг	$C_{\text{макс}}$ эталонного соединения А (нМ)	AUC_{inf} эталонного соединения А (нМ.ч)	$F \%^a$ эталонного соединения А	$F \%^b$ эталонного соединения А
Эталонное соединение А	5	-	536	1861	-	3,4
Соединение 1	20	11,6	5110	19 780	16	28
Соединение 1	повторени е	повторение	7830	34 300	28	48
Соединение 15	11,7	9,4	7570	21 800	30	38

^a на основании дозы пролекарства, включая соль, ^b на основании дозы мг-экв. соединения А.

Пример 47. Анализ фармакокинетических свойств у собак

[0606] Эталонное соединение А, соединение 1 и соединение 15 вводили перорально через зонд самцам собак породы бигль ($n = 3/\text{группа}$); соединение А при 5 мг/кг в 5% этаноле; 30% пропиленгликоля, 45% полиэтиленгликоля 400 и 20% воды 1 экв. HCl; соединение 1 при 20 мг/кг в 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2; соединение 15 при 14,4 мг/кг в 0,5% DMSO; 2% Kolliphor HS-15; 2% Labrasol; 0,5% пропиленгликоля и 95% воды, pH 2,5. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K_2EDTA с дихлорфосом (окончательная концентрация 2 мМ с добавленной кровью), и обрабатывали до плазмы в 6 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 12,5-кратного объема метанола, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Надосадочную жидкость переносили, выпаривали досуха в атмосфере азота и растворяли с помощью 5% ацетонитрила в воде. Разделение получили на колонке Phenomenex Synergi Polar-RP, с использованием подвижной фазы А (10 мМ формиата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде) и подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с пошаговым линейным градиентом от 5 до 95% подвижной фазы В. Для измерения концентраций эталонного соединения А и соединения 1 или соединения 15 в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Данные для эталонного соединения А после перорального введения соединения А, соединения 1 или соединения 15 представлены в табличной форме ниже.

Соединение	Доза для приема внутрь, мг/кг	Доза для приема внутрь (мг-экв. соединения А)/кг	$C_{макс}$ эталонного соединения А (нМ)	$AUC_{inf.}$ эталонного соединения А (нМ.ч)	F % ^a эталонного соединения А	F % ^b эталонного соединения А
Эталонное соединение А	5	-	27 300	83 900	-	89
Соединение 1	20	11,6	35 200	147 000	40	68
Соединение 15	14,4	11,6	57 800	204 000	76	94

^a на основании дозы пролекарства, включая соль, ^b на основании дозы мг-экв. соединения А.

Пример 48. Анализ фармакокинетических свойств у крыс

[0607] Эталонное соединение А, соединение 1 и соединение 15 вводили перорально через зонд самцам крыс линии Спрег-Дуули (n = 3/группа); соединение А (исследование 1) при 10 мг/кг в 5% этаноле; 55% полиэтиленгликоля 400 и 40% воды + 1 экв. HCl, pH 3,4; (исследование 2) при 5 мг/кг в 5% этаноле; 30% пропиленгликоля; 45% полиэтиленгликоля 400 и 20% воды + 1 экв. HCl; (исследование 3) при 5 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксиде; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2,0; соединение 1 при 8 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксиде; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 7; соединение 15 при 6 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксиде; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2,5. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K₂EDTA, и обрабатывали до плазмы в 6 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 12,5-кратного объема метанола, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Надосадочную жидкость переносили, выпаривали досуха в атмосфере азота и растворяли с помощью 5% ацетонитрила в воде. Разделение получили на колонке Phenomenex Synergi Polar-RP, с использованием подвижной фазы А (10 мМ формиата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде) и подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с пошаговым линейным градиентом от 5 до 95% подвижной фазы В. Для измерения концентраций эталонного соединения А и соединения 1 или соединения 15 в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Данные для эталонного соединения А после перорального введения соединения А, соединения 1 или соединения 15 представлены в табличной форме ниже.

Соединение	Доза для приема внутрь, мг/кг	Доза для приема внутрь (мг-экв. соединения А)/кг	$C_{\text{макс}}$ эталонного соединения А (нМ)	AUC_{inf} эталонного соединения А (нМ.ч)	F % ^a эталонного соединения А	F % ^b эталонного соединения А
Эталонное соединение А	10	-	578	2361	-	21,6 ^d
Эталонное соединение А	5	-	875	3072	-	11,9 ^e
Эталонное соединение А	5	-	1340	4980	-	39,6 ^f
Соединение 1 ^c	8	4,7	5830	13 400	67,0 ^f	117 ^f
Соединение 15	6	4,8	2100	7670	51,1 ^f	63,9 ^f

^a на основании дозы пролекарства, включая соль; ^b на основании дозы мг-экв. соединения А; ^c в виде моносоли трифторуксусной кислоты; ^d с использованием данных для в/в введения (доза 2 мг/кг); ^e с использованием данных для в/в введения (независимая доза 1 мг/кг); ^f с использованием данных для в/в введения (независимая доза 1 мг/кг).

[0608] β -d-N⁴-гидроксицитидин (ННС) вводили перорально через зонд самцам крыс линии Спрег-Дуули (n = 3) в дозировке 10 мг/кг в смеси 3,9% лимонной кислоты и 96,1% воды, рН 2,8; молнупиравир в дозировке 12,7 мг/кг в смеси 2,5% kolliphor RH 40, 10% полиэтиленгликоля 300 и 87,5% воды, рН 5,3. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K₂EDTA, и обрабатывали до плазмы в 6 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 5-кратного объема смеси ацетонитрил : вода в соотношении 4 : 1, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Надосадочную жидкость переносили, фильтровали и выпаривали досуха в атмосфере азота и растворяли с помощью 5% ацетонитрила в воде. Разделение получили на колонке Phenomenex Synergi Polar-RP, с использованием подвижной фазы А (10 мМ формиата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде) и подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с пошаговым линейным градиентом от 5 до 95% подвижной фазы В. Для измерения концентраций ННС и молнупиравира в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Данные для ННС после перорального введения ННС или молнупиравира представлены в табличной форме ниже.

Соединение	Доза для приема внутрь, мг/кг	Доза для приема внутрь (мг-экв. ННС)/кг	$C_{\text{макс}}$ ННС (нМ)	AUC_{inf} ННС (нМ.ч)	F % ^a ННС	F % ^b ННС
ННС	10	-	3130	8480	-	37,0
Молнупиравир	12,7	10	4090	8960	30,8	39,1

^a На основании дозы молнупиравира, ^b на основании дозы мг-экв. ННС.

Пример 49. Анализ фармакокинетических свойств у хорьков

[0609] Эталонное соединение А, соединение 1 и соединение 15 вводили перорально через зонд самкам хорьков (n = 2 для соединения А; n = 3/группа для соединения 1 и соединения 15); соединение А при 20 мг/кг в 5% этаноле; 30% пропиленгликоля, 45% полиэтиленгликоля 400 и 20% воды pH 2; соединение 1 при 30 мг/кг в 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2; соединение 15 при 30 мг/кг в 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля и 75% воды, pH 2,9. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K2EDTA с дихлорфосом (окончательная концентрация 2 мМ с добавленной кровью), и обрабатывали до плазмы в 6 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 12,5-кратного объема метанола, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Надосадочную жидкость переносили, выпаривали досуха в атмосфере азота и растворяли с помощью 5% ацетонитрила в воде. Разделение получили на колонке Phenomenex Synergi Polar-RP, с использованием подвижной фазы А (10 мМ формиата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде) и подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с пошаговым линейным градиентом от 5 до 95% подвижной фазы В. Для измерения концентраций эталонного соединения А и соединения 1 или соединения 15 в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Данные для эталонного соединения А после перорального введения соединения А, соединения 1 или соединения 15 представлены в табличной форме ниже.

Соединение	Доза для приема внутрь, мг/кг	Доза для приема внутрь (мг-экв. соединение А)/кг	$C_{\text{макс}}$ эталонного соединения А (нМ)	AUC_{inf} эталонного соединения А (нМ.ч)	F % ^a эталонного соединения А	F % ^b эталонного соединения А
------------	-------------------------------	--	--	---	--	--

Эталонное соединение А	20	-	11 700	70 900	-	87
Соединение 1	30	17,4	15 800	81 100	66	114
Соединение 15	30	24,2	27 000	152 000	124	154

^a на основании дозы пролекарства, включая соль, ^b на основании дозы мг-экв. эталонного соединения А.

Пример 50. Анализ фармакокинетических свойств у мышей

[0610] Эталонное соединение А, соединение 1 и соединение 15 вводили перорально через зонд самцам мышей линии Balb/c (n = 4 на временную точку); соединение А при 24 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксида; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля; 75% воды; pH 2,17; соединение 1 при 20 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксида; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля; 75% воды; pH 7,5; соединение 15 при 30 мг/кг в 2,5% диметилсульфоксида; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля; 75% воды; pH 2,8. Образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки для взятия образцов, содержащие K₂EDTA, и обрабатывали до плазмы в 5 временных точках от момента до введения дозы до 24 ч после введения. Образцы плазмы подвергали осаждению белка с помощью 12,5-кратного объема метанола, перемешивания вихревым способом и центрифугирования. Надосадочную жидкость переносили, выпаривали досуха в атмосфере азота и растворяли с помощью 5% ацетонитрила в воде. Разделение получили на колонке Phenomenex Synergi Polar-RP, с использованием подвижной фазы А (10 mM формиата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде) и подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с пошаговым линейным градиентом от 5 до 95% подвижной фазы В. Для измерения концентраций эталонного соединения А и соединения 1 или соединения 15 в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Данные для эталонного соединения А после перорального введения соединения А, соединения 1 или соединения 15 представлены в табличной форме ниже.

Соединение	Доза для приема внутрь, мг/кг	Доза для приема внутрь (мг-экв. соединения А)/кг	C _{макс} эталонного соединения А (нМ)	AUC _{inf} эталонного соединения А (нМ.ч)	F % ^a эталонного соединения А	F % ^b эталонного соединения А
Эталонное соединение А	24	-	13 700	45 100	-	33

Соединение 1	20	11,6	8850	31 700	28	49
Соединение 15	30	24,2	22 700	55 200	33	41

^a на основании дозы пролекарства, включая соль, ^b на основании дозы мг-экв. соединения А.

Пример 51. Исследования эффективности применения у хорьков для соединения 1

Материалы и способы

Клетки и вирусы

[0611] Клетки почек африканской зеленой мартышки VeroE6 (ATCC®, кат. № CRL-1586™), эпителиальные клетки аденокарциномы легкого человека Calu-3 (ATCC® HTB-55™), эпителиальные клетки человека / клетки HEp-2 с контаминацией клетками HeLa (ATCC®, кат. № CCL-23™), клетки почки новорожденного хомяка ВНК-21 (ATCC®, кат. № CCL-10™) культивировали во влажной камере при 37 °C и 5% CO₂ в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM) (Corning, кат. № 10-013-CV, партия № 05721000) с добавкой 7,5% (10% для Calu-3) термоинактивированной эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Corning, кат. № 35-010-CV, партия № 14020001). Эпителиальные клетки аденокарциномы толстой кишки человека HCT-8 (ATCC® кат. № CCL-244™ партия № 70036111) культивировали при 37 °C и 5% CO₂ в среде онкологического института Розуэлл-Парк (RPMI) (Quality biological, кат. № 112-024-101, партия № 723411) с добавкой 2 mM L-глутамин (Gibco, кат. № 23030-081) и 10% термоинактивированной FBS.

[0612] Клетки A549-hACE2, стабильно экспрессирующие ангиотензин-превращающий фермент человека 2 (hACE2), выращивали в культуральной среде с добавкой 10 мкг/мл бластицидина S. Первичные эпителиальные клетки дыхательных путей человека (HAE) от нескольких доноров культивировали при 37 °C и 5% CO₂ в среде для выращивания бронхиальных эпителиальных клеток (BEGM) BulletKit в соответствии с инструкциями поставщика (Lonza, кат. № CC-3171 партия № 0000889952 с добавкой кат. № CC-4175 партия № 0000848033). Эпителиальные клетки трахеи и бронхов человека (HBTEC) были получены от следующих доноров: F2 от 29-летней женщины белой европеоидной расы (Lifeline, кат. № FC-0035, партия № 5101); F3 от 42-летней женщины белой европеоидной расы (Lonza, кат. № CC-2540S, партия № 0000519670); M2 от 40-летнего мужчины белой европеоидной расы (Lonza, кат. № CC-2540S, партия № 0000667744); и M6 от 48-летнего мужчины белой европеоидной расы (Lonza, кат. № CC-2540S, партия № 0000544414). Пораженные астмой бронхиальные эпителиальные клетки человека (DHBE) DF2 были

получены от 55-летней женщины белой европеоидной расы (Lonza, кат. № 00194911S, партия № 0000534647). Первичные клетки НАЕ использовали для анализа цитотоксичности при количестве пассажей ≤ 3 . Клеточные линии регулярно проверяли на наличие микоплазмы и бактериальной обсемененности. Штаммы SARS-CoV-2 репродуцировали с помощью клеток Calu-3 с добавкой 2% FBS в соответствии с утвержденными протоколами уровня 3 биологической безопасности. Исходные запасы вируса хранили при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Титры исходных вирусов определяли посредством анализа бляшкообразования.

Анализы бляшкообразования

[0613] Клетки Vero E6 высевали в 12-луночные планшеты в количестве 3×10^5 клеток на лунку. На следующий день выполняли последовательное разведение образцов в среде DMEM, содержащей антибиотик-противогрибковое средство (Gibco), с добавкой 2% FBS. Затем разведения добавляли к клеткам и инкубировали в течение 1 часа при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. После этого клетки покрывали слоем 1,2% Avicel 581-NF (FMC BioPolymer) в среде DMEM, содержащей антибиотик-противогрибковое средство (Gibco), оставляли для инкубации в течение 3 дней при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ с 5% CO_2 . Через 3 дня верхний слой удаляли, клетки однократно промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и фиксировали нейтральным забуференным формалином (10%) в течение 15 минут. Затем выполняли визуализацию бляшек с помощью 1% кристаллического фиолетового.

Анализы цитотоксичности

[0614] 7500 клеток высевали в каждую лунку 96-луночных планшетов (Corning, кат. № 3598). Клетки инкубировали с выполнением 3-кратных последовательных разведений соединения из максимальной концентрации 100 мкМ. В каждый планшет было включено по 4 лунки положительного (100 мкМ циклогексимида (Millipore Sigma, кат. № C7698-5G)) и отрицательного (носитель (0,2% диметилсульфоксид (DMSO))) контролей для нормализации. Планшеты инкубировали во влажной камере при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 5% CO_2 в течение 72 часов. В каждую лунку добавляли реагент для определения жизнеспособности клеток PrestoBlue™ (ThermoFisher Scientific, кат. № A13262) (10 мкл/лунка) и регистрировали флуоресценцию на многорежимном считывающем устройстве для микропланшетов Synergy H1 (BioTek) после инкубации в течение 1 часа (возбуждение при 560 нм, эмиссия при 590 нм). Необработанные данные нормализовали по формуле: % жизнеспособности клеток = $100 \times (\text{сигнал от образца} - \text{сигнал от положительного контроля}) / (\text{сигнал от отрицательного контроля} - \text{сигнал от положительного контроля})$.

50% цитотоксические концентрации (CC₅₀) и 95% доверительные интервалы после нелинейной регрессии определяли с помощью уравнения для ингибитора и нормализованного отклика в Prism 9.1.0 для ОС MacOS (GraphPad).

Уменьшение урожая вируса

[0615] В лунки 12-луночных планшетов высевали по 2×10^5 клеток VeroE6 за 16 часов до инфицирования. Затем конфлоэнтные монослои инфицировали указанным вирусом при множественности заражения (MOI) 0,1 БОЕ/клетка в течение 1 часа при 37 °С с частыми колебаниями. Инокулят удаляли и заменяли на 1 мл DMEM с 2% FBS и указанной концентрацией соединения. Клетки инкубировали при 37 °С и 5% CO₂ в течение 48 часов. Надсадочную жидкость собирали, разделяли на аликвоты и хранили при -80 °С перед анализом бляшкообразования.

Исследования эффективности применения у хорьков

[0616] Самок хорьков (возраст 6–10 месяцев, *Mustela putorius furo*) приобрели в Triple F Farms. Хорькам давали отдохнуть в течение 7 дней после прибытия. Затем хорьков содержали по отдельности или в группах по 2 в вентилируемых клетках с отрицательным давлением в помещении ABSL-3. На основании предыдущих экспериментов⁶ хорьков случайным образом распределяли по группам (n = 4) и использовали в качестве модели *in vivo* для исследования эффективности перорально вводимых соединений в отношении инфекции SARS-CoV-2. Маскирование исследователей не проводилось. Хорьков анестезировали с помощью дексметомидина/кетамин и заражали интраназально 1×10^5 БОЕ 2019-nCoV/USA-WA1/2020 в 1 мл (0,5 мл на ноздрю). Массу тела и температуру измеряли один раз в сутки. Назальные смывы выполняли два раза в сутки с помощью 1 мл стерильного PBS (содержавшего антибиотик-противогрибковое средство (Gibco)). Образцы назальных смывов хранили при -80 °С до момента, когда было возможно выполнение титрования вируса с помощью анализа бляшкообразования. Лечение (один раз в сутки (1 р./сут.) или два раза в сутки (2 р./сут.)) начинали либо через 0, либо через 12 часов после инфицирования и проводили до 4 дней после инфицирования, либо несущей средой (2,5% диметилсульфоксида; 10% Kolliphog HS-15; 10% Labrasol; 2,5% пропиленгликоля; 75% воды), либо соединением. Через четыре дня после инфицирования хорьков подвергали эвтаназии, собирали ткани и органы и хранили при -80 °С до обработки.

Контактная передача у хорьков

[0617] Восемь хорьков анестезировали и инокулировали интраназально 1×10^5 БОЕ hCoV-19/Japan/TY7-503/2021. Через двенадцать часов после инфицирования хорьков разделили на две группы ($n = 4$; по 2 хорька на клетку) и лечили несущей средой или соединением 1 (10 мг кг^{-1}) два раза в сутки (2 р./сут.) через желудочный зонд. Через 54 часа после инфицирования не подвергавшихся инфицированию и лечению контактных хорьков (два контактных животных для соединения 1; три контактных животных для несущей среды) помещали вместе с хорьками-источниками. Совместное размещение животных продолжали до достижения 96 часов после инфицирования, после чего хорьков-источников подвергали эвтаназии. Контактных хорьков содержали по отдельности и контролировали в течение еще 4 дней после отделения от хорьков-источников, а затем подвергали эвтаназии. Назальные смывы выполняли для всех хорьков-источников каждые 12 часов и для всех контактных хорьков каждые 24 часов. У всех хорьков собирали носовые раковины и ткани легких для определения титров вируса и обнаружения вирусной РНК.

Титрование SARS-CoV-2 в экстрактах тканей

[0618] Выбранные ткани взвешивали и механически гомогенизировали в стерильном фосфатно-солевом буферном растворе (PBS). Гомогенаты осветляли центрифугированием при ($2000 \times g$) в течение 5 минут при $4 \text{ }^\circ\text{C}$. Затем осветленные гомогенаты последовательно разводили и использовали в анализах бляшкообразования для определения титра вируса.

Количественное определение числа копий РНК SARS-CoV-2

[0619] Для исследования вирусной РНК в выбранных тканях образцы собирали и хранили в растворе для стабилизации РНК при $-80 \text{ }^\circ\text{C}$. Общую РНК из тканей выделяли с помощью набора RNeasy mini (Qiagen) в соответствии с протоколом производителя. Для образцов назальных смывов общую РНК выделяли с помощью набора для вирусной РНК ZR (Zymo Research) в соответствии с протоколом производителя. РНК SARS-CoV-2 обнаруживали, как было описано ранее⁶, с помощью набора праймеров и зонда nCoV_IP2 (National Reference Center for Respiratory Viruses, Pasteur Institute). Для выполнения реакций кПЦР в реальном времени использовали систему определения ОТ-кПЦР StepOnePlus от Applied Biosystems 7500. Набор праймеров и зонда nCoV_IP2 использовали в комбинации с набором реагентов TaqMan Fast Virus 1-step Master Mix (Thermo Fisher Scientific) для обнаружения вирусной РНК. Число копий РНК SARS-CoV-2 рассчитывали с использованием стандартной кривой, полученной из последовательных разведений фрагмента ПЦР (12669-14146 нук. генома SARS-CoV-2), как было описано ранее (Nat Microbiol 6, 11-18,

doi:10.1038/s41564-020-00835-2 (2021)). Для определения копий РНК в образцах тканей копии РНК приводили к массам использованных тканей.

Секвенирование нового поколения

[0620] Для определения подлинности запасов вируса выполняли метагеномное секвенирование в соответствии с описанием^{37,38}. Вирусную РНК обрабатывали Turbo DNase I (Thermo Fisher). кДНК получили из случайно выбранных гексамеров с помощью обратной транскриптазы SuperScript III, вторую нить получили с помощью полимеразы Sequenase 2.0 и очистили с помощью 0,8×Ampure XP (реагент на основе магнитных частиц) на SciClone IQ (Perkin Elmer). Библиотеки секвенирования получили с помощью двух пятых объема Nextera XT на двухнитевой кДНК с 18 циклами ПЦР-амплификации. Библиотеки очищали с помощью частиц 0,8×Ampure XP и объединяли в эквимлярном отношении перед секвенированием на Illumina NovaSeq (прогон 1×100 п. о.). Необработанные результаты fastq обрезали с помощью инструмента cutadapt (-q 20) (Martin). Для определения потенциальных аллелей устойчивости было проведено картирование на референсный геном NC_045512.2 с использованием авторского модифицированного процесса продольного анализа вирусных аллелей (LAVA - <https://github.com/michellejlin/lava>)³⁹. LAVA конструирует кандидат на референсный геном из вируса раннего пассажа с помощью инструмента преобразования Барроуза-Уилера (BWA)⁴⁰, удаляет дубликаты ПЦР с помощью Picard, ищет варианты с помощью VarScan^{41,42} и преобразует эти изменения в изменения аминокислот с помощью Anovar (Nucleic Acids Res. 38, e164, doi:10.1093/nar/gkq603 (2010). Идентификационные номера в архиве геномных последовательностей: вводимый штамм WA1/2020, aa; полученный от хорьков WA1/2020, bb-cc; вводимый штамм BZ/2021, dd; полученный от хорьков-источников BZ/2021, ee-ff; полученный от находившихся в контакте с получавшими несущую среду хорьками-источниками животных BZ/2021, gg-hh.

Заявление об этичности

[0621] Все исследования эффективности *in vivo* были проведены в университете штата Джорджия в соответствии с законом о благополучии животных, сводом федеральных правил США и руководством Национального института здравоохранения по уходу за лабораторными животными и их использованию. Все исследования с участием хорьков, зараженных SARS-CoV-2, были утверждены институциональным комитетом штата Джорджия по уходу за животными и их использованию в рамках протокола A20031. Эксперименты с использованием инфекционного SARS-CoV-2 проводились на объектах BSL-3/ABSL-3 в

университете штата Джорджия и были утверждены институциональным комитетом штата Джорджия по биологической безопасности в рамках протокола B20016.

Статистика и воспроизводимость

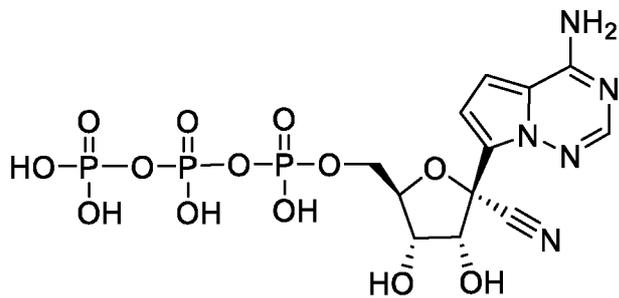
[0622] Для сбора и анализа данных использовались пакеты программного обеспечения Microsoft Excel (версия 16.48), GraphPad Prism (версия 9.1.0) и Numbers (версия 10.1). Для оценки статистической значимости при сравнении более чем двух групп или двух независимых переменных использовали одно- или двухфакторный дисперсионный анализ с апостериорными критериями множественного сравнения Даннетта или Тьюки. При сравнении двух переменных выполняли двусторонний непарный t-тест для определения статистической значимости. Конкретный статистический тест, применяемый для отдельных исследований, указан в условных обозначениях к фигурам. Данные ОТ-кПЦР собирали и анализировали с использованием программного обеспечения StepOnePlus (версия 2.1; Applied Biosystems). Готовые фигуры были собраны в Adobe Illustrator (версия CS6). В файле с исходными данными представлены сводные данные по отдельным статистическим анализам, используемым в каждом наборе данных. Размер эффекта между группами в дисперсионном анализе рассчитывали как $\eta^2 = (SS_{\text{эффект}}) / (SS_{\text{общее}})$ для однофакторного дисперсионного анализа и $\omega^2 = (SS_{\text{эффект}} - (df_{\text{эффект}})(MS_{\text{ошибка}})) / MS_{\text{ошибка}} + SS_{\text{общее}}$ для двухфакторного дисперсионного анализа ($SS_{\text{эффект}}$, сумма квадратов для эффекта; $SS_{\text{общее}}$, сумма квадратов для общего; $df_{\text{эффект}}$, степени свободы для эффекта; $MS_{\text{ошибка}}$, среднеквадратичная ошибка). Уровень статистической значимости α был установлен на значение $< 0,05$ для всех экспериментов. Точные P-значения показаны на отдельных графиках.

Результаты

ФК-свойства при пероральном применении и противовирусная активность соединения 1

[0623] Оценка ФК-параметров соединения 1 в модели эффективности применения у хорьков выявила превосходную биодоступность при пероральном применении (Фиг. 1а, таблица 3), распределение в мягких тканях, включая легкие, и эффективный анаболизм по отношению к биологически активному эталонному соединению В (таблица 4). После перорального введения соединения 1 в крови появился по сути только

метаболит эталонного соединения А (таблица 3), что указывает на практически количественное преобразование в процессе всасывания в желудочно-кишечном тракте.



Эталонное соединение В

Таблица 3. Фармакокинетические параметры однократной дозы эталонного соединения А после введения либо эталонного соединения А или ремдесивира внутривенно, либо соединения 1 перорально у хорьков.

Соединение	Путь	Доза [мг/кг]	t _{1/2} [ч]	в/в — CL [L/час/кг] ПО — T _{макс} [час]	C _{макс} (мкМ)	AUC _{посл.} [мкМ.ч]	F [%]
Эталонное соединение А	в/в	20	3,4	0,86	54,2	81,1	н/п
ремдесивир	в/в	10	6,09	н/п	2,81	18,2	н/п
Соединение 1 ^а	п/о	30	2,68 ± 0,15	4,0 ± 3,5	15,8 ± 4,7	80,8 ± 14,6	111

^априблизительно 10 нМ соединения 1 кратковременно наблюдалось в течение первых двух часов.

Таблица 4. Концентрации эталонного соединения А и его метаболитов в легочной ткани хорьков

Соединение	Путь	Доза	Эталонное соединение В в легком [нмоль/г]	Всего нук. в легком [нмоль/г]
Эталонное соединение А	в/в	20 мг кг ⁻¹	0,53 ± 0,10	0,66 ± 0,21
Ремдесивир	в/в	10 мг кг ⁻¹	1,28 ^а	2,96
Соединение 1	п/о	30 мг кг ⁻¹	0,30 ± 0,19	0,88 ± 0,13

^ав одном легком из группы в/в введения ремдесивира наблюдались значения НПКО для всех метаболитов.

[0624] Противовирусную активность как соединения 1, так и его метаболита эталонного соединения А против изолята линии А SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 (WA1/2020) и трех недавно появившихся вариантов, вызывающих озабоченность, hCoV-19/США/CA_UCSD_5574/2020 (α линия В.1.1.7; CA/2020), hCoV-19-Южная Африка/KRISP-K005325/2020 (β линия В.1.351; SA/2020), и hCoV-19/Япония/TY7-503/2021 (γ линия, Бразилия P.1; BZ/2021), оценивали в клеточных культурах. Результаты представлены на Фиг. 1 и сведены в таблице 5 ниже.

Таблица 5. Противовирусная активность и цитотоксичность

Вирус	Клетки-хозяева	Соединение 1		Эталонное соединение А		Ремдесивир	
		EC ₅₀ [мкМ]	CC ₅₀ [мкМ]	EC ₅₀ [мкМ]	CC ₅₀ [мкМ]	EC ₅₀ [мкМ]	CC ₅₀ [мкМ]
WA1/2020-нанолюцифераза	A549-ACE2	0,98 ^a	> 50 ^a	1,6 ± 0,85 ^b	> 50 ^a	0,067 ± 0,02 ^c	> 16,7 ^d
SA/2020 B.1.351	VeroE6	0,11	> 100	0,34	> 100	н. о.	> 100
WA1/2020 A	VeroE6	0,73	> 100	0,68	> 100	н. о.	> 100
BZ/2021 P.1	VeroE6	0,22	> 100	0,55	> 100	н. о.	> 100
CA/2020	VeroE6	0,21	> 100	0,21	> 100	н. о.	> 100
н/д	HEp-2	н/д	79,42	н/д	> 100	н/д	45,12
н/д	VeroE6	н/д	> 100	н/д	> 100	н/д	> 100
н/д	BHK-21	н/д	> 100	н/д	> 100	н/д	> 100
н/д	HCT-8	н/д	74,61	н/д	> 100	н/д	36,41
н/д	НАЕ от F2	н/д	43,76	н/д	> 100	н/д	85,47
н/д	НАЕ от F3	н/д	43,77	н/д	> 100	н/д	104,4
н/д	НАЕ от M2	н/д	39,73	н/д	> 100	н/д	101,9
н/д	НАЕ от M6	н/д	92,34	н/д	> 100	н/д	> 100
н/д	НАЕ от DF2	н/д	85,99	н/д	> 100	н/д	> 33

^aсреднее (n = 2); данные представляют собой среднее значение двух независимых экспериментов, каждый из которых был проведен с двумя техническими повторениями.

^bсреднее ± CO (n = 15)

^cсреднее ± CO (n = 18)

^dсреднее (n = 15)

Профилактическая эффективность у хорьков

[0625] Для испытания противовирусной эффективности хорьков заражали интраназально WA1/2020 в количестве 1×10^5 бляшкообразующих единиц (БОЕ) с последующим пероральным лечением два раза в сутки (2 р./сут.) соединением 1 в дозе 20 мг/кг массы тела в течение четырех дней (Фиг. 2а). Лечение начинали в момент инфицирования, назальные смывы собирали через 12-часовые интервалы и забирали дыхательную ткань через 4 дня после инфицирования. Снижение нагрузки SARS-CoV-2 в назальных смывах получавших несущую среду животных достигло плато в день 1,5 после инфицирования на уровне приблизительно 1×10^4 БОЕ/мл, при этом вирус кратковременно определялся в смывах только одного хорька из группы лечения соединением 1 через 12 часов после инфицирования (Фиг. 2б). В целом в модели хорьков наблюдались незначительные клинические признаки⁶. Однако только у животных в группе, получавшей несущую среду, наблюдалась повышенная температура тела (Фиг. 2с) и снижение набора

массы тела (Фиг. 2d). Вирус не обнаруживался в носовых раковинах, собранных у получавших лечение животных через 4 дня после инфицирования, по сравнению с высокой нагрузкой (приблизительно 5×10^4 БОЕ/г) в носовых раковинах животных в группе, получавшей несущую среду (Фиг. 2e). Число копий вирусной РНК в смывах (Фиг. 2f) и носовых раковинах (Фиг. 2g) отражало результаты для инфекционных титров, указывая на стабильную статистически значимую разницу между группами несущей среды и лекарственного средства на два и три порядка соответственно. В соответствии с предыдущими исследованиями (SITE COX) в нижних дыхательных путях не обнаруживалось инфекционных вирионов или вирусной РНК (Фиг. 2h,i).

