

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391718 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.11(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.09.15(54) СПОСОБЫ И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 202011613943.3; 202110562244.9

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.30; 2021.05.21

Чжан Сюйму, Го Деинь, Ли

(33) CN

Гуаньгуань, Цао Лю, Ли Инцзюнь,

(86) PCT/CN2021/118372

Сюй Тифэн, Цзи Яньси, Чжоу

(87) WO 2022/142477 2022.07.07

Цифань, Ян Юйцзянь, Чжу Тяочжэнь

(71) Заявитель:

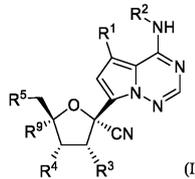
(CN)

САУЗЕРН ИЮНИВЕРСИТИ ОФ
САЙЕНС ЭНД ТЕКНОЛОДЖИ;
СУНЬ ЯТСЕН ИЮНИВЕРСИТИ (CN)

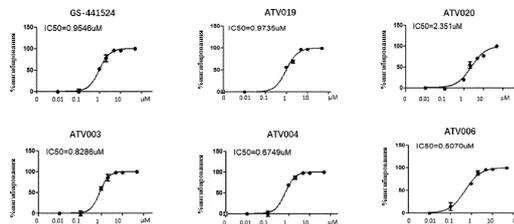
(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены способы лечения коронавирусных инфекций путем введения модифицированных нуклеозидов, препаратов-предшественников нуклеозидов, представляющих собой сложные эфиры и эфиры аминокислот, их фармацевтически приемлемых солей, а также комбинаций соответствующих лекарственных средств, описываемых формулой (I)



Предложенные соединения, комбинации и способы особенно полезны для профилактики, ослабления тяжести или лечения коронавирусных инфекций или цитопатических эффектов, возникающих в результате репликации или репродукции коронавирусов и их вариантов, включая SARS-CoV-2.



A1

202391718

202391718

A1

СПОСОБЫ И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущественное право приоритета китайской предварительной заявки № 202011613943.3, поданной 30 декабря 2020 г., и китайской предварительной заявки № 202110562244.9, поданной 21 мая 2021 г.; содержание каждой заявки в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В целом, изобретение относится к способам и соединениям, предназначенным для лечения коронавирусных инфекций, в частности к способам и нуклеозидам для лечения инфекций, вызванных вирусом SARS-CoV-2, или инфекций, вызванных вариантами SARS-CoV-2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2, ранее называвшийся 2019-nCoV), представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус с положительной цепью РНК. Он принадлежит к роду β -коронавирусов. Подобно SARS-ассоциированному коронавирусу (SARS-CoV) и коронавирусу ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), геном SARS-CoV-2 кодирует неструктурные белки, включая 3-химотрипсиноподобную протеазу (3CLPro), папаиноподобную протеазу (PLPro), геликазу, метилтрансферазы и РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), а также структурные белки, такие как шиповидные («спайковые») гликопротеины и вспомогательные белки. Шиповидный белок SARS-CoV-2 связывает ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) на клетках респираторного эпителия хозяина, обеспечивая инициацию внедрения вирусной РНК в клетку и ее последующее высвобождение в цитоплазму. Открытая рамка считывания на 5'-концевой 2/3 области вирусной РНК (ORF1A/B) кодирует полипротеины (PP1a и PP1ab), играющие существенную роль в процессе репликации вируса. PP1a и PP1ab могут расщепляться ферментами PLPro и 3CLPro с образованием неструктурных белков, включая RdRp и геликазу, важных для транскрипции и репликации вируса. В настоящее время эти четыре белка, а именно S-белок, 3CLPro, PLPro и RdRp, которые участвуют в процессах внедрения, репродукции и транскрипции вируса соответственно, являются наиболее привлекательными мишенями для разработки противовирусных препаратов.

[0004] Вариант «дельта» SARS-CoV-2, также известный как B.1.617.2, классифицируется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как «вариант, вызывающий озабоченность». Ученые считают, что вариант «дельта» более заразен и, вероятно, повышает патогенность SARS-CoV-2. Вирусная нагрузка в случае варианта «дельта» в 1260 раз выше, чем у исходного SARS-CoV-2, что может приводить к более тяжелому течению заболевания. Хотя в мире в целом было введено более 2,76 миллиардов доз вакцины, эффективность вакцины против вариантов SARS-CoV-2, особенно варианта «дельта», по-прежнему вызывает озабоченность.

[0005] Великобритания стала первой страной, которая 2 декабря 2020 года разрешила экстренное использование вакцины против COVID-19, разработанной компаниями Pfizer и BioNTech. Быстрое распространение мутантного варианта «дельта» является основным фактором, из-за которого остается неопределенность в отношении эффективности вакцины. Кроме того, для хранения вакцины против COVID-19 обычно требуется очень низкая температура, например от -80 °C до -60 °C для вакцины Pfizer и BioNTech, что создает большие неудобства при ее широком применении.

[0006] Единственным препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения COVID-19, в настоящее время является ремдесивир. Ремдесивир — это препарат-предшественник, аналог аденозина, первоначально разработанный компанией Gilead в качестве лекарственного средства от лихорадки Эбола. В качестве ингибитора RdRp ремдесивир на клеточном уровне проявлял активность в отношении SARS-CoV-2; однако данные клинических испытаний показали, что смертность у людей ремдесивир существенно не снижает. Поскольку доза, применявшаяся в клинических испытаниях, была близка к безопасной дозе, у пациентов, получавших ремдесивир, отмечались определенные побочные эффекты, вызывавшие озабоченность.

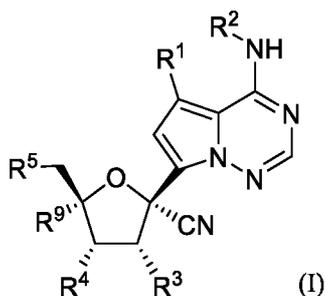
[0007] В предыдущем исследовании, проведенном заявителем в отношении ремдесивира и его метаболита GS-441524 (Li, et al., J. Med. Chem. 2020), было показано, что GS-441524 оказывает у мышей более выраженное противовирусное действие, чем ремдесивир. GS-441524 продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, хотя механизм его действия аналогичен механизму действия ремдесивира. Соответственно, заявитель подал заявку на патент (номер заявки или номер патента 202011000517.2), в которой описывается применение лекарственного препарата GS-441524 для профилактики, ослабления тяжести и/или лечения инфекций, вызванных SARS-CoV-2.

[0008] Фармакокинетический профиль GS-441524 отличался низкой биодоступностью, и данный препарат можно было вводить только внутривенно. В связи с этим было бы важно

разработать менее токсичные производные нуклеозидов или препараты-предшественники GS-441524, которые в рамках борьбы с пандемией SARS-CoV-2 можно было бы применять перорально.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В одном аспекте изобретение относится к производным нуклеозидов формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям:



R^1 представляет собой H, D, F или Cl;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 независимо выбраны из H, D, галогена, R^6 , R^7 , OH, $-OR^6$, $-OR^7$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$, SH, $-SR^7$, $-SSR^7$, SeR^7 , эфира L-аминокислоты или эфира D-аминокислоты;

R^6 выбран из $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-CH_2OC(=O)OR^7$, $-CH_2OC(=O)NHR^7$, $-CH_2OC(=O)NR^7R^8$, $-C(=O)SR^7$, $-C(=S)R^7$, $-S(=O)R^7$ или $-S(=O)_2R^7$;

R^7 и R^8 независимо выбраны из замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} замещенного или незамещенного циклоалкенила, C_3 - C_{10} замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} енила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} алкинила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{20} арила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{20} гетероциклила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{20} аралкила или дейтериевого заменителя любого из них;

R^9 представляет собой H или F.

[0010] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, обеспечивающим введение эффективного количества производного нуклеозидов, препарата-предшественника формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли субъекту, который в этом нуждается.

[0011] В другом аспекте изобретение относится к способу профилактики, ослабления тяжести или лечения коронавирусных инфекций или цитопатических эффектов, возникающих в результате репликации или репродукции вариантов коронавируса, который обеспечивает введение эффективного количества производного нуклеозидов, препарата-предшественника, его

фармацевтически приемлемой соли или фармацевтических композиций формулы (I) субъекту, который в этом нуждается.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] ФИГ. 1 демонстрирует дозозависимый эффект в отношении вируса SARS-CoV-2, оказываемый соединениями GS-441524, ATV003, ATV004, ATV006, ATV019 и ATV020 в репликоновой системе на основе клеток HEK293T.

[0013] ФИГ. 2 демонстрирует дозозависимый эффект против SARS-CoV-2, оказываемый такими соединениями, как RDV, GS-441524, ATV006, ATV009, ATV010, ATV011, ATV013, ATV014, ATV017 и ATV018, в отношении вируса SARS-CoV-2 и двух его вариантов (B.1, B.1.351 и B.1.617.2) в клетках Vero-E6.

[0014] ФИГ. 3А демонстрирует кривую зависимости «концентрация-время» для соединения ATV006 в фармакокинетическом исследовании на крысах Sprague-Dawley.

[0015] ФИГ. 3В демонстрирует кривую зависимости «концентрация-время» для соединения ATV014 в фармакокинетическом исследовании на крысах Sprague-Dawley.

[0016] ФИГ. 3С демонстрирует кривую зависимости «концентрация-время» для соединения ATV006 в фармакокинетическом исследовании на яванских макаках.

[0017] ФИГ. 4А демонстрирует результаты оценки эффективности соединения ATV006 в отношении вируса мышинного гепатита (MHV-A59) *in vivo* на основании изменения массы тела мышей в 10 группах.

[0018] ФИГ. 4В демонстрирует результаты оценки эффективности соединения ATV006 в отношении вируса мышинного гепатита (MHV-A59) *in vivo* на основании статуса выживания.

[0019] ФИГ. 4С демонстрирует результаты оценки эффективности соединения ATV006 в отношении вируса мышинного гепатита (MHV-A59) *in vivo* на основании титра вируса в печени через 72 часа после инфицирования вирусом.

[0020] ФИГ. 5А. Схема экспериментального инфицирования вирусом у гуманизированных мышей hACE2.

[0021] ФИГ. 5В демонстрирует эффективность соединения ATV006 в отношении SARS-CoV-2 *in vivo* у гуманизированных мышей hACE2 и в мышинной модели Ad5-hACE2, оцениваемую по титрам вируса в легких (анализ гена N).

[0022] ФИГ. 5С демонстрирует эффективность соединения ATV006 в отношении SARS-CoV-2 *in vivo* у гуманизированных мышей hACE2 и в мышинной модели Ad5-hACE2, оцениваемую по титрам вируса в легких (анализ гена sub-N).

[0023] ФИГ. 6А. Схема экспериментального инфицирования вирусом в мышинной модели K18 hACE2.

[0024] ФИГ. 6В демонстрирует эффективность соединения ATV006 в отношении SARS-CoV-2 *in vivo* в мышинной модели K18 hACE2, оцениваемую по титрам вируса в легких (анализ гена N).

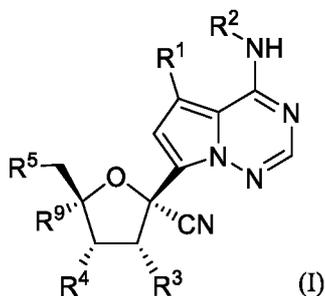
[0025] ФИГ. 6С демонстрирует эффективность соединения ATV006 в отношении SARS-CoV-2 *in vivo* в мышинной модели K18 hACE2, оцениваемую по титрам вируса в легких (анализ гена sub-N).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения

[0026] В первом аспекте настоящего изобретения предлагаются соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли. Варианты осуществления формулы (I) включают следующие описания R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , и R^9 , а также любые их комбинации.

[0027] Вариант осуществления изобретения в настоящем документе включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где:

R^1 представляет собой H, D, F или Cl;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 независимо выбраны из H, D, галогена, R^6 , R^7 , OH, $-OR^6$, $-OR^7$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$, SH, $-SR^7$, $-SSR^7$, SeR^7 , эфира L-аминокислоты или эфира D-аминокислоты;

R^6 выбран из $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-CH_2OC(=O)OR^7$, $-CH_2OC(=O)NHR^7$, $-CH_2OC(=O)NR^7R^8$, $-C(=O)SR^7$, $-C(=S)R^7$, $-S(=O)R^7$ или $-S(=O)_2R^7$;

R^7 и R^8 независимо выбраны из замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкинила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} енила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} алкинила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{20} арила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{20} гетероциклила,

замещенного или незамещенного C₆-C₂₀ аралкила или дейтериевого заменителя любого из них;

R⁹ представляет собой H или F.

[0028] Еще один вариант осуществления изобретения включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁-C₅ алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₄ алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₃ алкила.

[0029] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенный или незамещенный C₃-C₁₀ циклоалкил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₃-C₆ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₄-C₁₀ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₄-C₈ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₄-C₆ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₅-C₆ циклоалкила.

[0030] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенный или незамещенный C₃-C₁₀ циклоалкенил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкенила, замещенного или незамещенного C₄-C₁₀ циклоалкенила, замещенного или незамещенного C₄-C₈ циклоалкенила, замещенного или незамещенного C₄-C₆ циклоалкенила, замещенного или незамещенного C₅-C₆ циклоалкенила.

[0031] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенный или незамещенный C₃-C₁₀ циклоалкинил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкинила, замещенного или незамещенного C₄-C₁₀ циклоалкинила, замещенного или незамещенного C₄-C₈ циклоалкинила, замещенного или незамещенного C₄-C₆ циклоалкинила, замещенного или незамещенного C₅-C₆ циклоалкинила.

[0032] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенный или незамещенный C₆-C₂₀ арил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₂ арила, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀ арила.

[0033] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенный или незамещенный C₃-C₂₀ гетероцикл выбран из группы, состоящей из замещенного или

незамещенного C₄-C₁₀ гетероциклила, замещенного или незамещенного C₄-C₆ гетероциклила, замещенного или незамещенного C₄-C₅ гетероциклила.

[0034] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где гетероатомы замещенного или незамещенного C₃-C₂₀ гетероциклила представляют собой атомы азота или кислорода.

[0035] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где количество гетероатомов в замещенном или незамещенном C₃-C₂₀ гетероциклиле равно 1 или 2.

[0036] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где замещенная группа выбрана из группы заместителей, состоящей из метила, этила, фенила, индола, пиррола, амина, галогена, сульфгидрила и тиол-метила.

[0037] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R² представляет собой H, OH или -R⁶.

[0038] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R² представляет собой H.

[0039] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R² представляет собой OH.

[0040] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R² представляет собой -R⁶.

[0041] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R⁹ представляет собой H или F.

[0042] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R⁹ представляет собой H.

[0043] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^9 представляет собой F.

[0044] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^3 и R^4 представляют собой OH.

[0045] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^1 представляет собой H, F или D.

[0046] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^1 представляет собой H.

[0047] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^1 представляет собой F.

[0048] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^1 представляет собой D.

[0049] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 выбран из -OR⁶, эфира L-аминокислоты или эфира D-аминокислоты.

[0050] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 выбран из -OR⁶.

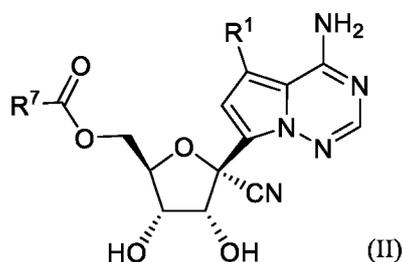
[0051] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 выбран из эфира L-аминокислоты или эфира D-аминокислоты;

[0052] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^5 выбран из эфиров аминокислот, синтезированных из представленных нуклеозидов и L- или D-аминокислоты, включая гистидин (His), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), фенилаланин (Phe), треонин (Thr), триптофан (Trp), валин (Val), аргинин (Arg), цистеин (Cys), глутамин (Gln), глицин (Gly), пролин (Pro), серин (Ser), тирозин (Tyr), аланин (Ala),

аспарагин (Asn), аспарагиновую кислоту (Asp), глутаминовую кислоту (Glu) и селеноцистеин (Sec).

[0053] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^1 представляет собой H, D или F; R^2 представляет собой H, OH или $-R^6$; R^3 и R^4 представляют собой OH; R^5 представляет собой $-OR^6$, эфир L-аминокислоты или эфир D-аминокислоты; R^6 представляет собой $-C(=O)R^7$; R^9 представляет собой H или F.

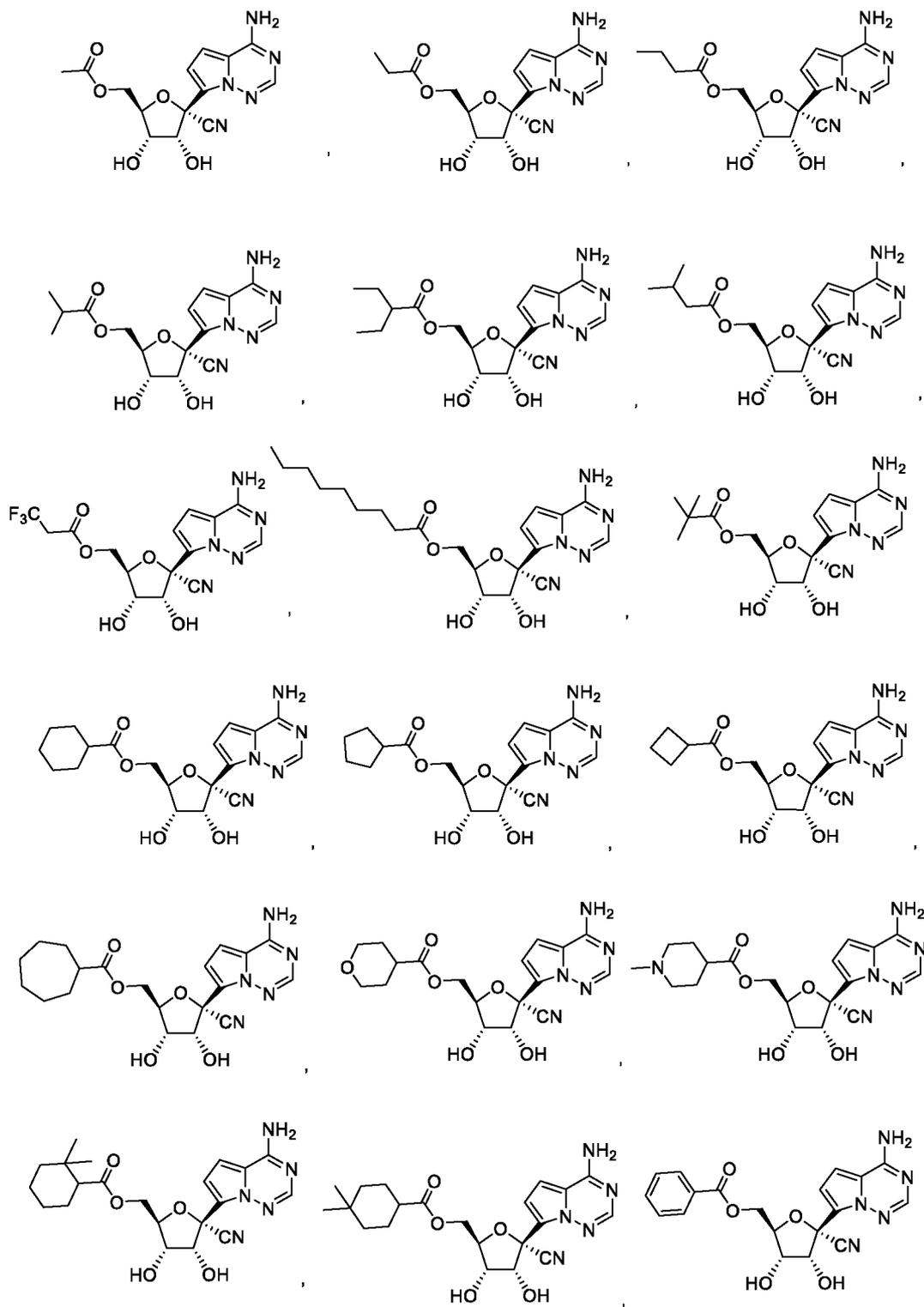
[0054] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где соединение формулы (I) выбрано из соединений формулы (II):

