



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131101

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

C07F 9/24 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: а 2024 04380**(22)** Дата подання заявки: 01.03.2023**(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: 06.08.2026**(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: 63/315,769,
63/390,421,
63/424,083,
63/434,993**(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: 02.03.2022,
19.07.2022,
09.11.2022,
23.12.2022**(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: US,
US,
US,
US**(41)** Публікація відомостей
про заявку: 06.11.2024, Бюл.№ 45**(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: 05.08.2026, Бюл.№ 31**(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ PCT/US2023/014299,
01.03.2023**(72)** Винахідник(и):

Бартлет Марк Дж. (US),

Бюн Деніел Х. (US),

Ден Іфань (US),

Косман Елліс Дженніфер Л. (US),

Калла Рао В. (US),

Макман Річард Л. (US),

Зігель Дастін С. (US),

Цзен Сяньхуан (US)

(73) Володілець (володільці):

ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК.,

333 Lakeside Drive, Foster City, California
94404, United States of America (US)**(74)** Представник:Слободянюк Алла Василівна, реєстр.
№25**(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

CN 113735862 A, 03.12.2021

CN 113999237 A, 01.02.2022

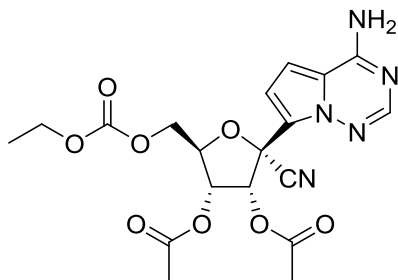
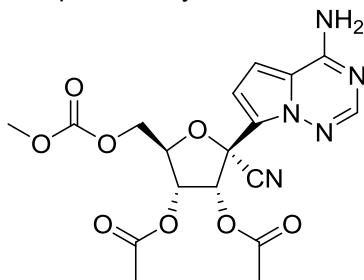
WO 2017/184668 A1, 26.10.2017

WO 2022/265964 A1, 22.12.2022

WO 2021/167882 A1, 26.08.2021

(54) СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ**(57)** Реферат:

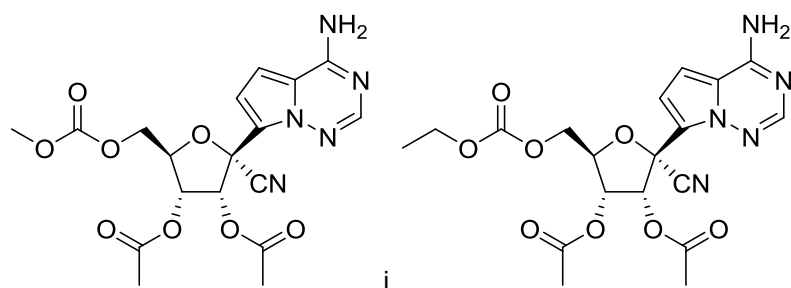
Розкрито сполуки



та способи застосування
вказаних сполук, окремо або в комбінації з додатковими агентами, і солей або фармацевтичних

UA 131101 C2

композицій вказаних сполук для лікування вірусних інфекцій.



ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

Ця заявка запитує пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 63/315,769, поданою 2 березня 2022 р., попередньою заявкою на патент США № 63/390,421, поданою 19 липня 2022 р., попередньою заявкою на патент США № 63/424,083, поданою 9 листопада 2022 р., та попередньою заявкою на патент США № 63/434,993, поданою 23 грудня 2022 р. Повний зміст цих заявок у повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

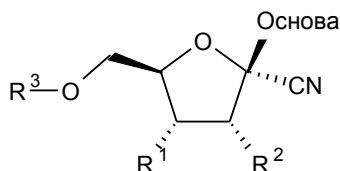
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Наявна потреба в сполуках і способах для лікування вірусних інфекцій, наприклад інфекцій, спричинених вірусами родин Paramyxoviridae, Pneumoviridae, Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae, Orthomyxovirus і Coronaviridae. Цей винахід відповідає цим та іншим потребам.