Терапевтическая эффективность и самая низкая эффективная доза

[0626] Пероральное лечение соединением 1 начинали через 12 часов после инфицирования на уровнях 10 мг/кг и 3 мг/кг массы тела, вводимых два раза в сутки (Фиг. 3a). Для сравнения вводили EIDD-2801/молнупиравир в дозе 5 мг/кг два раза в сутки с идентичным режимом лечения два раза в сутки. У всех получавших лечение животных снижение вирусной нагрузки было больше, чем в группе несущей среды, в пределах 12 часов с начала лечения (Фиг. 3b). В соответствии с этим ингибирующим эффектом получавшие лечение животные также демонстрировали сниженную нагрузку в носовых раковинах (Фиг. 3c). Между получавшими несущую среду животными и любой из групп лечения не наблюдалось значимых различий в клинических признаках (Фиг. 3d, e).

[0627] Вирусная РНК обнаруживалась в назальных смывах и носовых раковинах всех животных, указывая на эффективное заражение. Однако для числа копий РНК наблюдалось статистически значимое среднее снижение в 10 мг/кг соединения 1 и EIDD-2801/молнупиравира по сравнению с несущей средой (Фиг. 3f, g). Эти результаты подтверждают терапевтическую эффективность соединения 1 при пероральном применении в отношении WA1/2020 в релевантной животной модели инфекции верхних дыхательных путей.

Ингибирование репликации и передачи основного варианта, вызывающего озабоченность

[0628] Для исследования спектра показаний соединения 1 против SARS-CoV-2, эффективную схему приема соединения 1 в дозе 10 мг/кг перорально, два раза в сутки, начатая с момента через 12 часов после

инфицирования, применили к недавно появившемуся варианту, вызывающему озабоченность, BZ/2021¹⁶, в комбинированном исследовании эффективности и передачи (Фиг. 4а). После начальной задержки репликации выделяемый вирус становился обнаруживаемым у получавших несущую среду животных через 1,5 дня после инфицирования, затем быстро достигал устойчивого плато со значением почти 10^4 БОЕ/мл в назальном смыве в день 2 после инфицирования (Фиг. 4б). Количественное определение копий вирусных РНК имитировало профиль инфекционных титров, хотя низкая нагрузка вирусной РНК присутствовала в смывах уже в первый день после инфицирования (Фиг. 4с). Титры вируса и число копий РНК в носовых раковинах, определяемое через 4 дня после инфицирования, были аналогично высокими, в диапазоне от 10^4 до 10^5 БОЕ/г ткани (Фиг. 4д) и от 10^8 до 10^{10} копий РНК / г ткани (Фиг. 4е) соответственно. При этом в легких ни одного из этих животных не было обнаружено инфекционных вирионов BZ/2021 или вирусной РНК (Фиг. 4f, g), и не возникло никаких клинических признаков, таких как изменение массы тела или лихорадка (Фиг. 5 а, b). Лечение инфекции BZ/2021 пероральным соединением 1 было высокоэффективным, снижая как нагрузку выделяемого вируса, так и титры в тканях до необнаружимого уровня (Фиг. 4b, d), а также снижая число копий вирусной РНК в назальных смывах и носовых раковинах более чем на три порядка (Фиг. 4с, е).

[0629] Полное геномное секвенирование вирусного инокулята и вирусных популяций, выделенных из носовых раковин, выявило, что замена L260F в белке nsр6, связанная с адаптацией SARS-CoV-2 к ласкам, имела 60%-ную частоту аллеля в инокуляте BZ/2021 (Фиг. 4h). Через четыре дня после инфицирования хорьков эта мутация стала полностью доминантной, и, кроме того, возникла вторая характерная для ласок мутация, Y453F в шиповидном белке, впервые отмеченная в нескольких кластерах вспышек SARS-CoV-2 на норковых фермах (Фиг. 4h). Кроме того, имело место наличие замены F184V в nsр6 инокулята BZ/2021, которая возникла во время амплификации в клетках VeroE6 и быстро подверглась негативному отбору у хорька-хозяина. Напротив, инокулят WA1/2020, используемый для исследований настоящего изобретения на хорьках, не содержал никаких дополнительных незарегистрированных изменений (Фиг. 4h). WA1/2020 также приобрел характерную для ласок мутацию при прохождении через хорьков, а именно N501T в рецептор-связывающем домене шиповидного белка¹⁰, но не было обнаружено никаких замен или изменений Y453F в nsр6. Ни подвергшиеся воздействию соединения 1 популяции BZ/20201, ни популяции WA1/2020 не содержали мутаций устойчивости к ремдесивиру, ранее отобранных в родственном вирусе гепатита у

мышей (т. е. F476 L и V553L в nsr12), когда вирусы извлекали у проходивших лечение животных на момент умерщвления (Фиг. 4h).

[0630] Все получавшие несущую среду животные эффективно передавали BZ/2021 находившимся в прямом контакте с ними и не получавшим лечение хорькам (Фиг. 4b-e). Совместное содержание животных началось через 54 часа после инфицирования и продолжалось до умерщвления животных-источников. У контактных животных без задержки наблюдалась репликация BZ/2021, впервые ее обнаруживали в назальных смывах в течение 12 часов после начала совместного содержания. Этот измененный профиль репликации подтверждал адаптацию BZ/2021 к хозяину-хорьку у животных-источников, и популяции вируса, полученные у животных, находившихся в контакте с получавшими несущую среду животными-источниками, содержали как замену L260F в nsr6, так и мутацию Y453F в шиповидном белке (Фиг. 4h). В соответствии с эффективным ингибированием репликации BZ/2021 в получавших лечение животных-источниках пероральным соединением 1 лечение полностью блокировало передачу вируса не получавшим лечение животным, находившимся с ними в прямом контакте. Ни одно из животных, находившихся в контакте с получавшими лечение хорьками-источниками, не выделяло инфекционные частицы или вирусную РНК в какой-либо момент времени (Фиг. 4b,c), инфекционные вирусные частицы отсутствовали в носовых раковинах в день 5,5 после начала совместного содержания (Фиг. 4d), и в носовых раковинах контактных животных наблюдался лишь низкий уровень вирусной РНК ($< 10^5$ копий/г носовой раковины) (Фиг. 4e).

Пример 52. Эффективность *in vivo* соединения 15 в отношении SARS-CoV-2 у хорьков

[0631] Самок хорьков (по 4 животных на группу дозы; возраст 6–10 месяцев) заражали интраназально SARS-CoV-2 в количестве 10^5 БОЕ и лечили либо несущей средой, 5 мг/кг EIDD-2801, либо соединением 15 в дозе 3, 10 или 20 мг/кг перорально. Лечение начинали спустя 12 часов после инфицирования. Хорькам вводили дозы либо два раза в сутки, либо один раз в сутки, как указано, до дня 3,5, затем подвергали эвтаназии спустя 12 часов в день 4 исследования. Заражение хорьков SARS-CoV-2 не оказывает физиологического воздействия на массу или функцию легких, и наличие вирусной инфекции ограничено носоглоточным пространством, без устойчивого обнаружения вируса в легких. Инфекционные титры SARS-CoV-2 измеряли в образцах жидкости из отбираемых ежедневно назальных смывов, а также в полученных после умерщвления носовых раковинах и легочной ткани. Как и ожидалось, при сборе

легочной ткани после умерщвления в этом исследовании в легких хорьков из любой группы (получавших как несущую среду, так и лечение) обнаруживаемая вирусная гРНК методом ОТ-кПЦР не выявлялась (данные не показаны). Кроме того, в легких хорьков из любой группы во время оценки более ранних соединений в предыдущих исследованиях не выявлялись обнаруживаемые инфекционные титры (а также гРНК методом ОТ-кПЦР). Результаты этих экспериментов собраны в таблице 6 ниже.

Таблица 6. Снижение уровней инфекционных титров SARS-CoV-2 и вирусной РНК в назальных смывах и носовых раковинах хорьков по сравнению с получавшими несущую среду животными

Образец	Анализ	Изменение по сравнению с несущей средой (log ₁₀)					
		Соединение 15 (5 мг/кг, 2 р./сут.)	Соединение 15 (10 мг/кг, 2 р./сут.)	Соединение 15 (20 мг/кг, 2 р./сут.)	Соединение 15 (20 мг/кг, 1 р./сут.)	Соединение 15 (40 мг/кг, 1 р./сут.)	EIDD-2801 (5 мг/кг, 2 р./сут.)
Назальный смыв	AUC ₍₀₋₉₆₎ БОЕ/мл	-2,21	-2,50	-3,00	-2,21	-2,80	-2,34
	AUC ₍₀₋₉₆₎ копий РНК / мкл	-1,33	-1,51	-2,22	-1,26	-1,91	-0,87
Носовая раковина	БОЕ/мл при умерщвлении	-1,68	-2,20	-3,78	-3,42	-3,79	-3,79
	Копии РНК / мкл при умерщвлении	-2,14	-1,79	-3,04	-2,37	-4,01	-2,68

Пример 53. Эффективность *in vivo* применяемого перорально соединения 1 против SARS-CoV-2 у африканских зеленых мартышек

[0632] Соединение 1 оценивали с помощью дозирования через желудочный зонд (ПО) спустя 8 часов после инфицирования SARS-CoV-2 (WA1). Соединение 1 вводили в дозе 120 или 60 мг/кг 1 р./сут. в течение 6 дней — первую дозу вводили через 8 часов после инфицирования, а пять последующих доз вводили с интервалами в 24 часа после инфицирования. ЖБАЛ и мазки из носа и горла собирали в дни 1, 2, 4 и 6 после инфицирования и проводили количественное определение вирусной нагрузки. Животных подвергали эвтаназии в день 6 для посмертного сбора ЖБАЛ и тканей. Подробное описание процедур и схем исследований приведено ниже.

[0633] Экспериментальные группы для оценки соединения 1 с помощью перорального дозирования представлены в таблице 7. В данное исследование было включено в совокупности 18 африканских зеленых мартышек (9 самцов, 9 самок). Животных случайным образом распределяли в одну из трех групп лечения, в

каждой группе было равномерное распределение по полу. Исследование проводили в 3 когортах, каждая со сдвигом по времени в один день; каждая группа лечения была равномерно представлена в каждой когорте исследования. В день 0 исследования животных заражали приблизительно 3×10^6 ЦПД₅₀ SARS-CoV-2 путем комбинации интраназальной и интратрахеальной инстиляции. С момента приблизительно через 8 часов после инокуляции животным во всех группах вводили либо испытуемое изделие, либо несущую среду перорально (ПО). После этого дозирование продолжали один раз в сутки в течение еще 5 дней (т. е. в общей сложности 6 дней дозирования). Животных подвергали эвтаназии в день 6 для посмертного сбора тканей и гистопатологического анализа.

Таблица 7. Экспериментальные группы для исследования соединения 1 ПО

Группа	N	Провокационное введение	Лечение	Концентрация (мкг/мл)	Способ введения	Доза (мг/кг) (мл/кг)
1	6	и/н / и/т SARS-CoV-2	Несущая среда	Н/П	ПО	Н/П (2 мл/кг)
2	6	и/н / и/т SARS-CoV-2	Соединение 1	60 мг/мл	ПО	120 мг/кг (2 мл/кг)
3	6	и/н / и/т SARS-CoV-2	Соединение 1	30 мг/мл	ПО	60 мг/кг (2 мл/кг)

[0634] После инфицирования животных ежедневно контролировали на предмет клинического заболевания. Через 1, 2, 4 и 6 дней после инфицирования жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а также мазки из носа и горла собирали для количественного определения как инфекционных вирусных титров, так и вирусной РНК. В день исследования 6 животных подвергали эвтаназии для сбора легочных тканей с целью количественного определения вирусной нагрузки в ткани и для гистопатологического анализа. В день 0 исследования пероральное дозирование было выполнено приблизительно через 8 часов после инфицирования зафиксированным животным. Сбор ЖБАЛ и мазков в дни 1, 2, 4 и 6 выполняли в качестве проводимой под анестезией процедуры в утреннее время с интервалами приблизительно в 24 часа относительно заражения, с проведением сразу после этого, под той же анестезией, перорального дозирования исследуемого изделия. В дни без запланированного сбора ЖБАЛ или мазков (т. е. дни 3 и 5 исследования) животных фиксировали для проведения дозирования.

Желудочный зонд

[0635] Животные во всех группах получали исследуемое соединение (или несущую среду) посредством желудочного зонда. Как показано в таблице 7, дозирование всем животным проводилось в объеме 2 мл/кг. Дозирование соединения 1 проводилось в объеме 120 мг/кг (группа 2) или 60 мг/кг (группа 3). Животные в группе 1 получали несущую среду. Дозирование было основано на исходных показателях массы тела, полученных до заражения SARS-CoV-2. Незамедлительно после дозирования испытуемое изделие смывали с помощью приблизительно 10 мл воды. В дни 0, 3 и 5 исследования дозирование выполняли находящимся в сознании зафиксированным животным. В дни 1, 2 и 4 исследования дозирование выполняли животным под анестезией, незамедлительно после сбора ЖБАЛ и мазков.

Заражение вирусом

[0636] Африканским зеленым мартышкам выполняли анестезию кетаминот и изофлураном и помещали их в положение лежа для заражения SARS-CoV-2 путем как интраназальной, так и интратрахеальной инстилляций. Общая инокуляция выполняется в объеме 3 мл на животное (2 мл интратрахеально и 1 мл интраназально). Вирус размораживали, разводили несущей средой до 1×10^6 ЦПД₅₀/мл непосредственно перед заражением и держали на льду до момента инокуляции. Для интратрахеальной инстилляций в трахею приблизительно до середины вводили педиатрический бронхоскоп (Olympus XP-40). Через бронхоскоп вводили полиэтиленовую (п/э) трубку и обеспечивали через нее 2 мл вируса, а затем 0,5 мл стерильного физиологического раствора и приблизительно 1 мл воздуха. Для интраназальной инстилляций в каждую ноздрю по каплям вводили 0,5 мл вирусного инокулята (т. е. по 0,5 мл на ноздрю, 1 мл в общей сумме). После инфицирования 2 аликвоты по 0,5 мл сохраняли и хранили приблизительно при -70 °С для обратного титрования с помощью анализа ЦПД₅₀.

Мазки из носа и горла

[0637] Мазки из носа и горла собирали на исходном уровне и через 1, 2, 4 и 6 дней после инфицирования у животных под анестезией одновременно со сбором ЖБАЛ. В дни 1, 2 и 4 сбор образцов выполняли непосредственно перед введением дозы. Фактическое время сбора было зарегистрировано в файлах исследования. Образцы собирали с помощью ватных палочек, предварительно смоченных в стерильном физиологическом растворе, введенных в носовую полость или заднюю стенку глотки соответственно. С каждого места собирали по два мазка. Каждый мазок помещали в пробирку, содержащую приблизительно

0,5 мл стерильного физиологического раствора, и немедленно замораживали на сухом льду перед хранением приблизительно при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж

[0638] Жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) собирали у животных под анестезией на исходном уровне и через 1, 2, 4 и 6 дней после инфицирования. В дни 1, 2 и 4 сбор образцов выполняли непосредственно перед введением дозы, а в день 6 сбор выполняли непосредственно перед эвтаназией. Фактическое время сбора было зарегистрировано в файлах исследования. Вкратце, педиатрический бронхоскоп (Olympus XP-40) продвигали в левую каудальную долю легкого, выполняли инфузию 10 мл стерильного физиологического раствора и аспирировали максимальный объем. Процесс повторяли для правой каудальной доли легкого. Регистрировали время сбора и общий восстановленный объем для лаважей из правого и левого легких и хранили образцы на влажном льду до обработки.

Обработка жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ)

[0639] Жидкость бронхоальвеолярного лаважа хранили на влажном льду до обработки. ЖБАЛ центрифугировали приблизительно при $1000 \times g$ в течение 10 минут при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ и регистрировали время начала обработки. Надосадочную жидкость ЖБАЛ разделяли на аликвоты по ~ 1 мл в индивидуально маркированных пробирках и хранили вместе с клеточным осадком при приблизительно $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до дальнейшего анализа. По меньшей мере 4 аликвоты по ~ 1 сохранили из образцов лаважей из левого и правого легкого каждого животного в каждой временной точке.

Обработка мазков из носа/горла

[0640] Назальные и орофарингеальные (глочные) мазки помещали в пробирки, содержащие приблизительно 0,5 мл стерильного физиологического раствора, и незамедлительно замораживали на сухом льду после сбора. Образцы хранили при приблизительно $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до дальнейшего анализа.

Эвтаназия и вскрытие

[0641] Подробное макроскопическое вскрытие проводили для всех животных. Запланированную эвтаназию проводили через 6 дней после инфицирования для проведения макроскопического вскрытия и сбора тканей. Животных усыпляли кетаминем ($10\text{--}20\text{ мг/кг}$) и выполняли эвтаназию непосредственно после сбора ЖБАЛ и мазков. Регистрировали точное время выполнения эвтаназии. Измеряли посмертную массу

тела и общую массу легких и рассчитывали отношении массы легких к массе тела для каждого животного. Проводили макроскопическое вскрытие. Вскрытие состояло из полного внешнего и внутреннего осмотра, включающего в себя отверстия тела (уши, ноздри, рот, анальное отверстие и т. д.) и органов и тканей черепа, грудной клетки и брюшной полости. Все результаты макроскопического вскрытия (включая легкие и трахеобронхиальные лимфатические узлы) регистрировали с использованием описательных терминов. Грудную часть трахеи, левое легкое и трахеобронхиальные лимфатические узлы фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином (NBF), а затем обрабатывали для микроскопического исследования. Правое легкое резервировали для отбора пробы из дыхательных путей с целью количественного определения инфекционных вирусных титров и вирусной РНК.

Сбор и сохранение тканей

[0642] Правое легкое резервировали для отбора пробы из дыхательных путей с целью количественного определения инфекционных вирусных титров, вирусной РНК и биоанализа; левое легкое резервировали для фиксации и гистопатологического анализа. Отбор пробы из дыхательных путей было стандартизировано в руководстве по вскрытию и иссечению. Образцы для биоанализа (среднюю часть правого легкого и среднюю часть правого бронха) собирали при первой возможности после эвтаназии и после получения общей массы легких и макроскопических фотографий дорсальных и вентральных поверхностей; эти образцы подвергали быстрой заморозке в жидком азоте незамедлительно после сбора и регистрировали время заморозки. Дополнительные секции правого легкого собирали и замораживали в жидком азоте для количественных анализов вируса (ОТ-кПЦР в реальном времени и ЦПД₅₀). Все замороженные образцы хранили при температуре приблизительно -70 °С до проведения обработки и анализа.

Количественная ПЦР и определение инфекционных титров вируса

[0643] В общей сложности 20 образцов для каждого животного оценивали на РНК SARS-CoV-2 и инфекционные титры вируса методами количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и анализа средней цитопатогенной культуральнотканевой дозы (ЦПД₅₀).

Обработка тканей и экстракция РНК

[0644] Для образцов ЖБАЛ и мазков из носа и горла выполняли экстракцию вирусной РНК из надосадочной жидкости из сохраненных и обработанных образцов. Для образцов тканей приблизительно

75 мг гомогенизировали в тризоле с использованием набора TissueLyser. Образцы центрифугировали при 4000 x g в течение 5 минут и сохраняли надосадочную жидкость для экстракции РНК. РНК выделяли из всех образцов с помощью набора QIAGEN или эквивалентного ему в соответствии с инструкциями производителя. Извлеченную РНК использовали для анализов методом ОТ-кПЦР, как описано ниже.

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией

[0645] Каждый из образцов РНК оценивали на предмет вирусной РНК SARS CoV-2 и субгеномной РНК методом ОТ-кПЦР. Способы для каждого анализа оптимизировали перед анализом образцов.

Количественное определение общего содержания вирусной РНК SARS-CoV-2 выполняли методом ОТ-кПЦР, нацеленной на SARS CoV-2 нуклеокапсидный фосфопротеиновый ген (N-ген). Копии генома на мл или г-эквивалентах рассчитывали из стандартной кривой, полученной из стандартов РНК с известной концентрацией копий. Все образцы анализировали в трех повторах.

[0646] Праймеры к N-гену SARS CoV-2 и последовательности зондов приведены ниже:

Прямой праймер SARS-CoV-2: 5' TTACAAACATTGGCCGCAAA 3'

Обратный праймер SARS CoV-2: 5' GCGCGACATTCCGAAGAA 3'

Зонд SARS CoV-2: 6FAM-ACAATTTGCCCCAGCGCTTCAG-BHQ-1

[0647] Амплификацию и обнаружение выполняли с помощью подходящего термоциклера в режиме реального времени при следующих условиях циклирования: 50 °C в течение 5 минут, 95 °C в течение 20 секунд, и 40 циклов по 95 °C в течение 3 секунд и 60 °C в течение 30 секунд.

[0648] Количественное определение субгеномной РНК SARS-CoV-2 выполняли методом ОТ-кПЦР, нацеленной на E-ген. Анализ был подготовлен на основе материалов Wolfel et. al. (Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 581:465-470. doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x), причем прямой праймер связывал лидерную последовательность E-гена, а обратный праймер связывал сам E-ген. Все образцы будут проанализированы в трех повторах.

Инфекционные титры вируса

[0649] Каждый образец оценивали на инфекционный вирус SARS-CoV-2 с помощью анализа ЦПД₅₀ с использованием клеток Vero E6 в 96-луночном формате. Исходный вирус известной концентрации и холостая среда служили в качестве положительного и отрицательного контролей соответственно. По завершении анализа клетки фиксировали в формалине и окрашивали и рассчитывали титр ЦПД₅₀ по методу Рида и Менча (A simple method of estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hygiene. 27:493–497).

[0650] Результаты этих экспериментов представлены на Фиг. 6. Как видно, по сравнению с африканскими зелеными маргитками, получавшими несущую среду, среднее значение гРНК SARS-CoV-2 в ЖБАЛ было значительно меньше у животных, получавших 120 мг/кг соединения 1 в течение 4 и 6 дней (Фиг. 8). В день 6 значение гРНК было значительно ниже в группе меньшей дозы (60 мг/кг), чем в группе животных, получавших несущую среду. Инфекционные титры SARS-CoV-2 у животных, получавших соединение 1 в дозе 60 или 120 мг/кг, были ниже, чем в группе, получавшей несущую среду, в дни 2–6. Нагрузки вирусной РНК в ткани нижней части легкого были ниже при лечении соединением 1 по сравнению с несущей средой.

Пример 54. Эффективность *in vivo* соединения 1 и соединения 15 в отношении адаптированного к мышам SARS-CoV-2 у мышей

[0651] Вирусный материал, использованный для исследований SARS-CoV-2 *in vivo*, был получен из инфекционного клона адаптированного к мышам штамма SARS-CoV-2 (MA10), полученного, как описано у Dinnon, KH et al. (A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. Nature. 586:560–566). Когорты самок мышей линии Balb/c в возрасте 7–10 недель ($n = 10$ / группа дозирования) получали несущую среду или соединение через желудочный зонд в указанные моменты времени после интраназального заражения 1×10^4 БОЕ адаптированного к мышам штамма MA10 SARS-CoV в 50 мкл. Мышей анестезировали смесью кетамина/ксилазина перед интраназальным заражением. Несущую среду или испытуемое изделие вводили два или один раз в сутки, как описано ниже. Мыши получали соединение 15 ПО по 3, 10 или 30 мг/кг или EIDD-2801 (100 мг/кг) через двенадцать часов после интраназального заражения SARS-CoV-2 (MA10). Отдельную группу мышей обрабатывали 30 мг/кг соединения 15 за 24 ч после инфицирования. Затем мышей обрабатывали два раза в сутки несущей средой, соединением 15 или EIDD-2801 до дня 4. В двух отдельных исследованиях мыши получали соединение 1 ПО по 3, 10 или 30 мг/кг через восемь часов после интраназального заражения SARS-CoV-2 (MA10). Мышей обрабатывали два раза в сутки несущей средой или соединением 1, начиная с 8 ч после инфицирования, вторая доза

вводилась через 24 ч после инфицирования, и последующие дозы вводились с 12-часовыми интервалами до дня 4.

[0652] Ежедневно измеряли массу тела и легочную функцию с помощью плетизмографии всего тела. В день 4 после инфицирования животных умерщвляли смертельной дозой изофлурана, легкие оценивали на предмет кровоизлияния в легкое (оценка застоя) и замораживали нижнюю правую долю при -80°C для титрования вируса методом анализа бляшкообразования. Вкратце, 500 000 клеток Vero E6 на лунку высеивали в 6-луночные планшеты. На следующий день удаляли среду, добавляли последовательные разведения осветленного гомогената легкого на планшет (разведения от 10^{-1} до 10^{-6}) и инкубировали при 37°C в течение 1 ч, после чего лунки покрывали 1X DMEM, 5% сывороткой Fetal Clone 2, 1X антибиотиком-антигрибковым средством 0,8% агарозы. Через два дня после этого бляшки подсчитывали для получения значения бляшек/мл.

[0653] Кровоизлияние в легкое (оценка застоя) представляет собой макроскопический патологический фенотип, легко наблюдаемый невооруженным глазом, обусловленный степенью репликации вируса, когда окраска легкого меняется с розовой на ярко-красную. Легочную функцию (PenH) контролировали один раз в сутки посредством плетизмографии всего тела (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Мышей, предназначенных для этого анализа, выбирали случайным образом до начала исследования. Вкратце, после 30-минутной акклиматизации в плетизмографе данные для 11 параметров регистрировали через каждые 2 секунды в течение 5 мин.

[0654] Все статистические анализы данных проводили в программе Graphpad Prism 8. Статистическую значимость для каждой конечной точки определяли с помощью конкретных статистических критериев. В целом для показателей по нескольким группам лечения с данными в динамике (например, потеря массы тела или изменение легочной функции у мыши с течением времени) выполняли двухфакторный дисперсионный анализ с рекомендуемым критерием множественного сравнения в соответствии с рекомендациями Prism. Для сравнительных данных для одиночной временной точки (например, титра в легком) применяли критерий Крускала-Уоллиса или однофакторный дисперсионный анализ с рекомендуемым критерием множественного сравнения. Для каждого испытания р-значение $< 0,05$ считали значимым.

[0655] Результаты этих экспериментов для соединения 15 представлены на Фиг. 7. Как видно, средние значения массы тела поддерживались (или увеличивались из-за сравнительно молодого возраста мышей в начале исследования) в группах дозирования 10 и 30 мг/кг два раза в сутки, а также в группе мышей, обрабатываемых EIDD-2801, когда лечение начинали через 12 ч после инфицирования. Воздействие SARS-CoV-2 на легочную функцию было значительно ниже, если мышам обрабатывали 30 мг/кг соединения 1 или EIDD-2801 через 12 ч после инфицирования. Значения оценки застоя были значительно ниже во всех группах лечения, при этом менее выраженное воздействие наблюдалось у мышей, получавших соединение 15 в дозе 3 мг/кг два раза в сутки через 12 ч после инфицирования или 30 мг/кг, начиная с 24 ч после инфицирования. Задержка обработки соединением 15 в дозе 30 мг/кг до 24 ч после инфицирования оказывала незначительное воздействие на массу, легочную функцию и оценку застоя.

[0656] Результаты для соединения 1 представлены на Фиг. 8 и 9. Как видно, пероральное дозирование соединения 1 снижало посмертные титры SARS-CoV-2 в легком дозозависимым образом (Фиг. 8). В соответствии с этими снижениями вирусной нагрузки средние массы тела сохранялись, а значения оценки застоя были наименьшими в группах дозирования соединения 1 в объеме 10 и 30 мг/кг. Влияние SARS-CoV-2 на легочную функцию было значительно меньше у всех обрабатываемых соединением 1 мышей, независимо от дозы (Фиг. 9).

Пример 55. Стабильность GI S9

[0657] Дублирующиеся аликвоты исследуемого соединения или субстрата положительного контроля (GS-7340) добавляли к исходному материалу S9, разведенному в 100 мМ фосфатно-солевого буферного раствора, pH 7,4, для получения концентрации белка 1,0 мг/мл. Метаболические реакции S9 инициировали путем добавления субстратов к реакционной смеси S9 до конечной концентрации 2 мкМ. Через 0, 10, 20, 30, 60 и 120 мин аликвоты по 25 мкл реакционной смеси переносили в планшеты, содержащие 225 мкл раствора IS/Q. После гашения планшеты центрифугировали при $3000 \times g$ в течение 30 минут и разводили аликвоты по 150 мкл каждой надосадочной жидкости в 150 мкл воды. Аликвоты (10 мкл) разведенной надосадочной жидкости анализировали на масс-спектрометре Thermo Q-Exactive, как описано ниже.

Пример 56. Стабильность плазмы

[0658] Дублирующиеся аликвоты плазмы нагревали до 37 °C и инициировали метаболические реакции путем добавления исследуемого соединения (6 мкл исходного DMSO 0,1 мМ) или стандарта стабильности

плазмы (GS-7340) для получения конечной концентрации субстрата 2 мкМ. Через 0,05, 0,5, 1, 2, 3 и 4 часа аликвоты по 25 мкл реакционной смеси переносили в планшеты, содержащие 225 мкл раствора для гашения IS/Q. После гашения планшеты центрифугировали при $3000 \times g$ в течение 30 минут и разводили 150 мкл надосадочной жидкости в 150 мкл воды. Аликвоты (10 мкл) разведенной надосадочной жидкости анализировали на масс-спектрометре Thermo Q-Exactive, как описано ниже.

Пример 57. Стабильность CES1/2

[0659] Испытуемые соединения или субстраты положительного контроля (осельтамивир для ферментов CES1 или прокаин для CES2) инкубировали с отдельными препаратами Supersome (конечная концентрация CES 1,5 мг/мл) в 0,1 М калий-фосфатного буфера (pH 7,4) при 37 °C. Субстраты добавляли к конечной концентрации 2 мкМ для начала реакции. Конечный объем инкубации составил 250 мкл. Аликвоты извлекали после инкубации в течение 0, 10, 30, 60 и 120 мин. Реакции прекращали путем добавления IS/Q. После осаждения белка и центрифугирования 150 мкл надосадочной жидкости разводили с равным объемом воды перед проведением анализа методом ЖХ-МС. В случае прокаина 150 мкл надосадочной жидкости высушивали и растворяли в 250 мкл воды. Все образцы анализировали методом ЖХ-МС и для количественного определения использовали значения PAR.