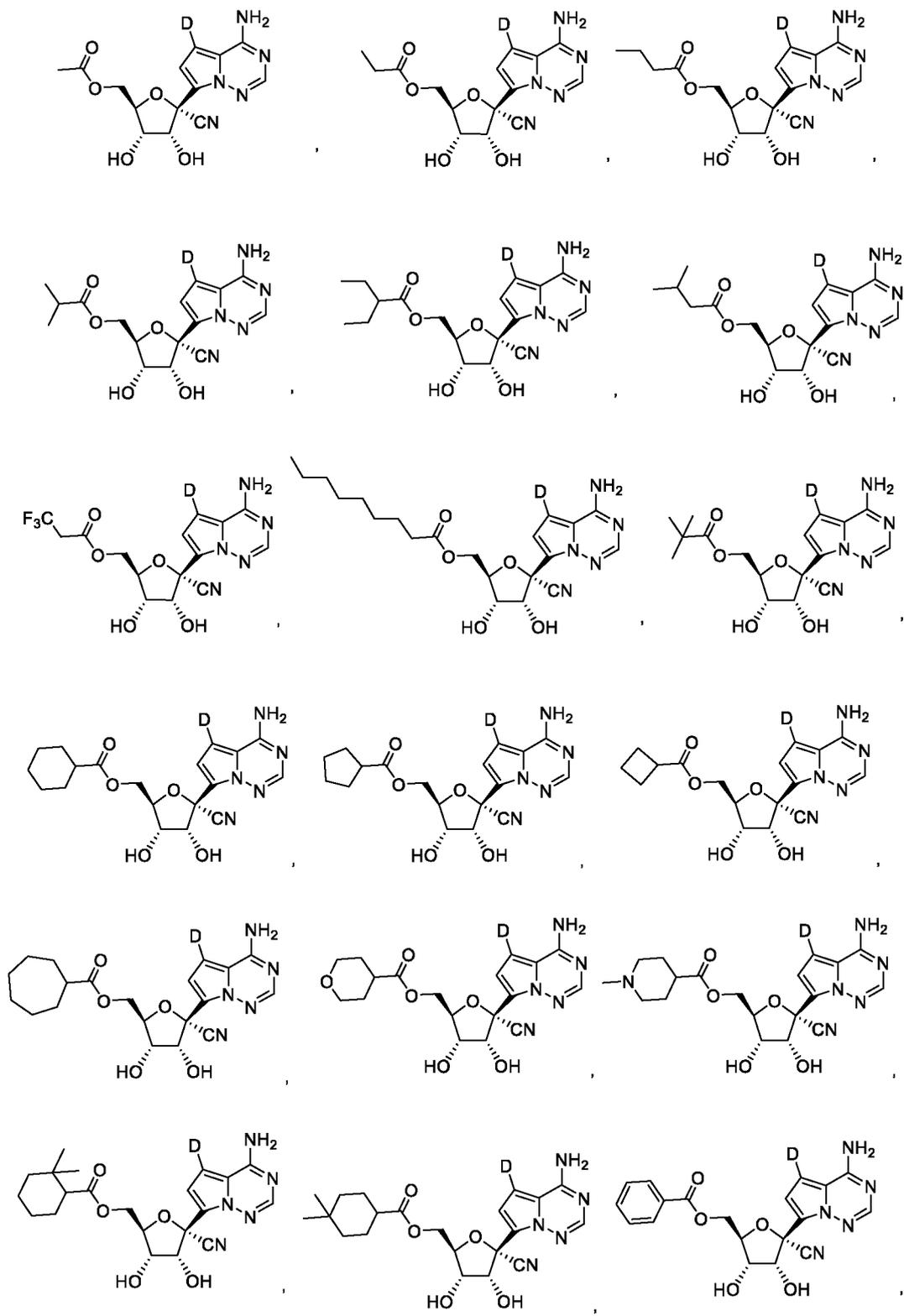


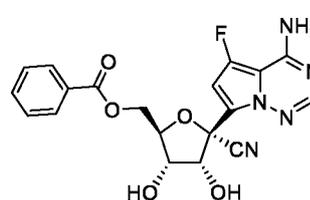
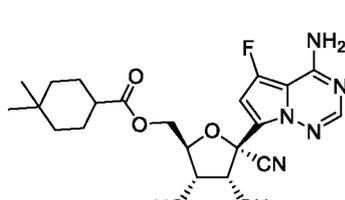
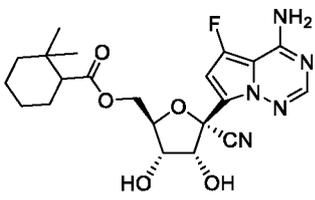
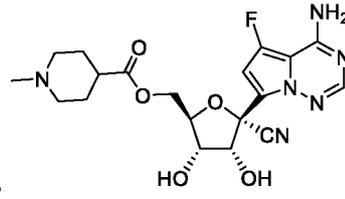
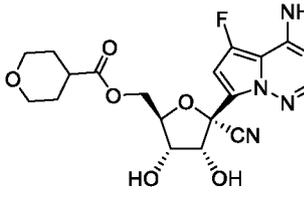
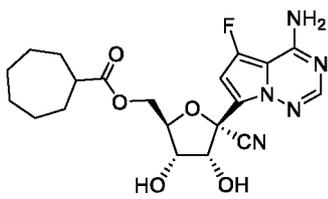
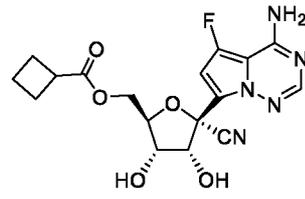
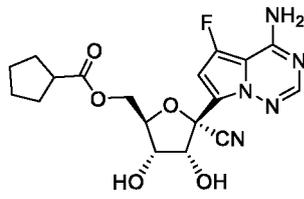
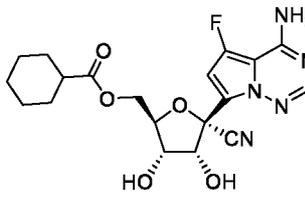
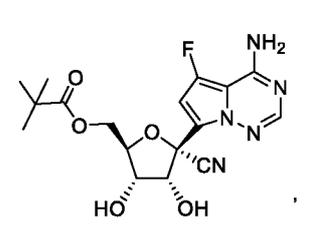
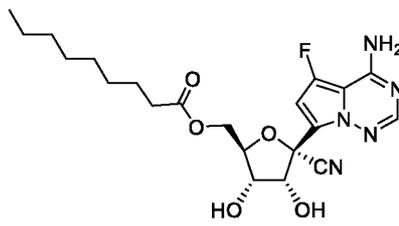
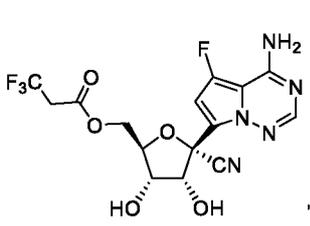
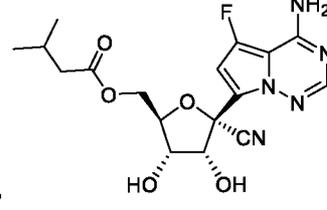
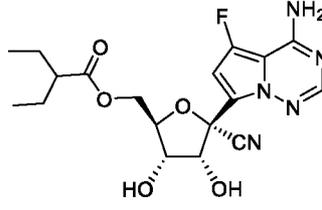
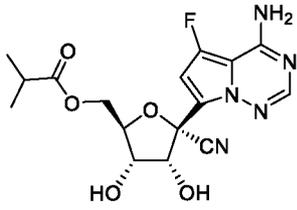
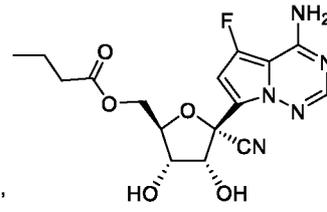
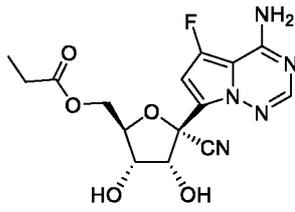
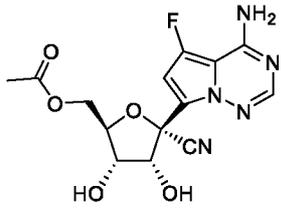
[0055] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^7 выбран из группы, состоящей из фенила, 2-пропила, метила, этила, $-CH_2CF_3$, 1-пропила, 1-бутила, 2-метил-1-пропила, 2-бутила, 2-метил-2-пропила, 1-амила, 3-амила, 2-метил-2-бутила, 3-метил-2-бутила, 3-метил-1-бутила, 2-метил-1-бутила, 1-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метил-2-амила, 3-метил-2-амила, 4-метил-2-амила, 3-метил-3-амила, 2-метил-3-амила, 2, 3-диметил-2-бутила, 3, 3-диметил-2-бутила, 3, 3-диметил-2-бутила, октила, нафталина, тетрагидро-2H-пиранила и 1-метилпиперидила; предпочтительно R^7 выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила.

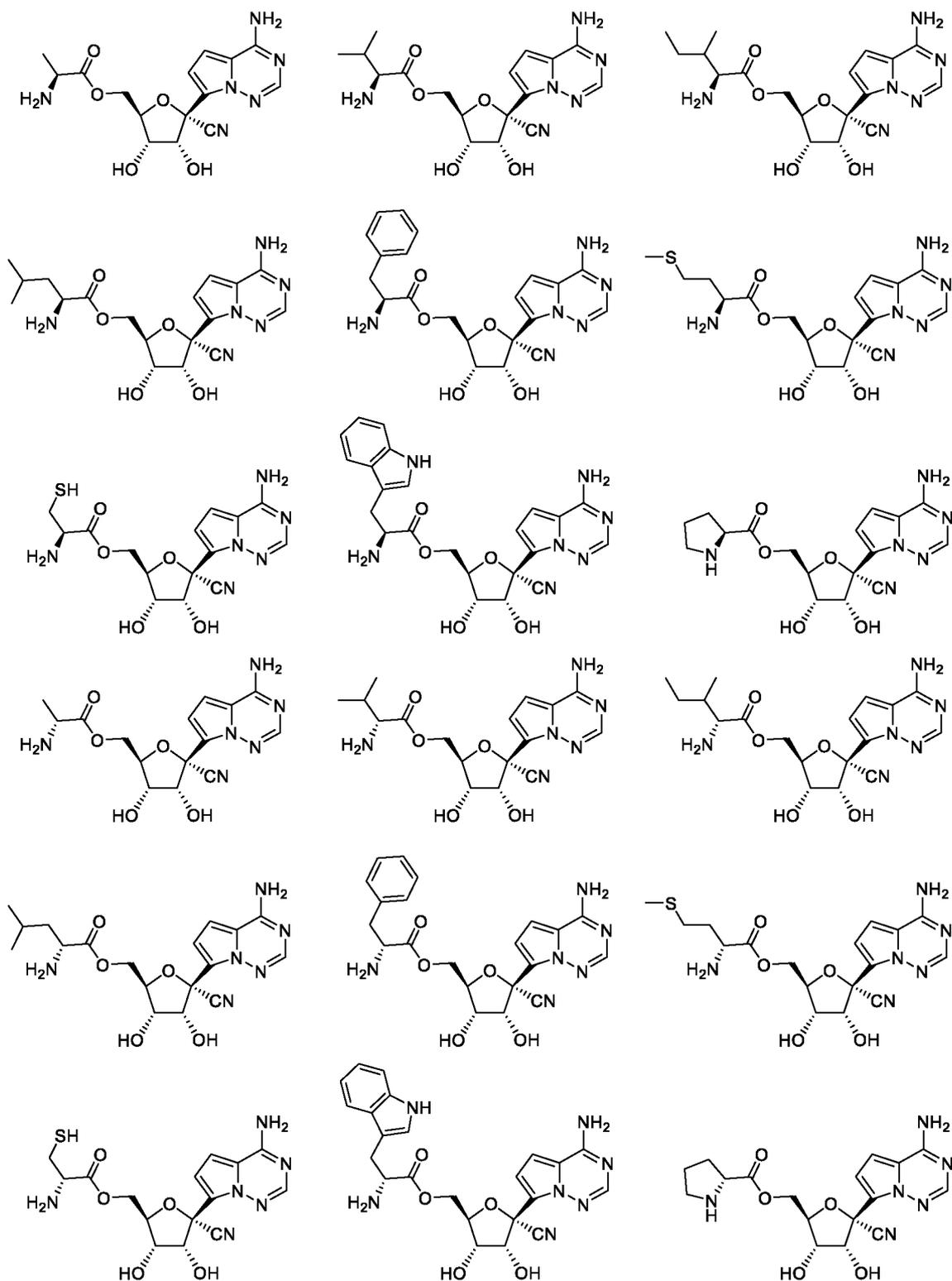
[0056] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, где R^7 выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила или циклооктила.

[0057] В некоторых из описанных выше вариантов осуществления изобретения, включающих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, подходящие соединения включают следующие:

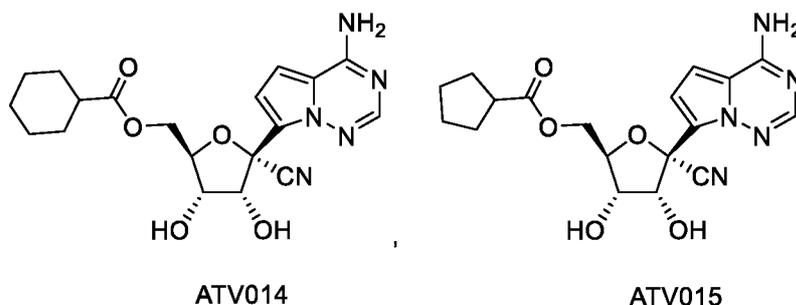
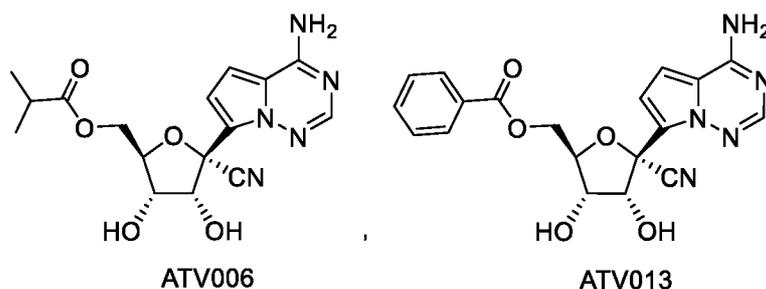




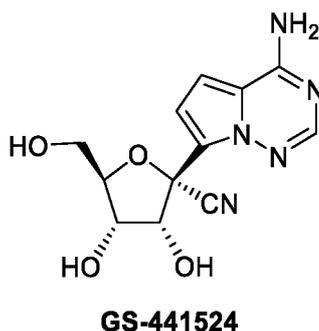




[0058] В некоторых из описанных выше более предпочтительных вариантов осуществления изобретения, включающих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, подходящие соединения выбраны из следующих:



[0059] В некоторых из описанных выше вариантов осуществления изобретения, включающих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, указанное ниже соединение не включено:



[0060] Также предложен вариант осуществления изобретения, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано выше, при этом фармацевтически приемлемая форма соединения включает рацематы, энантиомеры, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, гидраты или сольваты.

[0061] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, обеспечивающие введение эффективного количества производного нуклеозида, препаратов-предшественников формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей субъекту, который в этом нуждается.

[0062] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0063] Лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению включают пилюлю, таблетку, крем, эмульсию, гель, суспензию, лиофилизированный агент,

порошок, капсулу, агент пролонгированного действия, гранулу, аэрозоль, жидкость и их комбинации.

[0064] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают вещества традиционной китайской медицины и/или западной медицины.

[0065] Вещества западной медицины в составе фармацевтических композиций по настоящему изобретению включают по меньшей мере одно вещество из группы, состоящей из апилимода, R 82913 (CAS: 126347-69-1), DS-6930 (CAS: 1242328-82-0), ONO 5334 (CAS: 1242328- 82-0), осельтамивира фосфата, ханфангчина А, клофазимина, астемизола, рекомбинантного человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 или фавипиравира, и/или их фармацевтически приемлемых солей.

[0066] В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение описанных соединений или фармацевтических композиций.

[0067] В настоящем изобретении предложен способ приготовления продуктов для профилактики, ослабления тяжести или лечения коронавирусных инфекций или цитопатических эффектов, возникающих в результате репликации или репродукции вариантов коронавируса, включая введение эффективного количества любого соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше, субъекту, который в этом нуждается.

[0068] В настоящем изобретении предложен способ профилактики, ослабления тяжести или лечения коронавирусных инфекций или цитопатических эффектов, возникающих в результате репликации или репродукции вариантов коронавируса, включая введение субъекту эффективного количества любого соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше, субъекту, который в этом нуждается.

[0069] В другом варианте осуществления изобретения инфекции по настоящему изобретению включают лихорадку, кашель, боль в горле, пневмонию, острую респираторную инфекцию, тяжелую острую респираторную инфекцию, гипоксическую дыхательную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис или септический шок.

[0070] В настоящем изобретении предложен способ приготовления продуктов для обнаружения коронавируса и его гомологичных вариантов, включающий введение эффективного количества любого соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше, субъекту, который в этом нуждается.

[0071] В настоящем изобретении предложен способ обнаружения коронавируса и его гомологичных вариантов, включающий введение эффективного количества любого соединения,

его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных выше, субъекту, который в этом нуждается.

[0072] В другом варианте осуществления изобретения коронавирус по настоящему изобретению включает MHV-A59, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, вирус мышинного гепатита, вирус инфекционного перитонита кошек, коронавирус собак, коронавирус крупного рогатого скота, вирус инфекционного бронхита птиц или коронавирус свиней.

[0073] В другом варианте осуществления изобретения вирус SARS-CoV-2 по настоящему изобретению включает SARS-CoV-2 и его варианты.

[0074] В другом варианте осуществления изобретения варианты SARS-CoV-2 по настоящему изобретению включают варианты «альфа» (B.1.1.7), «бета» (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), «дельта» (B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3), «гамма» (P.1, P.1.1, P.1.2), «эта» (B.1.525), «тета» (P.3), «каппа» (B.1.617.1), «лямбда» (C.37), а также все подлинии перечисленных выше вариантов.

[0075] Соединение или его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению вводят человеку или животным, отличным от человека.

[0076] В другом варианте осуществления изобретения отличное от человека животное по настоящему изобретению включает корову, лошадь, овцу, свинью, собаку, кошку, грызунов, приматов, птиц или рыб.

Благоприятные эффекты

[0077] По сравнению с предшествующим уровнем техники, настоящее изобретение имеет следующие технические эффекты:

[0078] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению демонстрировали хорошую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2 (B.1) и MHV-A59. Эти соединения эффективно ингибировали репликацию и/или репродукцию вируса в клетках HEK293 и клетках Vero E6, особенно в случае вариантов SARS-CoV-2, включая варианты «дельта» (B.1.617.2) и «бета» (B.1.351), с низкой токсичностью.

[0079] Соединения ATV006 и ATV014 оказывали значительное ингибирующее действие на репликацию SARS-CoV-2 в клетках HEK293T, причем значения IC₅₀ у них отмечались ниже, а противовирусная активность выше, чем у соединения GS-441524 и промежуточного соединения 5 ремдесивира. Противовирусная активность ATV006 и ATV014 в отношении вариантов SARS-CoV-2 отмечалась в 3-4 раза выше, чем у GS-441524; при этом значение IC₅₀ для ATV014 было

ниже 0,34 мкМ, из чего следует, что оба соединения оказывали ингибирующее действие в отношении вариантов SARS-CoV-2 как на клеточном уровне, так и на животных моделях.

[0080] Кроме того, как ATV006, так и ATV014 имели превосходные фармакокинетические параметры, значительно улучшенную биодоступность и лекарственный потенциал. Биодоступность ATV006 у крыс Sprague-Dawley и яванских макак составляла 79% и 30% соответственно. Биодоступность ATV014 у крыс Sprague-Dawley составляла 49%.

[0081] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли имеют простую структуру, их легко синтезировать, и они пригодны для изготовления и дистрибуции.

[0082] Способ получения соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей прост в реализации и подходит для промышленного изготовления.

[0083] Кроме того, соединение ATV014 продемонстрировало обнадеживающую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-s и его вариантов, а его активность в отношении SARS-CoV-2 была вдвое выше, чем у GS-441524, из чего следует, что соединение ATV006 способно эффективно ингибировать репликацию и/или репродукцию вируса в клетках. Соединение ATV006 обеспечивало защиту мышей от инфекции MHV-A59 и увеличивало выживаемость при низкой дозе (2 мг/кг); оно оказывало превосходный противовирусный эффект в средней дозе, причем эффект зависел от дозы (5 мг/кг - 50 мг/кг).

Определения

[0084] Термин «коронавирус» относится к различным РНК-содержащим сферическим вирусам семейства Coronaviridae, включая, помимо прочего, SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV. Коронавирусы могут распространяться среди животных и людей. Термин «корона», происходящий от латинского корня, означающего корону или кольцо света, относится к форме вируса, наблюдаемой под микроскопом.

[0085] Термин «SARS-CoV-2» относится к недавно появившемуся коронавирусу, который, как было установлено, явился причиной сильной вспышки заболевания в 2019 году. SARS-CoV-2 также известен как 2019-nCoV. Он связывается через вирусный шиповидный белок с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), расположенном на человеческой клетке-хозяине. Шиповидный белок также связывается с белком TMPRSS2, который затем его расщепляет, в результате чего указанный шиповидный белок активируется, что позволяет вирусу слиться с мембраной клетки.

[0086] Термин «COVID-19» относится к конкретному заболеванию, связанному с текущей эпидемией. COVID-19 – это аббревиатура, предложенная Всемирной организацией здравоохранения и означающая «коронавирусная болезнь 2019», что указывает на год, в который вирус был впервые обнаружен. Название вируса – SARS-CoV-2.

[0087] Используемый в настоящем документе термин «вариант SARS-CoV-2» является синонимом термина «мутант» и относится к последовательности нуклеиновой кислоты или аминокислоты, которая отличается от соответствующей последовательности SARS-CoV-2 дикого типа. Варианты SARS-CoV-2 включают, помимо прочего, «варианты, вызывающие озабоченность (VOC)», «варианты, представляющие интерес (VOI)», а также отслеживаемый вариант, поскольку 31 мая 2021 года ВОЗ предложила маркировки для глобальных вариантов SARS-CoV-2, которые следует использовать в сообщениях о вариантах для общественности наряду с научной номенклатурой. Этот перечень включает варианты из глобального перечня ВОЗ по VOC и VOI и обновляется по мере внесения изменений в перечень ВОЗ. Варианты SARS-CoV-2 включают, помимо прочего, VOC и VOI, такие как «альфа» (B.1.1.7), «бета» (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), «дельта» (B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3), «гамма» (P.1, P.1.1, P.1.2), «эта» (B.1.525), «тета» (P.3), «каппа» (B.1.617.1), «лямбда» (C.37), а также отслеживаемые варианты.

[0088] Термин «B.1» относится к штамму SARS-CoV-2 (B.1, штамм hCoV-19/CHN/SYSU-INV/2020, идентификатор доступа в GISAID: EPI_ISL_444969), выделенному из образца мокроты женщины, поступившей в Восьмую коммунальную больницу Гуанчжоу.

[0089] Термин «коронавирусная инфекция» или «инфекция CoV», используемый в настоящем документе, относится к инфекции, вызванной коронавирусом, таким как SARS-CoV-2, MERS-CoV или SARS-CoV. Этот термин включает коронавирусные инфекции дыхательных путей, часто нижних дыхательных путей. Симптомы могут включать высокую температуру, сухой кашель, одышку, пневмонию, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, органную недостаточность (почечная недостаточность и почечная дисфункция), септический шок, а в тяжелых случаях – смерть.

[0090] Термин «соединение формулы (I)» относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем фармацевтически приемлемая форма соединения включает рацематы, энантиомеры, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, гидраты или сольваты.

[0091] Термин «об./об.» относится к объемному отношению.

[0092] Термин «IC₅₀» относится к концентрации полумаксимального ингибирования.

[0093] Термин «комнатная температура» относится к температуре окружающей среды в диапазоне приблизительно от 10 °С до 40 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения «комнатная температура» относится к температуре в диапазоне от около 20 °С до около 30 °С; в других вариантах осуществления «комнатная температура» относится к температуре в диапазоне от приблизительно 25 °С до приблизительно 30 °С; в некоторых вариантах осуществления «комнатная температура» относится к 10 °С, 15 °С, 20 °С, 25 °С, 30 °С, 35 °С, 40 °С и т. д.

[0094] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренняя сторона обложки, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в этом издании. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и их реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5-е изд., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3-е изд., Cambridge University Press, Cambridge, 1987; содержание каждого из указанных изданий в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0095] Термин «алкил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, C₁-C₁₂ алкил означает, что алкильная группа может иметь от 1 до 12 (включительно) атомов углерода, а C₁-C₄ алкил означает, что алкильная группа может иметь от 1 до 4 (включительно) атомов углерода. Алкильная группа может быть необязательно замещена. Примеры C₁-C₄ алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил. Неограничивающие примеры алкильных групп включают, помимо прочего, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (н-Pr, н-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (и-Pr, и-пропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (н-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (и-Bu, и-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (в-Bu, в-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (т-Bu, t-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-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), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-гептил, 1-октил, и т. п.

[0096] Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к неароматическим, насыщенным или частично ненасыщенным циклическим, бициклическим, трициклическим или полициклическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 12 атомов углерода (например, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода). Любой атом кольца может быть замещен (например, одним или большим количеством заместителей). Циклоалкильные группы могут содержать конденсированные кольца. Конденсированные кольца представляют собой кольца, которые имеют один или большее количество общих атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, метилциклогексил, адамантил, норборнил и норборненил.

[0097] Термины «алкил» и префикс «алк-» включают как линейную, так и разветвленную насыщенную углеводородную цепь.

[0098] Термин «алкенил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, имеющей одну или большее количество двойных связей, углерод-углеродную sp² двойную связь. Примеры алкенильных групп включают, помимо прочего, аллильные, пропенильные, 2-бутенильные, 3-гексенильные и 3-октенильные группы. Один из атомов углерода при двойной связи необязательно может служить точкой присоединения алкенильного заместителя. Алкенильная группа может быть необязательно замещена. Если не указано иное, алкиленовые группы содержат 2-12 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкиленовые группы содержат 2-10 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкиленовые группы содержат 2-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкильных групп включают, помимо прочего, этилен или винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), циклопентенил (-C₅H₇) и 5-гексенил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

[0099] Термин «циклоалкенил», используемый в настоящем документе, относится к одновалентной или двухвалентной группе из 3-8 атомов углерода, происходящей из насыщенного циклоалкила, имеющего по меньшей мере одну двойную связь. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Одна метиленовая (—CH₂—) группа циклоалкенила может быть заменена двухвалентным C3-6

циклоалкилом, двухвалентным гетероциклом или двухвалентной арильной группой. Циклоалкенильные группы могут быть независимо замещены галогеном, нитрогруппами, цианогруппами, —OC1-6 алкильными группами, —SC1-6 алкильными группами, —C1-6 алкильными группами, —C2-6 алкенильными группами, —C2-6 алкинильными группами, кетоновыми группами, альдегидными группами, аминогруппами, C3-8 циклоалкильными группами или гидроксильными группами.

[00100] Термин «алкинил» относится к линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи, имеющей одну или большее количество тройных связей. Примеры алкинильных групп включают, помимо прочего, этинил, пропаргил и 3-гексинил. Один из атомов углерода тройной связи необязательно может служить точкой присоединения алкинильного заместителя. Алкинильная группа может быть необязательно замещена. Предпочтительно алкинильная группа содержит от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода и, более предпочтительно, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры включают, помимо прочего, этинил ($-C\equiv CH$), пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$), пропинил ($-C\equiv C-CH_3$) и т. п.

[00101] Термин «циклоалкинил», используемый в настоящем документе, относится к одновалентной карбоциклической группе, имеющей одну или две тройные углерод-углеродные связи и от восьми до двенадцати атомов углерода, если не указано иное. Циклоалкинил может включать одну трансаннулярную связь или мостик. Неограничивающие примеры циклоалкинила включают циклооктинил, циклононинил, циклодецинил и циклодекадинил. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенной циклоалкинилом), как определено для циклоалкила.

[00102] Термин «арил» относится к ароматической моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, где любой атом кольца, способный к замещению, может быть замещен (например, одним или большим количеством заместителей). Предпочтительно арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода и, более предпочтительно, от 6 до 10 атомов углерода. Примеры арильных фрагментов включают, помимо прочего, фенил, нафтил и антраценил. Арильные радикалы необязательно независимо замещены одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00103] Термин «арилалкил» относится к алкильному фрагменту, в котором алкильный атом водорода заменен арильной группой. Арилалкил включает группы, в которых более чем один атом водорода заменен арильной группой. Предпочтительно арилалкильная группа содержит от 7 до 20 атомов углерода, алкильный фрагмент содержит от 1 до 6 атомов углерода

и арильный фрагмент содержит от 6 до 14 атомов углерода. Примеры арилалкильных групп включают, помимо прочего, бензил, 2-фенилэтил-1-, нафтилметил, 2-нафтилэтил-1-, нафтилбензил, 2-нафтилфенилэтил-1- и аналоги. Арильные алкильные группы могут содержать от 7 до 20 атомов углерода, например алкильная часть составляет от 1 до 6 атомов углерода, а арильная часть составляет от 6 до 14 атомов углерода.