Пероральний шлях введення є переважним для щоденного введення лікарського засобу завдяки його перевагам, таким як неінвазивність, прихильність пацієнта до лікування та зручність введення лікарського засобу. Тим не менш, пероральне введення може бути обмежене через погані фізико-хімічні властивості молекули лікарського засобу, включаючи низьку розчинність у воді в діапазоні від pH 2 до pH 7, нестабільність, низьку проникність і швидкий метаболізм, - усе це може разом призводити до низької та нерівномірної пероральної біодоступності. Пероральна біодоступність (F%) - це частка перорально введеного лікарського засобу, яка досягає великого кола кровообігу, порівняно з доставкою такої самої дози за внутрішньовенного введення. Після внутрішньовенного введення лікарський засіб одразу стає безпосередньо й повністю доступним у кровотоку й може транспортуватися великим колом кровообігу до місця появи фармакологічного ефекту. У разі перорального введення лікарський засіб має витримати кишкову рідину, подолати додаткові бар'єри, такі як шар клітин шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а потім печінку, щоб досягти великого кола кровообігу, що може значно знизити кількість введеного лікарського засобу, який потрапляє до кровотоку. Отже, пероральна біодоступність є важливою властивістю в розробці й створенні лікарських засобів. Висока пероральна біодоступність знижує необхідну кількість введеного лікарського засобу, яка була б необхідна для досягнення бажаного фармакологічного ефекту, а отже, може знижувати ризик побічних ефектів і токсичності під час процесу всмоктування. У цьому винаході також запропоновані сполуки з комбінованими властивостями розчинності, стабільності та проникності, що призводять до покращеної пероральної біодоступності.

СУТЬ ВІНАХОДУ

У цьому винаході пропонується сполука формули I:



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 , R^2 , R^3 та основа визначені в цьому документі.

У цьому документі також пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку, розкриту в цьому документі (наприклад, сполуку формули I), або її фармацевтично прийнятну сіль, та одну або більше фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У цьому документі також пропонується спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції в людини, яка цього потребує, де спосіб включає введення людині сполуки, розкритої в цьому документі (наприклад, сполуки формули I), або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі.

У цьому документі також пропонується застосування сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, сполуки формули I), або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.

У цьому документі також пропонується композиція, яка містить сполуку, описану в цьому документі (наприклад, сполуку формули I), або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні або профілактиці вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

На Фіг. 1 показана стабільність у ШКТ сполуки 4, сполуки 128, референтної сполуки естеру та 3-ї референтної сполуки естеру.

На Фіг. 2 показана стабільність сполуки 128, сполуки 129, референтної сполуки естеру, 2-ї

референтної сполуки естеру та 3-ї референтної сполуки естеру.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

I. Загальна інформація

Винахід стосується, загалом, способів і сполук для лікування або профілактики вірусних інфекцій, наприклад інфекцій, спричинених вірусами родин Paramyxoviridae, Pneumoviridae, Picornaviridae, Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae, Orthomyxovirus і Coronaviridae.

II. Визначення

Якщо не зазначено інше, наведені далі терміни та фрази в контексті цього документа мають такі значення:

Термін "алкіл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга. Наприклад, алкільна група може мати від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ алкіл) або від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто C₁-C₈ алкіл), або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ алкіл), або від 1 до 3 атомів вуглецю (тобто C₁-C₃ алкіл). Приклади придатних алкільних груп включають, серед іншого, метил (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, n-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (i-Pr, i-пропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, i-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (втор-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (трет-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (n-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂) і 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

Термін « алкеніл» стосується аліфатичної групи, яка містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець і має від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂₋₂₀ алкеніл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂₋₈ алкеніл), від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂₋₆ алкеніл) або від 2 до 4 атомів вуглецю (тобто C₂₋₄ алкеніл). Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, бутадієніл (включно з 1,2-бутадієнілом і 1,3-бутадієнілом).

Термін « алкініл» стосується аліфатичної групи, яка містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець і має від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂₋₂₀ алкініл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂₋₈ алкініл), від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂₋₆ алкініл) або від 2 до 4 атомів вуглецю (тобто C₂₋₄ алкініл). Термін "алкініл" також включає ті групи, які мають один потрійний зв'язок і один подвійний зв'язок.