Пример 58. Стабильность фракции печени S9

[0660] Дублирующиеся аликвоты исследуемого соединения или субстрата положительного контроля (GS-7340) добавляли к исходному материалу S9, разведенному в 100 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,4, для получения концентрации белка 2,4 мг/мл. Метаболические реакции S9 инициировали путем добавления субстратов к реакционной смеси S9 до конечной концентрации 2 мкМ. Через 2, 12, 25, 45, 65 и 90 мин аликвоты по 25 мкл реакционной смеси переносили в планшеты, содержащие 225 мкл раствора для гашения IS/Q. После гашения планшеты центрифугировали при $3000 \times g$ в течение 30 минут и разводили аликвоты по 150 мкл каждой надосадочной жидкости в 150 мкл воды. Аликвоты (10 мкл) разведенной надосадочной жидкости анализировали на масс-спектрометре Thermo Q-Exactive, как описано ниже.

Пример 59. Способы использования жидкостной хроматографии/масс-спектрологии для определения стабильности S9 и плазмы

[0661] Количественное определение испытуемых соединений и контролей выполняли по значениям отношения площадей пиков (PAR) анализируемого вещества и внутреннего стандарта, измеренным на масс-спектрометре Thermo Q-Exactive, подключенном к ВЭЖХ Dionex UltiMate 3000 с автоматическим пробоотборником Leap Technologies HTC PAL. Использовали колонку Thermo Hypersil GOLD (размер частиц 1,9 мкм, 2,1 × 50 мм). Подвижная фаза А состояла из 0,1% (об/об) муравьиной кислоты в воде. Подвижная фаза В состояла из 0,1% (об/об) муравьиной кислоты в ацетонитриле. Элюирование аналитов осуществляли посредством ряда линейных градиентов ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. Масс-спектрометр еженедельно калибровали и использовали допуск массы 5 м.д.

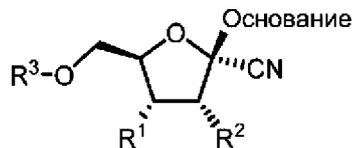
Таблица 8. Данные по стабильности

Соединение	GI S9 человека, T _{1/2} (мин.)	Плазма человека, T _{1/2} (мин.)	CES1, T _{1/2} (мин.)	CES2, T _{1/2} (мин.)	S9 печени, T _{1/2} (мин.)
N-гидроксицитидин	> 700	> 1500	-	-	Н/О
Молнупиравир	> 700	51	30–51	9,8	Н/О
Эталонное соединение А	> 700	> 1500	-	-	592
Соединение 15	69	29	6	< 1	1,2
Соединение 1	0,37	5,5	< 1	< 1	2

[0662] Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были включены путем ссылки по отдельности. В настоящем описании представлены ссылки на различные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что возможны разные варианты и модификации, остающиеся в пределах сущности и объема настоящего описания. Описание выполнено с пониманием того, что его следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой OH, OCOR⁴ или OC(O)OR⁴; R² представляет собой OH, OCOR⁵ или OC(O)OR⁵; или

R¹ и R² взяты вместе с образованием –OC(O)O– или –OCHR⁶O–; где

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

R³ представляет собой H, COR⁷ или COOR⁷;

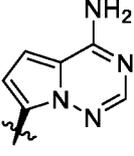
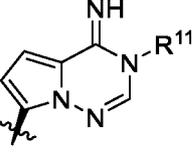
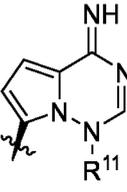
каждый из R⁴, R⁵ и R⁷ независимо представляет собой C₁–C₈ алкил, C₂–C₈ алкенил, C₂–C₈ алкинил, C₃–C₈ карбоциклил, C₆–C₁₀ арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

причем каждый из R⁴, R⁵ и R⁷ независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, –N₃, –OR⁸, –NR⁹R¹⁰ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C₁–C₆ алкила; и

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

каждый R⁹ независимо представляет собой H, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆ галогеналкил и C₃–C₆ циклоалкил;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой H, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆ галогеналкил и C₃–C₆ циклоалкил; и

основание представляет собой ,  или  ; где

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

при условии, что, если R^3 представляет собой H, тогда

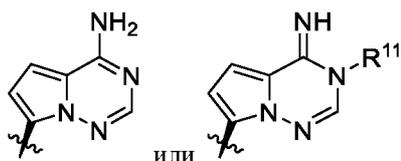
R^1 представляет собой $OCOR^4$ или $OC(O)OR^4$; или

R^2 представляет собой $OCOR^5$ или $OC(O)OR^5$; или

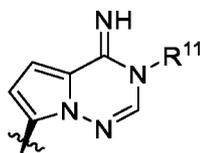
R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $-OC(O)O-$ или $-OCHR^6O-$.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой COR^7 или $COOR^7$.

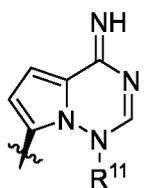
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где основание представляет собой



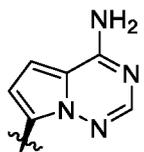
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где основание представляет собой



5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где основание представляет собой

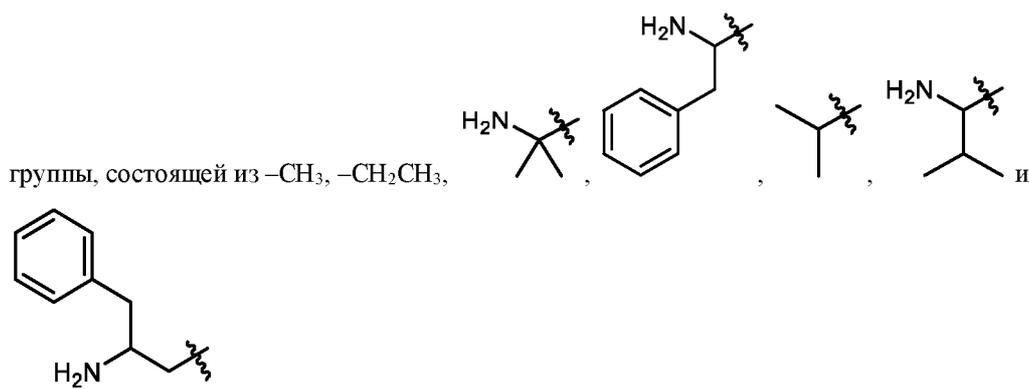


6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где основание представляет собой

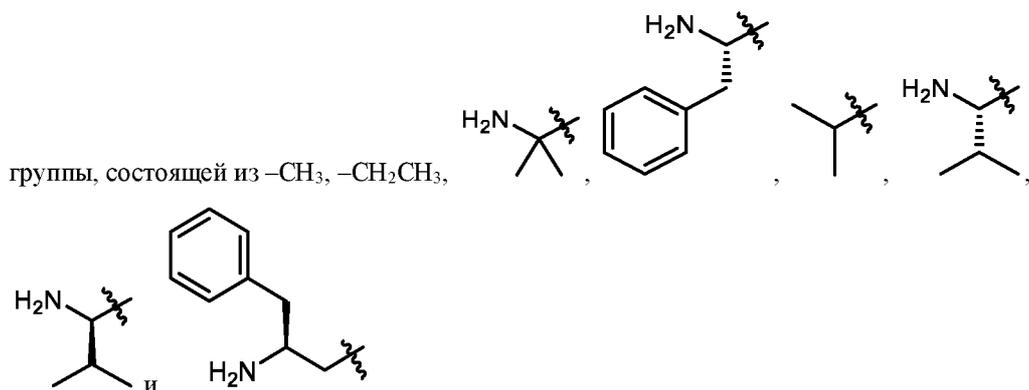


7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OH , OCOR^4 или OC(O)OR^4 , а R^2 представляет собой OH , OCOR^5 или OC(O)OR^5 .
8. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OH .
9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой OH .
10. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OCOR^4 или OC(O)OR^4 .
11. Соединение по любому из пп. 1–8 и 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой OCOR^5 или OC(O)OR^5 .
12. Соединение по любому из пп. 1–7, 10 и 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OCOR^4 .
13. Соединение по любому из пп. 1–8 и 10–12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой OCOR^5 .
14. Соединение по любому из пп. 1–7, 10 и 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OC(O)OR^4 .
15. Соединение по любому из пп. 1–8 и 10–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой OC(O)OR^5 .
16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил.
17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 , R^5 , и R^7 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_8$ алкил.
18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил.
19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил.
20. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой метил, этил или изопропил.

21. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_1 – C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из NR^9R^{10} и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1 – C_6 алкила.
22. Соединение по любому из пп. 1–21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_1 – C_8 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила и NR^9R^{10} .
23. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_1 – C_8 алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила и NR^9R^{10} .
24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_1 – C_4 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила и NR^9R^{10} .
25. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 выбран из

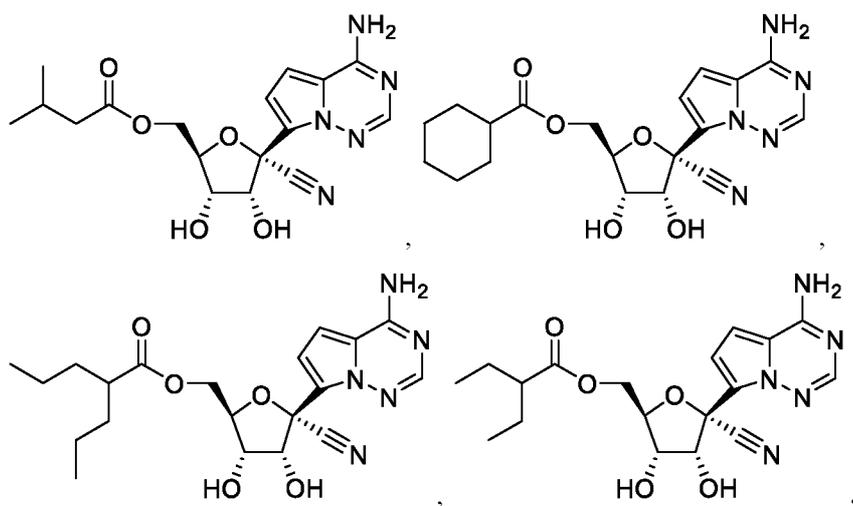


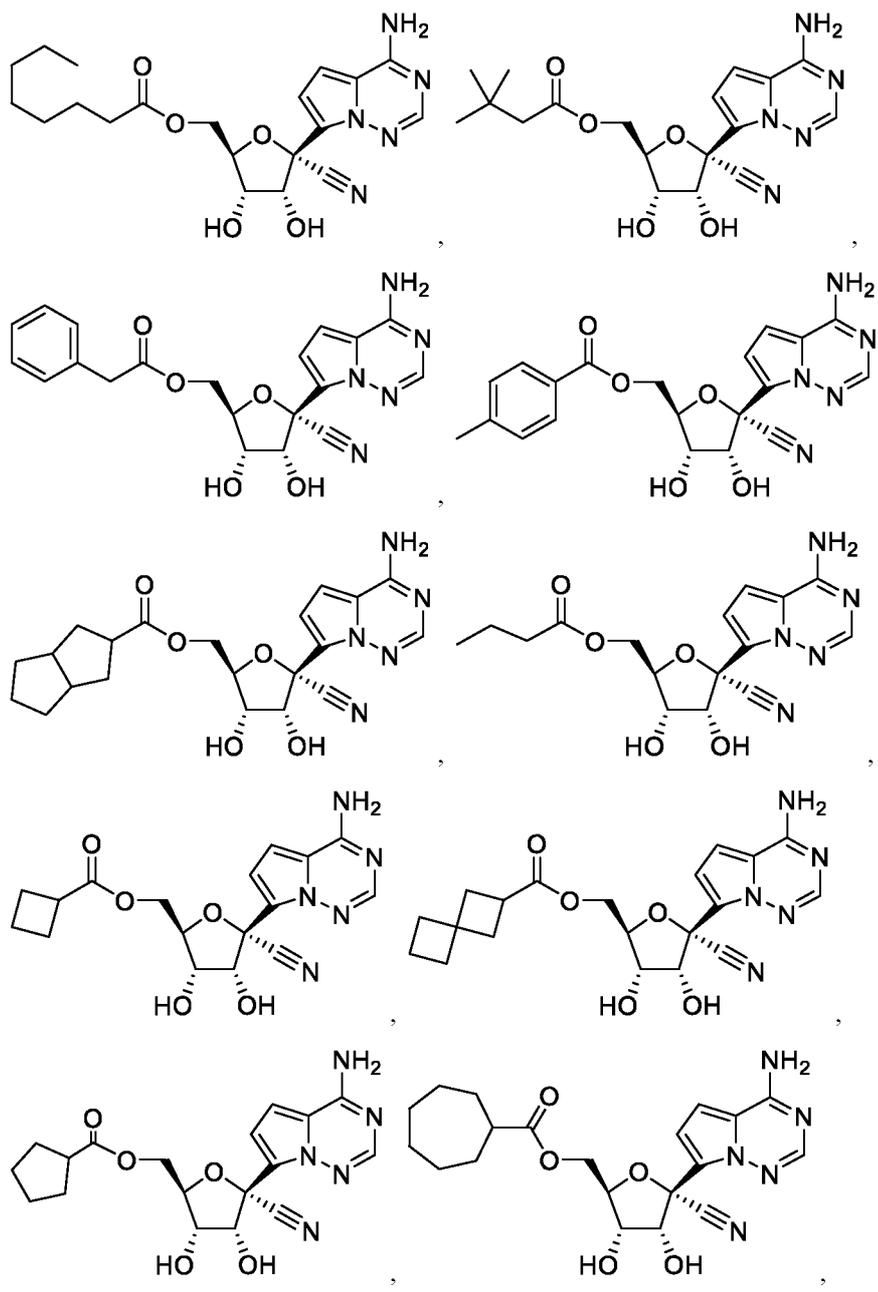
26. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 выбран из

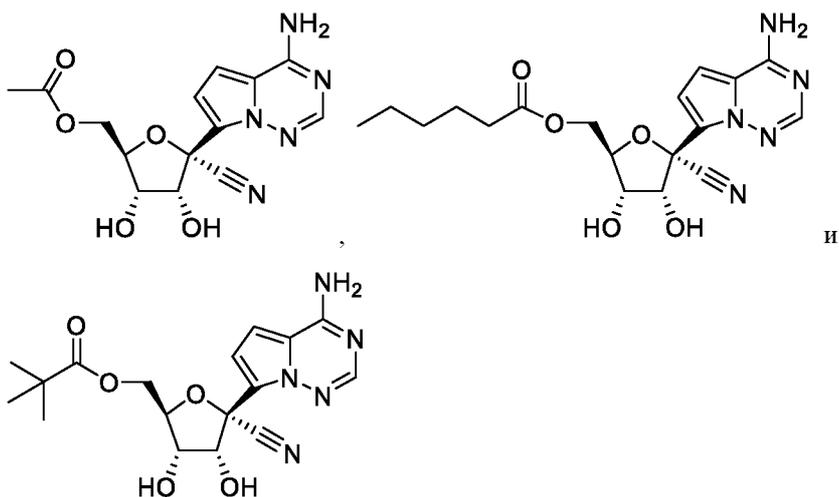


27. Соединение по любому из пп. 1–25 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^9 представляет собой H и каждый R^{10} представляет собой H.

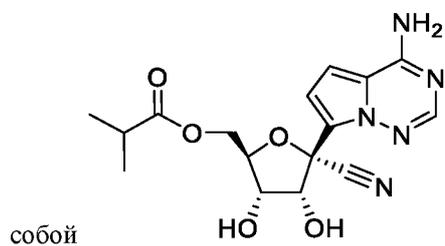
28. Соединение по любому из пп. 1–6 и 16–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R² взяты вместе с образованием –OC(O)O– или –OCHR⁶O–.
29. Соединение по любому из пп. 1–6 и 16–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R² взяты вместе с образованием –OC(O)O–.
30. Соединение по любому из пп. 1–6 и 16–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R² взяты вместе с образованием OCHR⁶O–.
31. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой C₆–C₁₀ арил.
32. Соединение по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой фенил.
33. Соединение по любому из пп. 1–31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой –CH₂OP(O)(OH)₂.
34. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой COR⁷.
35. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой COOR⁷.
36. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H.
37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:



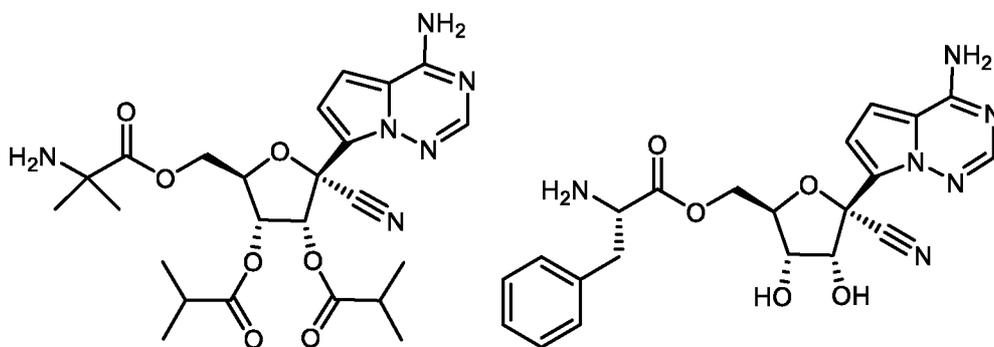


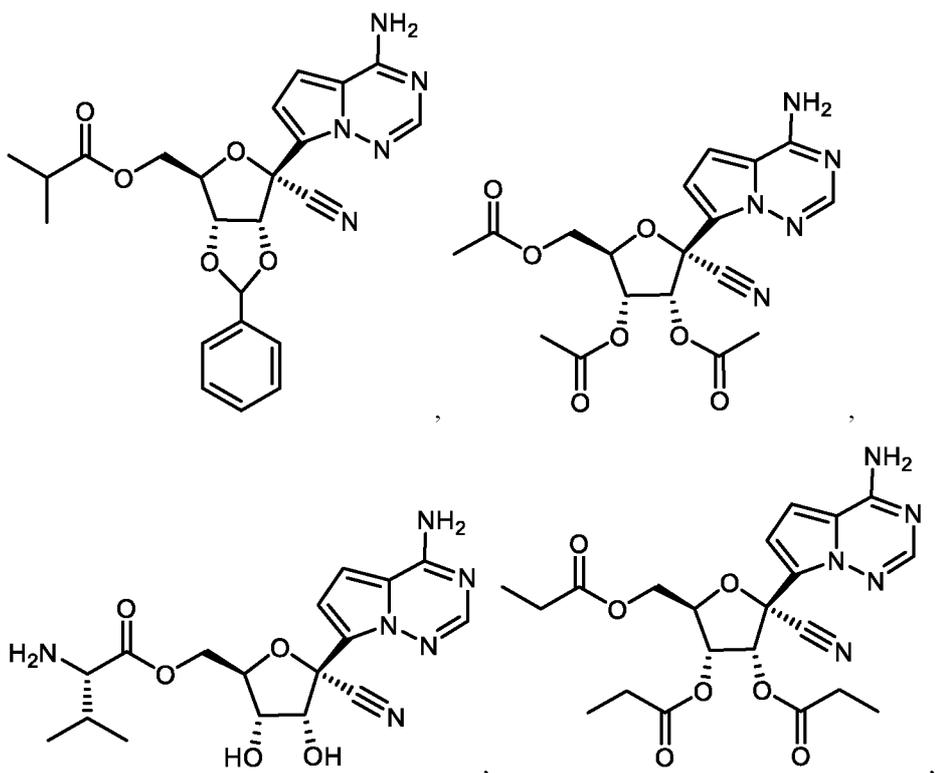


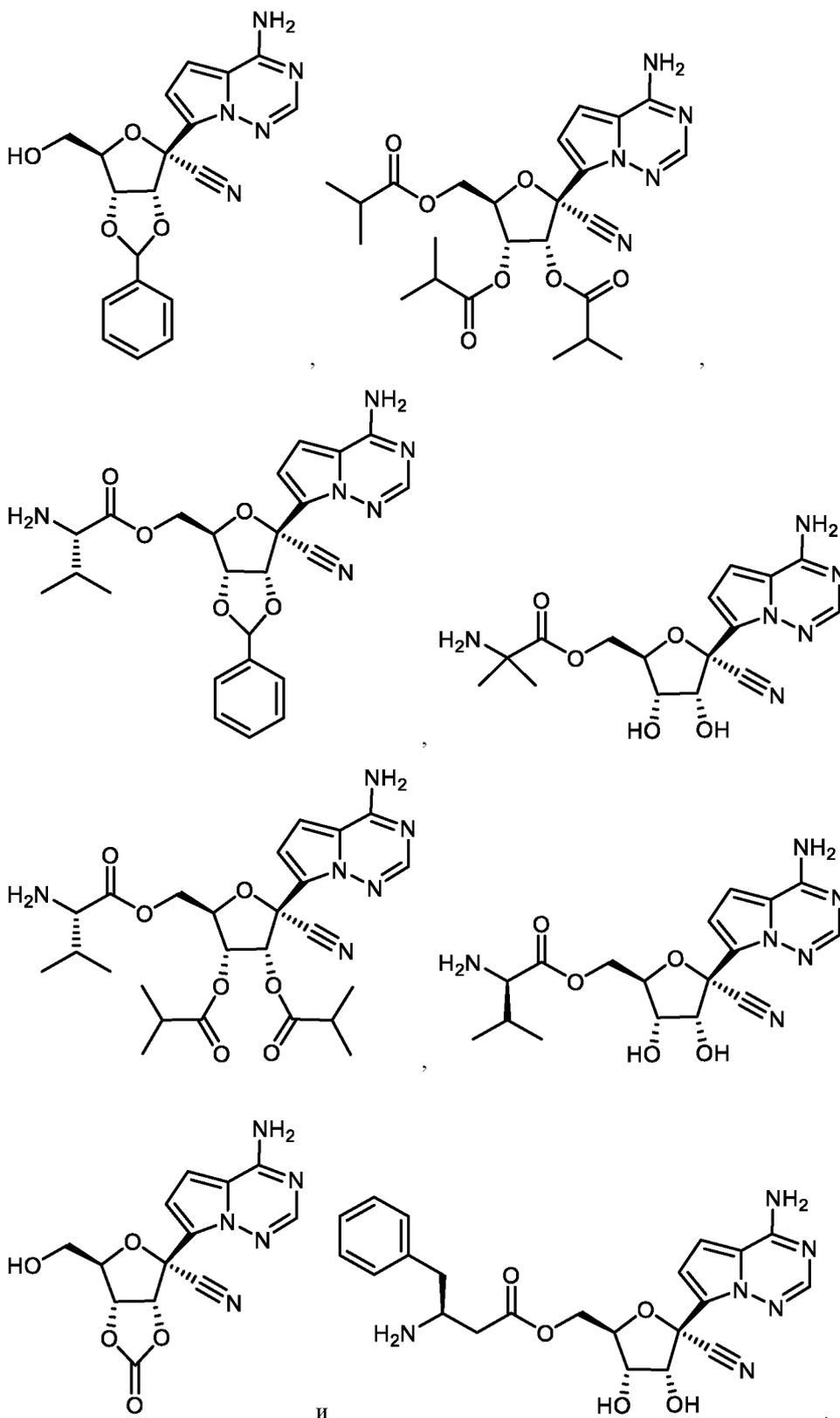
38. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет



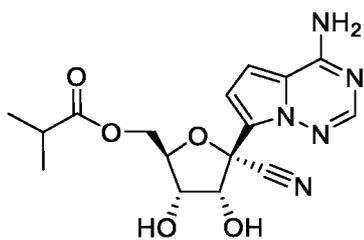
39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:







40. Кристаллическая форма соединения формулы:

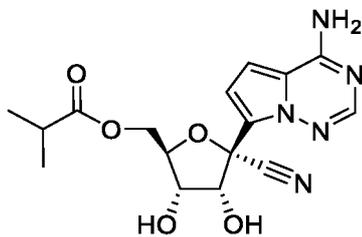


, причем кристаллическая форма характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями приблизительно $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ и $23,8^\circ$.

41. Кристаллическая форма по п. 40, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$.
42. Кристаллическая форма по п. 40 или 41, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$.
43. Кристаллическая форма по любому из пп. 40–42, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ и $28,1^\circ$.
44. Кристаллическая форма по п. 40 или 41, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ и $28,1^\circ$.
45. Кристаллическая форма по любому из пп. 40–44, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ и $27,5^\circ$.
46. Кристаллическая форма по любому из пп. 40–45, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ и $27,5^\circ$.
47. Кристаллическая форма по любому из пп. 40–45, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $8,5^\circ$, $10,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $17,5^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$, $27,5^\circ$ и $28,1^\circ$.
48. Кристаллическая форма по п. 40, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 10.
49. Кристаллическая форма по любому из пп. 40–48, которая характеризуется графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 11.

50. Кристаллическая форма по любому из пп. 40–49, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 12.

51. Кристаллическая форма соединения формулы:



, причем кристаллическая форма **характеризуется** XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями приблизительно $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ и $16,3^\circ$.

52. Кристаллическая форма по п. 51, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$.

53. Кристаллическая форма по п. 51 или 52, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$.

54. Кристаллическая форма по любому из пп. 51–53, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$.

55. Кристаллическая форма по п. 51 или 52, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ и $23,3^\circ$.

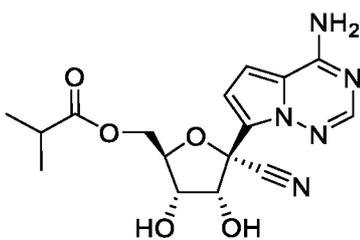
56. Кристаллическая форма по любому из пп. 51–55, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает угол отражения 2θ со значением $25,4^\circ$.

57. Кристаллическая форма по п. 51, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 13.

58. Кристаллическая форма по любому из пп. 51–57, которая **характеризуется** графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 14.

59. Кристаллическая форма по любому из пп. 51–58, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 15.

60. Кристаллическая форма соединения формулы:

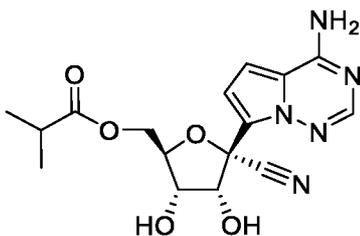


, причем кристаллическая форма характеризуется XRPD-

рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями приблизительно $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ и $25,4^\circ$.

61. Кристаллическая форма по п. 60, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$.
62. Кристаллическая форма по п. 60 или 61, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$.
63. Кристаллическая форма по любому из пп. 60–62, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ и $26,9^\circ$.
64. Кристаллическая форма по п. 60 или 61, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ и $26,9^\circ$.
65. Кристаллическая форма по любому из пп. 60–64, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,4^\circ$, $19,8^\circ$ и $20,7^\circ$.
66. Кристаллическая форма по любому из пп. 60–65, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $10,4^\circ$, $19,8^\circ$ и $20,7^\circ$.
67. Кристаллическая форма по любому из пп. 60–65, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $10,4^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $19,8^\circ$, $20,7^\circ$, $25,4^\circ$ и $26,9^\circ$.
68. Кристаллическая форма по п. 60, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 16.
69. Кристаллическая форма по любому из пп. 60–68, которая характеризуется графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 17.
70. Кристаллическая форма по любому из пп. 60–69, которая характеризуется графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 18.

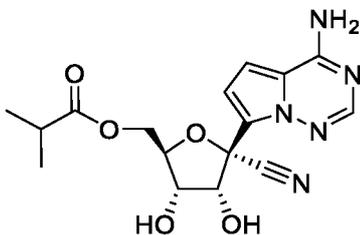
71. Соль ксинафоата соединения формулы:



72. Кристаллическая форма соли ксинафоата по п. 71, которая характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ и $14,8^\circ$.
73. Кристаллическая форма по п. 72, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$.
74. Кристаллическая форма по п. 72 или 73, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$.
75. Кристаллическая форма по любому из пп. 72–74, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ и $26,6^\circ$.
76. Кристаллическая форма по п. 72 или 73, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ и $26,6^\circ$.
77. Кристаллическая форма по любому из пп. 72–76, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ и $15,7^\circ$.
78. Кристаллическая форма по любому из пп. 72–77, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ и $15,7^\circ$.
79. Кристаллическая форма по любому из пп. 72–77, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $7,8^\circ$, $10,3^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$ и $26,6^\circ$.
80. Кристаллическая форма по п. 72, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 19.
81. Кристаллическая форма по любому из пп. 72–80, которая характеризуется графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 20.

82. Кристаллическая форма по любому из пп. 72–81, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 21.

83. Соль HCl соединения формулы:



84. Кристаллическая форма соли HCl по п. 83, которая **характеризуется** XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 5,9°, 14,0° и 24,3°.

85. Кристаллическая форма по п. 84, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 11,7°, 16,7° и 23,9°.

86. Кристаллическая форма по п. 84 или 85, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 11,7°, 16,7° и 23,9°.

87. Кристаллическая форма по любому из пп. 84–86, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 11,7°, 16,7° и 23,9°.

88. Кристаллическая форма по п. 84 или 85, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 5,9°, 11,7°, 14,0°, 16,7°, 23,9° и 24,3°.

89. Кристаллическая форма по любому из пп. 84–88, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 14,2°, 19,7° и 22,4°.

90. Кристаллическая форма по любому из пп. 84–89, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 14,2°, 19,7° и 22,4°.

91. Кристаллическая форма по любому из пп. 84–89, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями 5,9°, 11,7°, 14,0°, 14,2°, 16,7°, 19,7°, 22,4°, 23,9° и 24,3°.

92. Кристаллическая форма по п. 84, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 22.

93. Кристаллическая форма по любому из пп. 84–92, которая **характеризуется** графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 23.
94. Кристаллическая форма по любому из пп. 84–93, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 24.
95. Кристаллическая форма соли HCl по п. 83, которая **характеризуется** XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $15,0^\circ$ и $25,8^\circ$.
96. Кристаллическая форма по п. 95, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ и $26,7^\circ$.
97. Кристаллическая форма по п. 95 или 96, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ и $26,7^\circ$.
98. Кристаллическая форма по любому из пп. 95–97, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ и $26,7^\circ$.
99. Кристаллическая форма по п. 95 или 96, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $15,0^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$ и $26,7^\circ$.
100. Кристаллическая форма по любому из пп. 95–99, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $12,2^\circ$, $15,7^\circ$ и $31,5^\circ$.
101. Кристаллическая форма по любому из пп. 95–100, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $12,2^\circ$, $15,7^\circ$ и $31,5^\circ$.
102. Кристаллическая форма по любому из пп. 95–100, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ (+/- 0,2 градуса 2θ) со значениями $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $12,2^\circ$, $15,0^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$, $26,7^\circ$ и $31,5^\circ$.
103. Кристаллическая форма по п. 95, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 25.
104. Кристаллическая форма по любому из пп. 95–103, которая **характеризуется** графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 26.
105. Кристаллическая форма по любому из пп. 95–104, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 27.