[00104] Примерами «гетероцикла» или «гетероциклила», используемых в этом изобретении, являются, помимо прочего, группы, описанные в следующих изданиях: Raquette, Leo A.: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), особенно главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs[^] (John Wiley&Sons, New York, 1950-настоящее время), в частности тома 13, 14, 16, 19 и 28, и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82,5566. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения «гетероциклил» включает «углеродное кольцо», как определено в настоящем документе, в котором один или большее количество (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода заменены гетероциклическими атомами (например, O, N или S). Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» включает насыщенную, частично неароматическую, насыщенную или частично ненасыщенную 3-10-членную моноциклическую, 8-12-членную бициклическую или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-3 гетероатома, если она моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N, S, Si и P (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов O, N, S, Si и P в случае моноциклической, бициклической или трициклической системы соответственно). Любой атом кольца может быть замещен (например, одним или большим количеством заместителей). Гетероциклические группы могут содержать конденсированные кольца, представляющие собой кольца, имеющие один или большее количество общих атомов. Замещенные гетероциклические группы включают, например, гетероциклические группы, которые замещены любым заместителем, включая карбонильную группу, описанную в настоящем документе. Примеры гетероциклов включают, помимо прочего, пиридин, пиперидин, тиазол, тетрагидротиофен, оксид серы, тетрагидротиофен, пиримидин, фуран, тиофен, пиррол, пиразол, имидазол, тетразол, кумарон, серу, нафталин, индол, индолен, хинолин, изохинолин, бензол, имидазол, пиперидин, 4-пиперидинкетон, пирролидин, 2-пирролидон, пирролин, тетрагидрофуран, хинолин, декагидрохинолин, октагидроизохинолин, акридин (азациклооктан), триазин, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 2H, 6H-1,5,2-2-тиазин основание, тиофен, тиаметоксам антрацен, пиран, кумарон, ксантен, флавин-фенол, тиазол, пиразин, пиридазин, индол, индазол, пурин, фталиин,

налидиксовую кислоту, хиразолин, птеридин, карбазол, акридин, пиримидин, феназин, фенотиазин, цефуроксим, оксазин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиперазин, хинин, морфолин, бензотриазол, бензол, гидроксииндол, бензол и оксазолин.

[00105] Используемый в настоящем документе термин «гетероциклический» или «гетероциклический» относится к неароматической, насыщенной или частично ненасыщенной 3-10-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-3 гетероатома, если она моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N, S, Si и P (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов O, N, S, Si и P в случае моноциклической, бициклической или трициклической системы соответственно). Любой атом кольца может быть замещен (например, одним или большим количеством заместителей). Гетероциклические группы могут содержать конденсированные кольца, то есть кольца, имеющие один или большее количество общих атомов. Примеры гетероциклической группы включают, помимо прочего, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, 2-пирролилин, 3-пирролилин, пиразолилин, пиразолидинил, имидазолилин, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, 1,3-диоксоланил, дитиоланил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, тиоксанил, дитианил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,3-бензодиоксилил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил. Неограничивающие примеры гетероциклила, в котором -CH₂- группа заменена на -C(O)-фрагмент, включают 2-оксопирролидинил, оксо-1,3-тиазолидинил, 2-пиперидинонил, 3,5-дисксопиперидинил и пиримидиндионил. Неограничивающими примерами гетероциклила, в котором атом серы в кольце окислен, являются сульфоланил, 1,1-диоксопиоморфолинил. Гетероциклическая группа необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00106] В одном варианте осуществления изобретения гетероциклический может представлять собой 4-7-членный гетероциклический, а именно насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 4-7 кольцевых атомов, из которых по меньшей мере один кольцевой атом выбран из азота, серы и кислорода и может, если не указано иное, быть связан с углеродом или азотом, и в котором группа -CH₂- может быть необязательно заменена группой -C(=O)-. Атомы серы в кольце могут быть необязательно окислены до S-оксидов. Атомы азота

в кольце могут быть необязательно окислены до N-оксидов. Примеры 4-7-членного гетероцикла включают, помимо прочего, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, 1,3 -диоксоланил, дитиоланил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, тиоксанил, дитианил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил. Неограничивающими примерами гетероцикла, в котором группа -CH₂- заменена фрагментом -C(=O)-, являются 2-оксопирролидинил, оксо-1,3-тиазолидинил, 2-пиперидинонил, 3,5-диоксопиперидинил и пиримидиндионил. Неограничивающими примерами гетероцикла, в котором атом серы в кольце окислен, являются сульфоланил, 1,1-диоксопиоморфолинил. 4-7-членный гетероцикл необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00107] В другом варианте осуществления изобретения гетероциклические группы могут представлять собой 4-членный гетероцикл, а именно насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 4 кольцевых атома, из которых по меньшей мере один кольцевой атом выбран из азота, серы и кислорода и может, если не указано иное, быть связан с углеродом или азотом, и в котором группа -CH₂- может быть необязательно заменена группой -C(=O)-. Атомы серы в кольце могут быть необязательно окислены до S-оксидов. Атомы азота в кольце могут быть необязательно окислены до N-оксидов. Примеры 4-членного гетероцикла включают, помимо прочего, азетидинил, оксетанил, тиетанил. 4-членный гетероцикл необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00108] В другом варианте осуществления изобретения гетероцикл может представлять собой 5-членный гетероцикл, а именно насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее пять кольцевых атомов, из которых по меньшей мере один кольцевой атом выбран из азота, серы и кислорода и может, если не указано иное, быть связан с углеродом или азотом, и в котором группа -CH₂- может быть необязательно заменена группой -C(=O)-. Атомы серы в кольце могут быть необязательно окислены до S-оксидов. Атомы азота в кольце могут быть необязательно окислены до N-оксидов. Примеры 5-членного гетероцикла включают, помимо прочего, пирролидинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, 1,3-диоксоланил, дитиоланил.

Неограничивающими примерами гетероциклила, в котором группа $-CH_2-$ заменена фрагментом $-C(=O)-$, являются 2-оксопирролидинил, оксо-1,3-тиазолидинил. Неограничивающим примером гетероциклила, в котором атом серы в кольце окислен, является сульфоланил. 5-членный гетероциклил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00109] В еще одном варианте осуществления изобретения гетероциклил может представлять собой 6-членный гетероциклил, а именно насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 6 кольцевых атомов, из которых по меньшей мере один кольцевой атом выбран из азота, серы и кислорода и может, если не указано иное, быть связан с углеродом или азотом, и в котором группа $-CH_2-$ может быть необязательно заменена группой $-C(=O)-$. Атомы серы в кольце могут быть необязательно окислены до S-оксидов. Атомы азота в кольце могут быть необязательно окислены до N-оксидов. Примеры 6-членного гетероциклила включают, помимо прочего, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, тиоксанил, дитианил. Неограничивающими примерами гетероциклила, в котором группа $-CH_2-$ заменена фрагментом $-C(=O)-$, являются 2-пиперидинонил, 3,5-диксопиридинил и пиримидиндионил. Неограничивающим примером гетероциклила, в котором атом серы в кольце окислен, является 1,1-диоксотiomорфолинил. 6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00110] В еще одном варианте осуществления изобретения гетероциклил представляет собой 7-12-членный гетероциклил, а именно насыщенное или частично ненасыщенное спиро- или конденсированное бициклическое кольцо, содержащее 7-12 кольцевых атомов, из которых по меньшей мере один кольцевой атом выбран из азота, серы и кислорода и может, если не указано иное, быть связан с углеродом или азотом, и в котором группа $-CH_2-$ может быть необязательно заменена группой $-C(=O)-$. Атомы серы в кольце могут быть необязательно окислены до S-оксидов. Атомы азота в кольце могут быть необязательно окислены до N-оксидов. Примеры 7-12-членного гетероциклила включают, помимо прочего, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,3-бензодиоксолил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил. 7-12-членный гетероциклил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем документе.

[00111] Термины «конденсированное бициклическое кольцо», «конденсированный циклический», «конденсированный бициклический» и «конденсированные циклы»

используются на равных основаниях для обозначения одновалентной или поливалентной насыщенной или частично ненасыщенной конденсированной кольцевой системы, которая относится к бициклической кольцевой системе, не являющейся ароматической. Такая система может содержать в структуре ядра изолированные или сопряженные ненасыщенные кольца, которые не являются ароматическими или гетероароматическими (но могут иметь внешние ароматические заместители).

[00112] Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-3 гетероатома, если она моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая, причем указанные гетероатомы независимо выбраны из O, N, S, P и Si (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, S, P и Si в случае моноциклической, бициклической или трициклической системы соответственно). Любой атом кольца может быть замещен (например, одним или большим количеством заместителей). Гетероарильные группы могут содержать конденсированные кольца, то есть кольца, имеющие один или большее количество общих атомов. Примеры гетероарильных групп включают, помимо прочего, радикалы пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, пиррола, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, фурана, тиазола, изотиазола, тиофена, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, индола, изоиндола, индолизина, индазола, бензимидазола, фталазина, птеридина, карбазола, карболина, фенантридина, акридина, фенантролина, феназина, нафтиридинов, бензофурана, бензотиофена и пуринов.

[00113] Термин «заместитель» относится к группе, «заместившей» любой из атомов в алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, гетероциклической, арильной, арилалкильной или гетероарильной группе. Подходящие заместители включают, помимо прочего, ацил, ациламино, ацилокси, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, амидо, амина, карбокси, циано, сложный эфир, гало, гидроксильный, имино, нитро, оксо (например, C=O), фосфонат, сульфенил, сульфонил, сульфонат, сульфонамино, сульфонамидо, тиамино, тиол, тиоксо (например, C=S) и уреидо. В вариантах осуществления изобретения заместители в некоторой группе независимо представляют собой любой отдельный заместитель или любую комбинацию вышеупомянутых заместителей. В вариантах осуществления изобретения сам заместитель может быть замещен любым из указанных выше заместителей.

[00114] Термины «гало» или «галоген» относятся к атомам галогена, выбранным из F, Cl, Br, I, At и Ts.

[00115] Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкилу, в котором один или большее количество атомов водорода заменены галогеном, и включает алкильные группы, в которых все атомы водорода замещены галогенами (например, перфторалкил, такой как CF_3).

[00116] Термин «азидо» или « N_3 » относится к азидному фрагменту. Этот радикал может быть присоединен, например, к метильной группе с образованием азидометана (метилазида, MeN_3); также он может быть присоединен к фенильной группе с образованием фенилазида (PhN_3).

[00117] Термин «ацил» относится к алкилкарбонильному, циклоалкилкарбонильному, гетероциклилкарбонильному, арилкарбонильному или гетероарилкарбонильному заместителю, любой из которых может быть дополнительно замещен (например, одним или большим количеством заместителей).

[00118] Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов в фрагменте, где число образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил является примером шестичленного гетероциклоалкила, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером десятичленной циклоалкильной группы.

[00119] Термин «ненасыщенный» относится к фрагменту, имеющему одну или большее количество единиц ненасыщенности.

[00120] Термин «гетероатом» относится к одному или большему количеству атомов из группы, состоящей из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы или фосфора; кватернизованную форму любого основного азота; или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

[00121] Термин «гидрокси» относится к радикалу $-\text{OH}$. Термин «алкокси» относится к $-\text{O}$ -алкильному радикалу. Термин «арилокси» относится к $-\text{O}$ -арильному радикалу. Термин «галогеналкокси» относится к $-\text{O}$ -галогеналкильному радикалу.

[00122] Вышеупомянутые заместители могут в настоящем документе обозначаться в сокращенном виде; например, сокращения Me, Et и Ph обозначают метил, этил и фенил соответственно. Более полный перечень сокращений, используемых специалистами по органической химии-, публикуется в первом выпуске каждого тома Journal of Organic Chemistry («Журнал органической химии»); этот перечень обычно представлен в таблице, озаглавленной Стандартный перечень сокращений. Сокращения, содержащиеся в указанном перечне, и все

сокращения, используемые специалистами по органической химии, обладающими средней квалификацией в данной области, включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00123] Для различных соединений группы и их заместители могут быть выбраны в соответствии с допустимой валентностью атомов и заместителей, так что каждый выбор и замещение приводят к стабильному соединению, например, такому, которое не подвергается самопроизвольному превращению, такому как перегруппировка, циклизация, элиминация и др.

[00124] В контексте лечения нарушения, термин «эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству соединения или композиции, содержащей соединение, которое оказывает эффект при однократном или многократном введении субъекту, при добавлении к клетке или при излечении, облегчении, ослаблении или улучшении симптома нарушения у субъекта. Эффективное количество соединения или композиции может различаться в зависимости от применения. В контексте лечения нарушения, эффективное количество может зависеть от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также от способности соединения вызывать желаемый ответ у индивидуума. Например, эффективное количество соединения представляет собой такое количество, которое вызывает статистически значимое изменение определенного параметра по сравнению с контролем, например в клетках (например, в культуре клеток) или по сравнению с субъектом, не получавшим лечение соединением.

[00125] Следует четко понимать, что любое численное значение, указанное в данном документе (например, диапазоны), включает все значения от нижнего до верхнего, т. е. все возможные комбинации числовых значений между самым низким и самым высоким из перечисленных значений должны рассматриваться как указанные явным образом в настоящей заявке. Например, если указан диапазон концентраций от 1% до 50%, предполагается, что такие значения, как от 2% до 40%, от 10% до 30% или от 1% до 3% и т. д., явным образом указаны в данном документе. Приведенные значения следует рассматривать лишь как примеры конкретных возможных значений.

[00126] Соединение формулы (I) или его фармакологически приемлемая соль могут существовать в виде различных полиморфов или псевдополиморфов.

[00127] Используемый в настоящем документе термин «полиморф» относится к кристаллическим формам, имеющим одинаковый химический состав, но отличающимся по пространственному расположению молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

[00128] Термин «псевдополиморф» относится к гидрату соединения. Другими словами, это кристаллическая форма, содержащая стехиометрическое количество воды.

[00129] Термин «полиморфный» или «полиморфизм» указывает на возможность существования по меньшей мере двух различных кристаллических структур для одного и того же химического вещества.

[00130] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут также существовать в виде аморфного твердого вещества.

[00131] Термин «аморфный», используемый в настоящем документе, означает отсутствие характерной кристаллической формы или кристаллической структуры.

[00132] Термин «аморфный» или «аморфная форма» указывает на то, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт в целом не является кристаллическим, как определено, например, методом порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), или на то, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является двупреломляющим или кубическим кристаллом при исследовании на оптическом поляризационном микроскопе. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец, содержащий аморфную форму вещества, может по существу не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. Это определение также применимо, когда размер кристалла составляет менее 2 нанометров. Аморфная форма по настоящему изобретению может быть установлена с использованием добавок, включая растворители.

[00133] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к органическим или неорганическим солям соединения, описанного в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в работе *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей включают, помимо прочего, соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота.

[00134] Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат,

метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валераты и т. п.

[00135] Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных и щелочноземельных металлов (например, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} и Mg^{+2}), аммония и $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{алкилов})_4$. Данное изобретение также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. С помощью подобной кватернизации могут быть получены как водо- или маслорастворимые, так и диспергируемые продукты. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C_{1-8} сульфонат и арилсульфонат.

[00136] Для терапевтических целей физиологически приемлемыми являются соли активных ингредиентов соединений по настоящему изобретению, т. е. они представляют собой соли, полученные из физиологически приемлемых кислот или оснований; однако могут использоваться и соли кислот или оснований, не являющихся физиологически приемлемыми, например, при приготовлении или очистке физиологически приемлемых соединений. Все соли, полученные из физиологически приемлемых кислот или оснований, входят в объем настоящего изобретения.

[00137] Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются расположением атомов или групп в пространстве. Стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры, конформеры (ротамеры), геометрические (цис/транс) изомеры, атропоизомеры и т. д.

[00138] Термин «хиральный» относится к молекулам, которые невозможно совместить наложением с их зеркальным отражением, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые можно совместить наложением с их зеркальным отражением.

[00139] Термин «энантиомеры» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются зеркальными отражениями друг друга, не совмещаемыми при наложении.

[00140] Термин «диастереомер» относится к стереоизомеру с двумя или большим количеством центров хиральности, молекулы которого не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например точками

плавления, точками кипения, спектральными свойствами или биологической активностью. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методов с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография, например, ВЭЖХ.

[00141] Стереохимические определения и условные обозначения, используемые в этом документе, как правило, следуют терминологии, приведенной в 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", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

[00142] Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т. е. обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. Для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров) при описании оптически активного соединения используются префиксы D и L или R и S. Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем (-) или l означают, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Конкретный стереоизомер может называться энантиомером, а смесь таких стереоизомеров называется энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называется рацемической смесью или рацематом и может встречаться в тех случаях, когда в химической реакции или процессе отсутствует стереоселективность или стереоспецифичность.

[00143] Любой асимметричный атом (например, углерод и т. п.) в соединениях, описанных в настоящем документе, может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной конфигурации, например, (R), (S) или (R, S). В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый асимметричный атом имеет энантиомерную чистоту, то есть избыток соответствующего энантиомера в (R)- или (S)-конфигурации, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%.

[00144] В зависимости от выбора исходных материалов и процедур, соединения могут находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде рацематов и смесей диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с помощью обычных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

[00145] Любые полученные смеси стереоизомеров можно разделить на основании физико-химических различий их компонентов на чистые или практически чистые геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

[00146] Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различной энергией, которые могут переходить друг в друга с низким энергетическим барьером. Там, где возможна таутомерия (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонная таутомерия (также известная как прототропная таутомерия) включает взаимные превращения за счет миграции протона (кетенольная и имин-енаминная таутомерия). Валентная таутомерия включает взаимные превращения за счет перегруппировок некоторых связывающих электронов. Конкретным примером кето-енольной таутомерии является взаимопревращение таких таутомеров, как пентан-2,4-дион и 4-гидроксипент-3-ен-2-он. Другим примером таутомерии является фенол-кетонная таутомерия. Конкретным примером фенол-кетонной таутомерии является взаимопревращение таких таутомеров, как пиридин-4-ол и пиридин-4(Н)-он. Если не указано иное, все таутомерные формы описанных в данном документе соединений входят в объем изобретения.

[00147] Соединение по настоящему изобретению также можно модифицировать путем добавления соответствующих функциональных групп для улучшения биологической селективности. Такие модификации известны специалистам в данной области техники и включают модификации, усиливающие биологическое проникновение в данную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), увеличивающие доступность при пероральном введении, повышающие растворимость, что делает возможным введение путем инъекции, а также изменяющие метаболизм и/или скорость выведения. Примеры подобных модификаций включают, помимо прочего, этерификацию полиэтиленгликолями, модификацию пиволатами или жирными кислотами, перевод в карбаматы, гидроксילирование ароматических колец и замену гетероатомов в ароматических кольцах.

[00148] Термин «препарат-предшественник» относится к соединению, которое превращается *in vivo* в соединение формулы (I). Такое превращение может быть осуществлено, например, путем гидролиза в крови или ферментативного превращения препарата-предшественника в исходную форму в крови или ткани. Препаратами-предшественниками соединений, описанных в настоящем документе, могут быть, например, сложные эфиры.

Сложные эфиры, которые можно использовать в качестве препаратов-предшественников в настоящем изобретении, представляют собой фениловые эфиры, алифатические (C₁-C₂₄) эфиры, ацилоксиметилловые эфиры, карбонаты, карбаматы и эфиры аминокислот. Например, описанное в настоящем документе соединение, которое содержит ОН-группу, может быть ацилировано в этом положении в форме препарата-предшественника. Другие формы препаратов-предшественников включают фосфаты, например, те, которые образуются в результате фосфорилирования ОН-группы исходного соединения. Препарат-предшественник можно использовать для повышения растворимости, всасывания и липофильности с целью оптимизации доставки, биодоступности и эффективности лекарственного средства. Подробное обсуждение препаратов-предшественников представлено в работах T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al., *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, и S. J. Hecker et al., *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00149] В настоящем документе термины «лечить», «воздействие» или «лечение» любого заболевания или нарушения относятся, в одном варианте осуществления изобретения, к улучшению течения заболевания или нарушения (например, замедлению, остановке или ослаблению развития заболевания, или по меньшей мере его клинических симптомов). В другом варианте осуществления изобретения термины «лечить», «воздействие» или «лечение» относятся к ослаблению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут не ощущаться пациентом. Еще в одном варианте осуществления изобретения термины «лечить», «воздействие» или «лечение» относятся к изменению течения заболевания или нарушения: физическому (например, стабилизации ощущаемого симптома), физиологическому (например, стабилизации физического параметра) или тому и другому. В еще одном варианте осуществления изобретения термины «лечить», «воздействие» или «лечение» относятся к предотвращению или замедлению начала, развития или прогрессирования заболевания или нарушения.

[00150] Соединения по настоящему изобретению включают соединения, которые отличаются только наличием одного или большего количества изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения могут иметь представленные в данном документе структуры, за

исключением замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод.

[00151] В настоящем изобретении «мкМ» обозначает «микромоль на литр», «мМ» – «миллимоль на литр», а «экв.» – эквивалент.

Оценка противовирусной активности тестируемых соединений в отношении SARS-CoV-2

[00152] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу оценки тестируемых соединений на противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, включая этапы обработки образцов, в которых подозревается или подтверждено присутствие SARS-CoV-2, с применением соединений, описанных в настоящем изобретении.

[00153] Соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве агентов против SARS-CoV-2 или в качестве их промежуточных соединений, либо могут применяться, как описано ниже. Соединение против SARS-CoV-2 связывается с определенным местом на поверхности или в полости, которое имеет уникальную для SARS-CoV-2 геометрию. Соединения могут связываться с SARS-CoV-2 с разной степенью обратимости. Соединения, которые связываются практически необратимо, являются идеальными кандидатами для способа по настоящему изобретению. После мечения, композиции с почти необратимым связыванием можно использовать в качестве зондов для обнаружения SARS-CoV-2. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу обнаружения SARS-CoV-2 в материалах, в которых подозревается или подтверждено присутствие SARS-CoV-2, причем указанный способ включает следующие этапы: обработка подозреваемого материала композицией, содержащей соединение по настоящему изобретению, связанное с маркером, и наблюдение эффекта, оказываемого материалом на активность маркеров. Подходящие маркеры хорошо известны специалистам в области диагностики и включают стабильные свободные радикалы, флуорофоры, радиоизотопы, ферменты, хемилюминесцентные группы и хромогены. Соединения по настоящему изобретению метят обычным образом с использованием функциональных групп, таких как гидроксильная, карбоксильная, сульфгидрильная или аминогруппа.

[00154] В контексте настоящего изобретения, материалы, в которых подозревается или подтверждено присутствие SARS-CoV-2, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы; тканевые или клеточные культуры; биологические образцы, такие как образцы биоматериалов (кровь, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость, слезная жидкость, мокрота, слюна, образцы тканей и т. д.); лабораторные образцы; образцы пищи, воды или воздуха; образцы биологических продуктов, таких как клеточные экстракты, особенно

экстракты рекомбинантных клеток для синтеза необходимых гликопротеинов и т. д. Обычно образец подозревается или подтверждается как положительный на вирус SARS-CoV-2, часто патогенный, такой как SARS-CoV-2. Образцы могут находиться в любой среде, включая воду и смеси органических растворителей с водой. Образцы включают живые организмы, такие как человек, и искусственные материалы, такие как клеточные культуры.

[00155] Этап обработки по настоящему изобретению включает добавление композиции по настоящему изобретению к образцу или добавление предшественника композиции к образцу. Этапы добавления включают любой из способов, описанных выше.

[00156] При необходимости, для наблюдения за противовирусной активностью соединений по настоящему изобретению можно применять любые способы, включающие прямое или косвенное обнаружение SARS-CoV-2. Способы обнаружения SARS-CoV-2 включают количественные, качественные и полуколичественные способы.

Скрининг композиции, действующей против SARS-CoV-2

[00157] Соединения по настоящему изобретению особенно полезны для профилактики, ослабления тяжести или лечения инфекций человека или отличных от человека животных, вызванных SARS-CoV-2. Основным инструментом скрининга соединений, действующих против SARS-CoV-2 у людей, должны служить анализы на клетках.