"Галогеналкіл" являє собою алкілну групу, як описано вище, у якій один або більше атомів водню алкільної групи заміщений атомом галогену. Алкільна частина галогеналкільної групи може мати від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ галогеналкіл) або від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто C₁-C₁₂ галогеналкіл), або від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто C₁-C₈ галогеналкіл), або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ алкіл), або від 1 до 3 атомів вуглецю (тобто C₁-C₃ алкіл). Приклади придатної галогеналкільної групи включають, серед іншого, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ тощо.

"Арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал, отриманий видаленням одного атому водню від одного атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 10 атомів вуглецю. Типові арильні групи включають, серед іншого, радикали, отримані від бензолу (наприклад, феніл), заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу тощо.

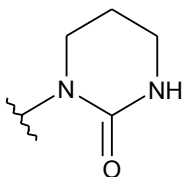
Термін "гетероарил" стосується ароматичної групи, яка має одне кільце, множину кілець або множину конденсованих кілець з одним або більше гетероатомами кільця, незалежно вибраними з-поміж азоту, кисню й сірки. У контексті цього документа гетероарил містить від 1 до 20 атомів кільця (тобто 1-20-членний гетероарил), від 3 до 12 атомів кільця (тобто 3-12-членний гетероарил), від 3 до 8 атомів кільця (3-8-членний гетероарил) або від 5 до 6 атомів кільця (5-6-членний гетероарил). Приклади гетероарильних груп включають піримідиніл, пуриніл, піридил, піридазиніл, бензотіазоліл і піразоліл. Гетероарил не охоплює арил, або не перекривається з ним, як визначено вище.

"Карбоцикліл" або "карбоциклічне кільце" стосується неароматичного вуглеводневого кільця, що складається з атомів вуглецю та водню, має від трьох до двадцяти атомів вуглецю, у певних варіантах здійснення - від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю, у певних варіантах здійснення - від трьох до десяти атомів вуглецю, від трьох до восьми атомів вуглецю, від трьох до семи атомів вуглецю або від 3 до 6 атомів вуглецю і є насиченим або частково ненасиченим та приєднане до решти молекули одним зв'язком. Карбоциклічні кільця включають, наприклад,

циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексادیєн, 1,4-циклогексادیєн, циклогептан, циклогептен і циклооктан. Карбоциклічні кільця включають циклоалкільні групи.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченої циклічної алкільної групи, яка має одне кільце або множинну кільцеву, включно з конденсованими, містковими й спіро-кільцевими системами. У контексті цього документа циклоалкіл має від 3 до 20 атомів вуглецю кільця (тобто C_{3-20} циклоалкіл), від 3 до 12 атомів вуглецю кільця (тобто C_{3-12} циклоалкіл), від 3 до 10 атомів вуглецю кільця (тобто C_{3-10} циклоалкіл), від 3 до 8 атомів вуглецю кільця (тобто C_{3-8} циклоалкіл) або від 3 до 6 атомів вуглецю кільця (тобто C_{3-6} циклоалкіл). Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

"Гетероцикл" або "гетероцикліл" у контексті цього документа включає як приклад, а не обмеження, гетероцикли, описані в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), зокрема розділи 1, 3, 4, 6, 7 і 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, з 1950 р. по теперішній час), зокрема томи 13, 14, 16, 19 і 28; і J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Наприклад, "гетероцикл" включає "карбоцикл", як визначено в цьому документі, де один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю заміщені гетероатомом (наприклад, O, N або S). У контексті цього документа гетероцикл або гетероцикліл має від 3 до 20 атомів кільця, від 3 до 12 атомів кільця, від 3 до 10 атомів кільця, від 3 до 8 атомів кільця або від 3 до 6 атомів кільця. Атоми вуглецю, які утворюють кільце, та гетероатоми гетероциклової групи можуть бути необов'язково окиснені з утворенням оксо- або сульфідогрупи, або іншого окисненого зв'язку (наприклад, C(O), S(O), C(S) або S(O)₂, N-оксиду тощо), або атом азоту може бути кватернізований. Терміни "гетероцикл" або "гетероцикліл" включають насичені кільця й частково ненасичені кільця. Заміщені гетероцикліли включають, наприклад, гетероциклічні кільця, заміщені будь-яким із розкритих у цьому документі замісників, включаючи карбонільні групи. Необмежувальним прикладом карбоніл-заміщеного гетероциклілу є:



Приклади гетероциклів включають, серед іншого, тетрагідрофураніл азетидиніл і 2-оксо-1,3-діоксол-4-іл.