106. Кристаллическая форма соли HCl по п. 83, которая **характеризуется** XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $15,9^\circ$ и $26,6^\circ$.
107. Кристаллическая форма по п. 106, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,1^\circ$, $16,8^\circ$ и $25,7^\circ$.
108. Кристаллическая форма по п. 106 или 107, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,1^\circ$, $16,8^\circ$ и $25,7^\circ$.
109. Кристаллическая форма по любому из пп. 106–108, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $7,1^\circ$, $16,8^\circ$ и $25,7^\circ$.
110. Кристаллическая форма по п. 106 или 107, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $7,1^\circ$, $15,9^\circ$, $16,8^\circ$, $25,7^\circ$ и $26,6^\circ$.
111. Кристаллическая форма по любому из пп. 106–110, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $14,3^\circ$, $18,7^\circ$ и $27,0^\circ$.
112. Кристаллическая форма по любому из пп. 106–111, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $14,3^\circ$, $18,7^\circ$ и $27,0^\circ$.
113. Кристаллическая форма по любому из пп. 106–111, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $7,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,9^\circ$, $16,8^\circ$, $18,7^\circ$, $25,7^\circ$, $26,6^\circ$ и $27,0^\circ$.
114. Кристаллическая форма по п. 106, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 28.
115. Кристаллическая форма по любому из пп. 106–114, которая **характеризуется** графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 29.
116. Кристаллическая форма по любому из пп. 106–115, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 30.
117. Кристаллическая форма соли HCl по п. 83, которая **характеризуется** XRPD-рентгенограммой, имеющей углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $14,7^\circ$ и $31,4^\circ$.
118. Кристаллическая форма по п. 117, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $12,8^\circ$, $17,3^\circ$ и $35,1^\circ$.

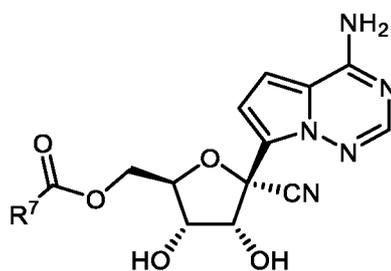
119. Кристаллическая форма по п. 117 или 118, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $12,8^\circ$, $17,3^\circ$ и $35,1^\circ$.
120. Кристаллическая форма по любому из пп. 117–119, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один из углов отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $12,8^\circ$, $17,3^\circ$ и $35,1^\circ$.
121. Кристаллическая форма по п. 117 или 118, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $12,8^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$, $31,4^\circ$ и $35,1^\circ$.
122. Кристаллическая форма по любому из пп. 117–121, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один, два или три угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $16,6^\circ$, $24,9^\circ$ и $27,2^\circ$.
123. Кристаллическая форма по любому из пп. 117–122, причем XRPD-рентгенограмма дополнительно включает один или два угла отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $16,6^\circ$, $24,9^\circ$ и $27,2^\circ$.
124. Кристаллическая форма по любому из пп. 117–122, причем XRPD-рентгенограмма включает углы отражения 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) со значениями $4,3^\circ$, $12,8^\circ$, $14,7^\circ$, $16,6^\circ$, $17,3^\circ$, $24,9^\circ$, $27,2^\circ$, $31,4^\circ$ и $35,1^\circ$.
125. Кристаллическая форма по п. 117, причем XRPD-рентгенограмма является по существу такой, как показано на Фиг. 31.
126. Кристаллическая форма по любому из пп. 117–125, которая **характеризуется** графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу таким, как представлен на ФИГ. 32.
127. Кристаллическая форма по любому из пп. 117–126, которая **характеризуется** графиком термогравиметрического анализа (ТГА), по существу таким, как представлен на ФИГ. 33.
128. Фармацевтическая композиция, содержащая:
- (a) (i) соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) кристаллические формы по любому из пп. 40–70, 72–82 и 84–127 или (iii) соль по п. 71 или 83; и
 - (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.
129. Фармацевтическая композиция по п. 128, предназначенная для подкожного, внутримышечного, внутривенного, перорального или ингаляционного введения.
130. Фармацевтическая композиция по п. 128, предназначенная для перорального введения.

131. Способ лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, включающий введение человеку (i) соединения по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) кристаллических форм по любому из пп. 40–70, 72–82 и 84–127 или (iii) соли по п. 71 или 83.
132. Способ по п. 131, в котором фармацевтическую композицию вводят человеку путем перорального, внутримышечного, внутривенного, подкожного или ингаляционного введения.
133. Способ по п. 131 или 132, включающий введение человеку по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или профилактического агента.
134. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.
135. Способ по любому из пп. 131–134, в котором вирусная инфекция представляет собой зоонозную коронавирусную инфекцию.
136. Способ по любому из пп. 131–135, в котором вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 70% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2.
137. Способ по любому из пп. 131–136, в котором вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 80% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2.
138. Способ по любому из пп. 131–137, в котором вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 90% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2.
139. Способ по любому из пп. 131–138, в котором вирусная инфекция вызвана вирусом, имеющим по меньшей мере 95% гомологию последовательностей с вирусной полимеразой, выбранной из группы, состоящей из полимеразы SARS-CoV, полимеразы MERS-CoV и SARS-CoV-2.

140. Способ по любому из пп. 131–135, в котором вирусная инфекция выбрана из группы, состоящей из вирусной инфекции 229E, вирусной инфекции NL63, вирусной инфекции OC43 и вирусной инфекции HKU1.
141. Способ по любому из пп. 131–135, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19).
142. Способ по любому из пп. 131–135, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV.
143. Способ по любому из пп. 131–135, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом MERS-CoV.
144. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную пневмовирусом (Pneumoviridae).
145. Способ по п. 144, в котором инфекция, вызванная пневмовирусом, представляет собой респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию.
146. Способ по п. 144, в котором инфекция, вызванная пневмовирусом, представляет собой инфекцию, вызванную метапневмовирусом человека.
147. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную пикорнавирусом (Picornaviridae).
148. Способ по п. 147, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную энтеровирусом.
149. Способ по пп. 131–133, 147 или 148, в котором вирусная инфекция выбрана из группы, состоящей из вирусной инфекции Коксаки А, вирусной инфекции Коксаки А, энтеровирусной инфекции D68, энтеровирусной инфекции В69, энтеровирусной инфекции D70, энтеровирусной инфекции А71 и полиовирусной инфекции.

150. Способ по п. 147, в котором инфекция, вызванная пикорнавирусом (Picornaviridae), представляет собой риновирусную инфекцию человека (HRV).
151. Способ по п. 147 или 150, в котором инфекция, вызванная пикорнавирусом, представляет собой инфекцию HRV-A, HRV-B или HRV-C.
152. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную флавивирусом (Flaviviridae).
153. Способ по п. 152, в котором инфекция, вызванная флавивирусом, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге, инфекцию, вызванную вирусом желтой лихорадки, инфекцию, вызванную вирусом лихорадки Западного Нила, вирусом клещевого энцефалита, вирусом Кунджин японского энцефалита, вирусом энцефалита Сент-Луис, вирусом энцефалита долины Муррея, вирусом омской геморрагической лихорадки, вирусом вирусной диареи крупного рогатого скота, инфекцию, вызванную вирусом Зика, или инфекцию, вызванную вирусом гепатита С (ВГС).
154. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную филловирусом (Filoviridae).
155. Способ по п. 154, в котором инфекция, вызванная филловирусом, представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Эбола, или инфекцию, вызванную вирусом Марбург.
156. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную ортомиксовирусом (Orthomyxovirus).
157. Способ по п. 156, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гриппа.
158. Способ по п. 156 или 157, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гриппа А, или инфекцию, вызванную вирусом гриппа В.
159. Способ по любому из пп. 131–133, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную парамиксовирусом (Paramyxoviridae).

160. Способ по п. 159, в котором вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом парагриппа человека, вирусом Нипах, вирусом Хендра, вирусом кори или вирусом паротита.
161. Способ получения лекарственного средства для лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека, **характеризующийся тем, что** в нем используют (i) соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) кристаллические формы по любому из пп. 40–70, 72–82 и 84–127 или (iii) соль по п. 71 или 83.
162. Применение (i) соединения по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) кристаллических форм по любому из пп. 40–70, 72–82 и 84–127 или (iii) соли по п. 71 или 83 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.
163. Применение по п. 162, причем лекарственное средство применяют с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим или профилактическим агентом.
164. (i) Соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемая соль, (ii) кристаллические формы по любому из пп. 40–70, 72–82 и 84–127 или (iii) соль по п. 71 или 83 для применения в лечении или профилактике вирусной инфекции у нуждающегося в этом человека.
165. Соединение по п. 164 для применения с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.
166. Способ получения соединения формулы Ib:



Формула Ib

где:

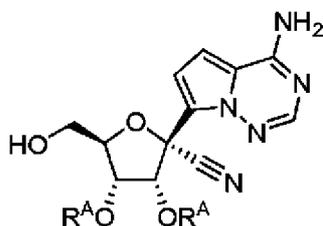
R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикл, C_6-C_{10} арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^7 необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила;

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

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

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

при этом способ включает реакцию соединения формулы A:

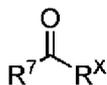


Формула А

; где каждый R^A независимо представляет собой

гидроксизащитную группу или две группы R^A объединены с образованием группы $-C(R^B)_2-$, где R^B представляет собой H, C_1-C_8 алкил, фенил или замещенный фенил;

с партнером по связыванию формулы B:



Формула B; где R^X представляет собой хлор, гидроксид, $-OCOR^Y$;

R^Y представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикл, C_6-C_{10} арил или 5–6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом группа R^Y необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-N_3$, $-OR^{8'}$, $-NR^{9'}R^{10'}$ и фенила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и C_1-C_6 алкила;

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

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

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

167. Способ по п. 166, в котором:

R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил;

R^B представляет собой H или C_1-C_8 алкил; и

R^Y представляет собой C_1-C_8 алкил или C_6-C_{10} арил; и при этом группа R^Y необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.

168. Способ по п. 166 или 167, в котором

R^7 представляет собой C_1-C_3 алкил;

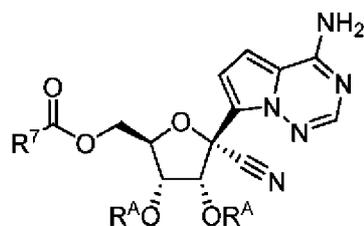
R^B представляет собой H или C_1-C_8 алкил; и

R^Y представляет собой C_1-C_3 алкил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.

169. Способ по любому из пп. 166–168, в котором

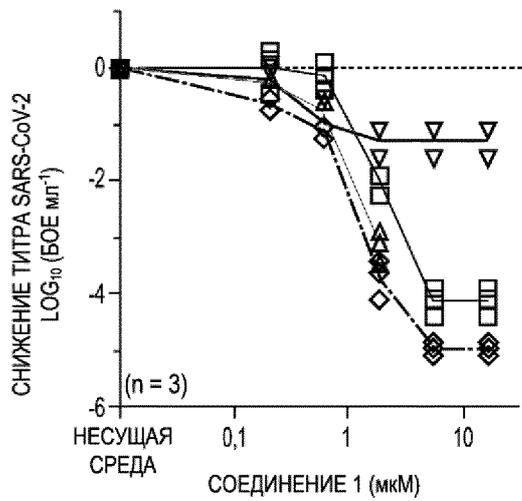
R^7 представляет собой C_3 алкил; и

- R^Y представляет собой C_3 алкил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.
170. Способ по любому из пп. 166–169, в котором
- R^7 представляет собой изопропил;
- R^B представляет собой H или C_1 – C_3 алкил; и
- R^Y представляет собой изопропил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.
171. Способ по любому из пп. 166–169, в котором
- R^7 представляет собой изопропил;
- R^B представляет собой метил; и
- R^Y представляет собой изопропил или фенил; и при этом фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена.
172. Способ по любому из пп. 166–171, в котором соединение формулы А реагирует с партнером по связыванию формулы В в присутствии катализатора.
173. Способ по п. 172, в котором катализатор представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение, азодикарбоксилат, реагент связывания типа гуанидиния и урония, трифенилфосфин, три-*n*-бутилфосфин или S,S-бис (4,6-диметил-2-пиримидинил) карбодитиоат.
174. Способ по п. 172 или 173, в котором катализатор представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение.
175. Способ по любому из пп. 172–174, в котором катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин (DMAP).
176. Способ по любому из пп. 166–175, в котором реакция соединения формулы А с партнером по связыванию формулы В приводит к получению соединения формулы С:



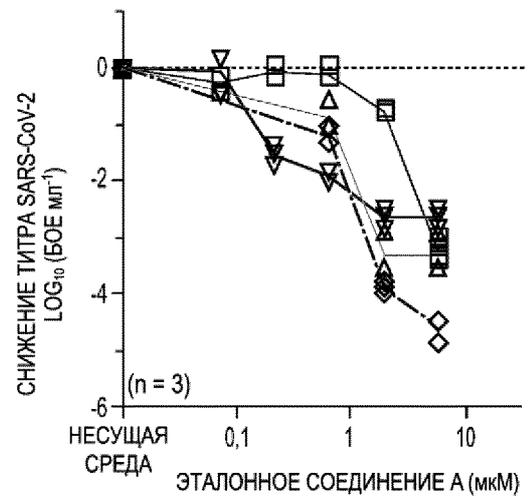
Формула С

177. Способ по п. 176, дополнительно включающий обработку соединения формулы С агентом удаления защитных групп.
178. Способ по п. 177, в котором агент удаления защитных групп представляет собой кислоту.
179. Способ по п. 177 или 178, в котором агент удаления защитных групп представляет собой соляную кислоту.
180. Способ по любому из пп. 177–179, дополнительно включающий обработку основанием.
181. Способ по п. 180, в котором основание представляет собой бикарбонат карбонат, алкоксид, гидроксид металла, двухосновный фосфат металла, трехосновный фосфат металла, пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, 1,4-дiazабицикло[2.2.2]октан или 1,8-дiazабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.
182. Способ по п. 180 или 181, в котором основание представляет собой бикарбонат лития, бикарбонат натрия или бикарбонат калия.
183. Способ по любому из пп. 180–182, в котором основание представляет собой бикарбонат калия.



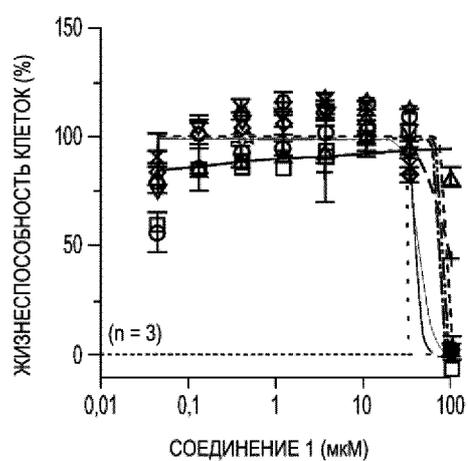
- ◆— ЛИНИЯ В.1.351 SA/2020
- ЛИНИЯ WA1/2020 А
- △— ВZ/2021 P.1. ЛИНИЯ SA/2020
- ▽— ЛИНИЯ В.1.1.7

ФИГ. 1a



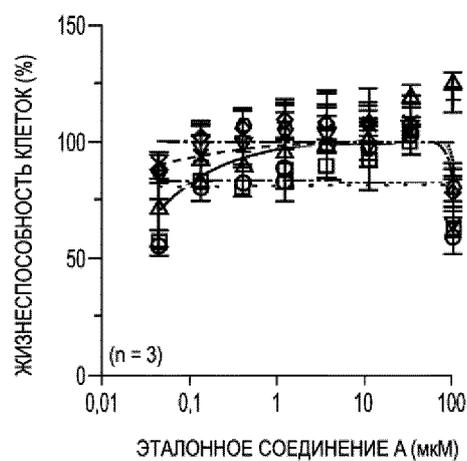
- ◆— ЛИНИЯ В.1.351 SA/2020
- ЛИНИЯ WA1/2020 А
- △— ВZ/2021 P.1. ЛИНИЯ SA/2020
- ▽— ЛИНИЯ В.1.1.7

ФИГ. 1b



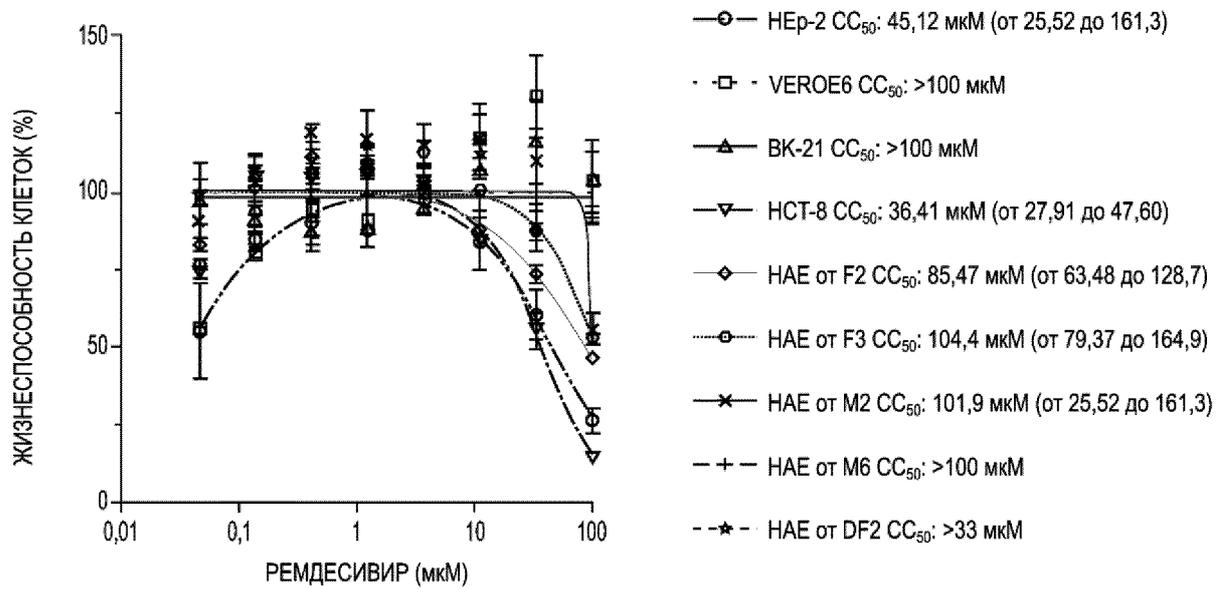
—○— HEp-2 —▽— HCT-8 —×— HAE от M2
 ··□·· VEROE6 —◇— HAE от F2 —+— HAE от M6
 —△— BHK-21 ···○··· HAE от F3 - - ★ - - HAE от DF2

ФИГ. 1с

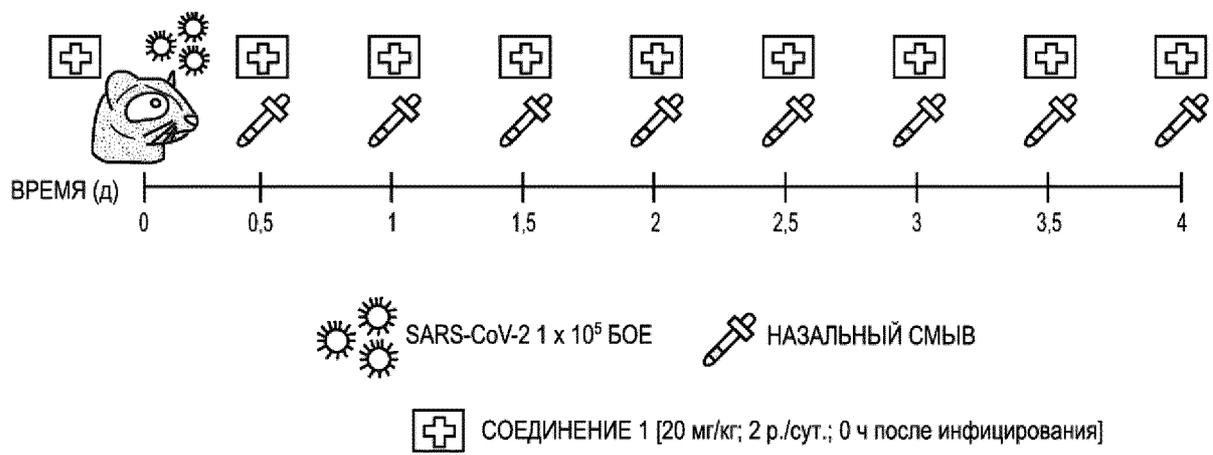


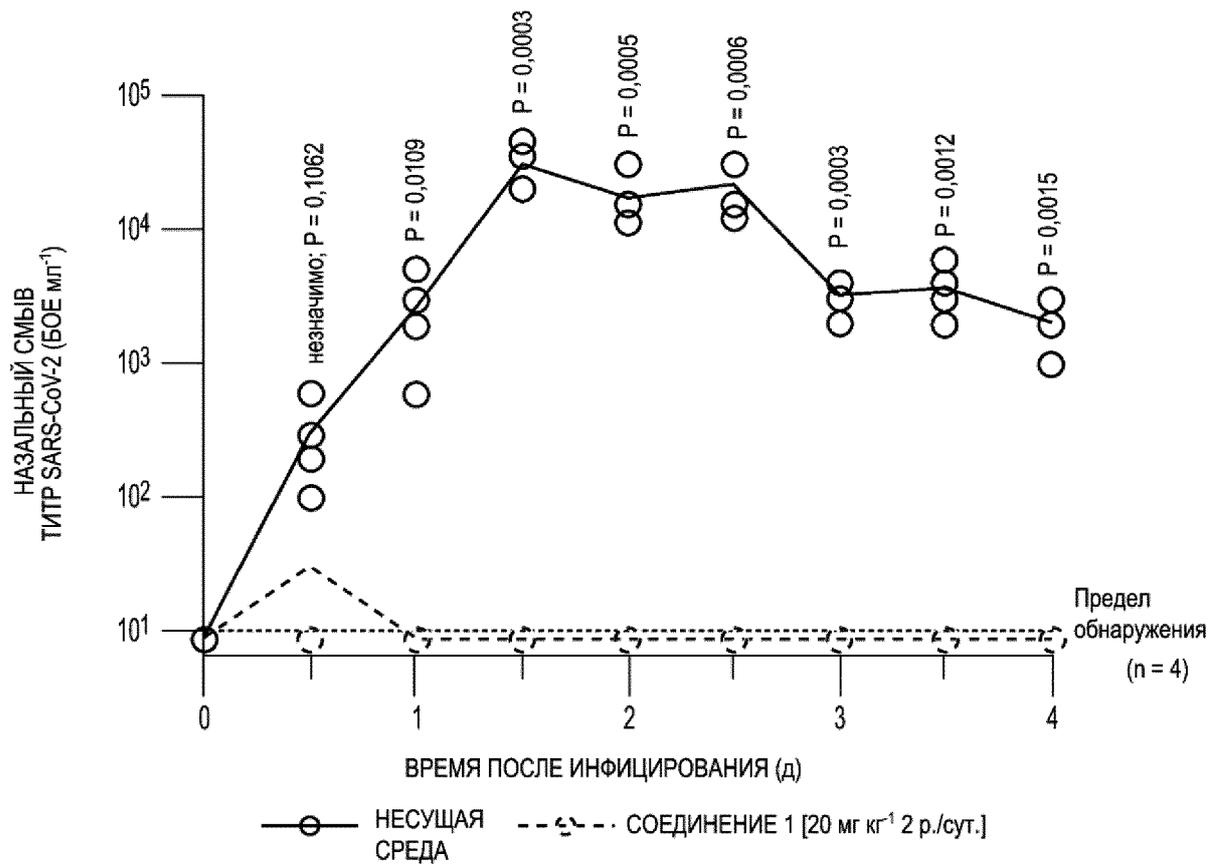
—○— HEp-2 —▽— HCT-8 —×— HAE от M2
 ··□·· VEROE6 —◇— HAE от F2 —+— HAE от M6
 —△— BHK-21 ···○··· HAE от F3 - - ★ - - HAE от DF2