[00158] Композицию по настоящему изобретению подвергают скринингу на наличие соединений, обладающих активностью против SARS-CoV-2, с помощью любой общепринятой методики оценки противовирусной активности. В контексте настоящего изобретения, композицию, обладающую активностью против SARS-CoV-2, как правило, сначала подвергают скринингу, а затем определяют ее противовирусную активность *in vivo*. Комбинации со значением K_i (константы ингибирования) *in vitro* менее примерно 5×10^{-6} М и, предпочтительно, менее примерно 1×10^{-7} М являются предпочтительными для дальнейшего применения *in vivo*. Пригодный скрининг *in vitro* подробно описан в опубликованной литературе; кроме того, надлежащее описание анализов *in vitro* приведено в некоторых примерах по настоящему изобретению.

Лекарственные препараты

[00159] Соединения по настоящему изобретению готовят из обычных носителей и вспомогательных веществ. Хотя активные ингредиенты можно вводить по отдельности, предпочтительно вводить их в составе лекарственных препаратов. Препарат по настоящему изобретению, независимо от того, предназначен он для животных или для человека, содержит по меньшей мере один из активных ингредиентов, как определено выше, и один или большее

количество приемлемых носителей; необязательно он также содержит другие терапевтические ингредиенты, в частности те дополнительные терапевтические ингредиенты, которые описаны в настоящем документе. Носитель должен быть «приемлемым», то есть совместимым с другими компонентами продукта и биологически безвредным для реципиента.

[00160] Изготовление включает применение подходящих способов, описанных выше. Препарат может быть надлежащим образом изготовлен в форме единицы дозирования любым способом, известным специалистам в области фармацевтики. Информация по технологии и агентам в общем представлена в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Подобные способы включают этапы смешивания активного ингредиента с носителем, состоящим из одного или большего количества вспомогательных компонентов. Как правило, лекарственные препараты изготавливают следующим образом: смешивают активный ингредиент с жидким носителем или мелкодисперсным твердым носителем или с тем и другим для обеспечения однородности смеси, а затем, при необходимости, формируют продукт.

[00161] В настоящем изобретении также предложена ветеринарная композиция, содержащая по меньшей мере один из активных ингредиентов, определенных выше, и приемлемый для такого применения ветеринарный носитель.

[00162] Приемлемый ветеринарный носитель представляет собой вещество, применяемое для целей ветеринарной композиции, которое может быть твердым, жидким или газообразным веществом, являющимся инертным или приемлемым для области ветеринарии и совместимым с активным ингредиентом. Ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или любым другим требуемым способом.

Способ введения

[00163] Одно или большее количество соединений по настоящему изобретению (называемых в этом документе активными ингредиентами) вводят любым способом, подходящим для патологического состояния, подвергаемого лечению. К числу приемлемых способов введения относятся пероральное, ректальное, интраназальное, внутрилегочное, местное (включая буккальное и сублингвальное) и экстрагастроинтестинальное (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное, интратекальное и эпидуральное) введение. Предпочтительный способ может варьироваться в зависимости от патологического состояния пациента. Соединения по настоящему изобретению имеют то преимущество, что их можно вводить перорально.

Метаболиты соединений

[00164] Метаболиты описанных в этом документе соединений, образующиеся *in vivo*, также подпадают под объем настоящего изобретения в той мере, в какой такие продукты являются новыми и неочевидными по сравнению с предшествующим уровнем техники. Эти метаболиты могут быть получены из соединения по настоящему изобретению путем окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. д., прежде всего в результате ферментативных процессов. Таким образом, в настоящем изобретении предложены новые и неочевидные метаболиты, образующиеся при достаточном воздействии на млекопитающих в течение определенного периода времени. Такие продукты обычно идентифицируют с помощью следующих экспериментов:

[00165] препарат соединения по настоящему изобретению, содержащий радиоактивную метку (например, ^{14}C или ^3H), вводят животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, в обнаруживаемой дозе (например, более примерно 0,5 мг/кг) гастронтерально в течение достаточно длительного времени (как правило, от примерно 30 секунд до 30 часов) с тем, чтобы соединение метаболизировалось, после чего продукты его превращений выделяют из мочи, крови или других биологических образцов. Структуру метаболитов определяли методами МС или ЯМР, как описано в литературе. Как правило, метаболиты анализируют теми же методами, которые применяются в обычных исследованиях метаболизма лекарственных препаратов и которые известны специалистам в данной области техники.

[00166] Известны составы и способы, применяемые для определения стабильности соединений в желудочно-кишечном тракте *in vitro*. Соединение по настоящему изобретению определяется как вещество, стабильное в желудочно-кишечном тракте, если после инкубации при 37 °С в течение 1 часа в заменителях кишечной или желудочной жидкости метаболизируется менее примерно 50 молярных процентов защищенных групп. Следует отметить, что соединение, стабильное в желудочно-кишечном тракте, также может подвергаться гидролизу в организме. Препараты-предшественники по настоящему изобретению, как правило, стабильны в пищеварительной системе, но они обычно гидролизуются до исходного лекарственного средства в полости пищеварительного тракта, печени либо в других метаболических органах или клетках.

[00167] Доза и способы применения соединения формулы (I), его препарата-предшественника или его фармацевтически приемлемой соли для разных пациентов зависят от многих факторов, включая возраст пациента, его вес, пол, состояние здоровья, статус питания, активность препарата, временную динамику, скорость метаболизма, тяжесть заболевания и

субъективное мнение врача. Эффективная доза активного ингредиента зависит, как минимум, от характера заболевания, подлежащего лечению, токсичности (применяется ли соединение для профилактики или лечения вирусной инфекции), способа доставки, а также лекарственной формы; эту дозу определяют клиницисты с помощью рутинных исследований с увеличением дозы. Можно ожидать, что дозы будут составлять от около 0,0001 до 100 мг/кг массы тела в сутки; обычно от около 0,01 до 10 мг/кг; более типично, от около 0,01 до 5 мг/кг; наиболее типично, от около 0,05 до 0,5 мг/кг. Например, для взрослых с массой тела примерно 70 кг предполагаемая суточная доза будет находиться в диапазоне от 1 мг до 1000 мг, предпочтительно от 5 мг до 500 мг, и может вводиться однократно или в несколько приемов.

[00168] Все вышеуказанные лекарственные формы могут быть изготовлены с помощью способов, общепринятых в области фармацевтики.

[00169] Указанные способы могут включать введение субъекту, который в этом нуждается, соединения или композиции, как описано в настоящем документе.

[00170] Следующие неограничивающие примеры предназначены исключительно для иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления изобретения и демонстрируют конкретные эксперименты, которые были проведены в соответствии с описанной информацией.

Примеры

[00171] При описании деталей эксперимента используются определенные аббревиатуры и акронимы. Хотя большинство из них будет понятно специалисту в данной области техники, в таблице 1 представлен перечень некоторых из этих сокращений и наименований.

Таблица 1. Перечень сокращений и наименований.

Сокращения	Наименования
ACN	Ацетонитрил
DCC	Дициклогексилкарбодиимид
ДХМ	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
ЭА	Этилацетат
EDMA	<i>N,N</i> -диметилэтиламин
MeOH	Метанол
PE	Петролейный эфир
RDV	Ремдесивир
комн. темп.	Комнатная температура

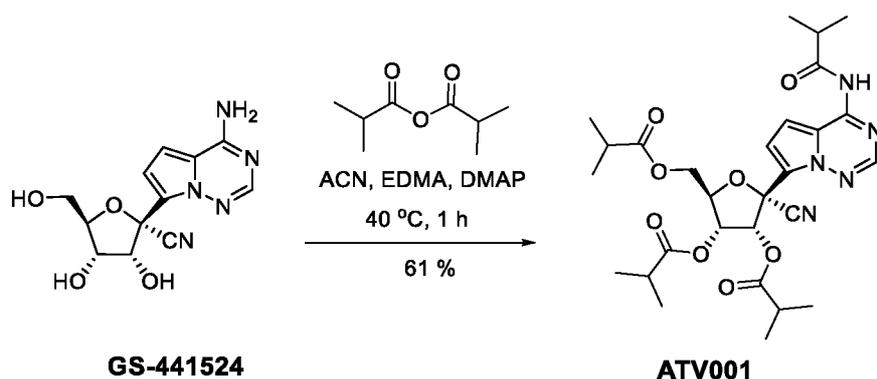
TEA	Триэтиламин
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТГФ	Тетрагидрофуран

[00172] В настоящем изобретении структуры соединений в ряде случаев представлены в виде сокращений:

Таблица 2. Перечень сокращений и наименований.

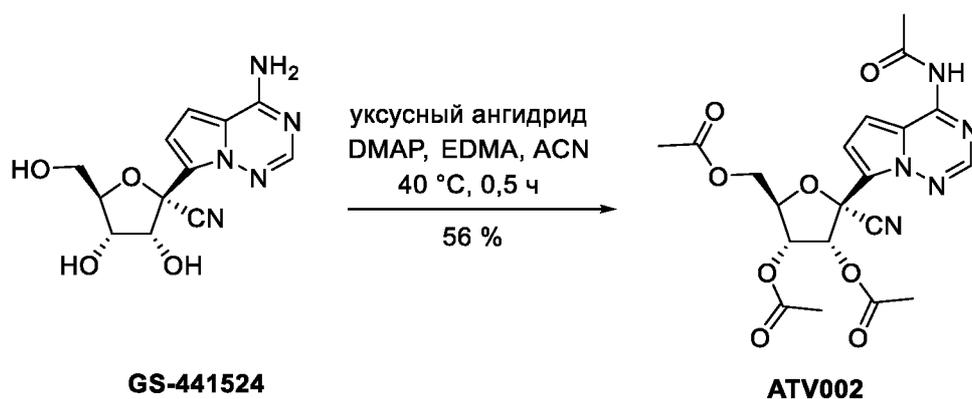
Сокращения	Структура соединения
GS-441524	
Промежуточное соединение 5 RDV	

Пример 1. (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-циано-2-(4-изобутирамидопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-((изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат) (ATV001)



[00173] К суспензии **GS-441524** (594 мг, 2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (50 мг, 0,4 ммоль), EDMA (1,2 мл, 11 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли изомасляный ангидрид (1,66 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырой смеси, которую затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ: об./об.=5/95); при этом получали соединение **ATV001** в виде бесцветной липкой жидкости (624 мг, 61%). Время удерживания при ВЭЖХ: 3,319 мин (вода/ACN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,23 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,51 (dd, *J* = 5,8, 4,3 Гц, 1H), 4,67 (q, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,41 (qd, *J* = 12,3, 3,9 Гц, 2H), 3,19 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,56 (dq, *J* = 14,0, 7,0 Гц, 1H), 1,35-1,10 (m, 24H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 177,46, 176,45, 175,76, 174,98, 151,38, 145,87, 123,21, 118,26, 114,91, 113,27, 106,29, 81,60, 76,86, 71,97, 70,54, 62,56, 36,01, 33,85, 33,84, 33,74, 19,13, 19,11, 18,91, 18,85, 18,81, 18,70, 18,67, 18,54.

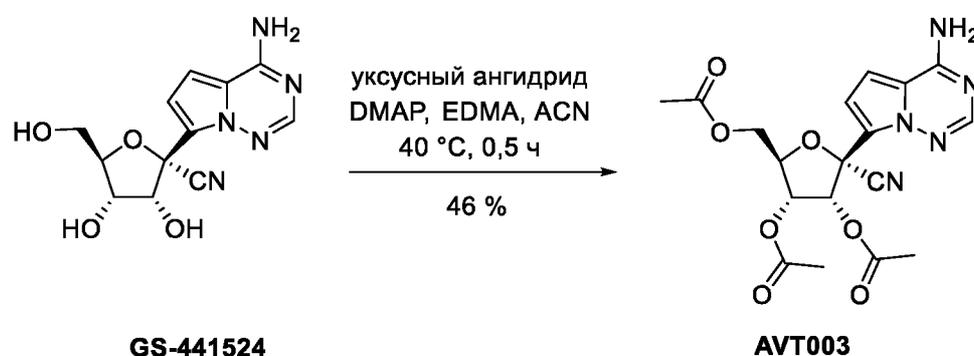
Пример 2. **(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-ацетамидопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-(ацетоксиметил)-2-цианотетрагидрофуран -3,4-диилдиацетат (ATV002)**



[00174] К суспензии **GS-441524** (594 мг, 2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (50 мг, 0,4 ммоль), EDMA (1,2 мл, 11 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (1 мл, 10,6 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при

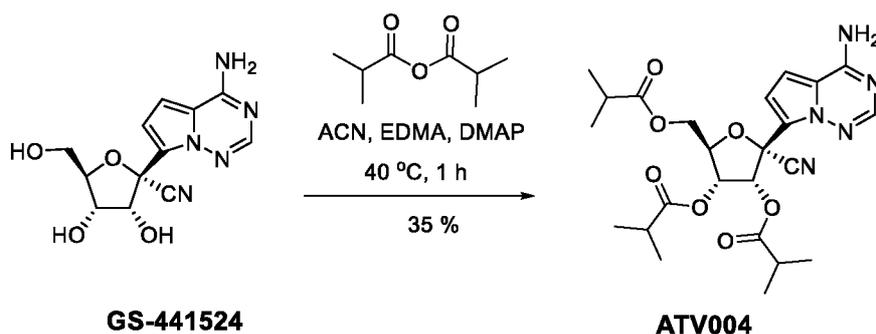
пониженном давлении с получением сырой смеси, которую затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ: об./об.=5/95); при этом получали соединение **ATV002** в виде белого твердого вещества (518 мг, выход: 56%). Время удерживания при ВЭЖХ: 2,162 мин (вода/ACN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,25 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,56-5,41 (m, 1H), 4,65 (dd, *J* = 8,5, 4,7 Гц, 1H), 4,47 (dd, *J* = 12,3, 3,6 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J* = 12,3, 4,9 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 172,03, 170,43, 169,84, 169,03, 151,01, 146,16, 122,96, 117,82, 114,85, 114,01, 103,74, 81,00, 77,21, 71,79, 70,60, 62,58, 26,12, 20,76, 20,53, 20,51.

Пример 3. (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2-цианотетрагидрофуран-3,4-диилдиацетат (ATV003)



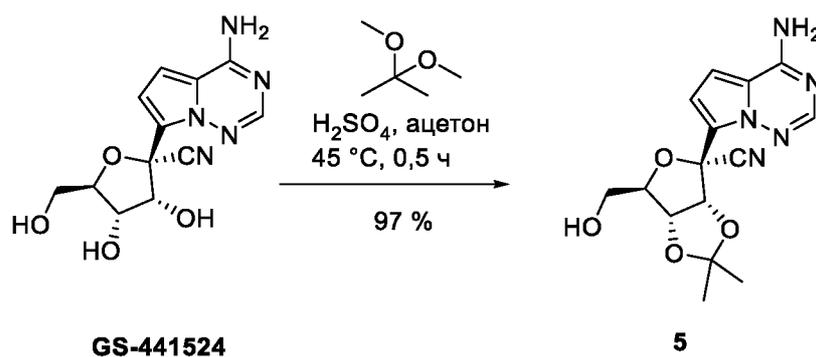
[00175] К суспензии **GS-441524** (594 мг, 2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (50 мг, 0,4 ммоль), EDMA (1,2 мл, 11 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (1 мл, 10,6 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырой смеси, которую затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ: об./об.=5/95); при этом получали соединение **ATV003** в виде белого твердого вещества (384 мг, 46%). Время удерживания при ВЭЖХ: 2,157 мин (вода/ACN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,61 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,30 (d, *J* = 5,9 Гц, 3H), 5,61-5,43 (m, 1H), 4,63 (dd, *J* = 8,7, 4,9 Гц, 1H), 4,49 (dd, *J* = 12,2, 3,7 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J* = 12,2, 5,1 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170,55, 169,91, 169,16, 155,54, 147,39, 121,63, 117,23, 115,28, 112,61, 100,23, 80,85, 77,48, 71,90, 70,67, 62,67, 20,77, 20,55.

Пример 4. (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-2-циано-5-((изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диил-бис(2-метилпропаноат) (ATV004)



[00176] К суспензии **GS-441524** (594 мг, 2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (50 мг, 0,4 ммоль), EDMA (1,2 мл, 11 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли изомасляный ангидрид (1,66 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырой смеси, которую затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ: об./об.=5/95); при этом получали соединение **ATV004** в виде бесцветной липкой жидкости (410 мг, 35%). Время удерживания при ВЭЖХ: 2,767 мин (вода/ACN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,53 (dd, *J* = 5,7, 4,4 Гц, 1H), 4,65 (q, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,42 (qd, *J* = 12,3, 4,1 Гц, 2H), 2,75-2,51 (m, 3H), 1,32-1,10 (m, 18H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 176,58, 175,85, 175,11, 155,65, 146,56, 122,08, 117,09, 115,34, 112,03, 101,09, 81,50, 77,04, 71,99, 70,63, 62,66, 33,85, 33,82, 33,74, 18,96, 18,82, 18,78, 18,69, 18,67, 18,54.

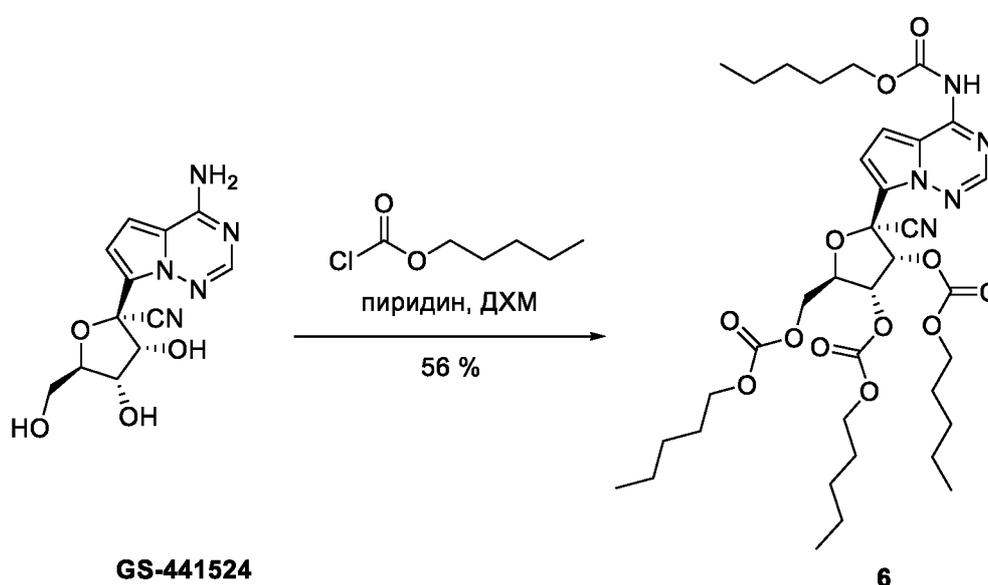
Пример 5. (3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-карбонитрил (соединение 5)



[00177] К суспензии **GS-441524** (5,62 г, 19,3 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (11,5 мл, 92,6 ммоль), после чего по каплям при комнатной температуре добавляли концентрированную H₂SO₄ (1,34 мл, 25,1 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °С. Через 0,5 часа реакция, по данным ТСХ, завершалась. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток

экстрагировали с помощью ЭА (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЭА: об./об. = 1/2), в результате чего получали соединение **5** в виде белого твердого вещества (6,20 г, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,69 (dd, *J* = 4,8, 2,4 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,42 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,24 (dd, *J* = 6,6, 2,4 Гц, 1H), 4,67 (q, *J* = 1,9 Гц, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,5, 1,9 Гц, 1H), 3,84 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Гц, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

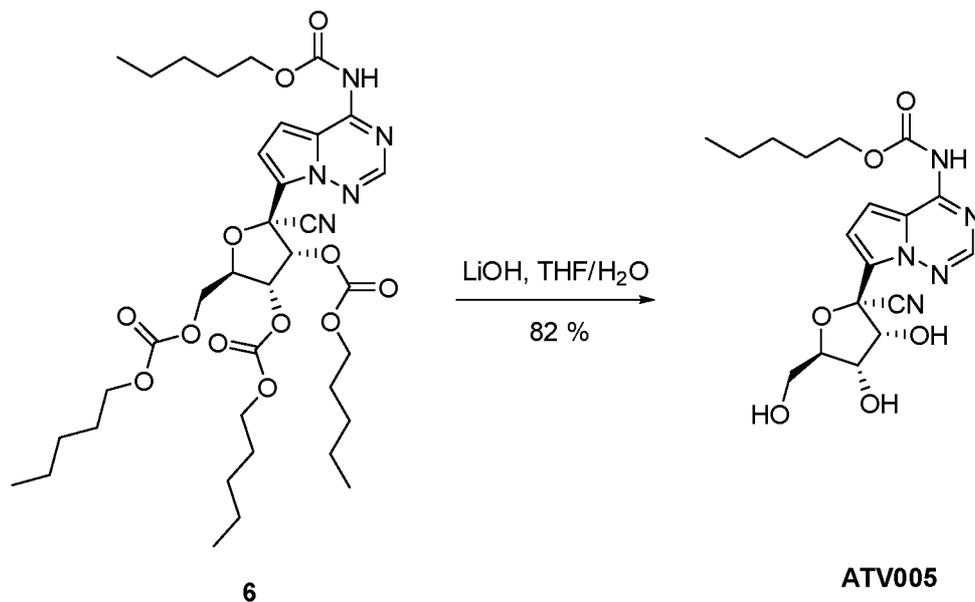
Пример 6. Пентил(7-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-циано-3,4-бис(((пентилокси)карбонил)окси)-5-(((пентилокси)карбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат (соединение **6)**



[00178] К суспензии GS-441524 (50 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) и пиридине (80,7 мг, 1,02 ммоль) добавляли *n*-amyl chloroformate (107.5 mg, 0.71 mmol) at 0 °C under argon. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Реакцию контролировали с помощью ТСХ до завершения. Неочищенное твердое вещество собирали, а затем очищали хроматографией на силикагеле (*n*-гексан/ЭА: об./об.=10:1) с получением соединения **6** в виде бесцветной жидкости (71,7 мг, выход: 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,00 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,38 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,69 (q, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,57 (dd, *J* = 12,1, 3,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,1, 4,7 Гц, 1H), 4,28 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,23-4,07 (m, 6H), 1,85-1,60 (m, 8H), 1,36 (ddp, *J* = 14,4, 7,0, 3,5 Гц, 16H), 1,02-0,83 (m, 12H); ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 154,8, 154,0, 153,5, 151,7, 151,5, 146,0, 122,7, 117,7, 114,2,

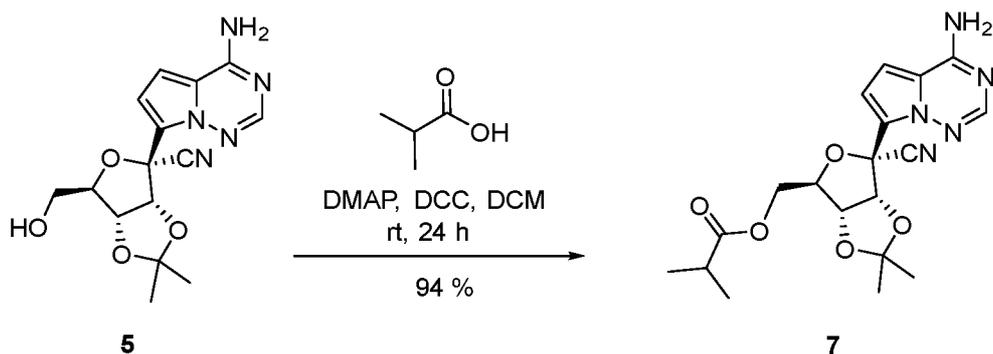
114,1, 107,0, 79,9, 77,3 (d, $J = 24,5$ Гц), 74,6, 72,8, 69,5, 69,2, 68,7, 66,9, 65,1, 28,3, 28,2, 28,1, 28,1, 27,8, 27,7, 27,6, 27,6, 22,2, 13,9 (d, $J = 4,4$ Гц).