Термін "необов'язково заміщений" стосовно певної функціональної групи сполуки, описаної в цьому документі, як-от сполуки формули I (наприклад, необов'язково заміщеної арильної групи), стосується функціональної групи, де всі замісники являють собою водень, або де один або більше атомів водню функціональної групи можуть бути заміщені переліченими замісниками.

Якщо не зазначено інше, атоми вуглецю сполук формули I повинні мати валентність, яка дорівнює чотирьом. Якщо в деяких записах хімічної структури атоми вуглецю не мають достатньої кількості приєднаних змінних для отримання валентності, яка дорівнює чотирьом, решту замісників вуглецю, необхідних для забезпечення валентності, яка дорівнює чотирьом, слід вважати воднем.

Термін "лікування" в контексті цього документа, якщо не зазначено інше, означає зворотний розвиток, полегшення або пригнічення прогресування розладу або стану, до якого застосований такий термін, або одного або більше симптомів такого розладу чи стану. Термін "лікування" в контексті цього документа стосується акту лікування, як "лікування" визначене безпосередньо вище.

"Попередження" або "профілактика" означає будь-яке лікування захворювання або стану, яке призводить до того, що клінічні симптоми захворювання або стану не розвиваються. У деяких варіантах здійснення сполуки й композиції можуть бути введені суб'єкту (включно з людиною), який має ризик виникнення захворювання або стану. У контексті цього документа терміни "профілактика" та "попередження" охоплюють введення сполуки, композиції або фармацевтично прийнятної солі відповідно до варіантів здійснення, розкритих в цьому документі, до або після контакту особи з вірусом, але до виявлення симптомів вірусної інфекції та/або до виявлення вірусу в крові. Ці терміни також стосуються попередження проявів симптомів захворювання та/або попередження досягнення виявлених рівнів у крові. Терміни

включають як доконтактну профілактику (PrEP), так і постконтактну профілактику (PEP), а також профілактику, керовану подією, або профілактику "на вимогу". Терміни також стосуються попередження перинатальної передачі вірусу від матері до дитини шляхом введення матері до народження та дитині впродовж перших днів життя. Терміни також стосуються попередження

передачі вірусу шляхом переливання крові.

Термін "терапевтично ефективна кількість" у контексті цього документа означає кількість сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, сполуки формули I), присутньої в композиції, описаній у цьому документі, яка необхідна для забезпечення бажаного рівня лікарського засобу у виділеннях і тканинах дихальних шляхів і легень, або, в альтернативному варіанті, у кровотоку суб'єкта, який підлягає лікуванню, з отриманням очікуваної фізіологічної відповіді або бажаного біологічного ефекту, коли таку композицію вводять обраним шляхом введення. Точна кількість залежатиме від багатьох факторів, наприклад конкретної сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, сполуки формули I), специфічної активності композиції, застосованого пристрою доставки, фізичних характеристик композиції, її передбачуваного застосування, а також міркувань щодо пацієнта, як-от тяжкість захворювання, співпраця з пацієнтом тощо, та її може легко визначати фахівець у цій галузі на основі інформації, наведеної в цьому документі.

III. Сполуки

Будь-яке посилання на сполуки за винаходом, описані в цьому документі, також включає посилання на їхню фармацевтично прийнятну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук винаходу включають солі, отримані з відповідної основи, як-от лужний метал або лужноземельний метал (наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} та Mg^{+2}), амоній і NR_4^+ (де R визначена в цьому документі). Фармацевтично прийнятні солі атома азоту або аміногрупи включають (а) солі приєднання кислот, утворені неорганічними кислотами, наприклад соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, сульфаміновими кислотами, фосфорною кислотою, азотною кислотою тощо; (b) солі, утворені органічними кислотами, як-от, наприклад, оцтова кислота, щавлева кислота, винна кислота, янтарна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, ізетіонова кислота, лактобіонова кислота, танінова кислота, пальмітинова кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталінсульфонова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, нафталіндисульфорова кислота, полігалактуринова кислота, малонова кислота, сульфосаліцилова кислота, гліколева кислота, 2-гідрокси-3-нафтоат, памоат, саліцилова кислота, стеаринова кислота, фталева кислота, мигдальна кислота, молочна кислота, етансульфонова кислота, лізин, аргінін, глутамінова кислота, гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин, лейцин тощо; та (c) солі, утворені аніонами елементів, наприклад хлору, брому та йоду. Фармацевтично прийнятні солі сполуки гідроксильної групи включають аніон вказаної сполуки в комбінації з відповідним катионом, як-от Na^+ і NR_4^+ .