ФИГ. 1d

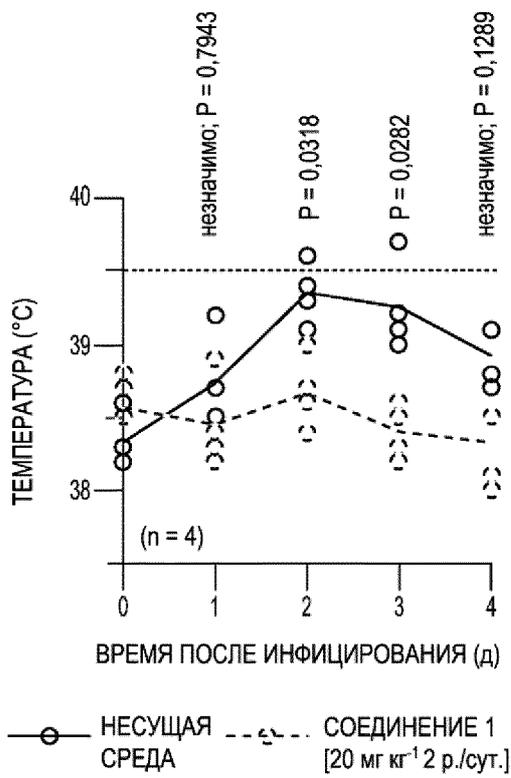


ФИГ. 1е

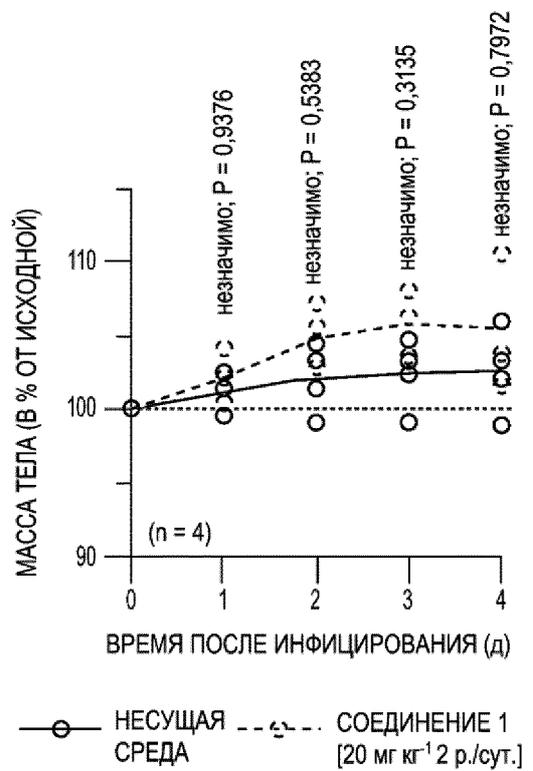
**ФИГ. 2а**



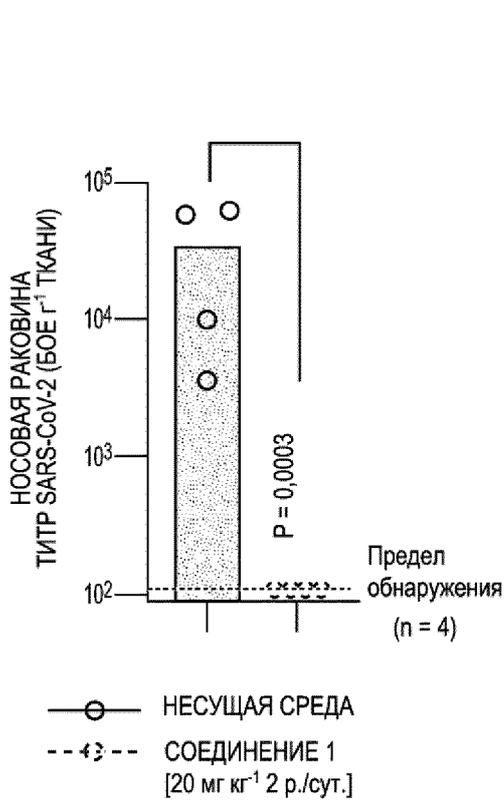
ФИГ. 2b



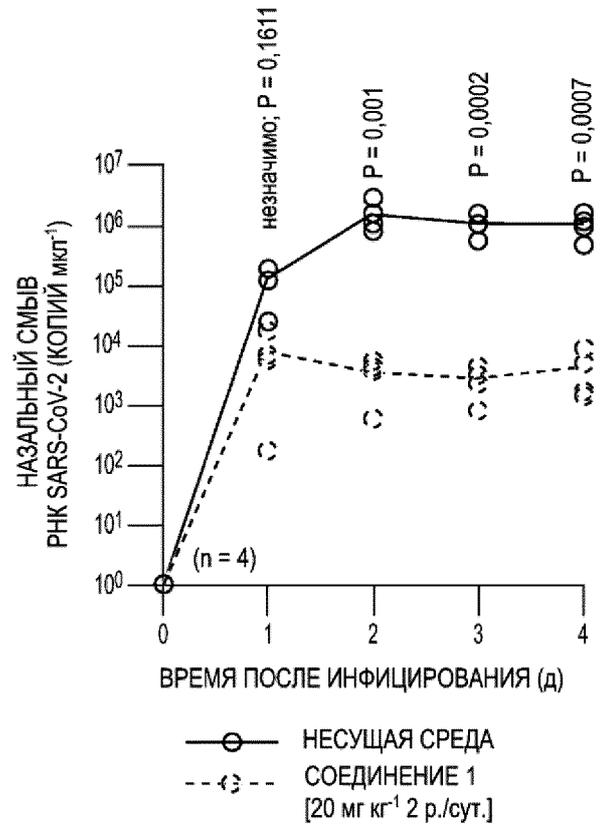
ФИГ. 2c



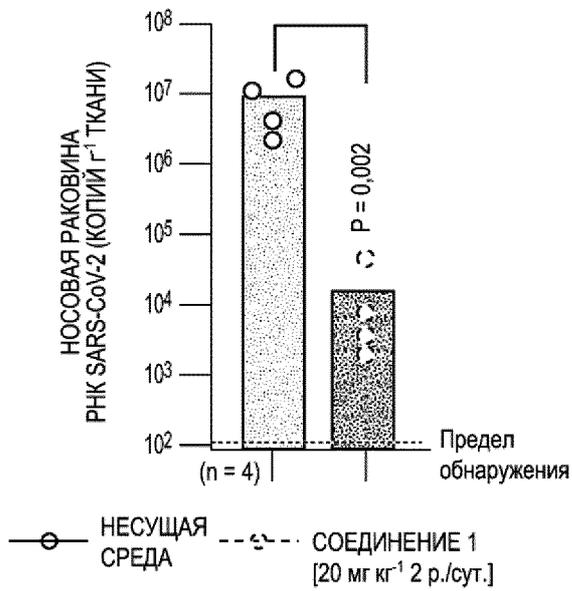
ФИГ. 2d



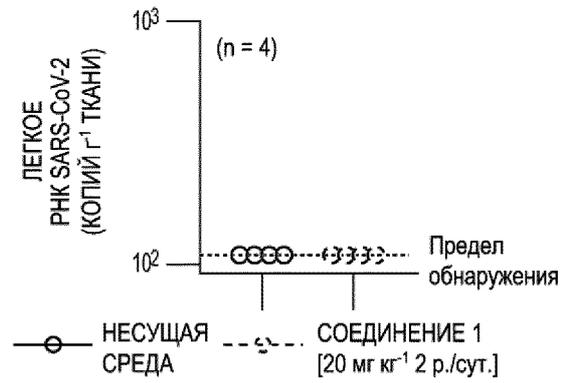
ФИГ. 2e



ФИГ. 2f



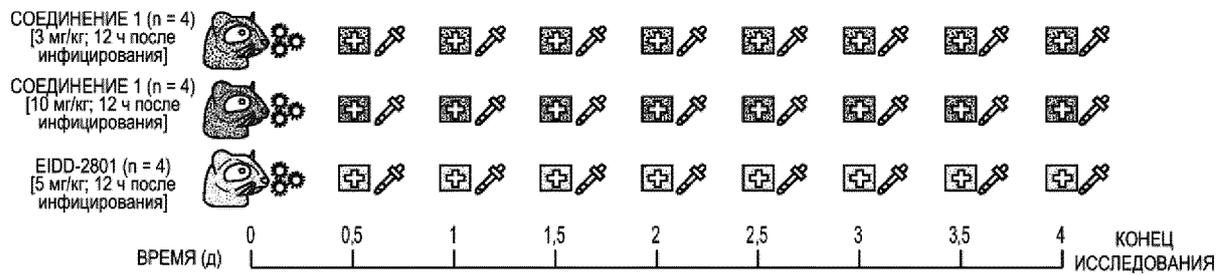
ФИГ. 2g



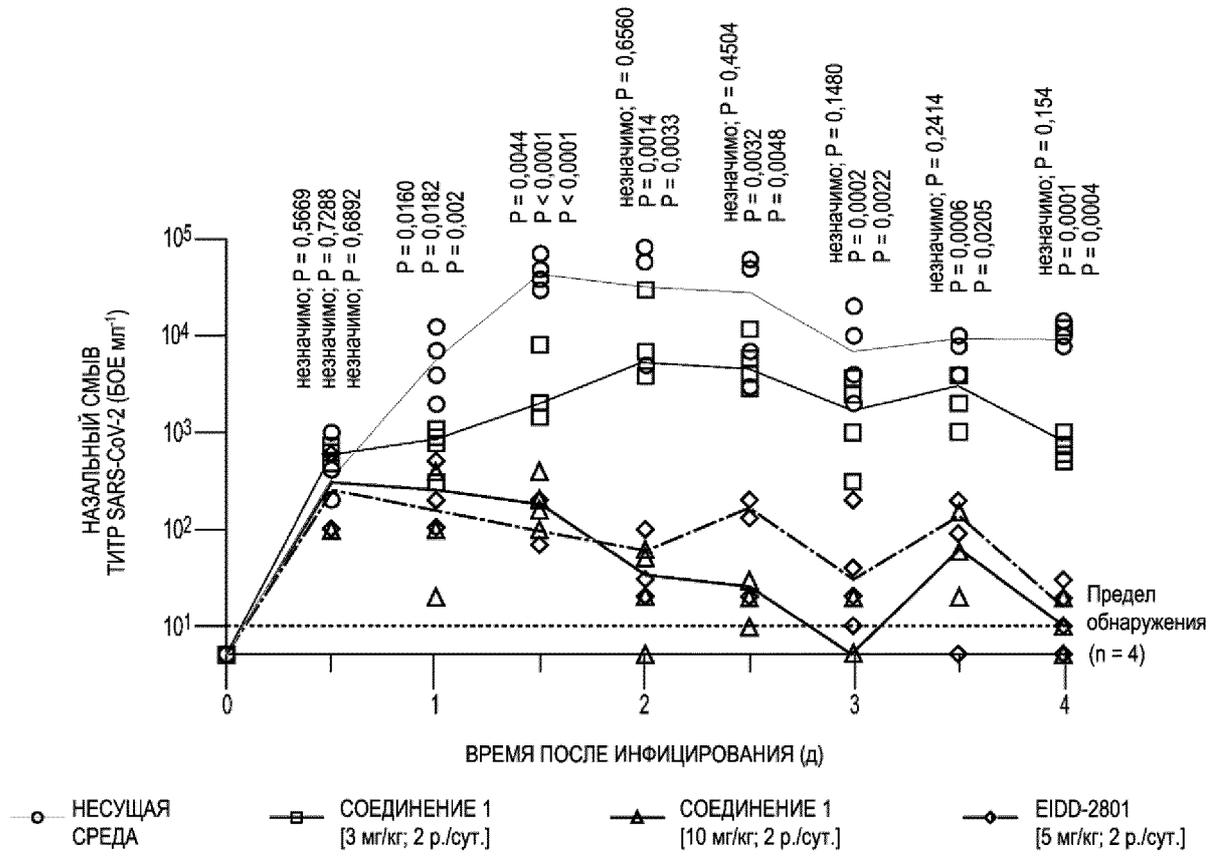
ФИГ. 2h



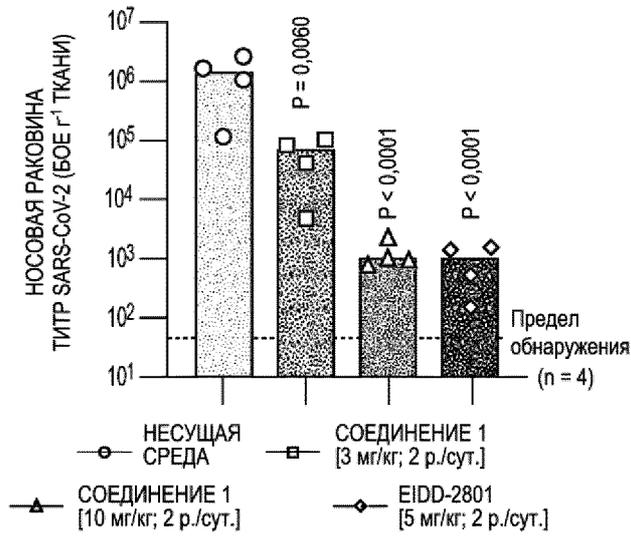
ФИГ. 2i



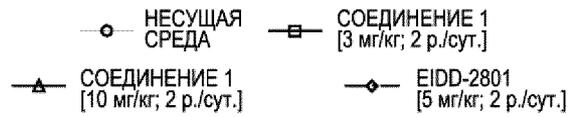
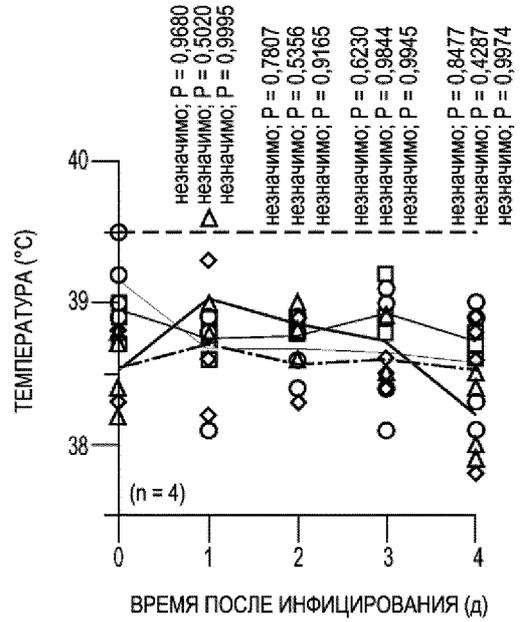
ФИГ. 3а



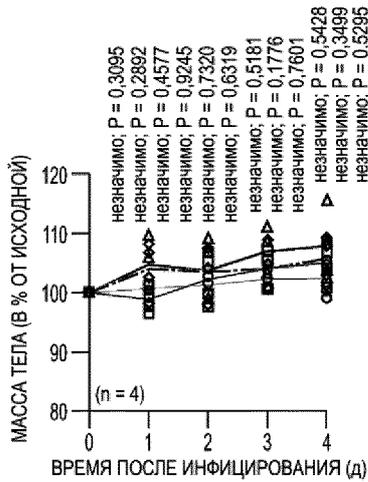
ФИГ. 3b



ФИГ. 3с

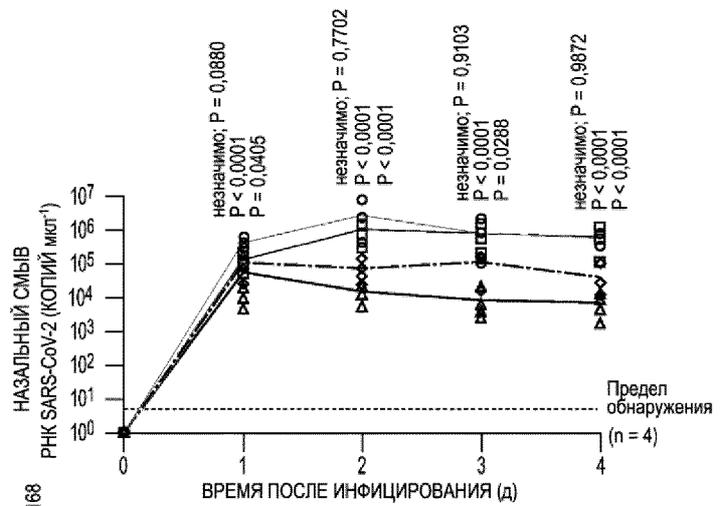


ФИГ. 3d



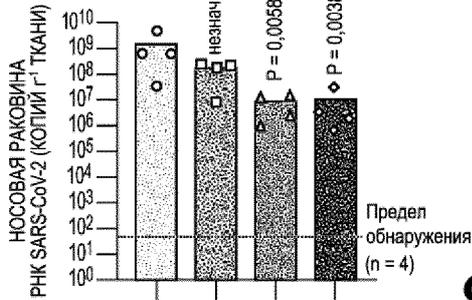
- НЕСУЩАЯ СРЕДА
- СОЕДИНЕНИЕ 1 [3 мг/кг; 2 р./сут.]
- ▲ СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.]
- ◆ EIDD-2801 [5 мг/кг; 2 р./сут.]

ФИГ. 3е

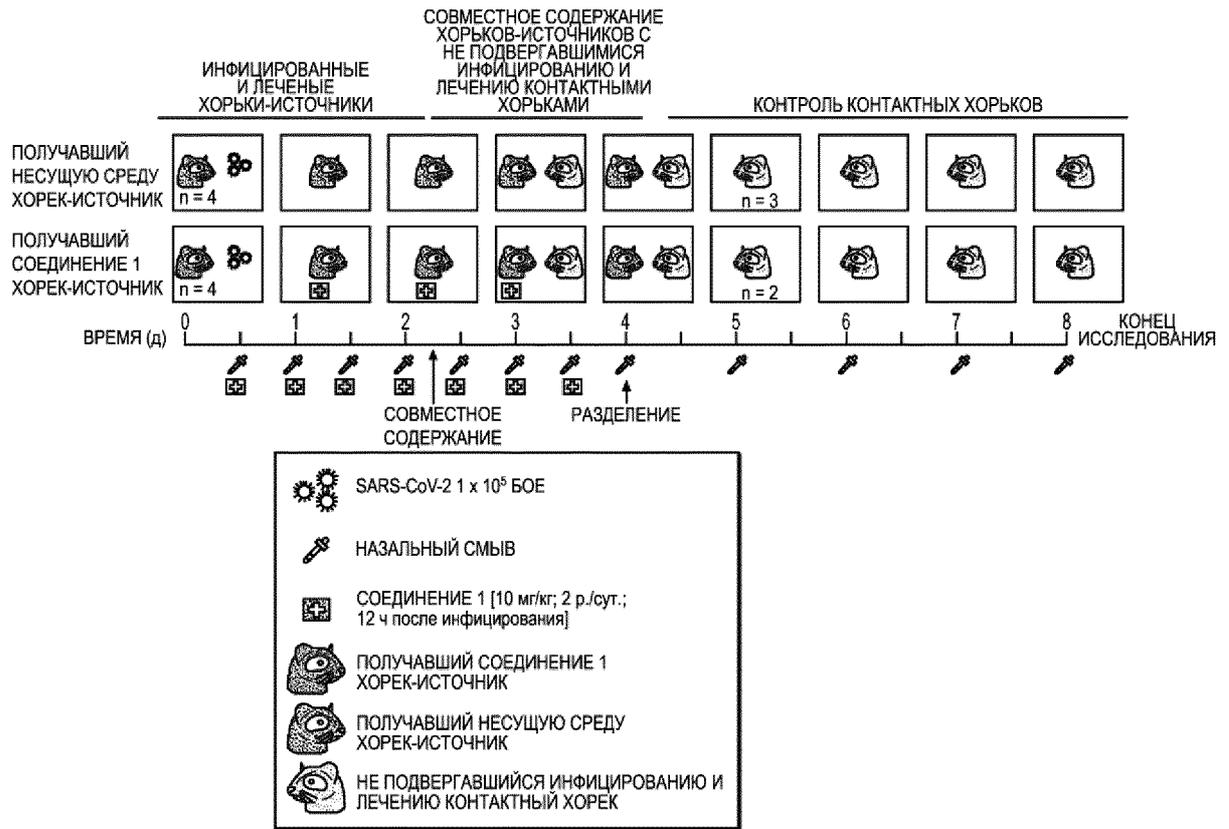


- НЕСУЩАЯ СРЕДА
- СОЕДИНЕНИЕ 1 [3 мг/кг; 2 р./сут.]
- ▲ СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.]
- ◆ EIDD-2801 [5 мг/кг; 2 р./сут.]

ФИГ. 3f



ФИГ. 3g



ФИГ. 4а



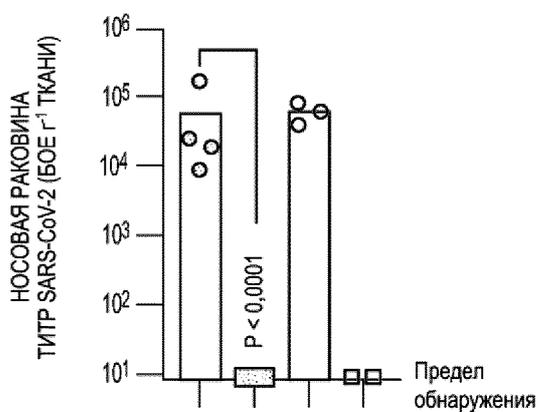
- — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 4)
- — СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.] (n = 4)
- ◇ — НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 3)
- ▣ — НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — СОЕДИНЕНИЕ 1 (n = 2)

ФИГ. 4b



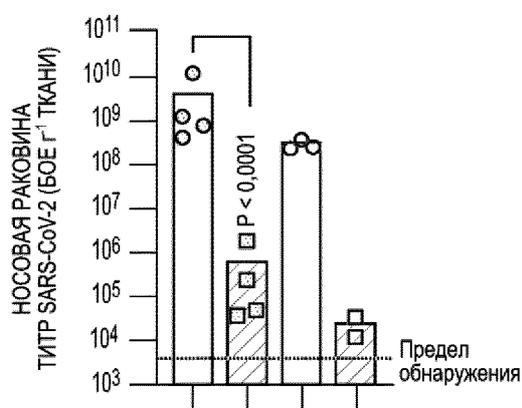
- — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 4)
- — СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.] (n = 4)
- ◇ — НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 3)
- ▣ — НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — СОЕДИНЕНИЕ 1 (n = 2)

ФИГ. 4c



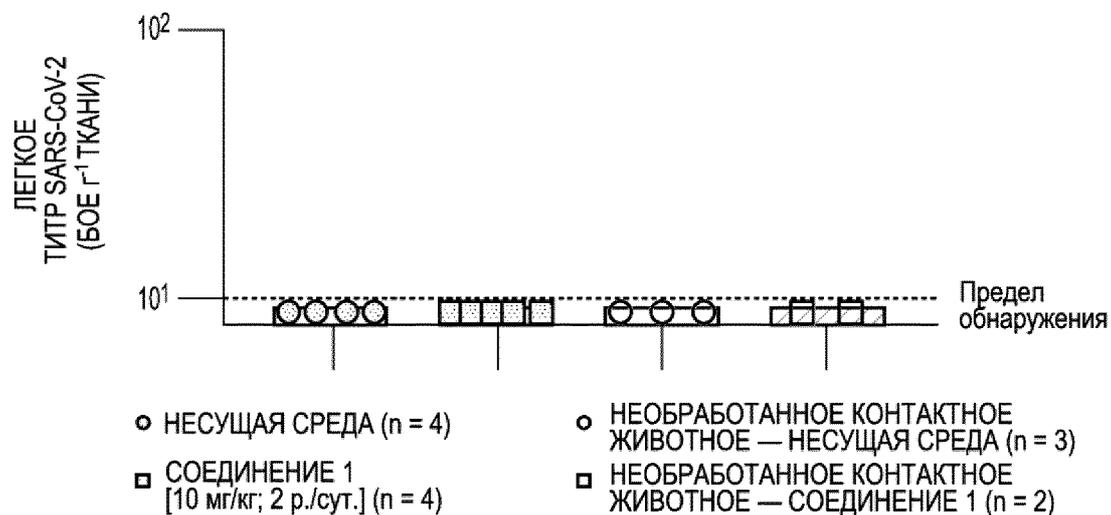
- НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 4)
- СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.] (n = 4)
- НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 3)
- НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — СОЕДИНЕНИЕ 1 (n = 2)

ФИГ. 4d

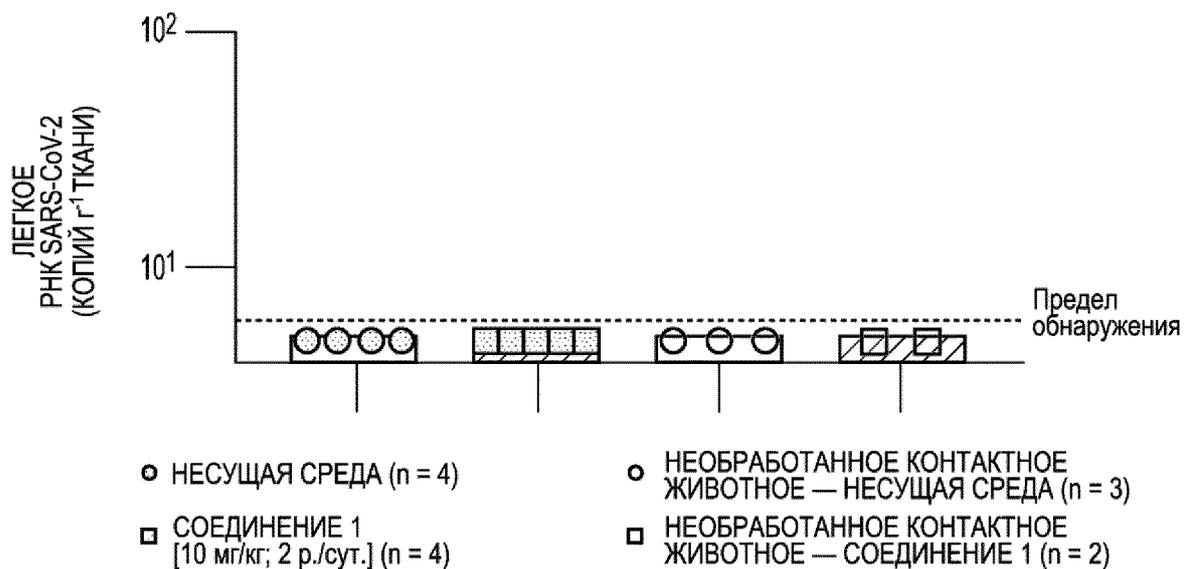


- НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 4)
- СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.] (n = 4)
- НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 3)
- НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — СОЕДИНЕНИЕ 1 (n = 2)

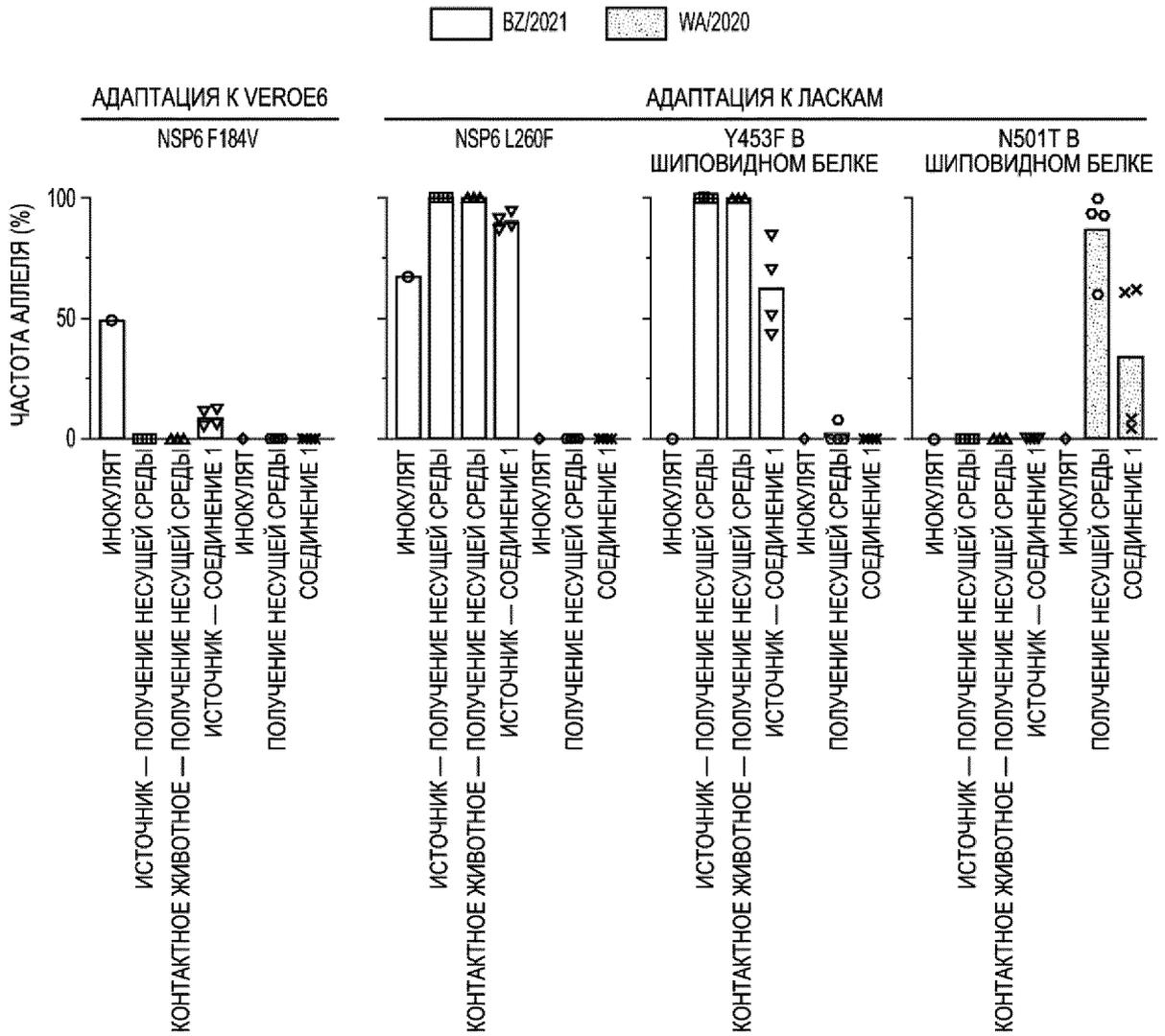
ФИГ. 4e



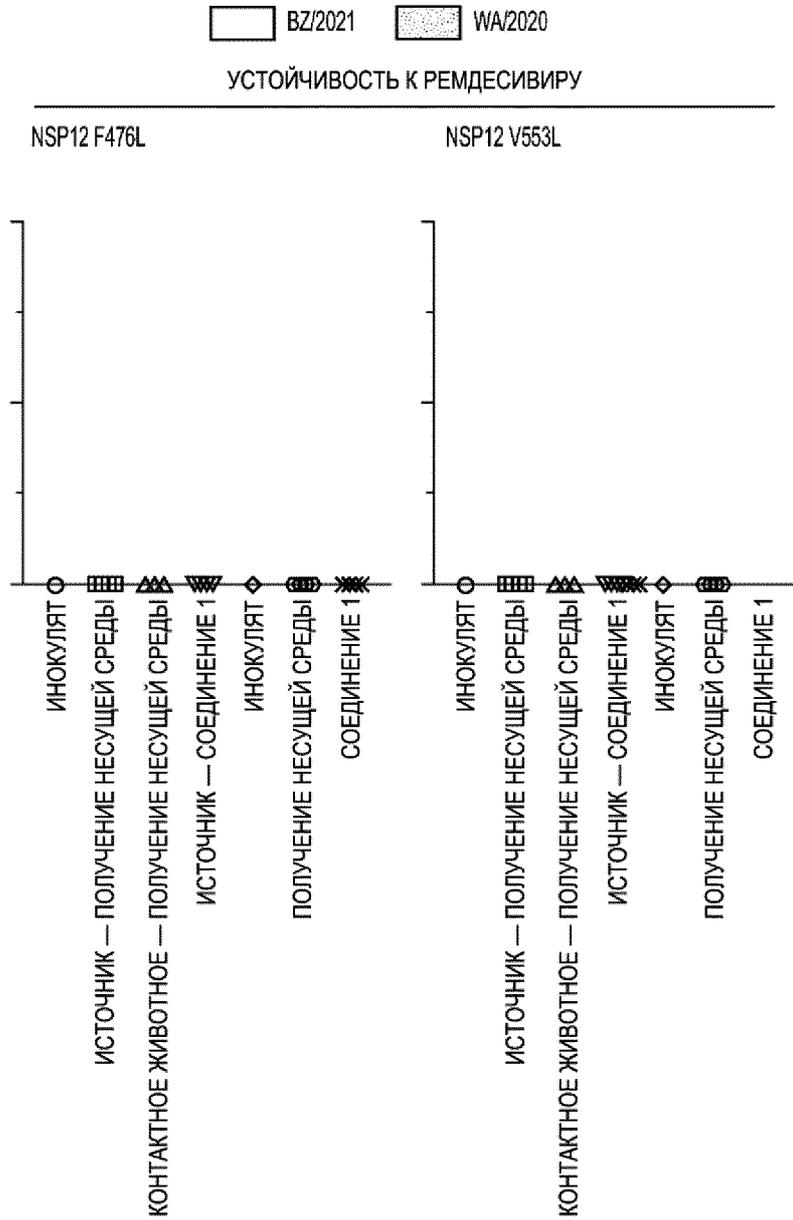
ФИГ. 4f



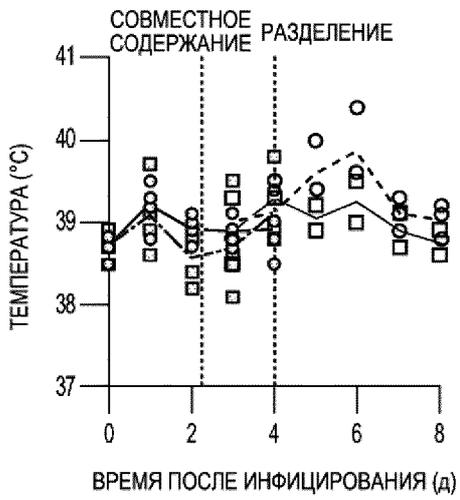
ФИГ. 4g



ФИГ. 4h

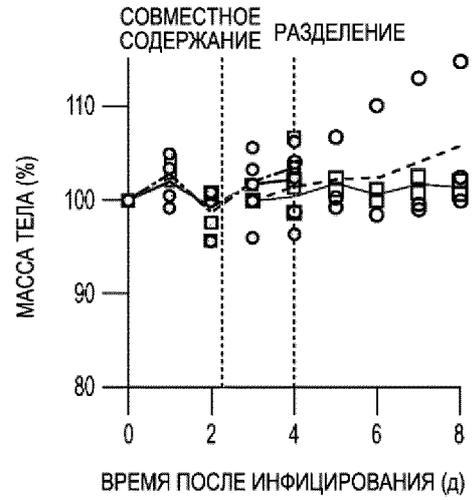


ФИГ. 4h (ПРОДОЛЖЕНИЕ)



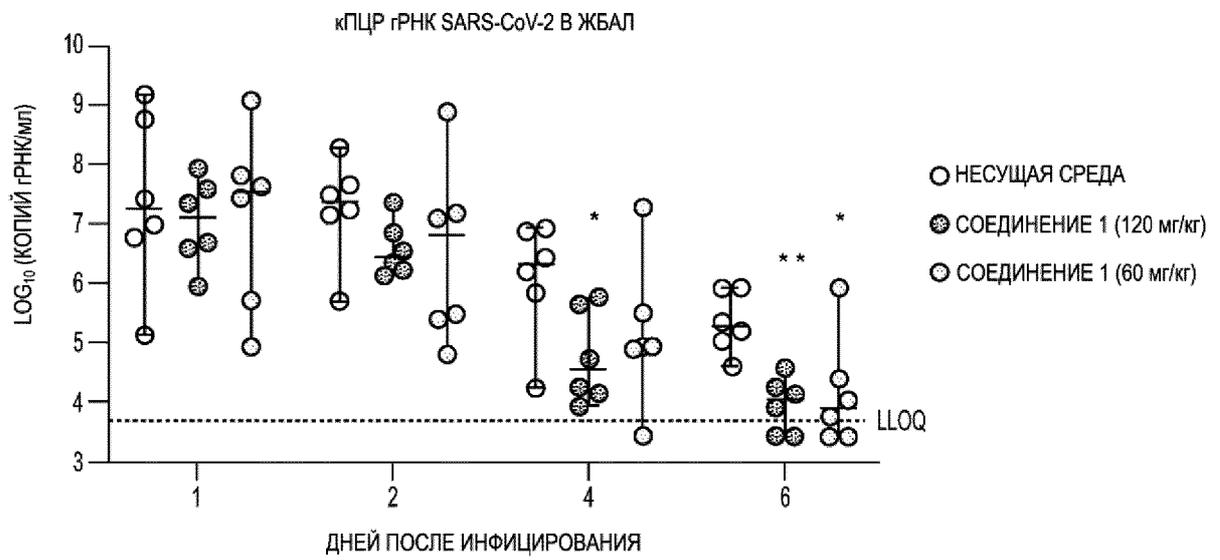
- НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 4)
- - - □ - - СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.] (n = 4)
- · - · - ○ - · - НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 3)
- - - □ - - НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — СОЕДИНЕНИЕ 1 (n = 2)