Пример 7. Пентил(7-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-циано-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат (ATV005)



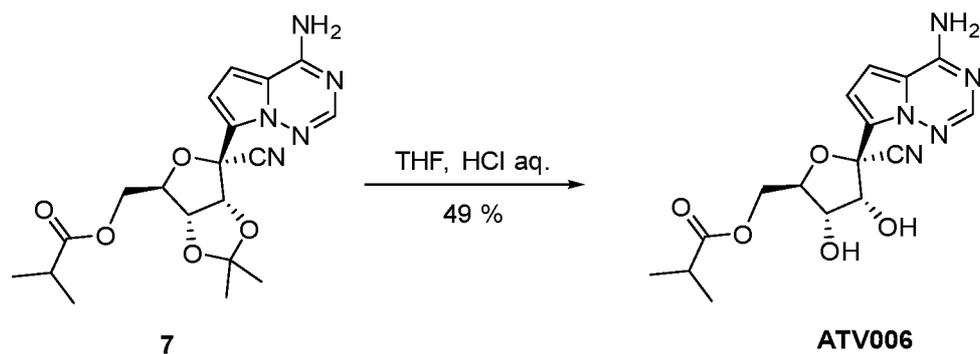
[00179] К раствору соединения **6** (58,3 мг, 0,078 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (18,7 мг, 0,78 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (3-10% MeOH в ДХМ) с получением соединения **ATV005** в виде белого твердого вещества (32,7 мг, 82%). Время удерживания при ВЭЖХ: 2,173 мин (вода/ACN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,20 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,26 (t, $J = 6,6$ Гц, 3H), 4,15 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,87 (dd, $J = 12,4, 3,1$ Гц, 1H), 3,74 (dd, $J = 12,4, 4,4$ Гц, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 4H), 0,95 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, метанол- d_4) δ 153,5, 153,2, 147,3, 127,0, 118,6, 117,6, 114,3, 104,6, 87,2, 81,2, 75,6, 71,8, 67,3, 62,7, 29,6, 29,1, 23,4, 14,3.

Пример 8. ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-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)метилизобутират (соединение 7)



[00180] К раствору соединения **5** (1,50 г, 4,5 ммоль), изомасляной кислоты (0,42 мл, 4,5 ммоль), 4-диметиламинопиридина (55,40 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (1,02 г, 4,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию фильтровали и фильтрат промывали 30 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 , а затем 30 мл водного раствора лимонной кислоты (20% масс./об.). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукты очищали колоночной хроматографией (РЕ/ЭА = 1:1). Соединение **7** выделяли в виде белого твердого вещества (1,71 г, выход: 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7,99 (s, 1H), 6,99 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,72 (br, 2H), 5,49 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,93-4,90 (dd, $J=6,8$ Гц, 4,3 Гц, 1H), 4,61-4,58 (q, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,44-4,26 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,17-1,14 (q, $J=3,8$ Гц, 6H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 176,7, 155,2, 147,3, 123,5, 117,2, 116,7, 115,6, 112,6, 100,0, 83,8, 83,0, 82,0, 81,4, 63,1, 33,8, 26,4, 25,6, 18,9,

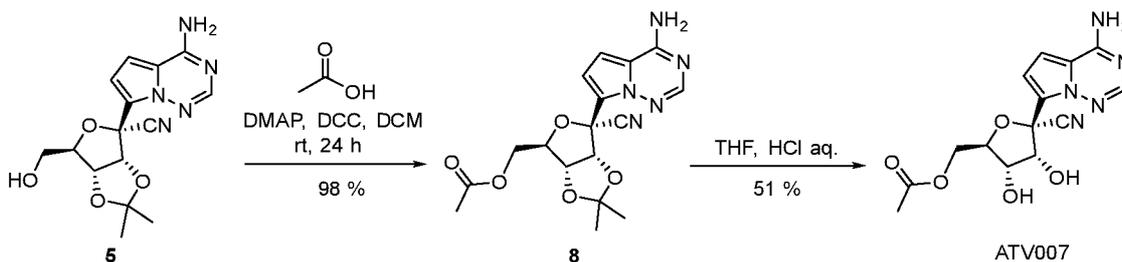
Пример 9. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизобутират (ATV006)



[00181] Соединение **7** (1,50 г, 3,7 ммоль) растворяли в 37%-ном водном растворе хлороводородной кислоты (3 мл) и ТГФ (15 мл). После перемешивания в течение 6 часов pH доводили до 8 с помощью Na_2CO_3 , растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЭА: об./об.=1/3) с получением соединения

ATV006 в виде белого твердого вещества (0,66 г, выход: 49%). Время удерживания при ВЭЖХ: 2,036 мин (вода/АСN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСO-*d*₆) δ: 7,93 (s, 1H), 7,89 (br, 2H), 6,92 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,32 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5,38 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,7 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,98-3,95 (q, J=5,6 Гц, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,06-1,05 (dd, J=6,8 Гц, 1,8 Гц, 6H); ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСO-*d*₆) δ: 176,4, 156,1, 148,4, 124,0, 117,4, 117,0, 110,7, 101,3, 81,7, 79,5, 74,5, 70,6, 63,4, 33,6, 19,2, 19,1.

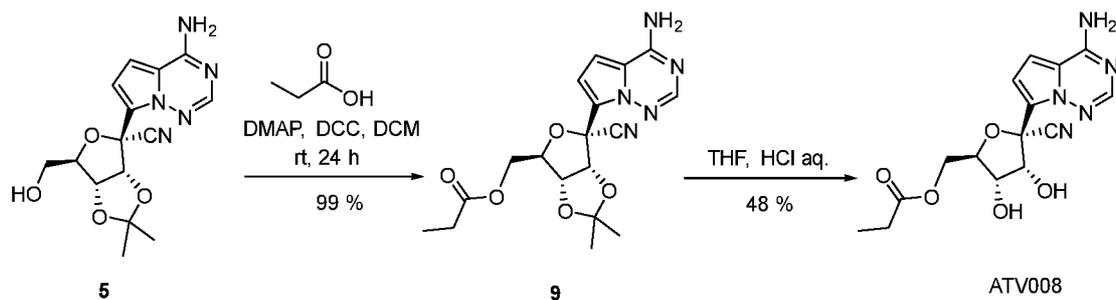
Пример 10. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилацетат (ATV007)



[00182] Соединение **8** получали по общей методике, описанной для соединения **7** в примере 8; вместо изомасляной кислоты использовали уксусную кислоту. Соединение **8** получали в виде белого твердого вещества (1,78 г, 98%).

[00183] Соединение **ATV007** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примере 9; в качестве исходного материала вместо соединения **7** использовали соединение **8**. Соединение **ATV007** получали в виде белого твердого вещества (0,68 г, выход: 51%). Чистота по ВЭЖХ – 98,74% (OD-3; элюент: *n*-гексан/изопропанол = 80/20; скорость потока: 0,8 мл/мин; температура: 30 °С; длина волны: 254 нм; данные анализа ВЭЖХ представлены в % от относительной площади без поправки на масс.%). ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,89 (t, J=5,0 Гц, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,43-4,41 (dd, J=12 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,13 (t, J=5,7 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H); ¹³C ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 171,0, 155,8, 146,9, 124,2, 116,6, 116,2, 110,7, 101,1, 81,9, 80,2, 74,1, 70,7, 63,1, 19,3.

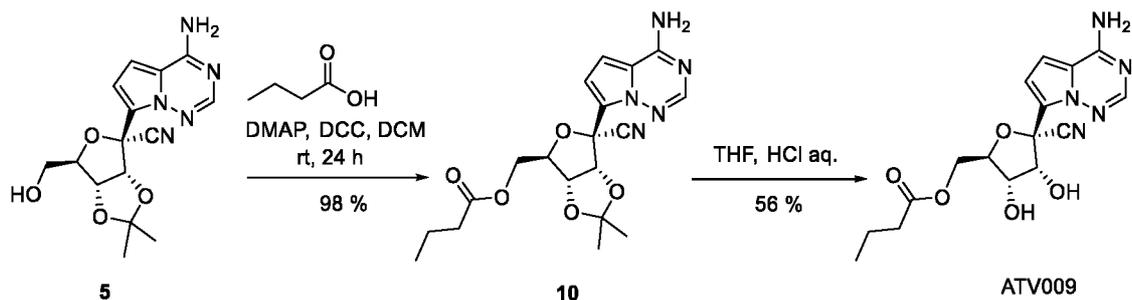
Пример 11. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилпропионат (ATV008)



[00184] Соединение **9** получали по общей методике, описанной для соединения **7** в примере 8; вместо изомасляной кислоты использовали пропионовую кислоту. Соединение **9** получали в виде белого твердого вещества (1,74 г, выход: 99%).

[00185] Соединение **ATV008** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примере 9; в качестве исходного материала вместо соединения **7** использовали соединение **9**. Соединение **ATV008** получали в виде белого твердого вещества (0,68 г, выход: 48%). Чистота по ВЭЖХ – 98% (OD-3; элюент: *n*-гексан/изопропанол = 80/20; скорость потока: 0,8 мл/мин; температура: 30 °С; длина волны: 254 нм; данные анализа ВЭЖХ представлены в % от относительной площади без поправки на масс.%). ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,90-6,88 (q, *J*=4,5 Гц, 2H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,46-4,43 (dd, *J*=12 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,15 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,08 (t, *J*=7,5 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 174,3, 155,8, 146,9, 124,2, 116,5, 116,2, 110,7, 101,1, 82,0, 80,1, 74,2, 70,7, 62,9, 26,7, 7,9.

Пример 12. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбутират (ATV009)

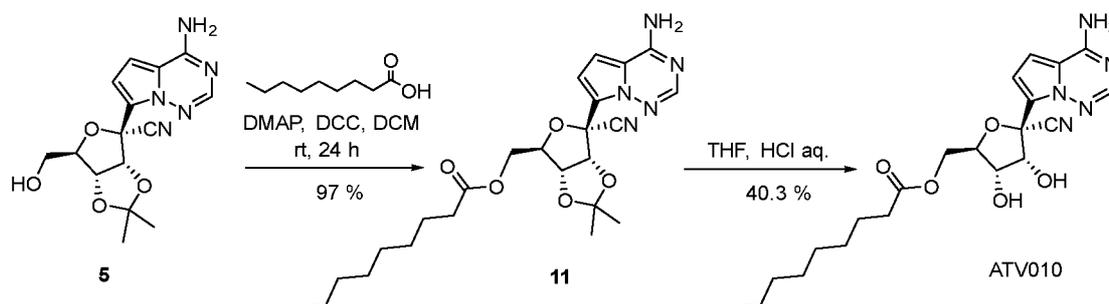


[00186] Соединение **10** получали по общей методике, описанной для соединения **7** в примере 8; вместо изомасляной кислоты использовали *n*-масляную кислоту. Соединение **10** получали в виде белого твердого вещества (1,78 г, 98%).

[00187] Соединение **ATV009** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примере 9; в качестве исходного материала вместо соединения **7** использовали соединение **10**. Соединение **ATV009** получали в виде белого твердого вещества (0,76 г, 56%).

Чистота по ВЭЖХ – 97% (OD-3; элюент: *n*-гексан/изопропанол = 80/20; скорость потока: 0,8 мл/мин; температура: 30 °С; длина волны: 254 нм; данные анализа ВЭЖХ представлены в % от относительной площади без поправки на масс.%). ¹Н ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,90-6,88 (q, *J*=4,5 Гц, 2H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,44-4,42 (dd, *J*=12 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,14 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 0,91 (t, *J*=7,4 Гц, 3H); ¹³С ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 174,3, 155,9, 146,9, 124,3, 116,5, 116,2, 110,7, 101,1, 82,0, 80,1, 74,2, 70,7, 62,8, 35,4, 17,9, 12,5.

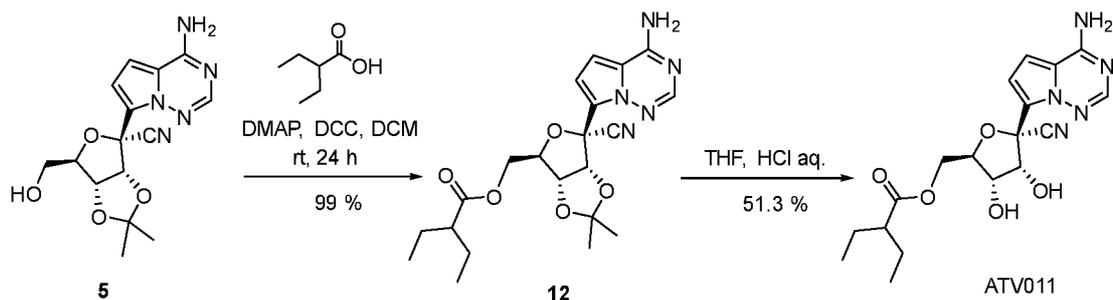
Пример 13. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил нонаноат (ATV010)



[00188] Соединение **11** получали по общей методике, описанной для соединения **7** в примере 8; вместо изомасляной кислоты использовали пеларгоновую кислоту. Соединение **11** получали в виде белого твердого вещества (2,07 г, 97%).

[00189] Соединение **ATV010** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примере 9; в качестве исходного материала вместо соединения **7** использовали соединение **11**. Соединение **ATV010** получали в виде белого твердого вещества (0,55 г, 40,3%). Чистота ВЭЖХ – 98% (OD-3, элюент: *n*-гексан/изопропанол = 80/20, скорость потока: 0,8 мл/мин; температура: 30 °С; длина волны: 254 нм; данные анализа ВЭЖХ представлены в % от относительной площади без поправки на масс.%). ¹Н ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,90-6,88 (q, *J*=4,5 Гц, 2H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,43-4,41 (dd, *J*=12 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,14 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 10H), 0,87 (t, *J*=7,0 Гц, 3H). ¹³С ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 173,7, 155,9, 146,9, 124,3, 116,5, 116,2, 110,7, 101,1, 82,0, 74,2, 70,7, 62,8, 33,5, 31,5, 28,8, 28,7, 24,6, 22,3.

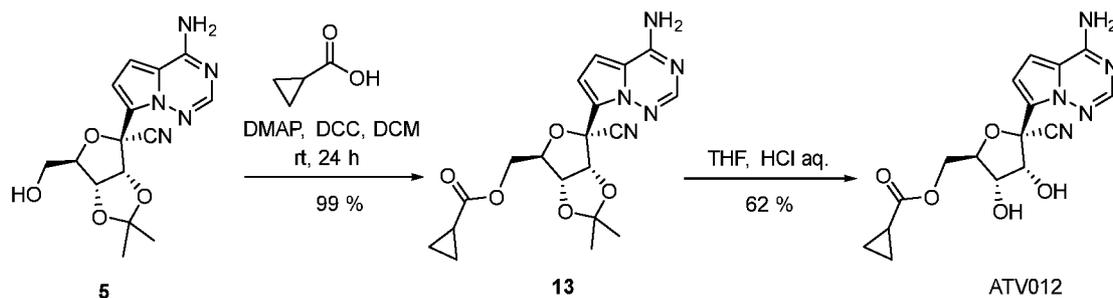
Пример 14. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-2-этилбутаноат (ATV011)



[00190] Соединение **12** получали по общей методике, описанной для соединения **7** в примере 8; вместо изомасляной кислоты использовали 2-этилмасляную кислоту. Соединение **12** получали в виде белого твердого вещества (1,94 г, 99%).

[00191] Соединение **ATV011** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примере 9; в качестве исходного материала вместо соединения **7** использовали соединение **12**. Соединение **ATV011** получали в виде белого твердого вещества (0,70 г, 51,3%). Чистота по ВЭЖХ – 98,3% (OD-3; элюент: *n*-гексан/изопропанол = 80/20; скорость потока: 0,8 мл/мин; температура: 30 °С; длина волны: 254 нм; данные анализа ВЭЖХ представлены в % от относительной площади без поправки на масс.%). ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,39-4,43 (dd, *J*=12 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,14 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 4H), 0,86-0,82 (m, 6H); ¹³C ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 176,1, 155,9, 146,9, 124,3, 116,6, 116,2, 110,7, 101,1, 81,9, 79,9, 74,2, 70,7, 62,8, 48,9, 24,7, 24,6, 10,7, 10,6.

Пример 15. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклопропанкарбоксилат (ATV012)

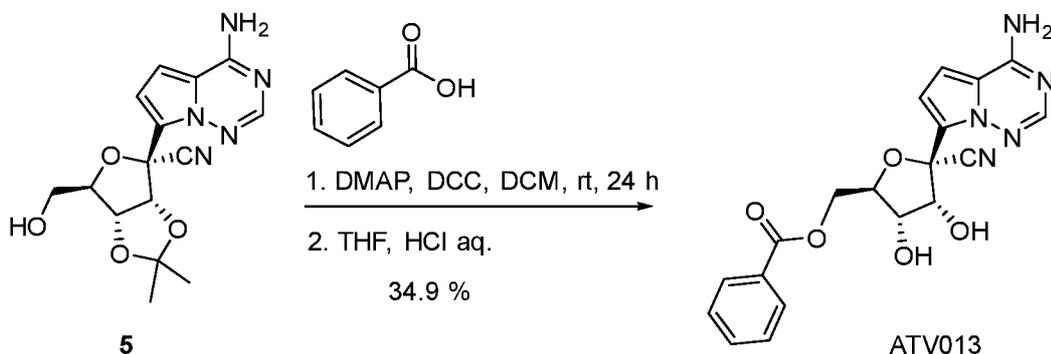


[00192] Соединение **13** получали по общей методике, описанной для соединения **7** в примере 8; вместо изомасляной кислоты использовали циклопропаную кислоту. Соединение **13** получали в виде белого твердого вещества (1,52 г, 99%).

[00193] Соединение **ATV012** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примере 9; в качестве исходного материала вместо соединения **7** использовали соединение **13**. Соединение **ATV012** получали в виде белого твердого вещества (0,98 г, 62%).

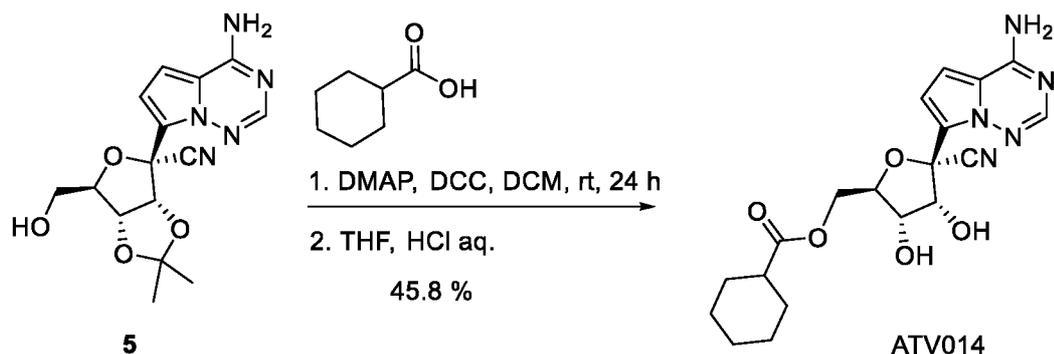
Чистота по ВЭЖХ – 98,3% (OD-3; элюент: *n*-гексан/изопропанол = 80/20; скорость потока: 0,8 мл/мин; температура: 30 °С; длина волны: 254 нм; данные анализа ВЭЖХ представлены в % от относительной площади без поправки на масс.%). ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,89 (t, *J*=4,5 Гц, 2H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,46-4,44 (dd, *J*=12 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,15 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 4H); ¹³C ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 174,9, 155,9, 146,9, 124,2, 116,6, 116,2, 110,7, 101,1, 80,2, 80,1, 74,2, 70,6, 63,0, 12,1, 7,5, 7,4.

Пример 16. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат (ATV013)



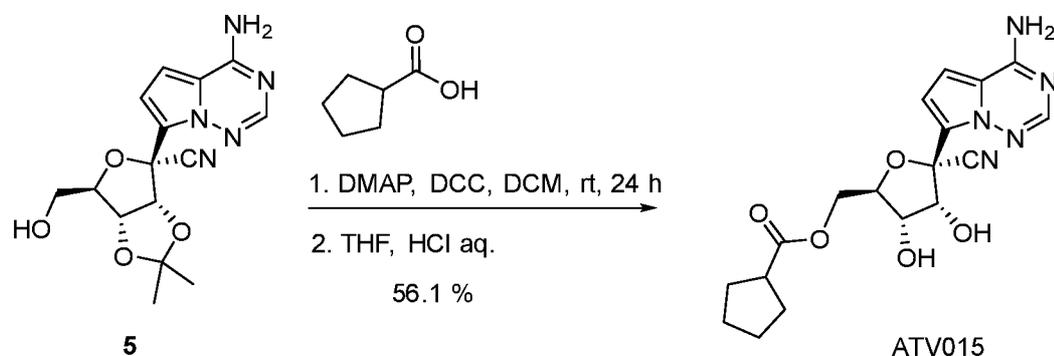
[00194] Соединение ATV013 получали по общей методике, описанной для соединения ATV006 в примерах 8 и 9 (вместо изомасляной кислоты на стадии 1 использовали бензойную кислоту). Соединение ATV013 получали в виде белого твердого вещества (0,21 г, общий выход: 34,9%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (ppm): 7,92 (br, 2H), 7,90 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,52 (t, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,87 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 6,81 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 6,36 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,46 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,79 (t, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,61-4,58 (dd, *J*=12,2 Гц, 2,6 Гц, 1H), 4,45-4,42 (dd, *J*=12,3 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H); ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (ppm): 166,0, 156,1, 148,4, 134,0, 129,8, 129,7, 129,2, 123,9, 117,4, 117,1, 110,8, 101,3, 81,7, 79,7, 74,5, 70,6, 63,9.

Пример 17. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклогексанкарбоксилат (ATV014)



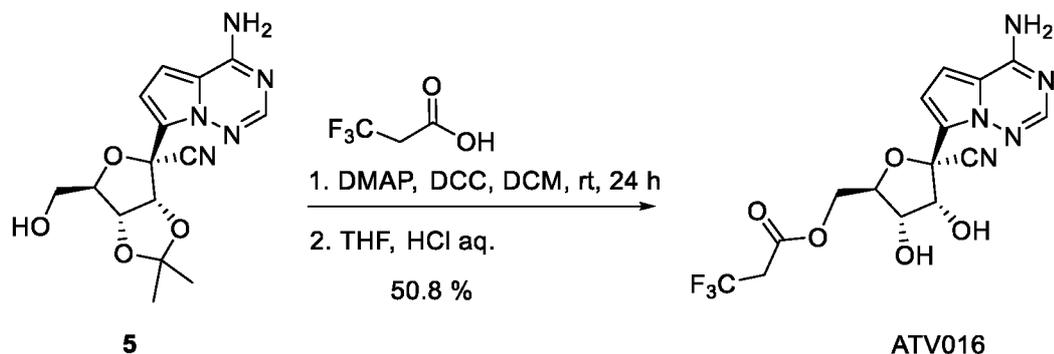
[00195] Соединение **ATV014** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примерах 8 и 9 (вместо изомасляной кислоты на стадии 1 использовали циклогексанкарбоновую кислоту). Соединение **ATV014** получали в виде белого твердого вещества (0,28 г, общий выход: 45,8%). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,86 (br, 1H), 6,92 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,70 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,32-4,29 (dd, $J=12,2$ Гц, 2,6 Гц, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,16-4,13 (dd, $J=12,3$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 3,98-3,95 (q, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 3H), 1,30-1,12 (m, 5H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 175,34, 156,06, 148,4, 124,0, 117,4, 117,0, 110,7, 101,2, 81,7, 79,4, 74,5, 70,6, 63,0, 42,6, 29,0, 28,9, 25,7, 25,2, 25,1.

Пример 18. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилциклопентанкарбоксилат (ATV015)



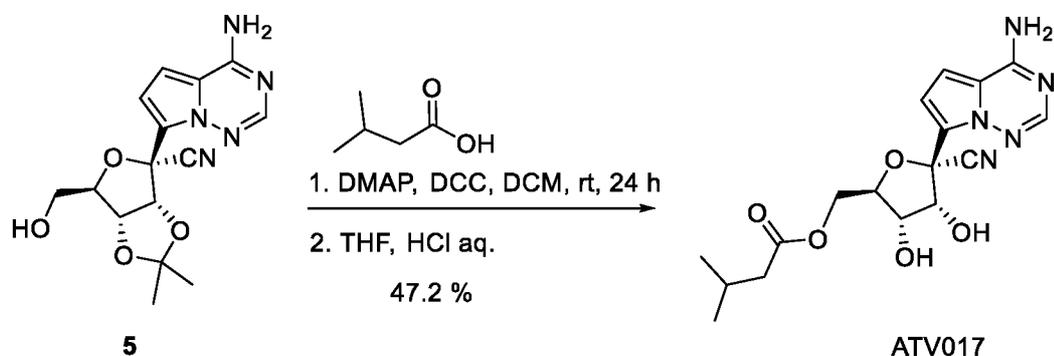
[00196] Соединение **ATV015** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примерах 8 и 9 (вместо изомасляной кислоты на стадии 1 использовали циклопентанкарбоновую кислоту). Соединение **ATV015** получали в виде белого твердого вещества (0,33 г, общий выход: 56,1 %). ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,90-6,87 (q, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,39-4,43 (dd, $J=12,1$ Гц, 3,1 Гц, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,14 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 6H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 176,5, 155,9, 146,9, 124,3, 116,5, 116,2, 110,7, 101,1, 82,0, 80,0, 74,3, 70,7, 62,8, 43,5, 29,5, 29,4, 25,3.