У деяких варіантах здійснення R являє собою H, ($\text{C}_1\text{-C}_8$) алкіл, ($\text{C}_2\text{-C}_8$) алкеніл, ($\text{C}_2\text{-C}_8$) алкініл, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ арил або $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ гетероциклі.

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук за цим винаходом будуть фармацевтично прийнятними, тобто вони будуть солями, отриманими з фармацевтично прийнятної кислоти або основи. Однак солі кислот або основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, протягом отримання або очищення фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи отримані вони з фармацевтично прийнятної кислоти або основи, охоплені обсягом цього винаходу.

Також треба розуміти, що композиції в цьому документі містять сполуки за винаходом у їхній неіонізованій, а також цвітер-іонній формі та комбінаціях зі стехіометричними кількостями води, як у гідратах.

Треба зазначити, що цим винаходом охоплені всі енантіомери, діастереомери, рацемічні суміші, таутомери, поліморфи й псевдополіморфи сполук, описаних у цьому документі (наприклад, сполук у обсязі формули I), та їхні фармацевтично прийнятні солі. Усі суміші таких енантіомерів і діастереомерів охоплені обсягом цього винаходу.

Сполуки за цим винаходом на прикладі формули I можуть мати хіральні центри, наприклад хіральні атоми вуглецю або фосфору. Отже, сполуки за винаходом включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включно з енантіомерами, діастереомерами й атропоізомерами. Крім того, сполуки за винаходом включають збагачені або розділені оптичні ізомери на будь-якому або всіх асиметричних хіральних атомах. Іншими словами, очевидні із зображень хіральні центри запропоновані як хіральні ізомери або рацемічні суміші. Як рацемічні, так і діастереомерні суміші, а також окремі оптичні ізомери, виділені або синтезовані, по суті вільні від своїх енантіомерних або діастереомерних партнерів, усі знаходяться в межах обсягу винаходу.

Рацемічні суміші розділяють на їхні індивідуальні, по суті оптично чисті ізомери за допомогою відповідних методик, як-от, наприклад, розділення діастереомерних солей, утворених з оптично активними допоміжними речовинами, наприклад кислотами або основами, з подальшим зворотним перетворенням в оптично активні речовини. У більшості випадків бажаний оптичний ізомер синтезують за допомогою стереоспецифічних реакцій, починаючи з відповідного стереоізомеру бажаного вихідного матеріалу.

Сtereoхімічні визначення та умовні поняття, використані в цьому документі, загалом дотримуються S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; i Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Велика кількість органічних сполук наявні в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси D і L або R і S використані для позначення абсолютної конфігурації молекули щодо її хірального центру(-ів). Префікси d та l, D та L або (+) і (-) використані для позначення знака обертання плоскополяризованого світла сполукою, де S, (-) або 1 означають, що сполука є лівообертальною, тоді як сполука з префіксом R, (+) або d є правообертальною. Для заданої хімічної структури ці стереоізомери є однаковими за винятком того, що вони є дзеркальними відображеннями один одного. Специфічний стереоізомер може також називатися енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50: 50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, який може виникнути, якщо в хімічній реакції чи процесі не було стереовідбору або стереоспецифічності. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" стосуються еквімолярної суміші двох енантіомерних видів, позбавлених оптичної активності.