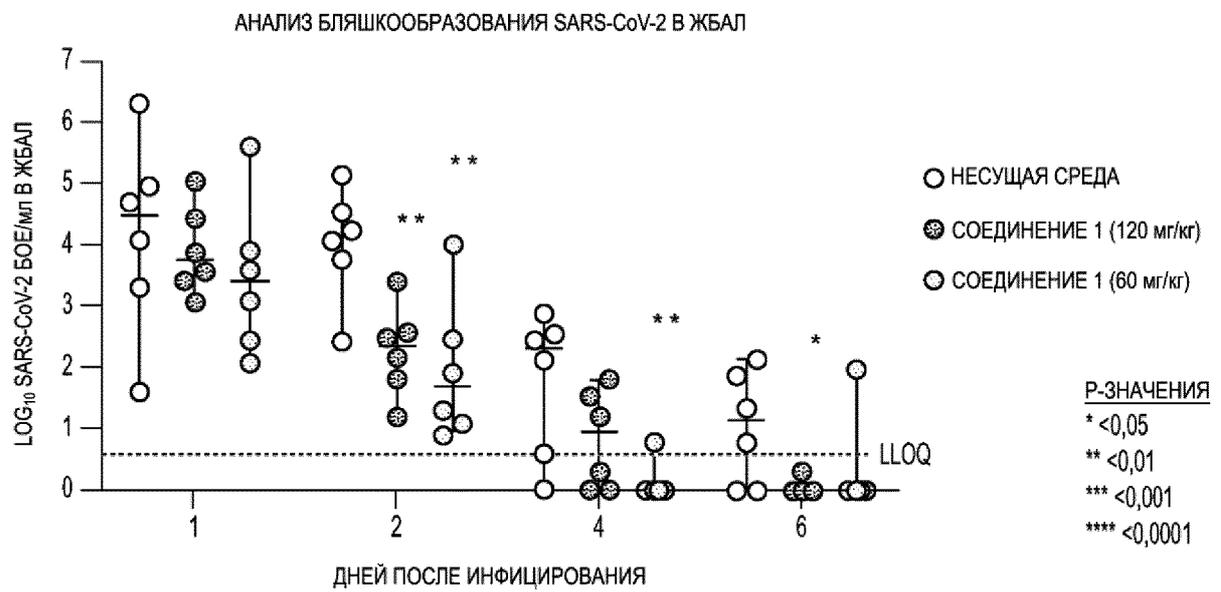
ФИГ. 5a



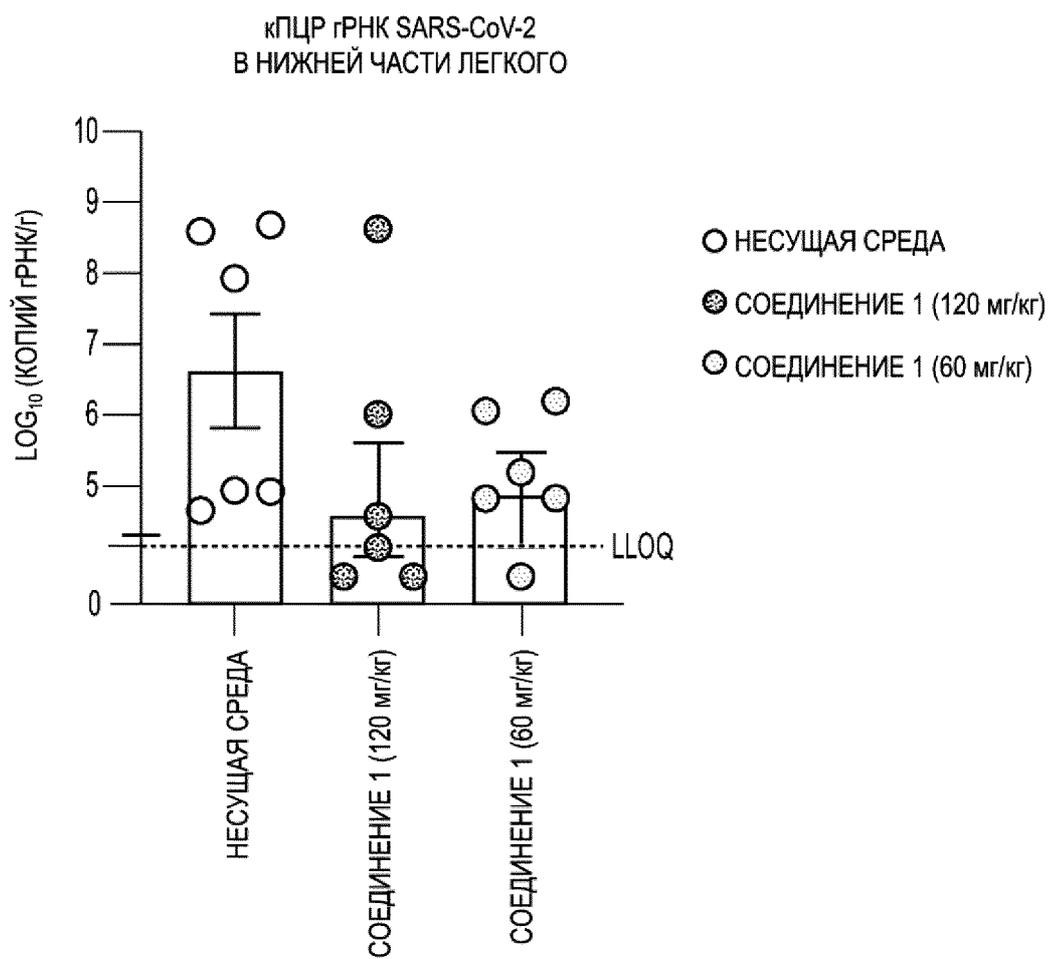
- НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 4)
- - - □ - - СОЕДИНЕНИЕ 1 [10 мг/кг; 2 р./сут.] (n = 4)
- · - · - ○ - · - НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — НЕСУЩАЯ СРЕДА (n = 3)
- - - □ - - НЕОБРАБОТАННОЕ КОНТАКТНОЕ ЖИВОТНОЕ — СОЕДИНЕНИЕ 1 (n = 2)

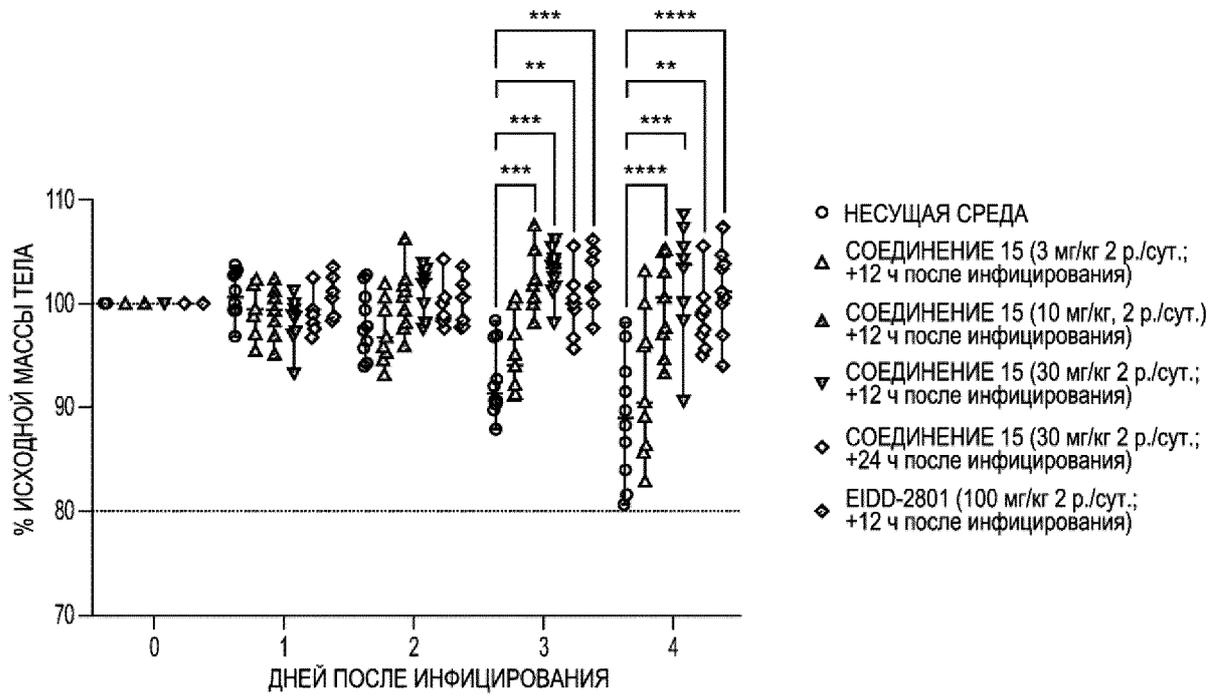
ФИГ. 5b

**ФИГ. 6а**

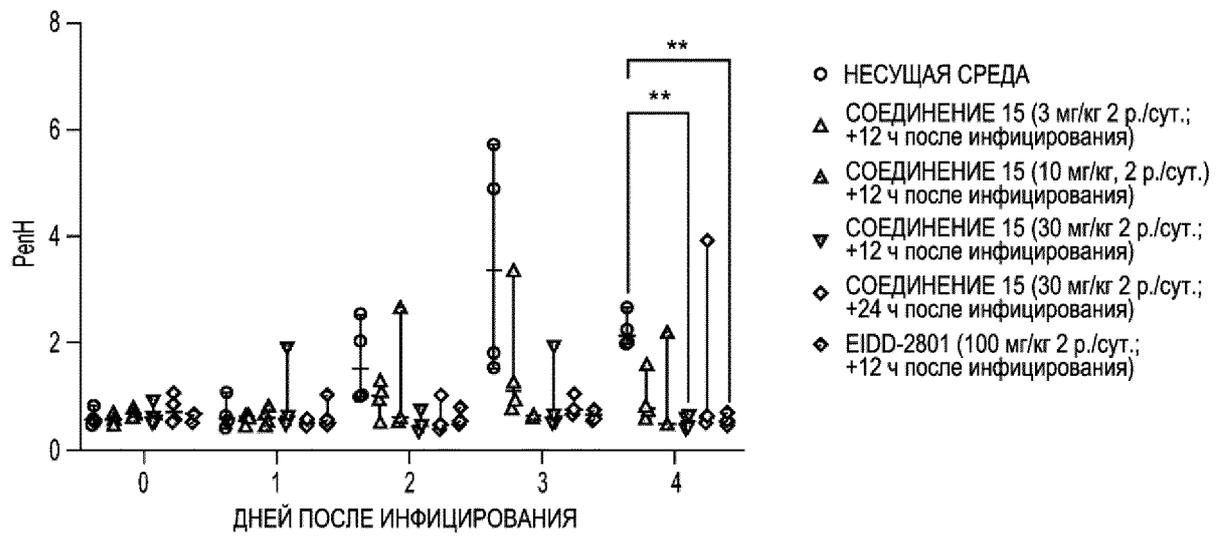


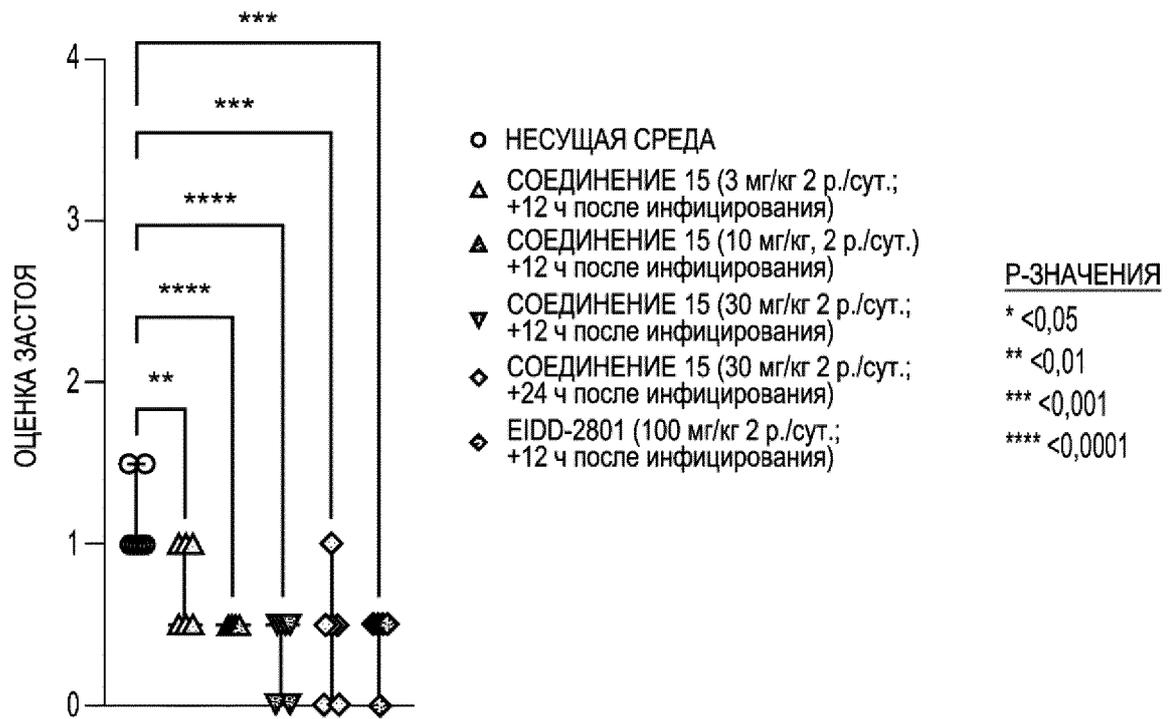
ФИГ. 6b

**ФИГ. 6с**

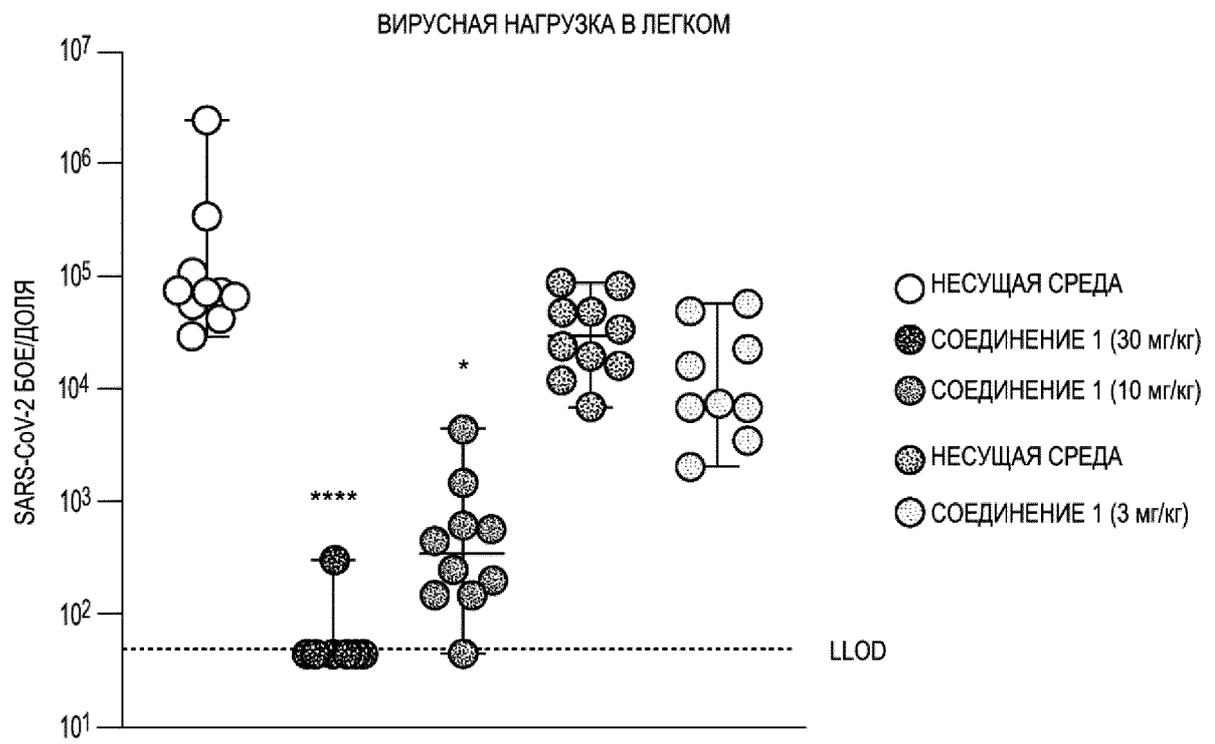


ФИГ. 7а

**ФИГ. 7b**

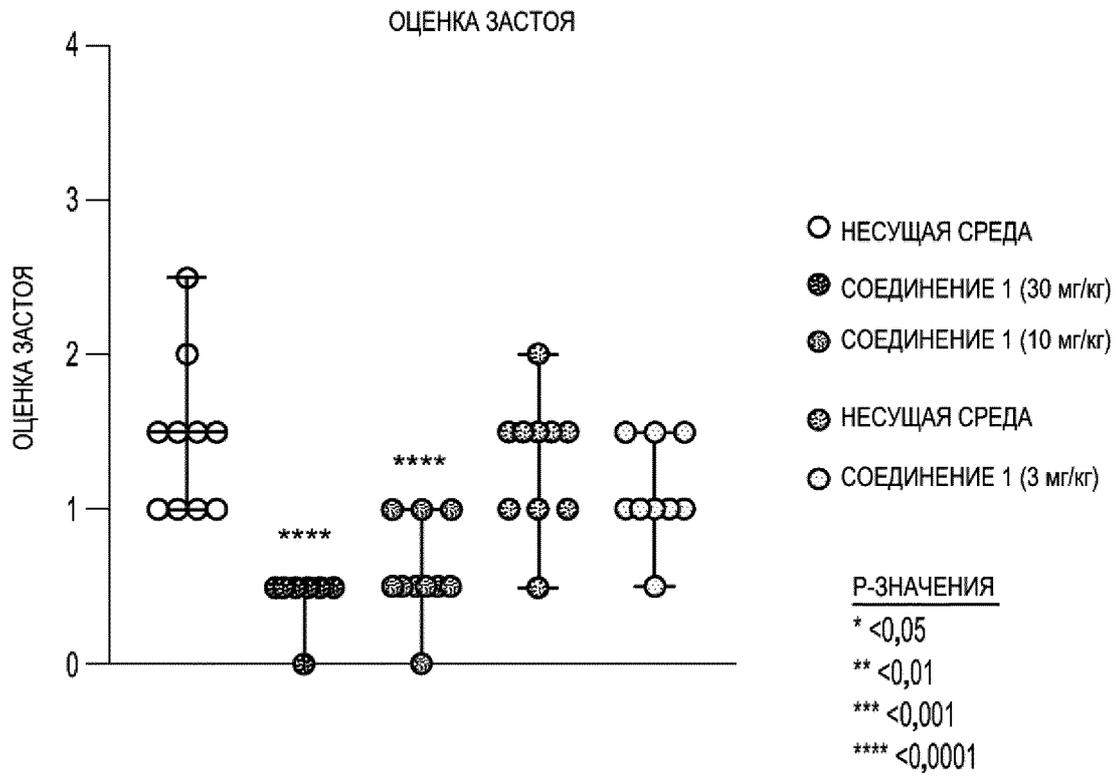


ФИГ. 7с

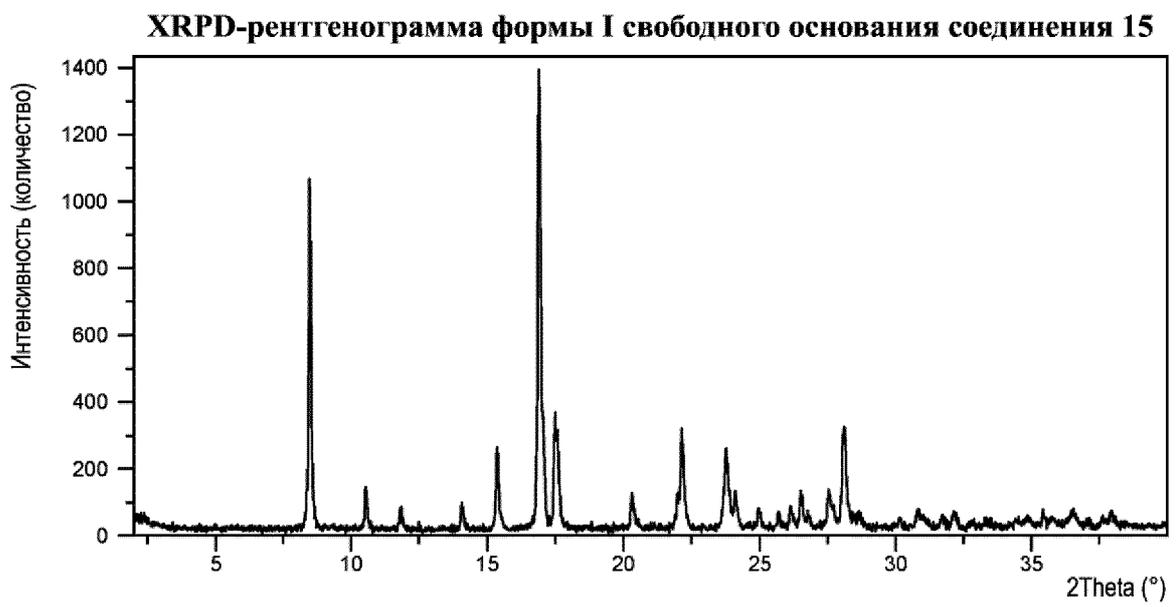
**ФИГ. 8**

**ФИГ. 9a**

**ФИГ. 9b**

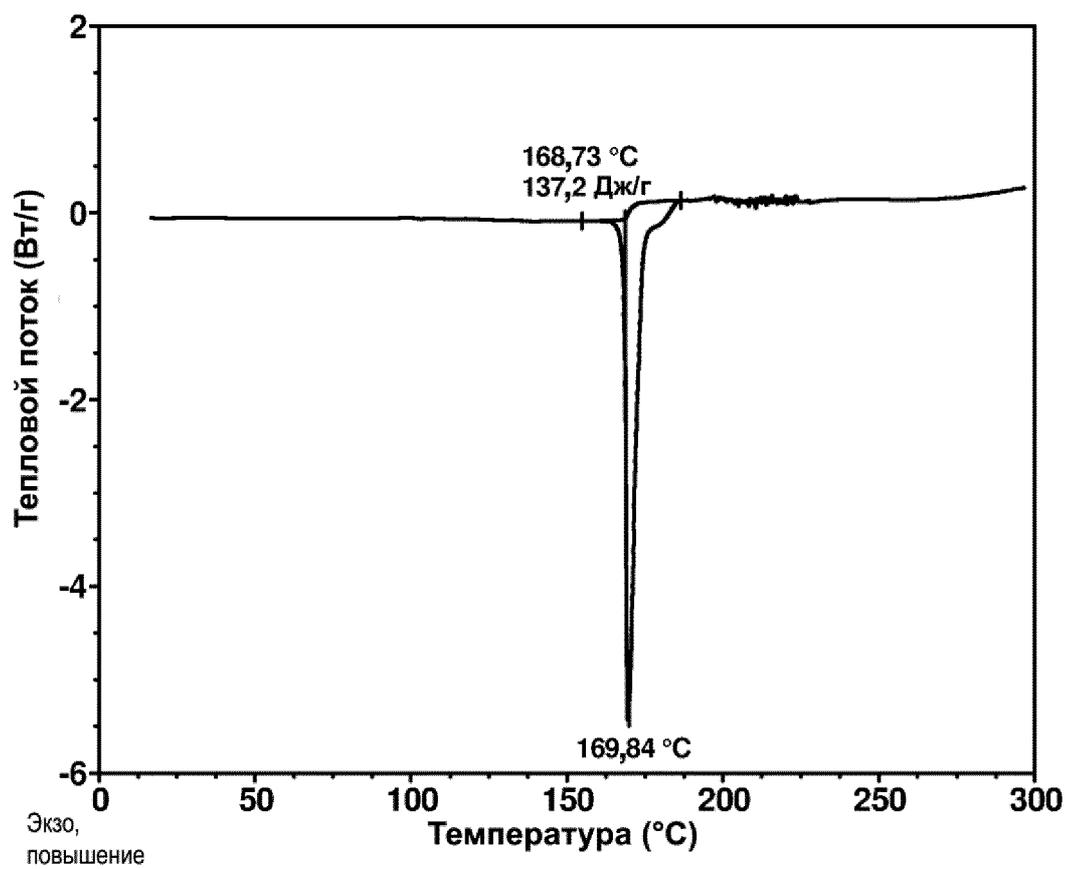


ФИГ. 9с

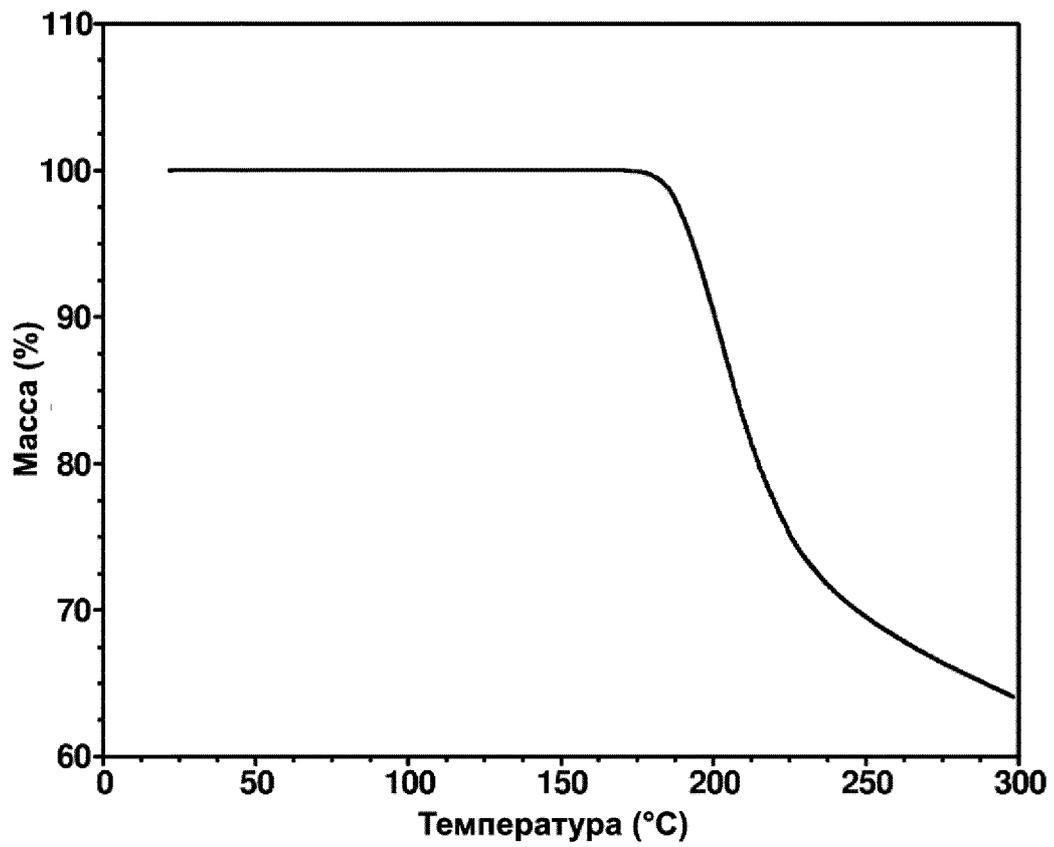


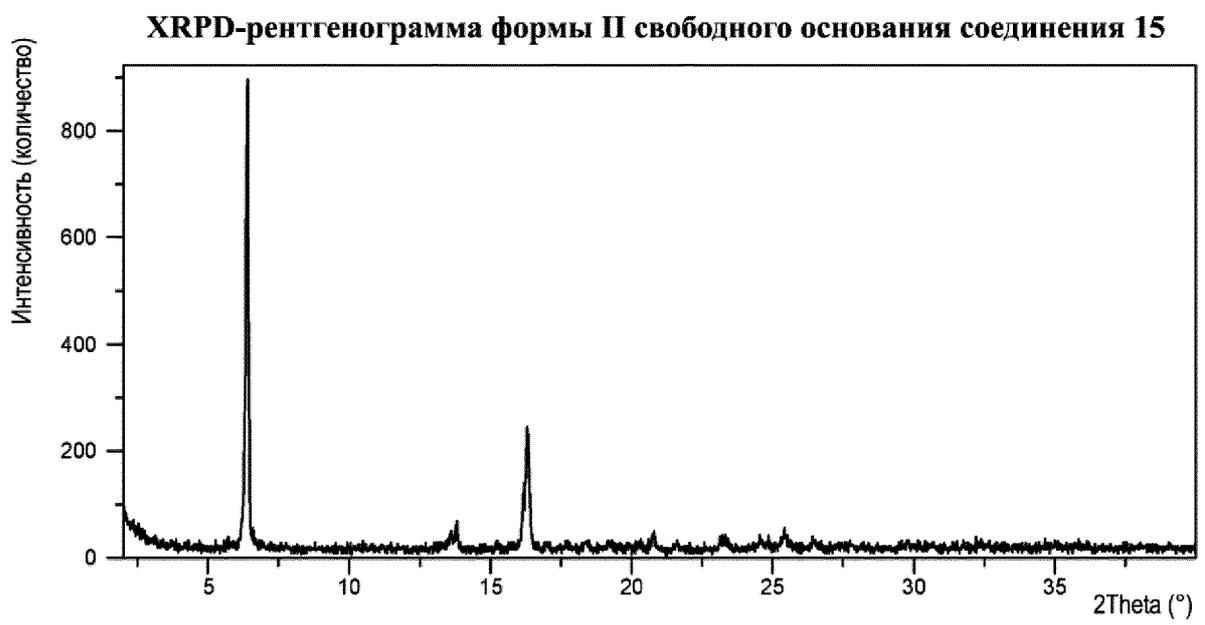
ФИГ. 10

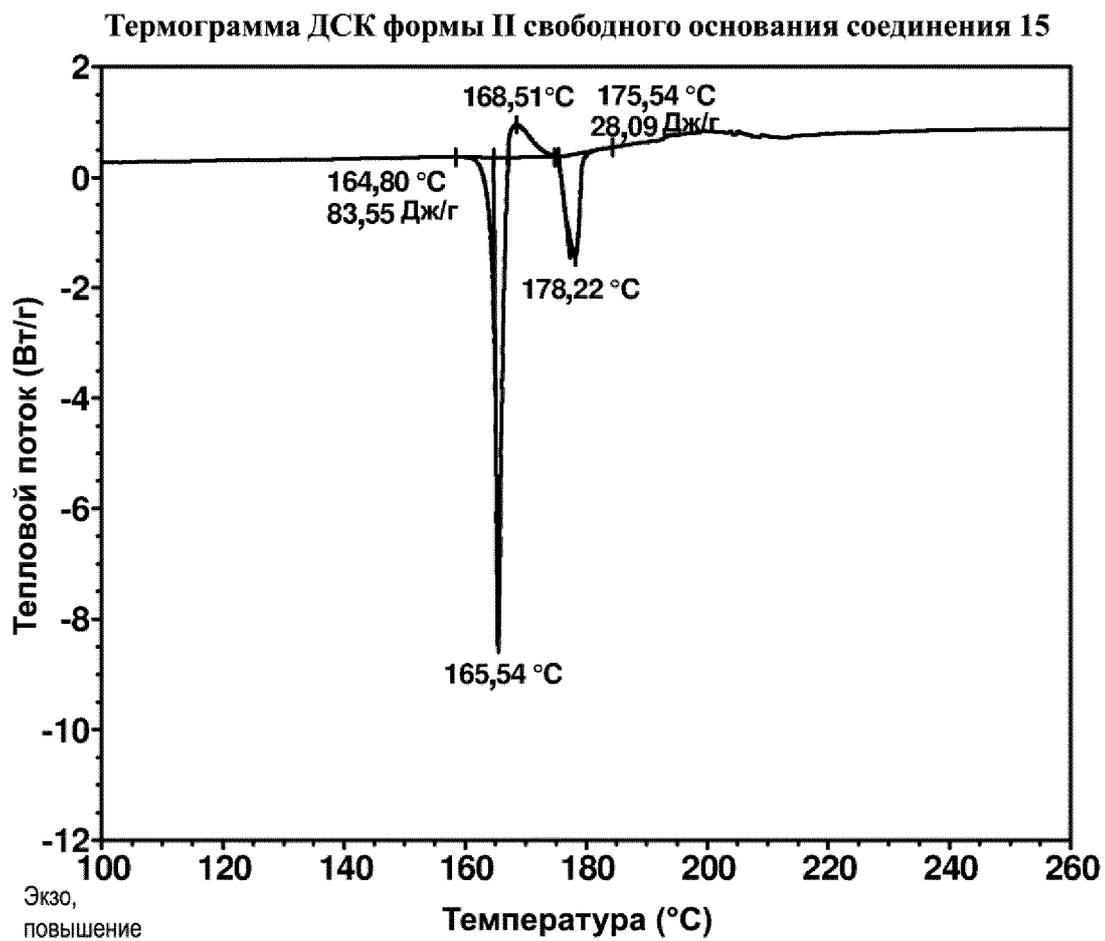
Термограмма ДСК формы I свободного основания соединения 15