Пример 19. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 3,3,3-трифторпропаноат (ATV016)



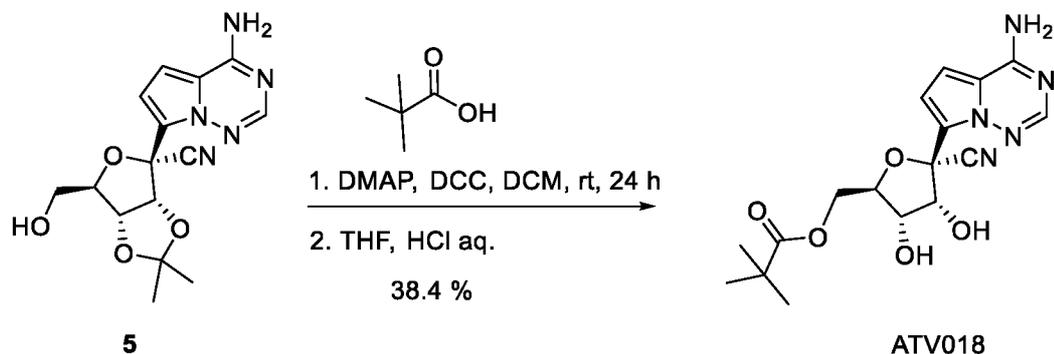
[00197] Соединение ATV016 получали по общей методике, описанной для соединения ATV006 в примерах 8 и 9 (вместо изомасляной кислоты на стадии 1 использовали 3,3,3-трифторпропановую кислоту). Соединение ATV016 получали в виде белого твердого вещества (0,31 г, общий выход: 50,8 %). ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,90-6,88 (q, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,89 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,15 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 164,3 ($J=4,0$ Гц), 155,5, 146,9, 123,8 (q, $J=273,6$ Гц), 124,1, 116,6, 116,2, 110,8, 101,2, 81,7, 80,2, 74,0, 70,6, 64,1.

Пример 20. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-3-метилбутаноат (ATV017)



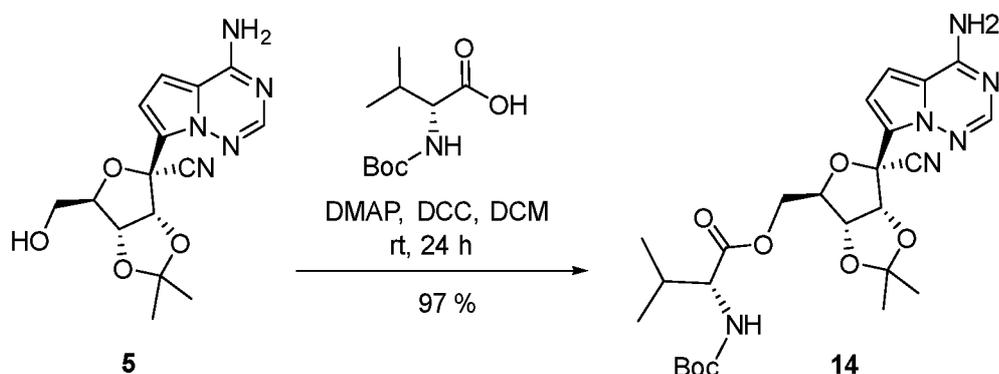
[00198] Соединение ATV017 получали по общей методике, описанной для соединения ATV006 в примерах 8 и 9 (вместо изомасляной кислоты на стадии 1 использовали 3-метилбутановую кислоту). Соединение ATV017 получали в виде белого твердого вещества (0,27 г, общий выход: 47,2 %). ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,90-6,88 (q, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,87 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,14 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 2,18-2,16 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 0,91-0,90 (q, $J=3,2$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 155,9, 146,9, 124,3, 116,5, 116,2, 110,7, 101,1, 82,0, 80,0, 74,2, 70,7, 70,6, 62,8, 62,7, 42,6, 25,4, 21,3, 21,2.

Пример 21. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилпивалат (ATV018)



[00199] Соединение **ATV018** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV006** в примерах 8 и 9 (вместо изомасляной кислоты на стадии 1 использовали пивалиновую кислоту). Соединение **ATV018** получали в виде белого твердого вещества (0,22 г, общий выход: 38,4 %). ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 6,89-6,87 (q, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,86 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,32-4,29 (m, 1 H), 4,16 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,15 (s, 9H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 155,9, 146,9, 124,3, 116,6, 116,2, 110,7, 101,1, 82,0, 79,9, 74,2, 70,6, 63,0, 38,5, 26,1.

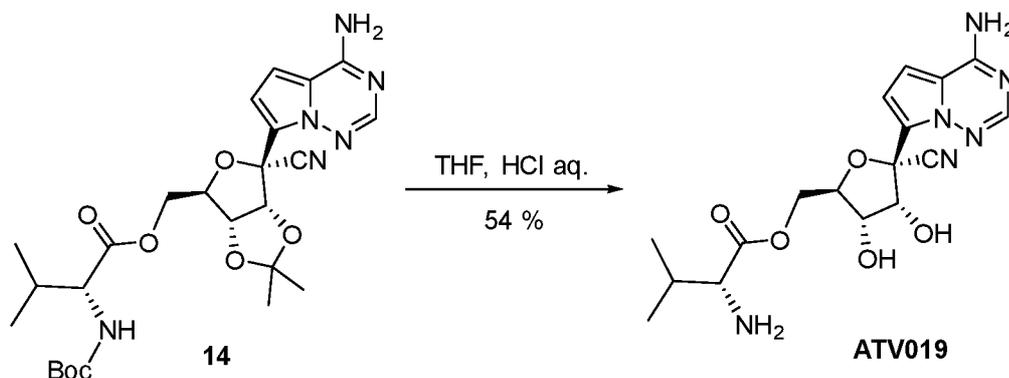
Пример 22. ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метил(трет-бутоксикарбонил) -*D* - валинат (соединение 14)



[00200] раствор соединения 5 (1,80 г, 5,4 ммоль), (трет-бутоксикарбонил)-*D*-валина (1,18 г, 5,4 ммоль), 4-диметиламинопиридина (66,48 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли к раствору дициклогексилкарбодиимида (1,22 г, 6 ммоль) в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию фильтровали и фильтрат промывали 30 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 , а затем 30 мл водного раствора лимонной кислоты (20% масс./об.). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукты очищали

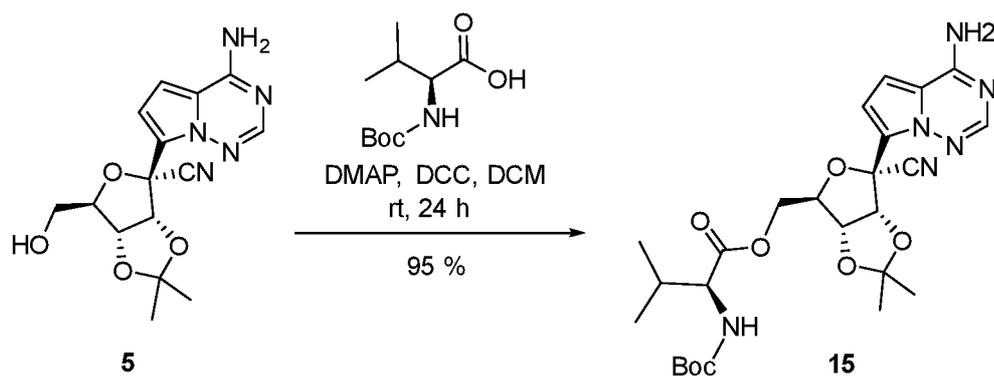
колоночной хроматографией (PE/ЭА = 1:1). Соединение **14** выделяли в виде белого твердого вещества (2,81 г, 97%). Время удерживания при ВЭЖХ: 3,293 мин (элюент: вода/АСN = 10/90; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм). ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,79 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,90 (dd, *J* = 6,5, 3,4 Гц, 1H), 4,51 (q, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,29 (dd, *J* = 12,0, 3,8 Гц, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,1, 5,2 Гц, 1H), 3,77 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,27-3,11 (m, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,32 (d, *J* = 2,5 Гц, 9H), 1,24 (s, 3H), 0,73 (dd, *J* = 19,0, 6,8 Гц, 6H); ¹³C ЯМР (151 МГц, MeOD) δ 172,00, 156,84, 155,83, 147,06, 123,47, 116,84, 116,25, 115,65, 110,76, 101,11, 84,49, 82,89, 82,02, 81,17, 79,18, 63,54, 59,24, 53,42, 48,04, 47,91, 47,90, 47,84, 47,76, 47,62, 47,56, 47,48, 47,33, 47,19, 33,37, 30,06, 27,32, 25,35, 25,14, 24,66, 24,14, 18,14, 16,90.

Пример 23. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-*D*-валинат (ATV019)



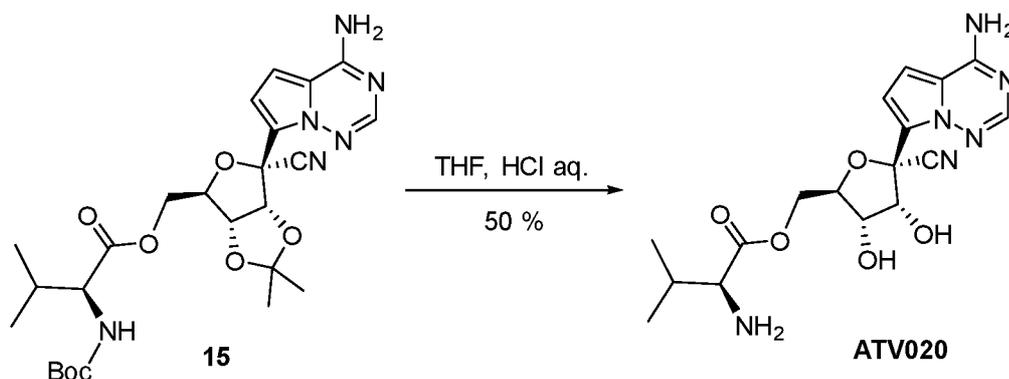
[00201] Соединение **14** (2,50 г, 4,7 ммоль) растворяли в 37%-ном водном растворе хлористоводородной кислоты (3 мл) и ТГФ (15 мл). После перемешивания в течение 6 часов pH доводили до 8 с помощью Na₂CO₃, растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/ЭА: об./об.=1/20). Соединение **ATV019** выделяли в виде белого твердого вещества (0,99 г, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,76 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,42-4,24 (m, 3H), 4,08 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,23 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H).

Пример 24. ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-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(трет-бутоксикарбонил)-*L*-валинат (соединение 15)



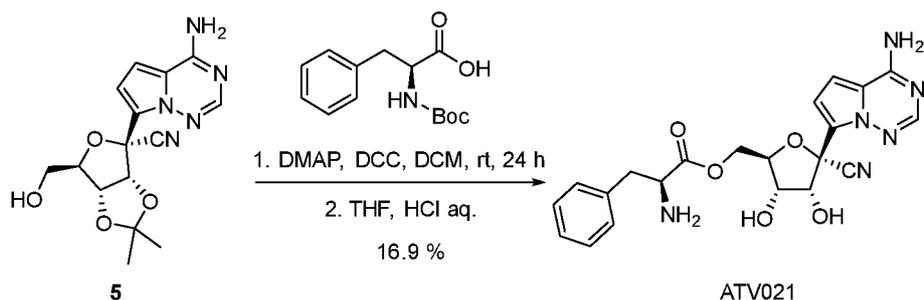
[00202] Соединение **15** получали по общей методике, описанной для соединения **14** в примере 22; вместо (*трет*-бутоксикарбонил)-*D*-валина использовали (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-валин. Соединение **15** получали в виде белого твердого вещества (2,28 г, 95%).

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-*L*-валинат (ATV020)



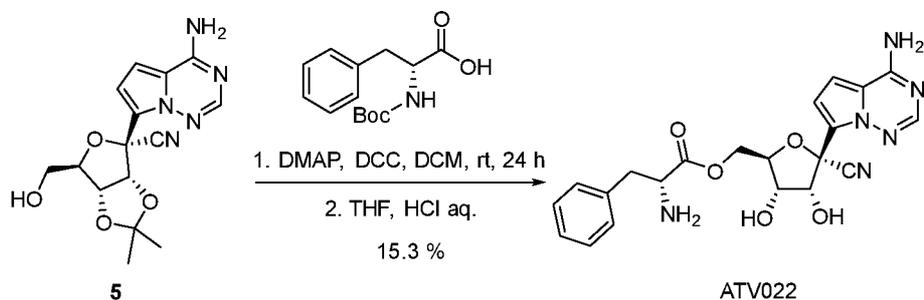
[00203] Соединение ATV020 получали по общей методике, описанной для соединения ATV019 в примере 23; в качестве исходного материала вместо соединения **14** использовали соединение **15**. Соединение ATV020 получали в виде белого твердого вещества (0,85 г, 50%).
 Время удерживания при ВЭЖХ: 2,594 мин (элюент: вода/ACN = 10/90; скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: 254 нм). ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 7,76 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 2H), 4,81 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,42-4,26 (m, 3H), 4,04 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 0,83 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,79 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, MeOD) δ 173,76, 155,85, 146,93, 124,12, 116,62, 116,21, 110,86, 101,11, 81,75, 80,16, 74,04, 70,76, 63,66, 59,27,31,62, 17,75, 16,46.

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-*L*-фенилаланинат (ATV021)



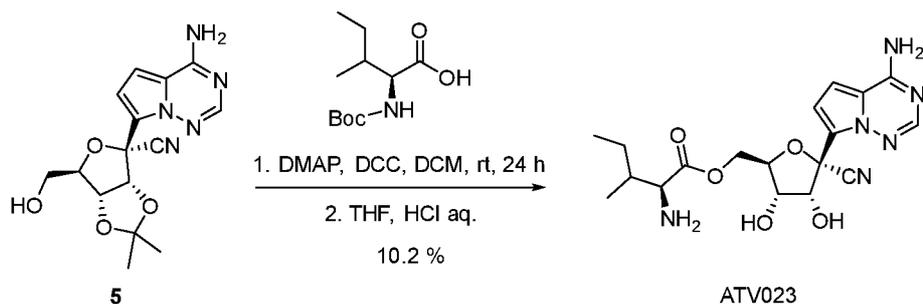
[00204] Соединение **ATV021** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV019** в примерах 22 и 23; вместо (*трет*-бутоксикарбонил)-*D*-валин использовали (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-фенилаланин. Соединение **ATV021** получали в виде белого твердого вещества (0,1 г, общий выход: 16,9%). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 7,96 (br, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,21-7,13 (m, 5H), 6,93 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,36 (br, 1H), 4,70 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,88 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,57 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 1,85 (br, 2H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 174,5, 155,4, 147,8, 137,5, 129,0, 127,9, 126,1, 123,4, 116,8, 116,4, 110,1, 100,7, 81,1, 78,9, 73,8, 70,0, 63,1, 55,6, 40,4.

Пример 27. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-*D*-фенилаланинат (**ATV022**)



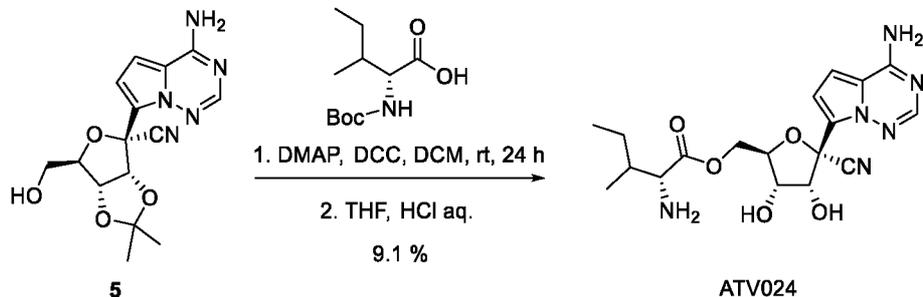
[00205] Соединение **ATV022** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV019** в примерах 22 и 23; вместо (*трет*-бутоксикарбонил)-*D*-валина использовали (*трет*-бутоксикарбонил)-*D*-фенилаланин. Соединение **ATV022** получали в виде белого твердого вещества (0,1 г, общий выход: 15,3%). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,85 (br, 1H), 7,25-7,14 (m, 5H), 6,90 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,39 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,25-4,17 (m, 3H), 3,95-3,94 (m, 1H), 3,56 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 1,75 (br, 2H); ^{13}C ЯМР (150 ЯМР- d_6) δ (ppm): 175,2, 156,1, 148,4, 138,2, 129,7, 128,6, 126,8, 124,0, 117,4, 117,1, 110,8, 101,3, 81,7, 79,5, 74,5, 70,7, 63,9, 56,1.

Пример 28. ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(2*S*)-2-амино-3-метилпентаноат (**ATV023**)



[00206] Соединение **ATV023** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV019** в примерах 22 и 23; вместо (*трет*-бутоксикарбонил)-*D*-валина использовали (*2S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпентановую кислоту. Соединение **ATV023** получали в виде белого твердого вещества (0,06 г, общий выход: 10,2 %). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 7,95 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (br, 1H), 6,92 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,35 (br, 1H), 5,40 (br, 1H), 4,73 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,29-4,24 (m, 3H), 3,96 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,18 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 1,53-1,51 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 175,6, 156,1, 148,4, 124,0, 117,4, 117,0, 110,8, 101,3, 81,6, 79,5, 74,5, 70,7, 63,5, 59,1, 39,1, 24,6, 16,0, 11,8.

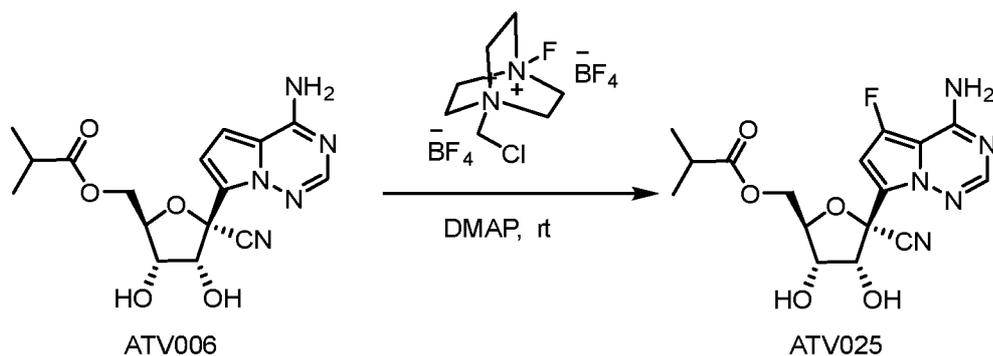
Пример 29. ((*2R,3S,4R,5R*)-5-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(*2R*)-2-амино-3-метилпентаноат (**ATV024**)



[00207] Соединение **ATV024** получали по общей методике, описанной для соединения **ATV019** в примерах 22 и 23; вместо (*трет*-бутоксикарбонил)-*D*-валина использовали (*2R*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпентановую кислоту. Соединение **ATV024** получали в виде белого твердого вещества (0,06 г, общий выход: 9,1 %). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,86 (br, 2H), 6,92 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,39 (br, 1H), 4,71 (br, 1H), 4,30-4,19 (m, 3H), 3,97 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6 , **ATV109**) δ (ppm): 175,6, 156,1, 148,4, 124,0, 117,4, 117,1, 110,8, 101,3, 81,7, 79,5, 74,5, 70,8, 63,8, 59,1, 39,0, 24,6, 16,1, 11,8.

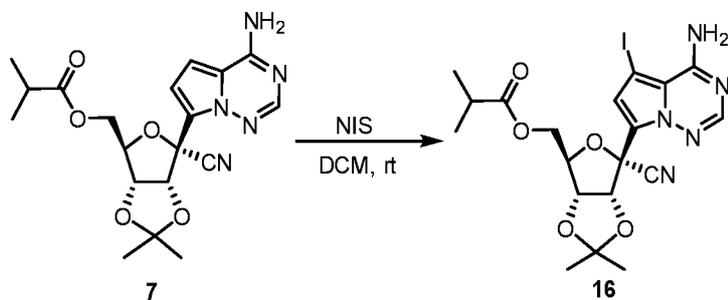
Пример 30. ((*2R,3S,4R,5R*)-5-(4-амино-5-фторпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5-

циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизобутират (ATV025)



[00208] К раствору соединения **ATV006** (1 г, 2,77 ммоль) и DMAP (0,34 г, 2,77 ммоль) в системе растворителей, состоящей из АСN и воды (20 мл, об./об.=9:1), добавляли Selectfluor (*N*-фтор-*N'*-(хлорметил)триэтилендиамин-бис(тетрафторборат), 1,4 г, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток гасили добавлением ЭА (100 мл). Раствор промывали 30 мл насыщенного раствора Na₂CO₃, а затем 30 мл солевого раствора. Органический слой сушили над Na₂SO₄, и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = 50/1) с получением соединения **ATV025** в виде твердого вещества почти белого цвета (100 мг, 9,5%).
¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,79 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 4,09 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,14-1,13 (m, 6H); ¹³C ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 176,9, 154,5, 147,6, 144,0, 142,3, 121,0, 115,7, 102,7, 102,5, 97,0, 96,9, 81,9, 79,6, 74,5, 70,5, 62,7, 33,7, 17,9, 17,8; ¹⁹F ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ (ppm): -160,8.

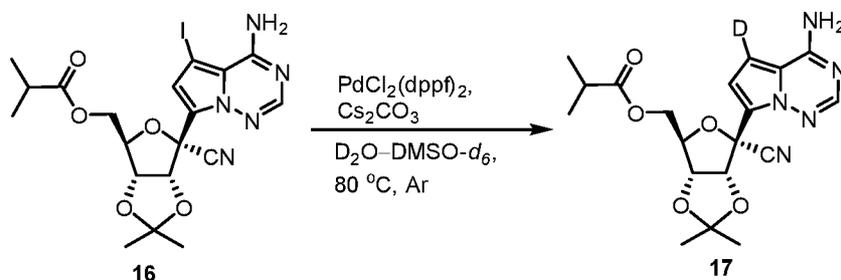
Пример 31. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-иодопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутират (соединение 16)



[00209] К раствору соединения **7** (0,5 г, 1,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *N*-йодосукцинимид (0,28 г, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали

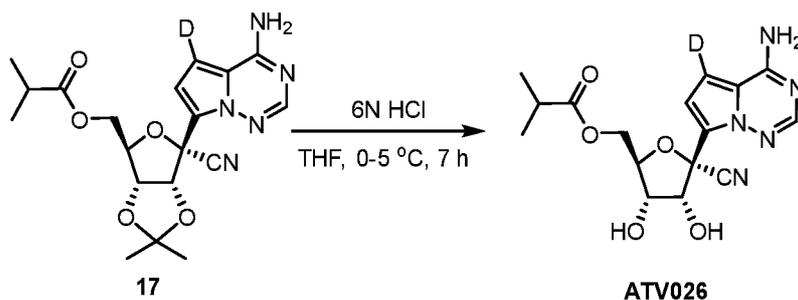
колоночной хроматографией (ЭА/РЕ = 1/2) с получением соединения **16** в виде твердого вещества красного цвета (350 мг, 53, 3%).

Пример 32. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил-5-d)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутират (соединение **17**)



[00210] К раствору соединения **16** (200 мг, 0,38 ммоль) и карбоната цезия (247 мг, 0,76 ммоль) в D_2O - $DMSO-d_6$ (10 мл, об./об.=1:9) добавляли $PdCl_2(dppf)_2$ (32 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали и нагревали до 80 °С. Через 10 часов реакция, по данным ТСХ, завершалась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и концентрировали *in vacuo* с получением масла красного цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (ЭА/РЕ = 1/2) с получением соединения **17** в виде масла бледно-красного цвета (68 мг, 44,7%).

Пример 33. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил-5-d)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизобутират (ATV026)



[00211] Соединение **17** (68 мг, 0,17 ммоль) растворяли в 6 N водном растворе хлороводородной кислоты (1 мл) и ТГФ (1,5 мл). После перемешивания в течение 7 часов рН доводили до 8 с помощью Na_2CO_3 и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЭА: об./об.=1/1). Соединение **ATV026** выделяли в виде твердого вещества почти белого цвета (38 мг, выход: 61,7%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7,97 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,51 (br, 2H), 5,34 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,88-4,85 (dd, $J=6,7$ Гц,

4,2 Гц, 1Н), 4,61-4,57 (q, $J=4,3$ Гц, 1Н), 4,43-4,39 (dd, $J=12,0$ Гц, 4,2 Гц, 1Н), 4,28-4,23 (dd, $J=12,0$ Гц, 5,5 Гц, 1Н), 2,59-2,49 (m, 1Н), 1,16 (q, $J=4,0$ Гц, 6Н).

Пример 34. Ингибирующее действие соединений на репликацию SARS-CoV в клетках HEK293T

[00212] Клетки HEK293T высевали в 24-луночный планшет. Когда плотность клеток составляла около 40-50%, клетки трансфицировали репликоном SARS-CoV (250 нг). Через 6-8 ч трансфекция клеток завершалась, после чего супернатант удаляли и заменяли свежей средой DMEM, а затем добавляли каждое из соединений (описанных в таблице 3) в среду, так чтобы конечная концентрация составила 50 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 0,1 мкМ или 0,01 мкМ. Через 60 ч супернатант удаляли, а клеточные РНК выделяли с помощью реагента TRIzol. мРНК подвергали обратной транскрипции в кДНК с помощью набора реагентов PrimeScript RT. кДНК амплифицировали с помощью программы быстрой двухэтапной амплификации с использованием SYBR Green Fast qPCR MasterMix для обнаружения субгена SARS-CoV N. Для нормализации исходных образцов с помощью метода «дельта-дельта Ct» ($\Delta\Delta Ct$) использовали GAPDH. Для разных концентраций исследуемых препаратов были рассчитаны ингибирующие эффекты на репликацию вируса, а также значения IC_{50} для препаратов. Ингибирующие эффекты различных соединений на репликоны SARS-CoV в клетках HEK293T показаны в таблице 3.

Таблица 3. Ингибирующие эффекты различных соединений на репликоны SARS-CoV в клетках HEK293T.

Соединение	Ингибирование, % (10 мкМ)	IC_{50} (мкМ)
GS-441524	99,79	1,1
ATV001	66,75	НД
ATV002	60,97	НД
ATV003	98,8	0,91
ATV004	91,76*	НД
Промежуточное соединение 5 RDV	75,94	НД
ATV019	98,56	0,79
ATV006	99,2	0,57
ATV020	99,21	1,3
ATV005	73,3	НД

Примечания:	* Исследуемая концентрация – 5 мкМ; НД – нет данных.
-------------	---

[00213] Вывод: перечисленные соединения в различной степени ингибировали репликацию SARS-CoV в клетках HEK293T. При этом активность соединения ATV006 была в два раза выше, чем у соединения GS-441524, то есть его активность была значительно увеличена.

Пример 35. Ингибирующее действие соединений на репликацию SARS-CoV-2 в клетках HEK293T

[00214] В качестве исследуемых соединений использовали следующие соединения: GS-441524, ATV001, ATV002, ATV003, ATV004, ATV005, ATV006, ATV007, ATV008, ATV009, ATV010, ATV011, ATV012, ATV013, ATV014, ATV015, ATV016, ATV017, ATV018, ATV019, ATV020, ATV021, ATV022, ATV023, ATV024, ATV025 и промежуточное соединение 5 RDV; рабочие методики описаны ниже:

[00215] Клетки HEK293T высевали в 24-луночный планшет. Когда плотность клеток составляла около 40-50%, клетки трансфицировали репликоном SARS-CoV-2 (250 нг) и ТК (10 нг). Через 6-8 ч трансфекция клеток завершалась, после чего супернатант удаляли и заменяли свежей средой DMEM, а затем добавляли каждое из соединений (описанных в таблице 1) в среду, так чтобы конечная концентрация составила 50 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 0,1 мкМ или 0,01 мкМ. Через 60 ч клетки лизировали в 200 мкл пассивного лизирующего буфера (PLB). Каждый лизат (20 мкл) переносили в 96-луночный белый планшет, смешивали с 20 мкл реагента для анализа люциферазы II (Luciferase Assay Reagent II), а затем с 20 мкл раствора Stop & Glo. Значения люминесценции двухстадийной реакции регистрировали с помощью детектора люминесценции в гибридном многорежимном считывателе Synergy H1 (Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Reader). Для разных концентраций исследуемых препаратов были рассчитаны ингибирующие эффекты на репликацию вируса, а также значения IC₅₀ для препаратов. Ингибирующие эффекты различных соединений на репликоны SARS-CoV-2 в клетках HEK293T показаны на ФИГ. и в таблице 4.

Таблица 4. Ингибирующие эффекты различных соединений на репликоны SARS-CoV-2 в клетках HEK293T.

Соединение	Ингибирование, % (10 мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)
GS-441524	99,79	0,95
ATV001	НД	> 50

ATV002	НД	> 50
ATV003	97,56	0,83
ATV004	97,53	0,68
ATV005	НД	> 50
ATV006	98,58	0,51
ATV007	91,57	НД
ATV008	98,15	НД
ATV009	98,78	0,22
ATV010	98,99	0,32
ATV011	98,91	0,32
ATV012	97,08	НД
ATV013	97,67	0,50
ATV014	98,23	0,26
ATV015	97,87	0,71
ATV016	97,23	0,83
ATV017	97,21	0,43
ATV018	97,49	0,42
ATV019	97,17	0,97
ATV020	99,21	2,35
ATV021	0	НД
ATV022	0	НД
ATV023	98,66	0,95
ATV024	99,10	0,86
ATV025	97,79	0,89
Промежуточное соединение 5 RDV	НД	> 50
Примечания:	НД – нет данных.	

[00216] Вывод: перечисленные соединения в различной степени ингибировали репликацию SARS-CoV-2 в клетках HEK293T. При этом противовирусная активность соединений ATV001 и ATV002 была заметно ниже, чем соединения GS-441524, в то время как активность соединений ATV004, ATV009, ATV010, ATV011 и других была выше. Полученные

данные свидетельствуют о том, что противовирусная активность соединений этого ряда неочевидна, а простое монозамещение гидроксильной группы в положении С5 с образованием сложного эфира способно значительно увеличить противовирусную активность.

Пример 36. Ингибирующее действие соединений против SARS-CoV-2 в клетках Vero-E6

[00217] В качестве исследуемых соединений использовали следующие соединения: RDV, GS-441524, ATV006, ATV009, ATV010, ATV011, ATV013, ATV014, ATV017, ATV018; рабочие методики описаны ниже.

[00218] Клетки Vero-E6 высевали в 48-луночный планшет. Когда плотность клеток составляла около 70-80%, супернатант удаляли и заменяли свежей средой DMEM, а затем добавляли каждое из соединений, так чтобы конечная концентрация составила 50 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 0,5 мкМ, 0,25 мкМ, 0,1 мкМ или 0,01 мкМ. Клетки инфицировали SARS-CoV-2 и двумя его вариантами (B.1, B.1.351 и B.1.617.2) при множественности заражения (MOI) 0,05. Противовирусную активность оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR) путем определения числа копий вируса в супернатанте через 48 часов после инфицирования. Для разных концентраций исследуемых препаратов рассчитывали ингибирующие эффекты на репликацию вируса, а также значения IC₅₀. Значения IC₅₀, характеризующие способность различных соединений подавлять SARS-CoV-2 в клетках Vero-E6, показаны на ФИГ. 2 и в таблице 5.

Таблица 5. Ингибирующие эффекты различных соединений на SARS-CoV-2 в клетках Vero-E6.

Соединение	B.1 IC ₅₀ (мкМ)	B.1.351 IC ₅₀ (мкМ)	B.1.617.2 IC ₅₀ (мкМ)
GS-441524	2,279	1,780	1,645
RDV	1,709	1,354	0,9573
ATV006	1,360	1,127	0,3485
ATV009	1,329	1,383	0,4924
ATV010	0,6961	1,002	0,4546
ATV011	2,117	2,302	0,4083
ATV013	2,262	2,434	0,9653
ATV014	0,3313	0,2484	0,2097
ATV017	2,188	2,847	0,4284

ATV018	0,9385	0,7847	0,2288
--------	--------	--------	--------

Пример 37. Фармакокинетическое исследование соединений ATV006, ATV014 и GS441526 на крысах

[00219] Крысы: 16 самцов крыс SD с SPF-статусом, с массой тела 180-220 г.

[00220] Манипуляции: крыс SD разделили на 4 группы, по 4 в каждой группе (по 3 в каждой группе для ATV014). Информация о каждой группе приведена ниже:

ATV006 (в/в): крысам внутривенно вводили ATV006 в дозе 5 мг/кг;

ATV006 (в/ж): крысам внутрижелудочно вводили ATV006 в дозе 25 мг/кг;

ATV014 (в/в): крысам внутривенно вводили ATV006 в дозе 5 мг/кг;

ATV014 (в/ж): крысам внутрижелудочно вводили ATV006 в дозе 25 мг/кг;

GS-441524 (в/в): крысам внутривенно вводили GS-441524 в дозе 5 мг/кг;

GS-441524 (в/ж): крысам внутрижелудочно вводили GS-441524 в дозе 25 мг/кг.

[00221] Соединения ATV006, ATV014 и GS-441524 вводили внутрижелудочно или внутривенно. После введения отбирали 0,3 мл крови из яремной вены через 0,083, 0,16, 0,25, 0,5, 2, 3, 4, 8, 24 и 48 ч для групп с в/в введением и через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 0, 4, 6 ч., 8, 24 и 48 ч для групп с в/ж введением. Образцы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4 °С. Супернатанты (плазму) собирали и хранили при температуре -20 °С для дальнейшего анализа. Для анализа концентрации лекарственного препарата в плазме аликвоту каждого образца плазмы объемом 50 мкл обрабатывали 100 мкл 90% раствора метанол-вода и 600 мкл 50% раствора ацетонитрил-метанол. Образцы центрифугировали при 1200 об/мин в течение 10 мин и фильтровали через мембранные фильтры 0,2 мкм. Концентрацию лекарственного препарата в каждом образце определяли методом ВЭЖХ/МС. Аналиты разделяли на колонке InertSustain AQ-C18HP (3,0 мм×50 мм, 3,0 мкм, GL) с использованием установки Waters UPLC/XEVO TQ-S. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного пакета DAS (Drug and Statistics) 3.0. График зависимости концентрации от времени строили с помощью программы GraphPad Prism 6. Результаты представлены в таблицах 6-8 и на ФИГ. 3А-Б.

Таблица 6. ФК-параметры соединения ATV006 у крыс SD (анализировали соединение GS-441524, среднее значение ± ст. откл., n = 4)

ФК-параметр		ATV006 (в/в)	ATV006 (в/ж)
Параметр	Ед. измер.		
AUC _(0-t)	мкг/л*ч	1843,1±463,1	7334,9±1428,1

AUC _(0-∞)	мкг/л*ч	1867,2±469,1	7569,2±1230,6
t _{1/2}	ч	10,25±3,15	16,18±17,65
T _{max}	ч	0,08±0,0	0,38±0,14
C _{max}	нг/мл	1887,8±1003, 1	2715,4±240,3
F	%	/	79,59±15,5

Таблица 7. ФК-параметры соединения ATV014 у крыс SD (анализировали соединение GS-441524, среднее значение ± ст. откл., n = 3)

ФК-параметр		АТВ006 (в/в)	АТВ006 (в/ж)
Параметр	Ед. измер.		
AUC _(0-t)	мкг/л*ч	3015,06±156,96	7398,72±78,07
AUC _(0-∞)	мкг/л*ч	3036,30±158,66	7470,18±189,98
t _{1/2}	ч	1,65±0,92	1,94±0,65
T _{max}	ч	0,08±0,0	2,67±1,15
C _{max}	нг/мл	2466,44±73,54	1427,20±438,46
F	%	/	49,08±,52

Таблица 8. ФК-параметры соединения GS-441524 у крыс SD (анализировали соединение GS-441524, среднее значение ± ст. откл., n = 4)

ФК-параметр		GS-441524 (в/в)	GS-441524 (в/ж)
Параметр	Ед. измер.		
AUC _(0-t)	мкг/л*ч	3443,5±460,6	3896±1795,7
AUC _(0-∞)	мкг/л*ч	3478,8±455,5	3913,5±1778,2
t _{1/2}	ч	12,69±7,34	6,85±6,76
T _{max}	ч	0,08±0,0	0,75±0,29
C _{max}	нг/мл	2384,6±282,4	1071,7±147,2
F	%	/	22,63±10,43

[00222] Вывод: как видно из таблиц 6-8 и ФИГ. 3А-В, биодоступность соединений ATV006 (в/ж), ATV014 (в/ж), GS-441524 (в/ж) у крыс составила 79,59% (рассчитано по метаболиту GS-441524), 49,08% (рассчитано по метаболиту GS-441524) и 22,63% соответственно. Эти данные указывали на то, что биодоступность соединений ATV006 и ATV014 была значительно выше, чем у соединения GS-441524.

Пример 38. Фармакокинетическое исследование соединения ATV006 у яванских макаков

[00223] Для фармакокинетического исследования использовали трех самцов яванских макаков с массой тела 3–5 кг. Соединение ATV006 вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг в день 1. В течение 48 часов после введения у каждой обезьяны из яремной вены отбирали образцы крови для отделения плазмы. Образцы плазмы (1 мл) получали до введения препарата и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч после введения. После восстановления в течение трех дней, в день 5 внутривенно вводили соединение ATV006 в дозе 5 мг/кг. В течение 48 часов у каждой обезьяны из яремной вены отбирали образцы крови для отделения плазмы. Образцы плазмы объемом 1 мл получали до введения препарата и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч после введения. Образцы обрабатывали антикоагулянтом ЭДТК-К₂ и центрифугировали при скорости 2000 g в течение 10 мин при 4 °С. Супернатанты (плазма) собирали и хранили при температуре -65 °С для дальнейшего анализа. Концентрацию лекарственного препарата в каждом образце определяли на установке Watson LIMS 7.5 SP1 методом ВЭЖХ/МС. Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного пакета WinNonlin 6.3. С использованием программного пакета GraphPad Prism 6 строили кривую «концентрация-время»; данные представлены в таблице 9 и на ФИГ. 3С.

Таблица 9. ФК-параметры соединения ATV006 у яванских макаков (анализировали соединения ATV006 и GS-441524; среднее значение ± ст. откл., n = 3)

ФК-параметр		ATV006 (в/в, анализ GS-441524)	ATV006 (в/в, анализ ATV006)	ATV006 (в/ж, анализ GS-441524)
Параметр	Ед. измер.			
AUC _(0-t)	мкг/л*ч	5960±490	19,4±5,35	3560±245
AUC _(0-∞)	мкг/л*ч	6050±562	19,6±5,43	3620±288
t _{1/2}	ч	1,78±0,597	0,0691±0,00743	4,08±0,939
T _{max}	ч	0,0833±0,0	0,0833±0,0	1,5±2,2
C _{max}	нг/мл	3730±709	132±37,4	1080±651
F	%	/	/	30,08±0,041

[00224] Вывод: как видно из ФИГ. 3С и в таблицы 9, соединение ATV006 быстро метаболизируется с образованием активного метаболита GS-441524. По данным анализа GS-441524, биодоступность соединения ATV006 составила 30%. На портале открытых данных NIH (NIH OpenData Portal) указано, что биодоступность GS-441524 составляет 8,3%. Таким образом, биодоступность соединения ATV006 была значительно выше как у крыс, так и у нечеловекообразных приматов.

Пример 39. Эффективность соединения ATV006 *in vivo* в отношении вируса гепатита мышей (MHV-A59).

[00225] Мыши: самцы мышей BALB/c с SPF-статусом, 80, с массой тела 18-22 г.

[00226] Манипуляции: экспериментальных мышей инфицировали MHV-A59 в составе назальных капель и случайным образом разбивали на десять групп (по 10 мышей в каждой).

Информация о каждой группе приведена ниже:

Группа А: контрольная группа

Группа В1: ATV006 50 мг/кг (в/ж)

Группа В2: ATV006 20 мг/кг (в/ж)

Группа В3: ATV006 10 мг/кг (в/ж)

Группа В4: ATV006 5 мг/кг (в/ж)

Группа В5: ATV006 2 мг/кг (в/ж)

Группа В6: RDV 20 мг/кг (в/ж)

Группа В7: GS-441524 50 мг/кг (в/ж)

Группа С: Не инфицированы

Группа D: Не инфицированы, ATV006 50 мг/кг (в/ж)

[00227] За мышами ежедневно наблюдали на предмет симптомов заболевания, включая массу тела, клинические симптомы и смерть, в течение 14 дней. В каждой исследуемой группе регистрировали изменения массы тела мышей после инфицирования вирусом (ФИГ. 4А) и строили кривые выживания (ФИГ. 4В). Для определения титра вируса в печени мышей через 72 часа после инфицирования вирусом применяли метод количественной флуоресцентной ПЦР (ФИГ. 4С).

[00228] Вывод: из данных, представленных на ФИГ. 3, видно, что соединение ATV006 обладает более высокой противовирусной активностью *in vivo*, чем соединения GS-441524 и RDV. Ниже указаны причины:

[00229] Соединение ATV006 (за исключением дозы 2 мг/кг) способно предотвращать гибель и потерю веса мышей при низких дозах; при этом требуемая доза ниже, чем для GS-441524 (ФИГ, 4А и 4В).

[00230] Соединение ATV006 способно в значительной степени подавлять репликацию вируса в печени (ФИГ, 4С).

[00231] Гибель мышей, получавших соединение ATV006 в дозе 2 мг/кг (группа В5), наступала начиная со дня 4 после инфицирования. Ко дню 10 после инфицирования летальность составила 100%, а медиана летальности составила 6 дней. При этом летальность

достоверно ($p = 0,0291$) отличалась от таковой в контрольной группе с вирусным заражением (группа А). Этот результат показывает, что соединение ATV006 способно увеличивать время выживания животных даже при сверхнизкой дозе 2 мг/кг.

Пример 40. Эффективность соединения ATV006 *in vivo* при заражении вирусом SARS-CoV-2

[00232] Мыши: самцы гуманизированных мышей C57BL/6 hACE2 с SPF-статусом, 18 животных массой 18-22 г.

[00233] В пилотном исследовании авторы интраназально вводили трансгенным мышам hACE2 вирус SARS-CoV-2 (2×10^5 бляшкообразующих единиц (PFU) на мышь) и выполняли инъекции носителя (контроль), ATV006 (500 мг/кг в/ж 1 раз в сутки) или ATV006 (250 мг/кг в/ж 1 раз в сутки) начиная с 2 часов до инокуляции вируса (ФИГ. 5А) и до 4 дней после инфицирования.

[00234] В день 4 после инфицирования оценивали содержание генома (ген N) и субгеномной вирусной РНК (субгеномный N) в легочной ткани мыши с помощью количественной ПЦР. Количество вирусного генома и вирусного субгенома в группе, получавшей лекарственный препарат, было значительно ниже, чем в контрольной группе (ФИГ. 5В и 5С).

[00235] Мыши: самцы мышей C57BL/6 K18-hACE2 с SPF-статусом, 6 животных с массой тела 18-22 г.

[00236] Мышам интраназально вводили вирус в дозе 1×10^4 PFU (варианты В.1.617.2) на мышь и выполняли инъекции носителя (контроль) и соединения ATV006 (250 мг/кг в/ж 1 раз в сутки) начиная с 2 часов до инокуляции вируса (ФИГ. 6А) и до 3 дней после инфицирования.

[00237] В день 3 после инфицирования оценивали содержание генома (ген N) и субгеномной вирусной РНК (субгеномный N) в легочной ткани мыши с помощью количественной ПЦР. Количество вирусного генома и вирусного субгенома в группе, получавшей лекарственный препарат, было значительно ниже, чем в контрольной группе (ФИГ. 6В и 6С).

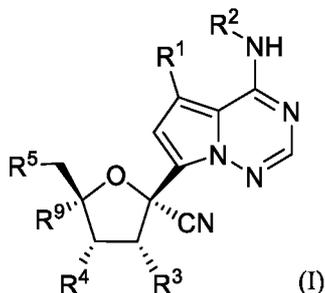
[00238] Вывод: полученные результаты показывают, что соединение ATV006 при внутрижелудочном введении способно эффективно подавлять репликацию SARS-CoV-2 и варианта В.1.617.2 на двух моделях мышей, что свидетельствует о потенциале соединения ATV006 как перорального лекарственного средства против SARS-CoV-2.

[00239] Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в настоящем документе, включены в него в полном объеме посредством ссылки. В случае противоречий между настоящим

документом и включенными в него патентами, публикациями и ссылками настоящий документ должен иметь преимущественную силу.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H, D, F или Cl;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 независимо выбраны из H, D, галогена, R^6 , R^7 , OH, $-OR^6$, $-OR^7$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$, SH, $-SR^7$, $-SSR^7$, SeR^7 , эфира L-аминокислоты или эфира D-аминокислоты;

R^6 выбран из $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-CH_2OC(=O)OR^7$, $-CH_2OC(=O)NHR^7$, $-CH_2OC(=O)NR^7R^8$, $-C(=O)SR^7$, $-C(=S)R^7$, $-S(=O)R^7$ или $-S(=O)_2R^7$;

R^7 и R^8 независимо выбраны из замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкинила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} енила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} алкинила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{20} арила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{20} гетероциклила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{20} аралкила или дейтериевого заменителя любого из них; R^9 представляет собой H или F.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} алкил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_1 - C_5 алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_3 алкила; и/или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_4 - C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_4 - C_8 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_4 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_5 - C_6 циклоалкила; и/или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкенил выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_4 - C_{10} циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_4 - C_8 циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_4 - C_6 циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_5 - C_6 циклоалкенила; и/или замещенный или незамещенный C_6 - C_{20} арил

выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₂ арила, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀ арила; и/или замещенный или незамещенный C₃-C₂₀ гетероцикл выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₄-C₁₀ гетероцикла, замещенного или незамещенного C₄-C₆ гетероцикла, замещенного или незамещенного C₄-C₅ гетероцикла.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что замещенная группа выбрана из группы заместителей, состоящей из метила, этила, фенила, индола, пиррола, амино, галогена, сульфгидрила и тиол-метила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой H, OH или R⁶.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁹ представляет собой H или F.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ и R⁴ представляют собой OH.

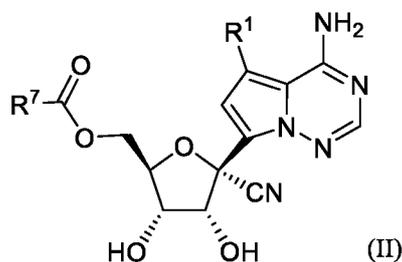
7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, F или D.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой -OR⁶, эфир L-аминокислоты или эфир D-аминокислоты.

9. Соединение по любому из пп. 4-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой -OR⁶.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой -C(=O)R⁷.