**ФИГ. 11**

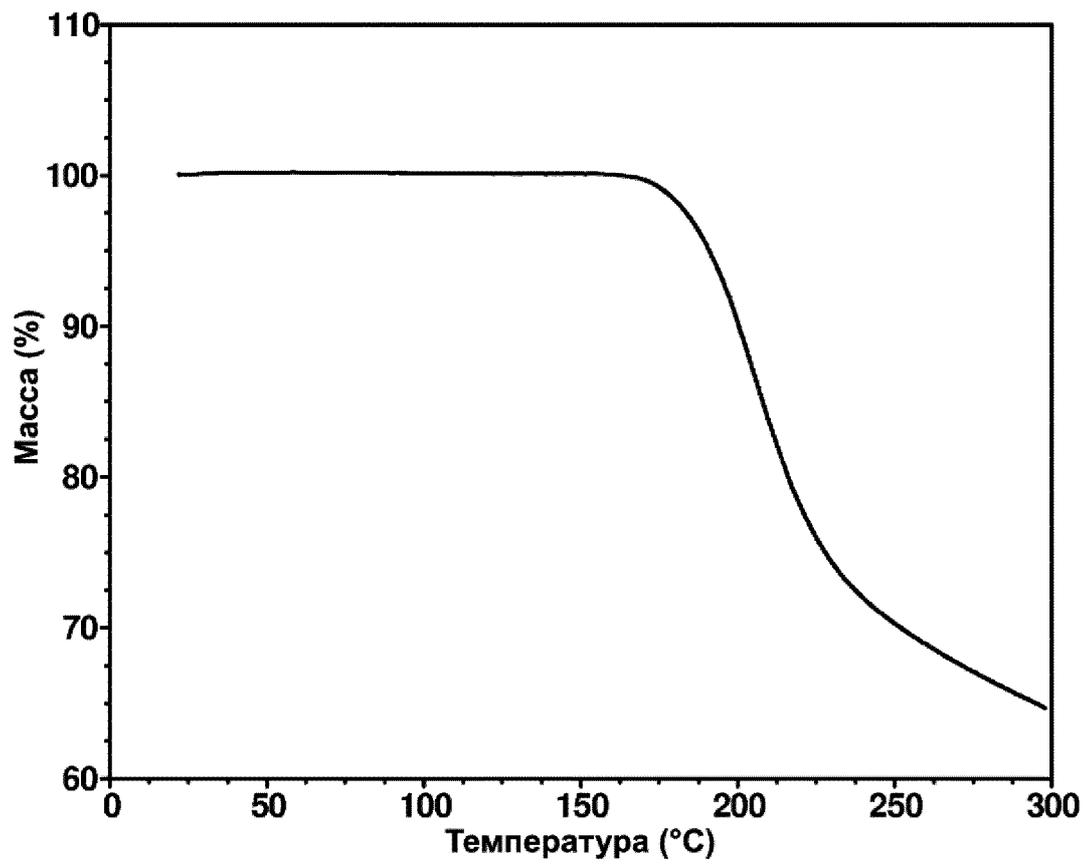
Термограмма ТГА формы I свободного основания соединения 15

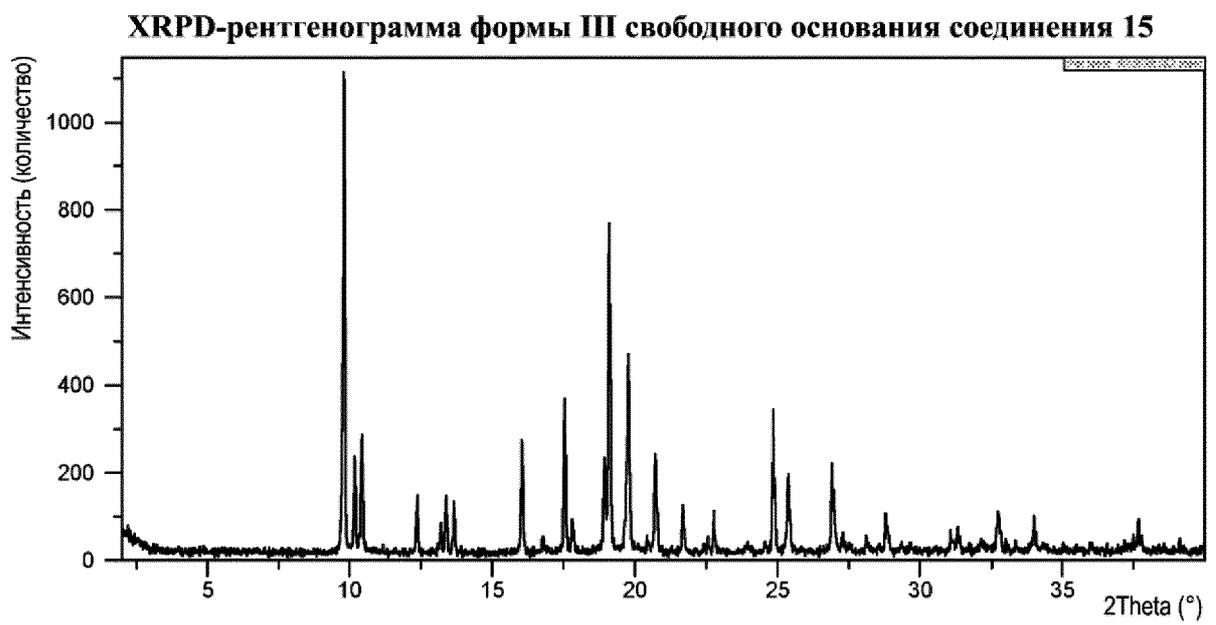
**ФИГ. 12**

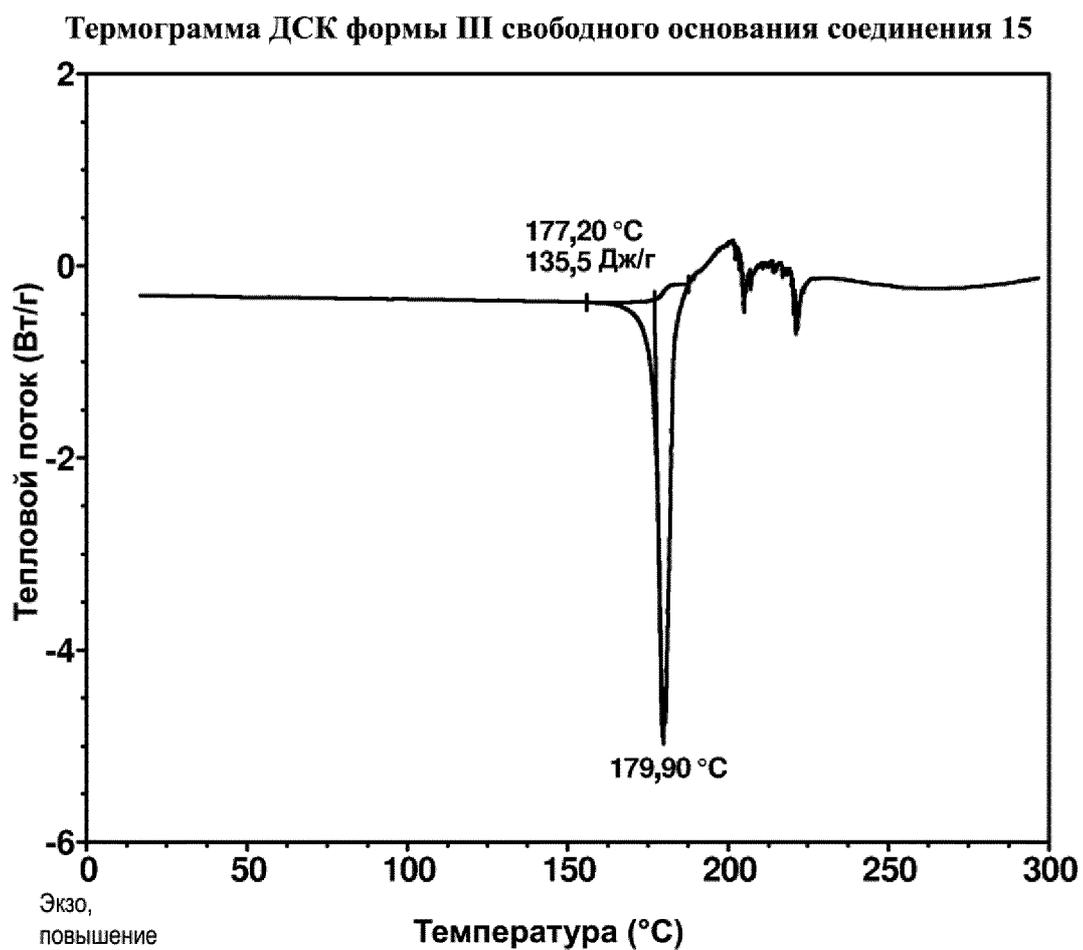
**ФИГ. 13**

**ФИГ. 14**

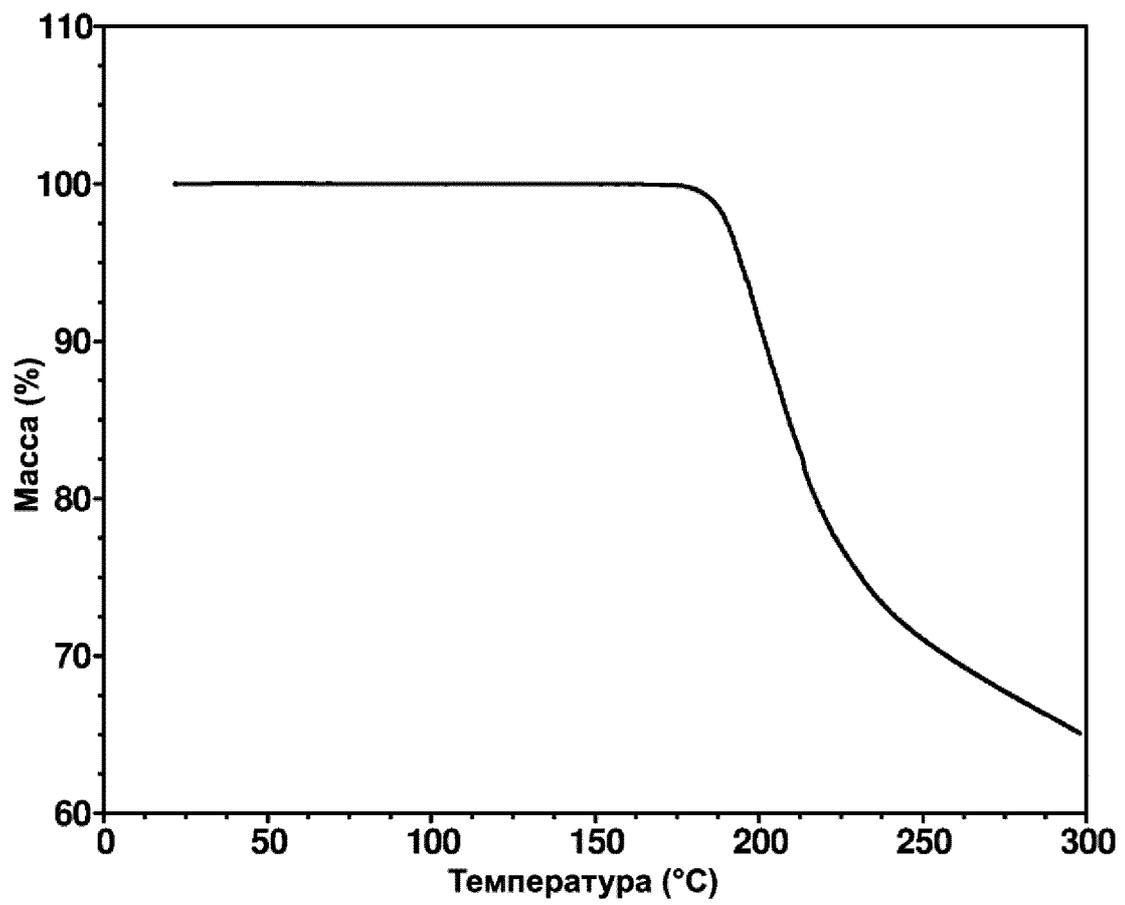
Термограмма ТГА формы II свободного основания соединения 15

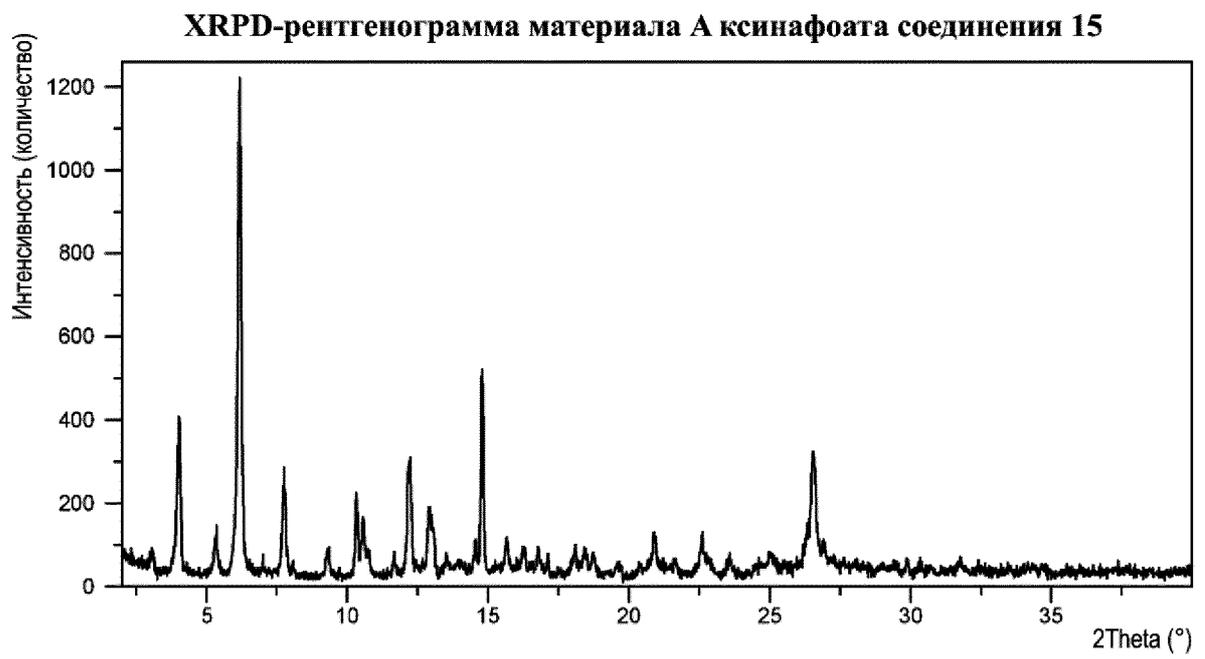
**ФИГ. 15**

**ФИГ. 16**

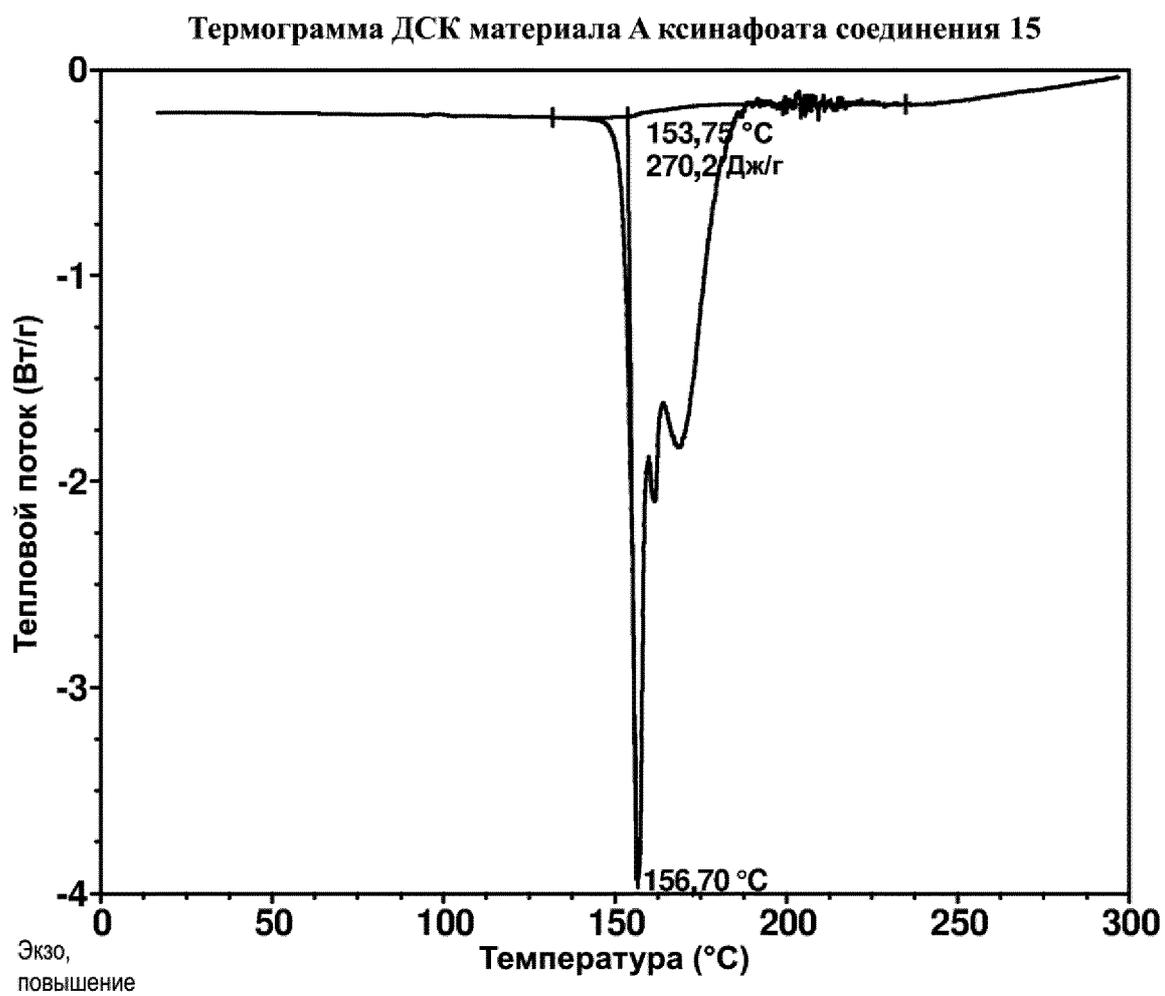
**ФИГ. 17**

Термограмма ТГА формы III свободного основания соединения 15

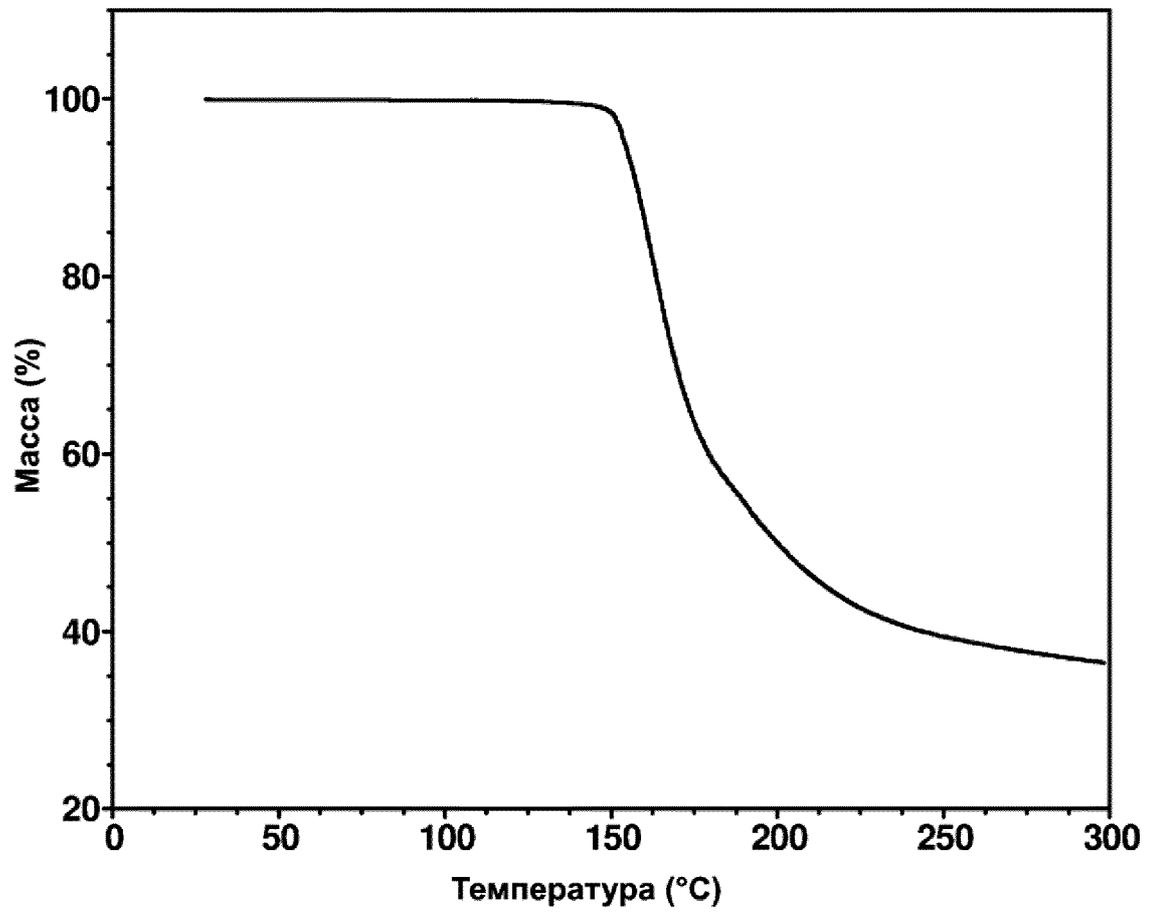
**ФИГ. 18**



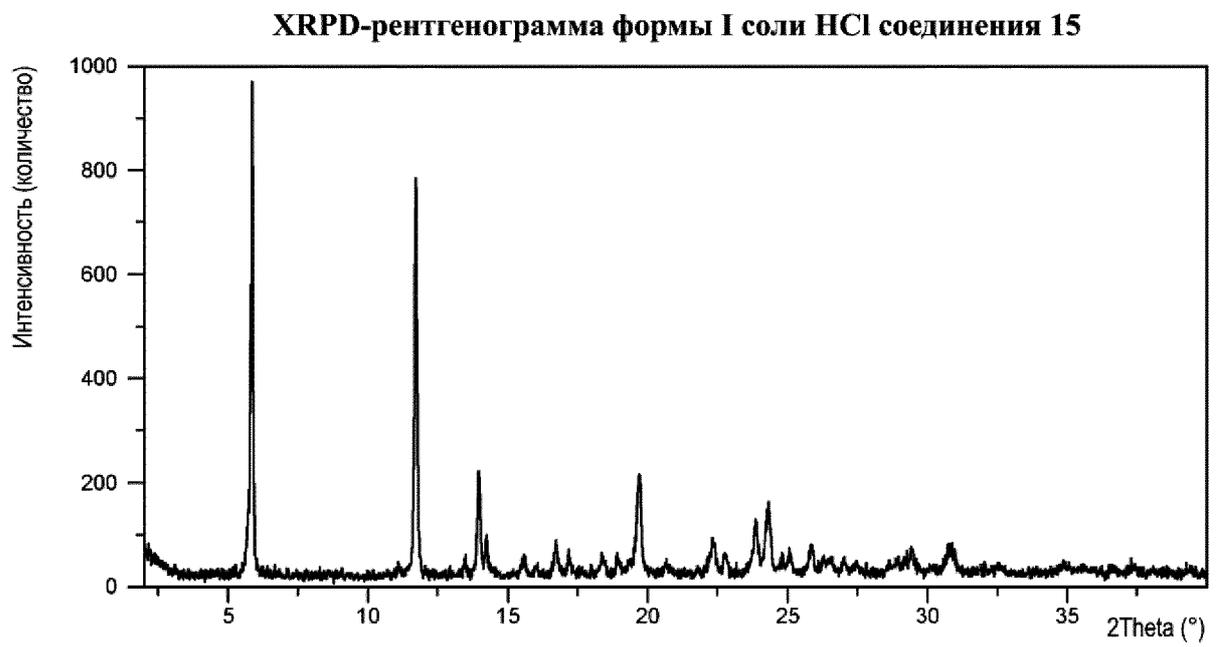
ФИГ. 19

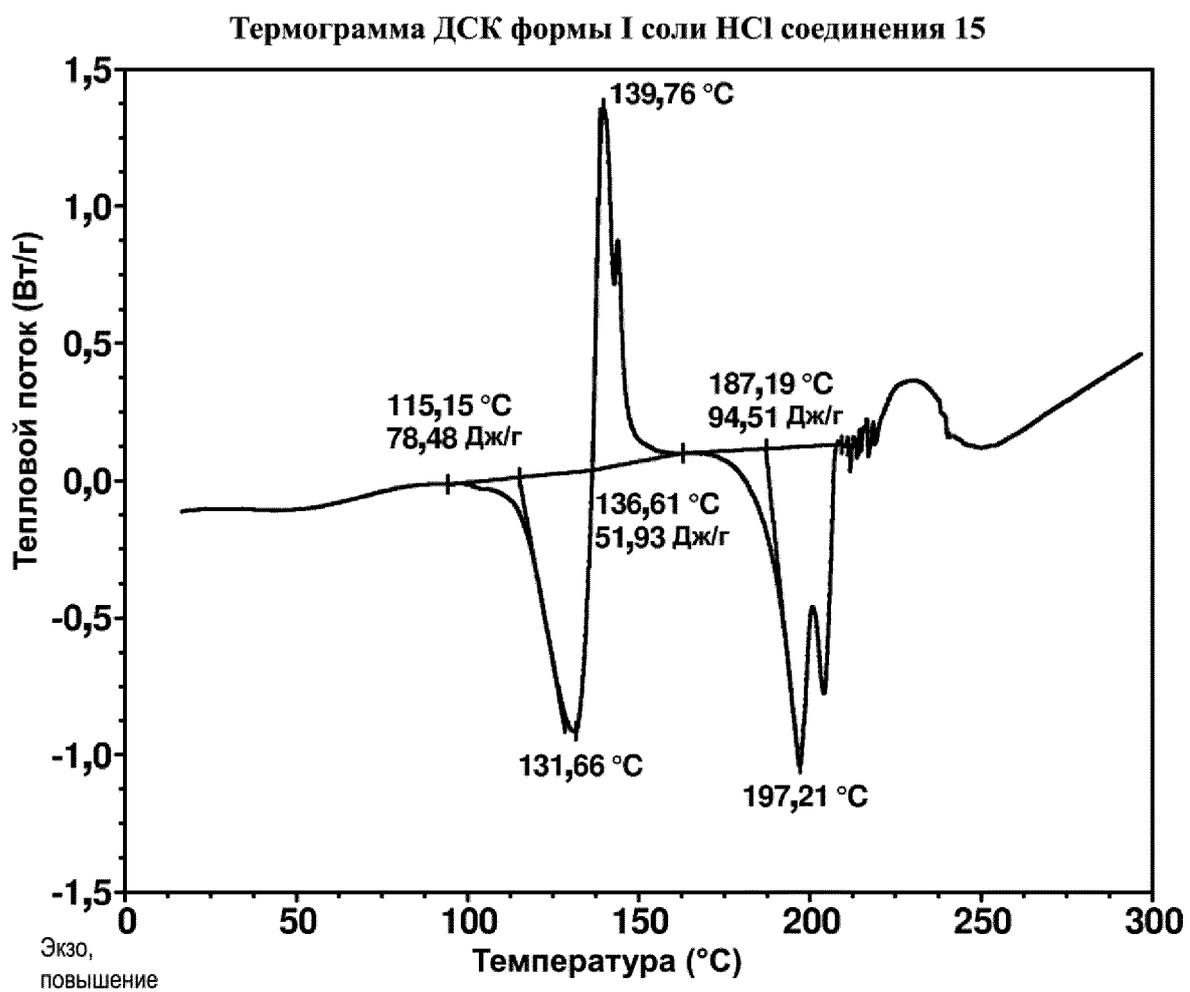
**ФИГ. 20**

Термограмма ТГА материала А ксинафоата соединения 15

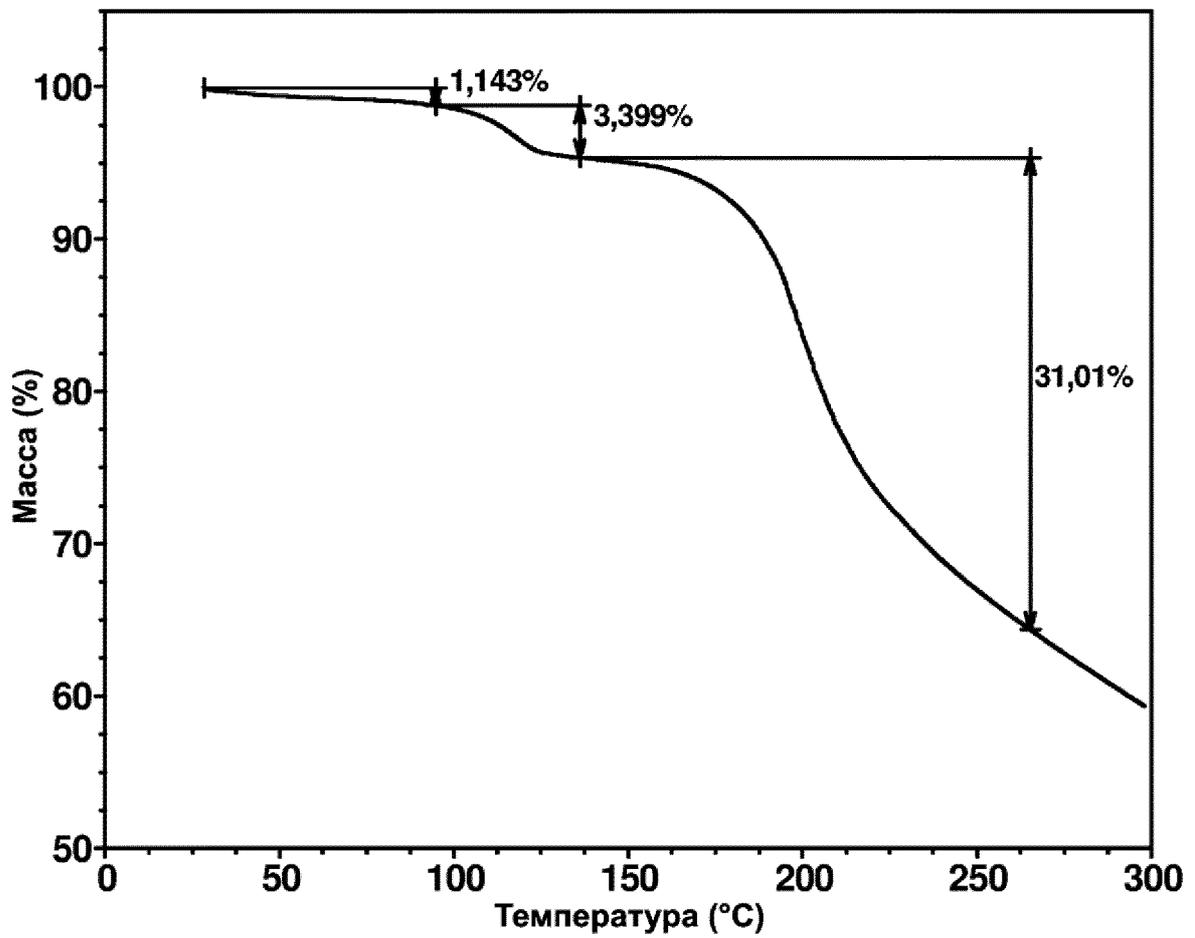


ФИГ. 21

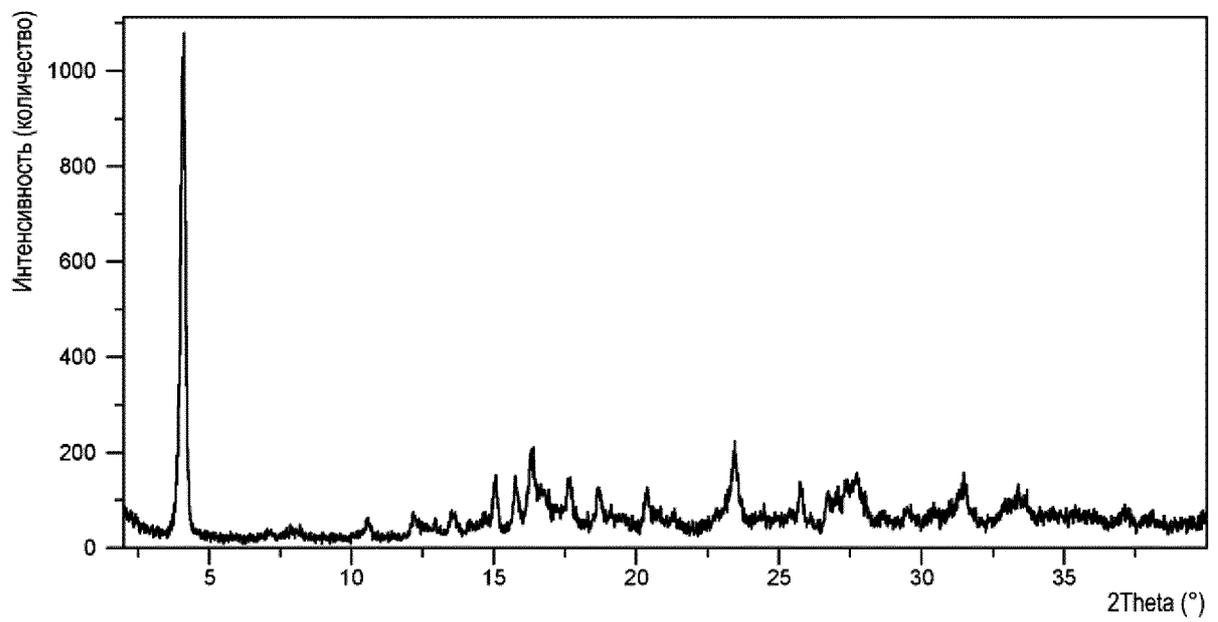
**ФИГ. 22**

**ФИГ. 23**

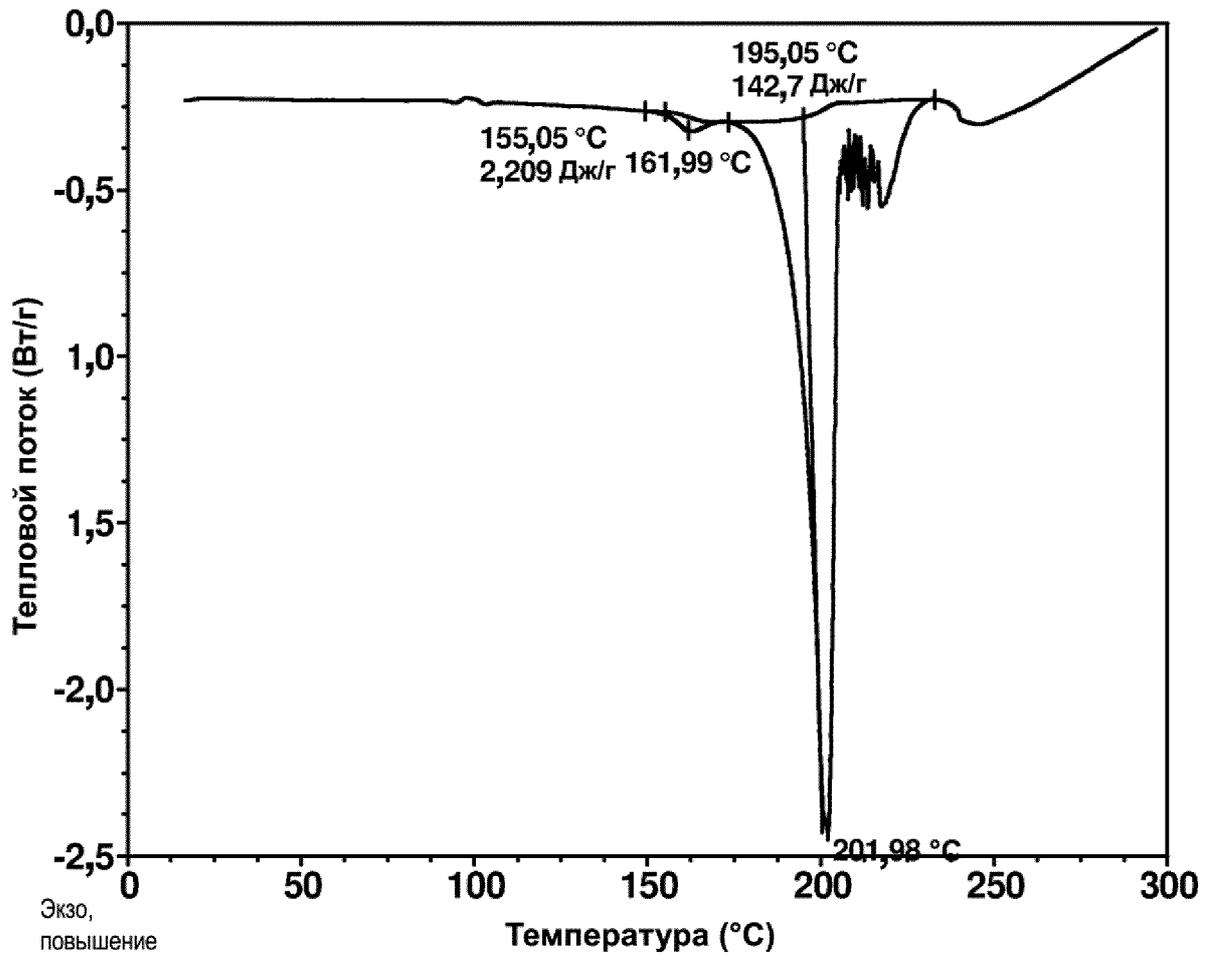
Термограмма ТГА формы I соли HCl соединения 15



ФИГ. 24

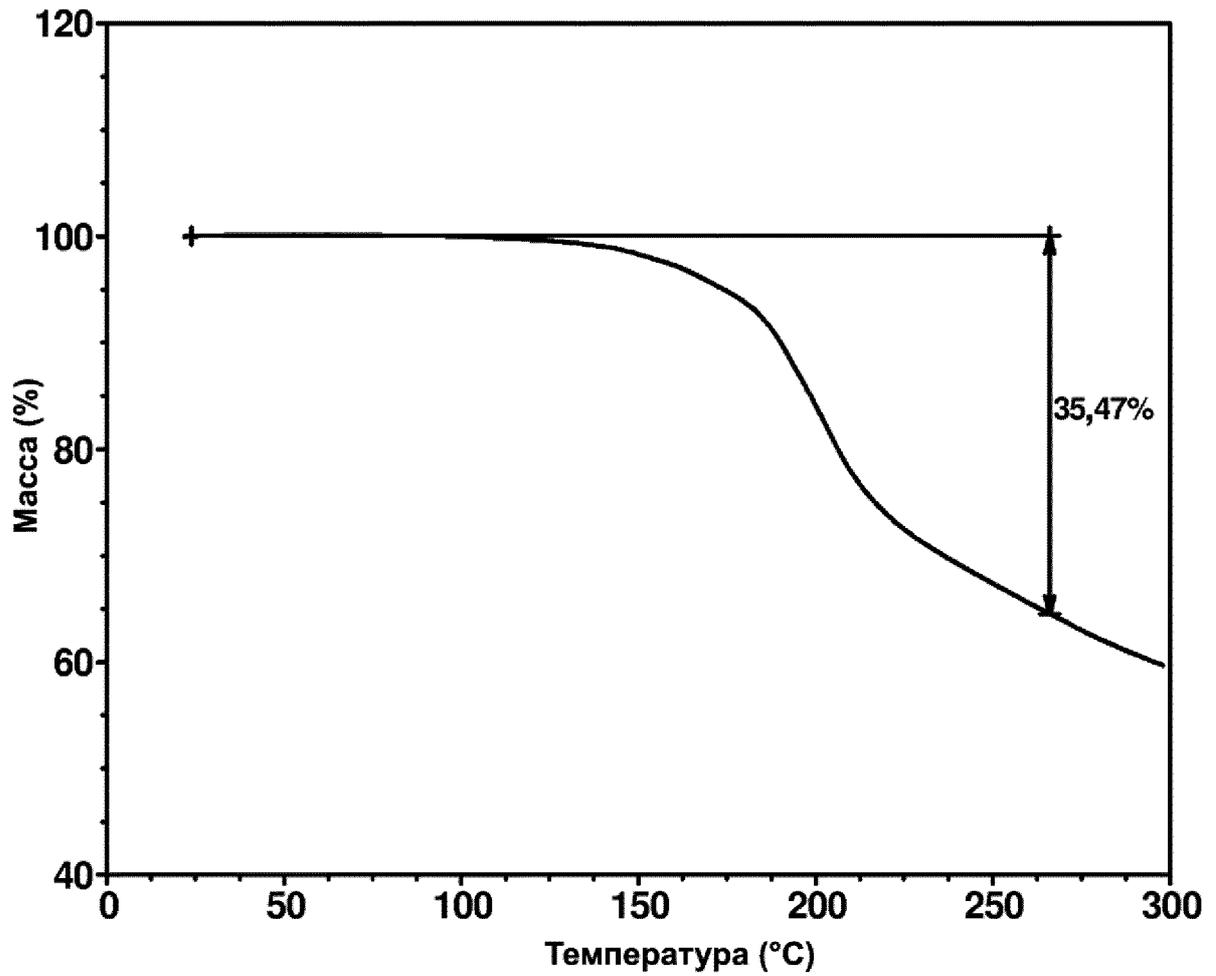
XRPD-рентгенограмма материала А соли HCl соединения 15**ФИГ. 25**

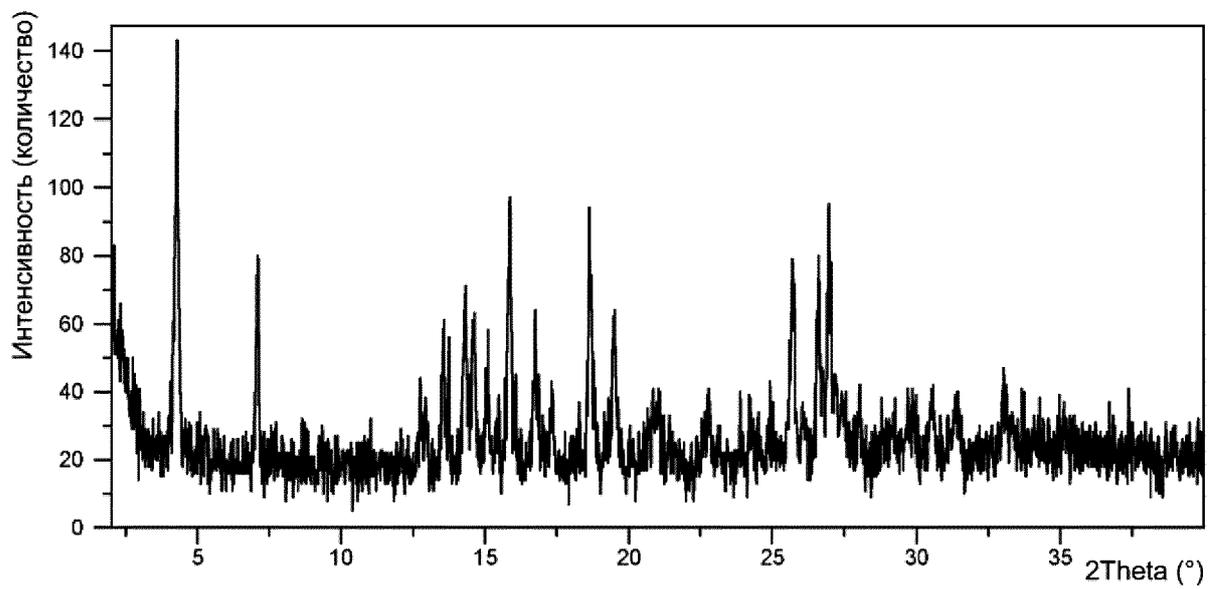
Термограмма ДСК материала А соли HCl соединения 15



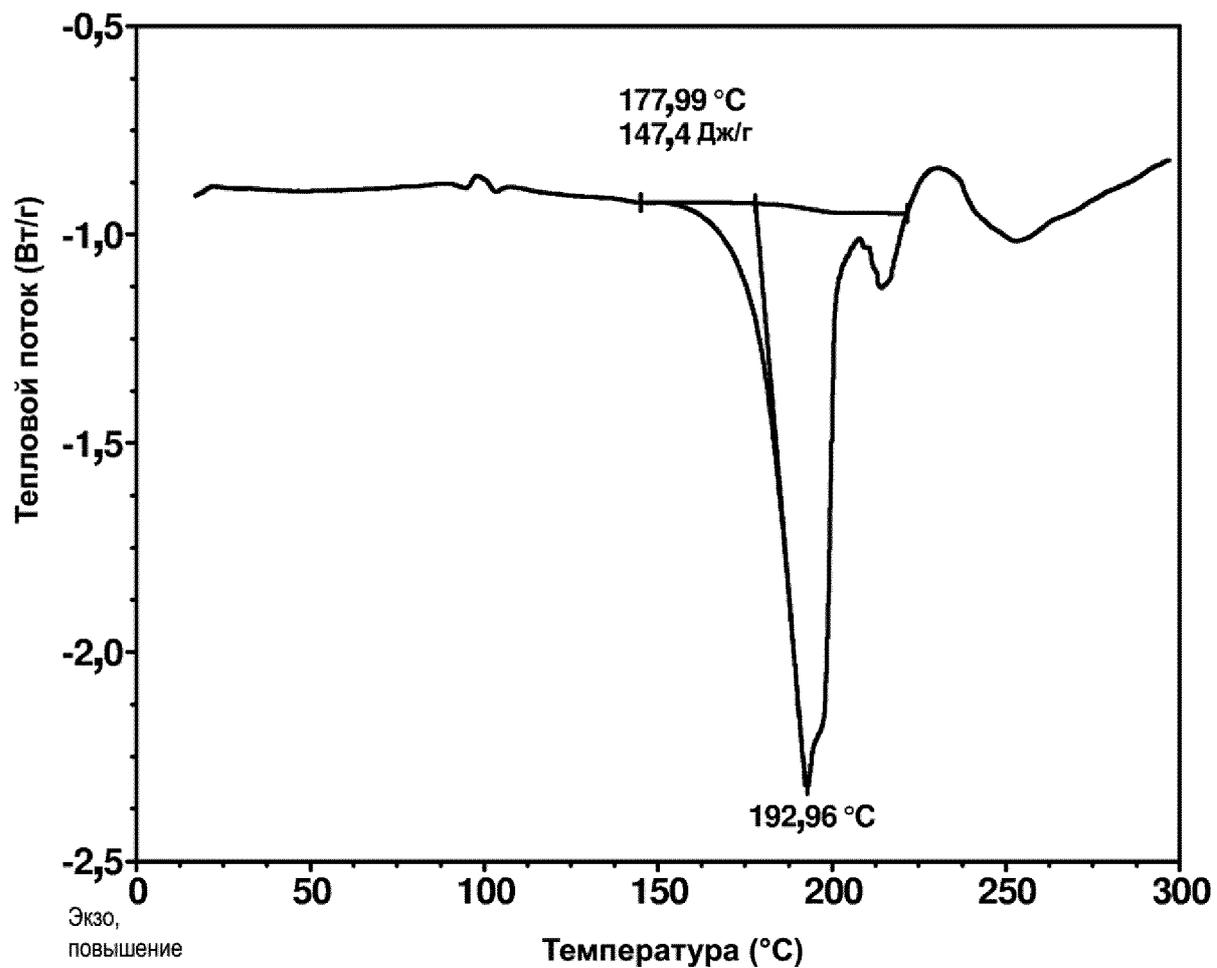
ФИГ. 26

Термограмма ТГА материала А соли HCl соединения 15

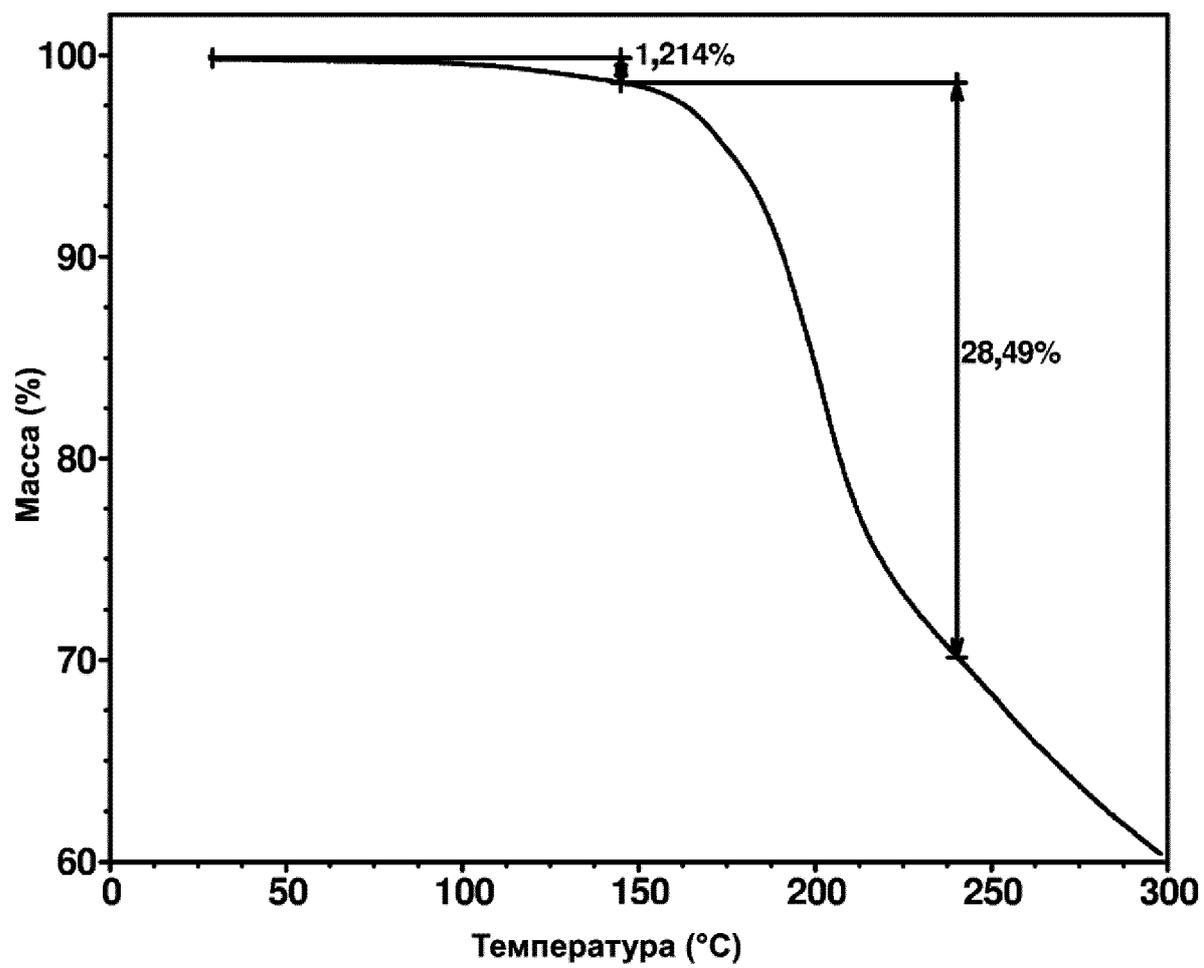
**ФИГ. 27**

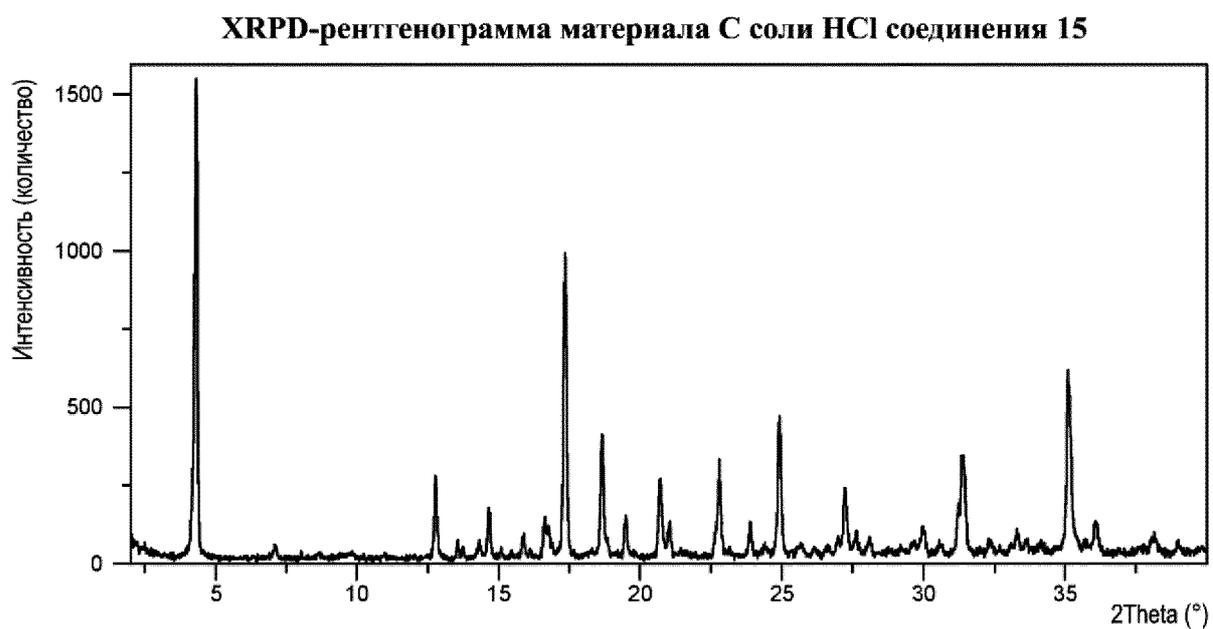
ХРРД-рентгенограмма материала В соли HCl соединения 15**ФИГ. 28**

Термограмма ДСК материала В соли HCl соединения 15

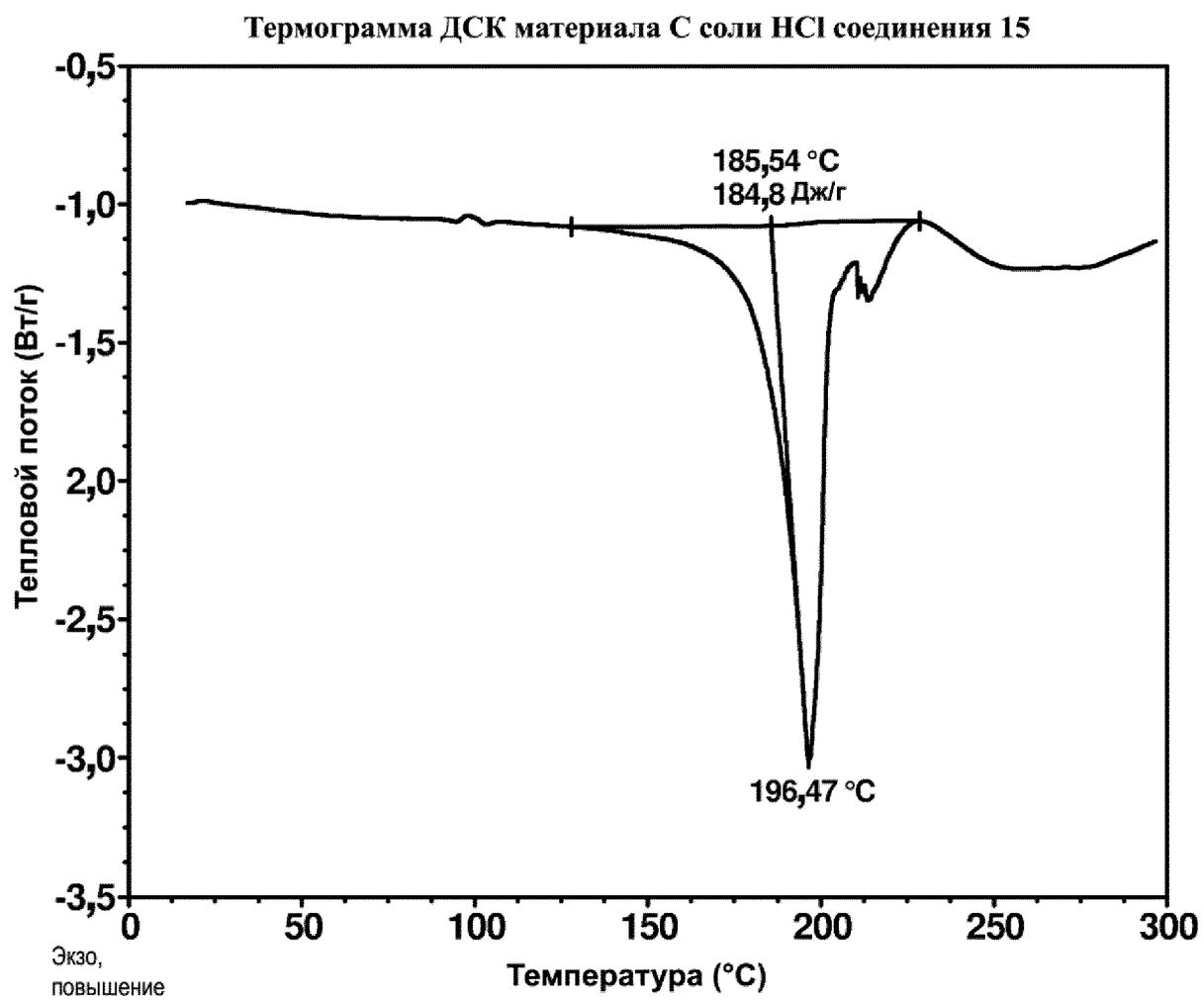
**ФИГ. 29**

Термограмма ТГА материала В соли HCl соединения 15

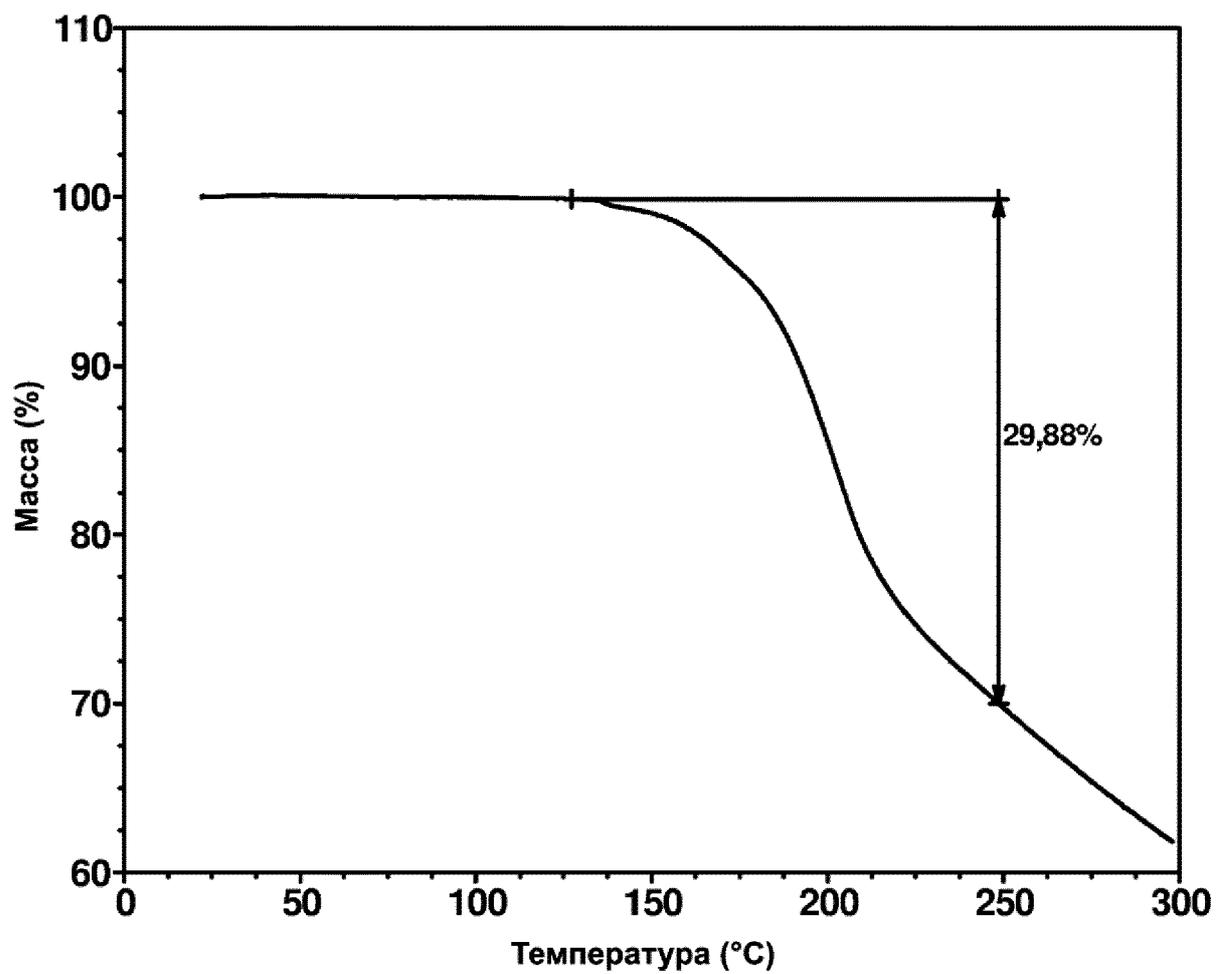
**ФИГ. 30**



ФИГ. 31

**ФИГ. 32**

Термограмма ТГА материала С соли HCl соединения 15

**ФИГ. 33**