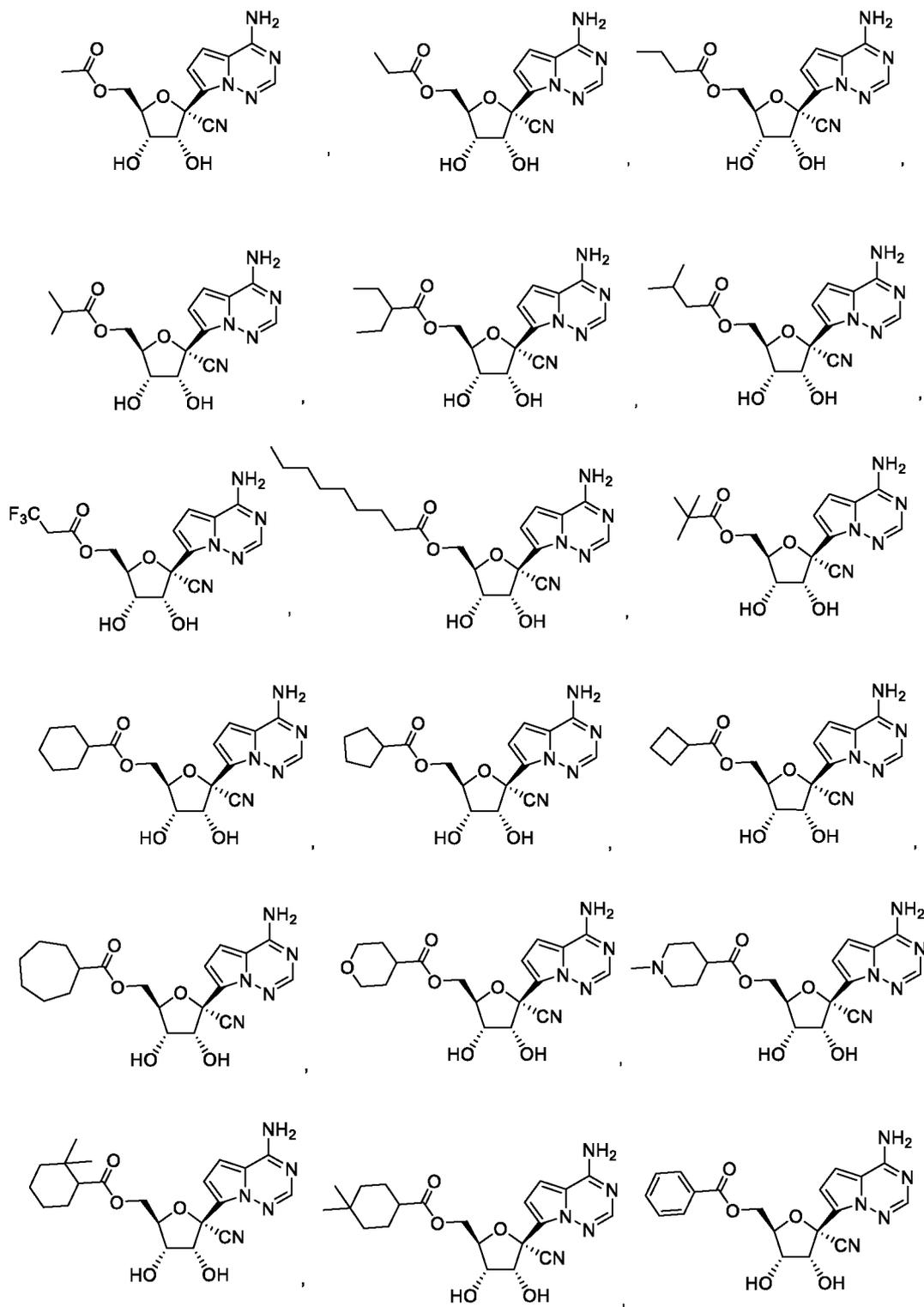
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из соединения формулы (II):

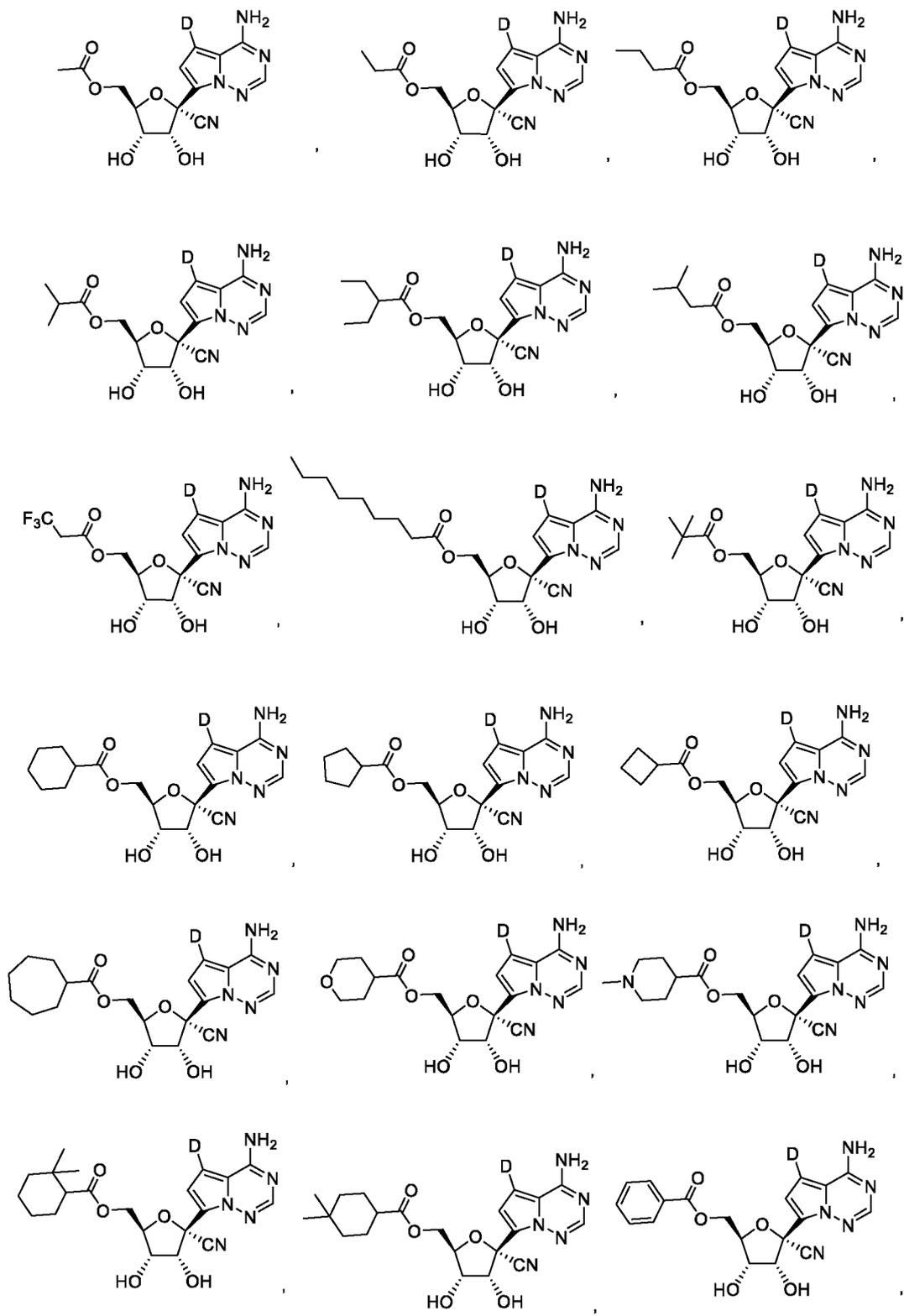


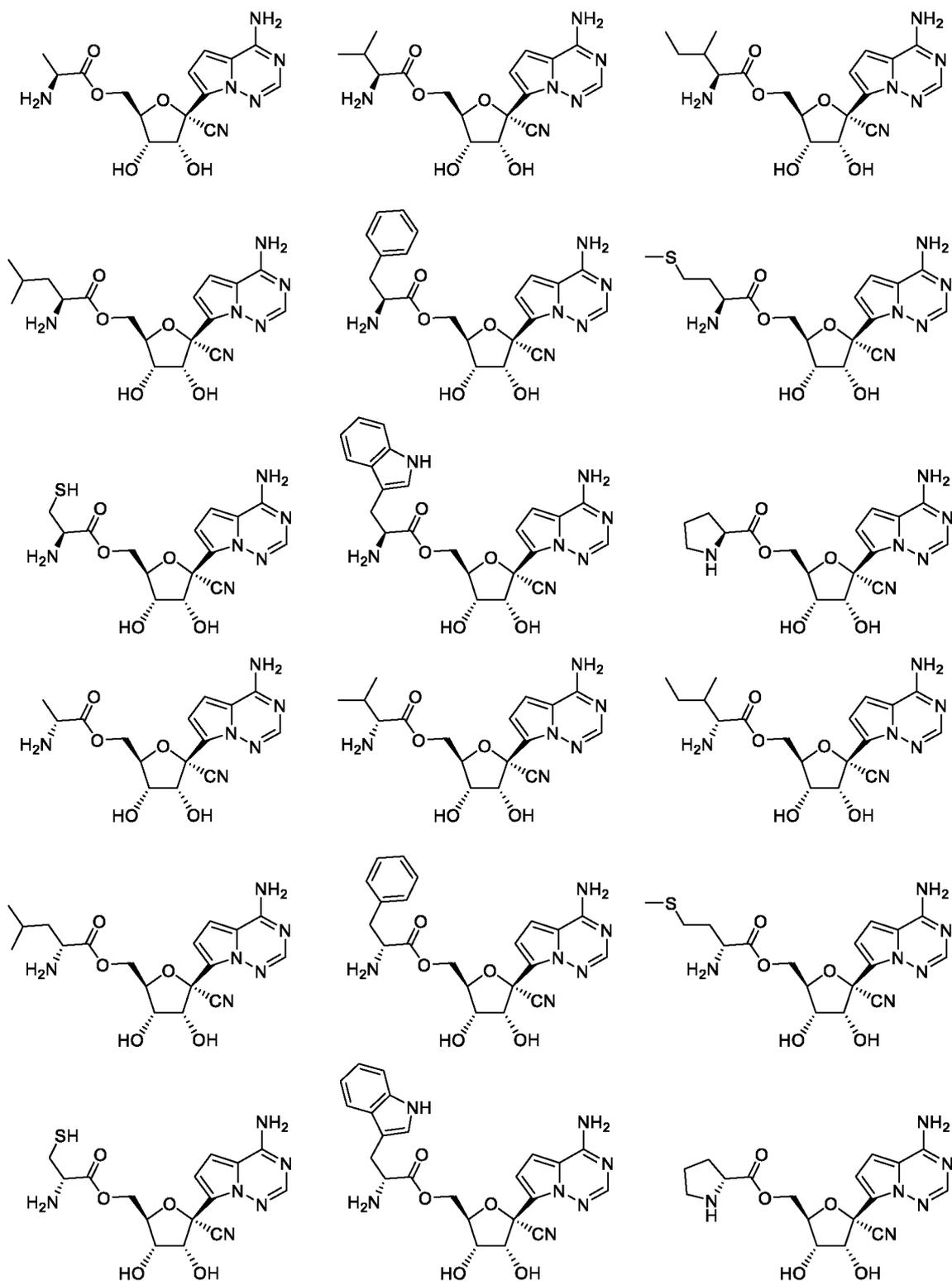
12. Соединение по любому из пп. 10-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ выбран из группы, состоящей из фенила, 2-пропила, метила, этила, -CH₂CF₃, 1-пропила, 1-бутила, 2-метил-1-пропила, 2-бутила, 2-метил-2-пропила, 1-амила, 3-амила, 2-метил-2-бутила, 3-метил-2-бутила, 3-метил-1-бутила, 2-метил-1-бутила, 1-гексил, 2-

гексила, 3-гексила, 2-метил-2-амила, 3-метил-2-амила, 4-метил-2-амила, 3-метил-3-амила, 2-метил-3-амила, 2, 3-диметил-2-бутила, 3, 3-диметил-2-бутила, 3, 3-диметил-2-бутила, октила, нафталина, тетрагидро-2Н-пиранила и 1-метилпиперидила; предпочтительно R⁷ выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выбрано из:







14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I), отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая форма соединения включает рацематы, энантимеры, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, гидраты или сольваты.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

16. Способ получения препаратов для профилактики, ослабления тяжести или лечения коронавирусных инфекций или цитопатических эффектов, возникающих в результате репликации или репродукции вариантов коронавируса, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 15 субъекту, который в этом нуждается.

17. Способ профилактики, ослабления тяжести или лечения коронавирусных инфекций или цитопатических эффектов, возникающих в результате репликации или репродукции вариантов коронавируса, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 15 субъекту, который в этом нуждается.

18. Способ по пп. 16-17, отличающийся тем, что инфекции включают лихорадку, кашель, боль в горле, пневмонию, острую респираторную инфекцию, тяжелую острую респираторную инфекцию, гипоксическую дыхательную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис или септический шок.

19. Способ получения продуктов для обнаружения коронавируса и его гомологичных вариантов, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 15 субъекту, который в этом нуждается.

20. Способ обнаружения коронавируса и его гомологичных вариантов, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 15 субъекту, который в этом нуждается.

21. Способ по пп. 16-20, отличающийся тем, что коронавирус включает MHV-A59, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, вирус мышинного гепатита, вирус инфекционного перитонита кошек, коронавирус собак, коронавирус крупного рогатого скота, вирус инфекционного бронхита птиц или коронавирус свиней.

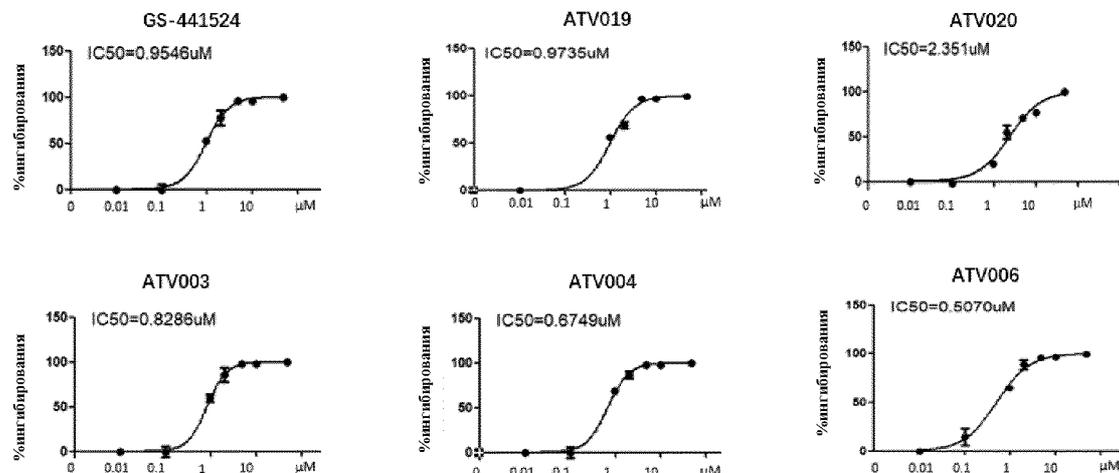
22. Способ по пп. 16-21, отличающийся тем, что SARS-CoV-2 включает SARS-CoV-2 и его варианты.

23. Способ по пп. 16-22, отличающийся тем, что варианты SARS-CoV-2 включают варианты «альфа» (B.1.1.7), «бета» (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), «дельта» (B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3), «гамма» (P.1, P.1.1, P.1.2), «эта» (B.1.525), «тета» (P.3), «каппа» (B.1.617.1), «лямбда» (C.37), а

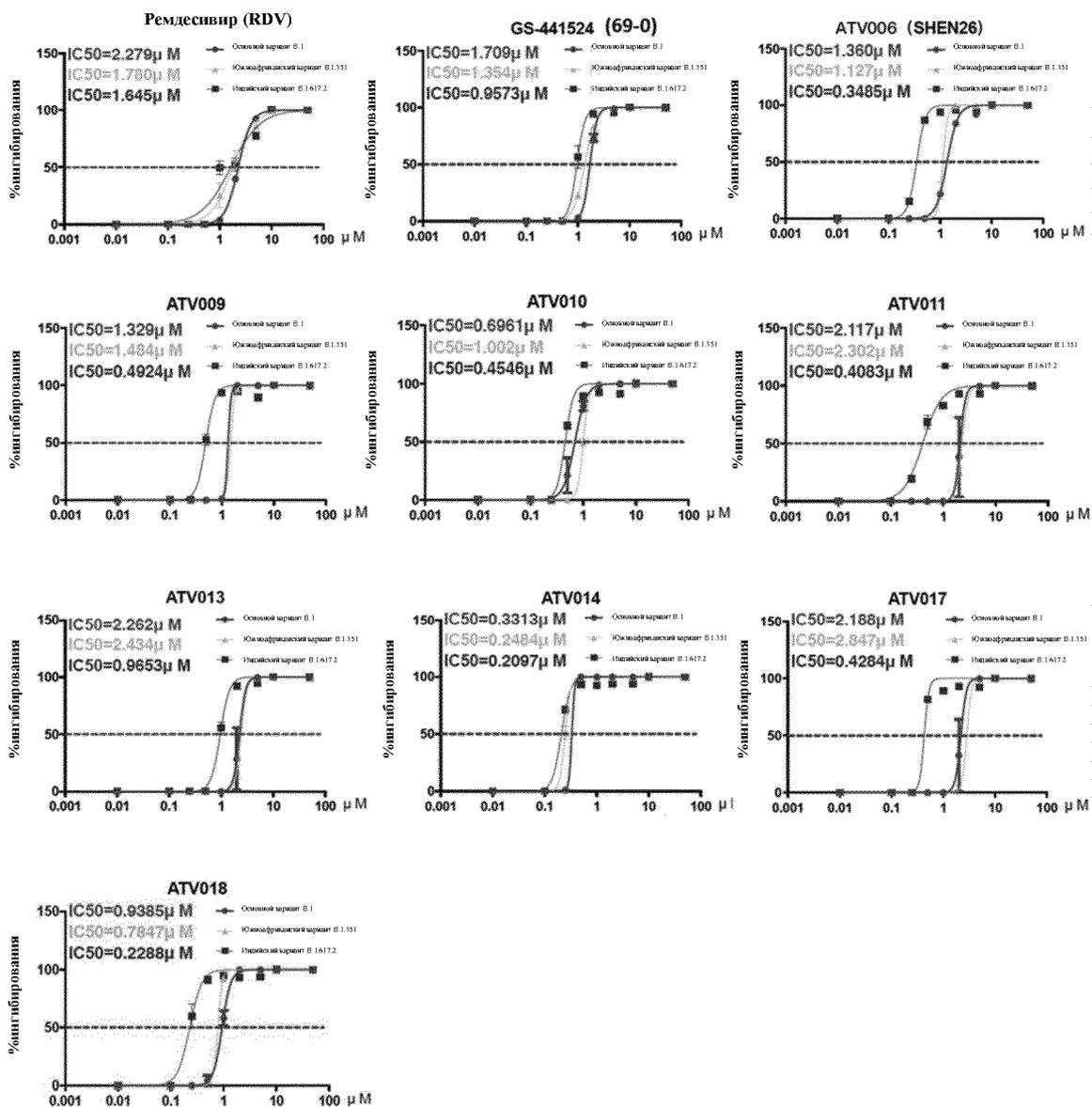
также все подлинии перечисленных выше вариантов.

24. Способ по пп. 16-23, отличающийся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку или животным, отличным от человека.

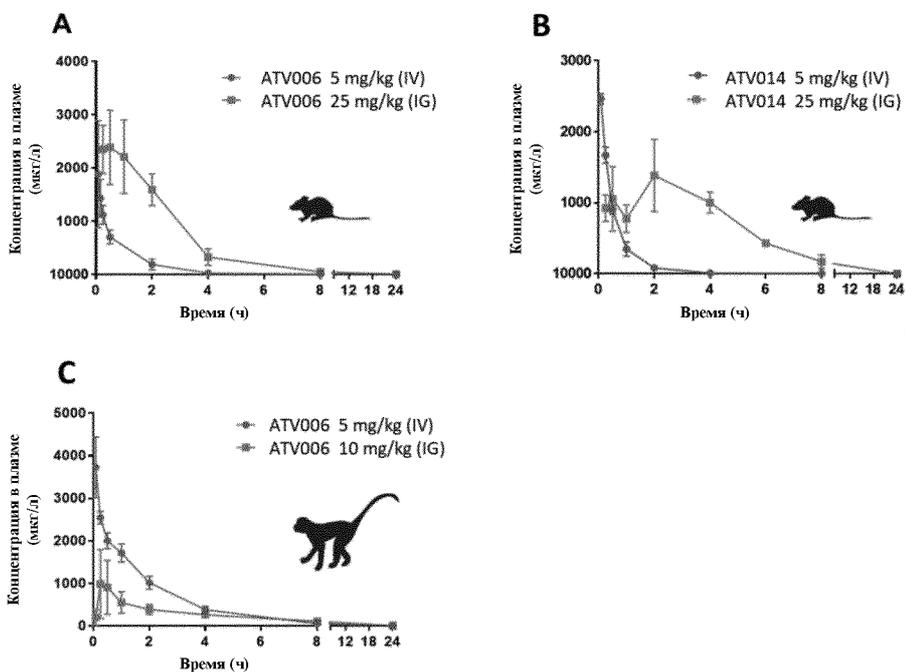
25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что животное, отличное от человека, выбрано из группы, состоящей из крупного рогатого скота, лошади, овцы, свиньи, собаки, кошки, грызунов, приматов, птиц или рыб.



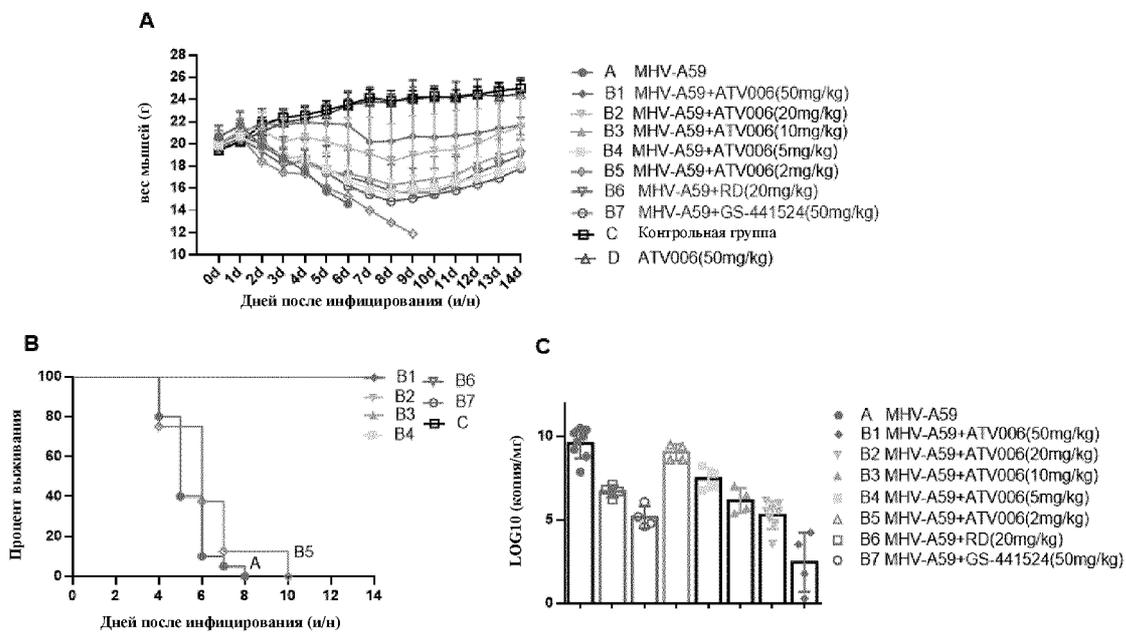
ФИГ. 1



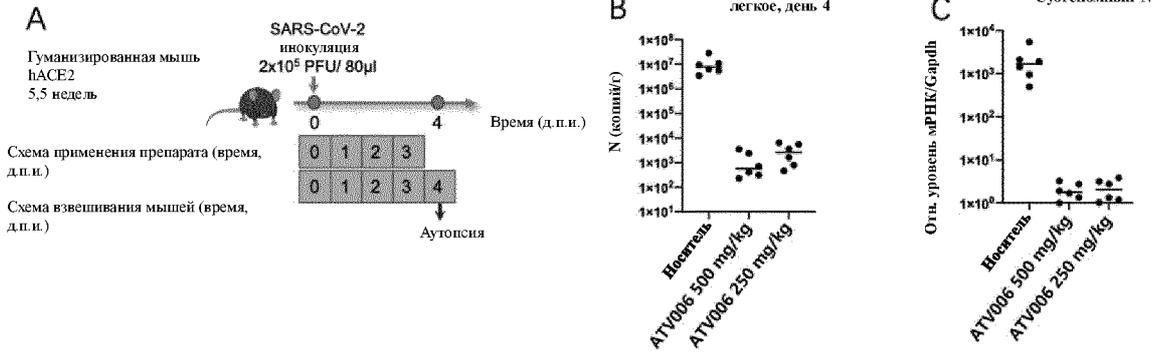
ФИГ. 2



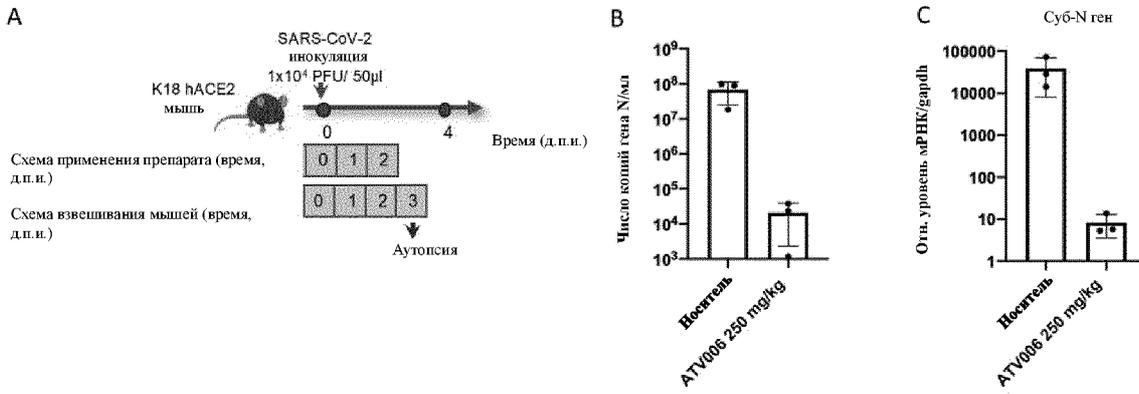
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6