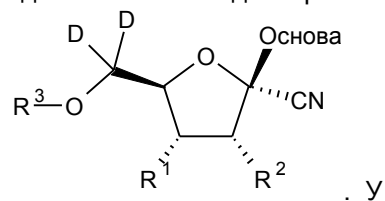
У деяких випадках сполуки за винаходом можуть також бути наявними як таутомерні ізомери. Хоча може бути зображена лише одна делокалізована резонансна структура, усі такі форми розглядаються в межах обсягу винаходу. Наприклад, таутомери енаміну можуть бути наявними для систем пурину, піримідину, імідазолу, гуанідину, амідину та тетразолу, та всі їхні можливі таутомерні форми входять до обсягу винаходу.

Кожна наведена в цьому документі формула або структура, включно зі сполуками формули I, також призначена представляти як немічені форми, так і мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, зображені формулами, наведеними в цьому документі, за винятком випадків, коли один або більше атомів заміщені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки за винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, як-от, серед іншого, ^2H (дейтерій, D), ^3H (третій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl і ^{125}I . Різні мічені ізотопами сполуки за цим винаходом, наприклад ті, до яких включені радіоактивні ізотопи, як-от ^3H , ^{13}C і ^{14}C . Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути корисні в дослідженнях метаболізму, дослідженнях кінетики реакцій, у методиках виявлення або візуалізації, як-от позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включно з аналізами розподілу в тканинах лікарського засобу або субстрату, або в променевому лікуванні пацієнтів.

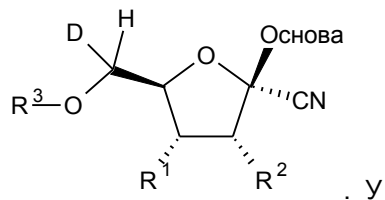
Винахід також включає сполуки (наприклад, сполуки формули I), у яких від 1 до x атомів водню, приєднаних до атома вуглецю, заміщений/заміщені дейтерієм, де x являє собою кількість атомів водню в молекулі. Такі сполуки демонструють збільшену резистентність до метаболізму, а отже є корисними для збільшення періоду напіввиведення будь-якої сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, сполук формули I), у разі її введення ссавцю, зокрема людині. Див., наприклад, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). З огляду на цей винахід, такі сполуки синтезовані за допомогою відомих у галузі засобів, наприклад, із використанням вихідних матеріалів, у яких один або більше атомів водню замінені дейтерієм.

Мічені або заміщені дейтерієм терапевтичні сполуки за винаходом можуть мати покращені характеристики DMPK (метаболізму та фармакокінетики препарату), які стосуються розподілу, метаболізму й екскреції (ADME). Заміщення важкими ізотопами, як-от дейтерій, може надавати певні терапевтичні переваги внаслідок більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеного періоду напіввиведення *in vivo*, зменшених вимог до дозування та/або покращеного терапевтичного індексу. Мічена ^{18}F сполука може бути корисною для досліджень ПЕТ або ОФЕКТ. Мічені ізотопами сполуки цього винаходу і їхні проліки звичайно можна отримувати виконанням процедур, розкритих у схемах або в прикладах і способах отримання, описаних нижче, шляхом заміщення загальнодоступного, міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент. Зрозуміло, що в цьому контексті дейтерій вважається замісником у сполуці формули I.

У деяких варіантах здійснення вуглець, зв'язаний із положенням 5 на тетрагідрофуранільному кільці формули I, заміщений одним або двома атомами дейтерію. У

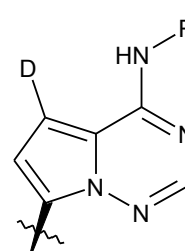


деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

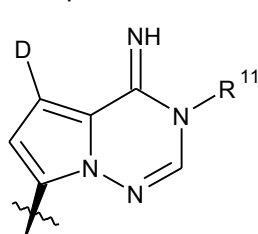


деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

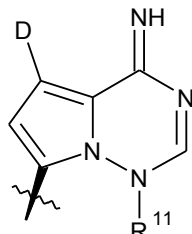
5 деяких варіантах здійснення вуглець основи формули I заміщений одним або більше атомами



дейтерію. У деяких варіантах здійснення основа являє собою

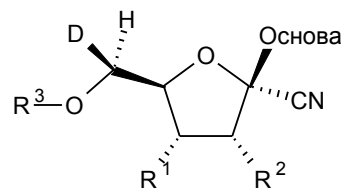


або

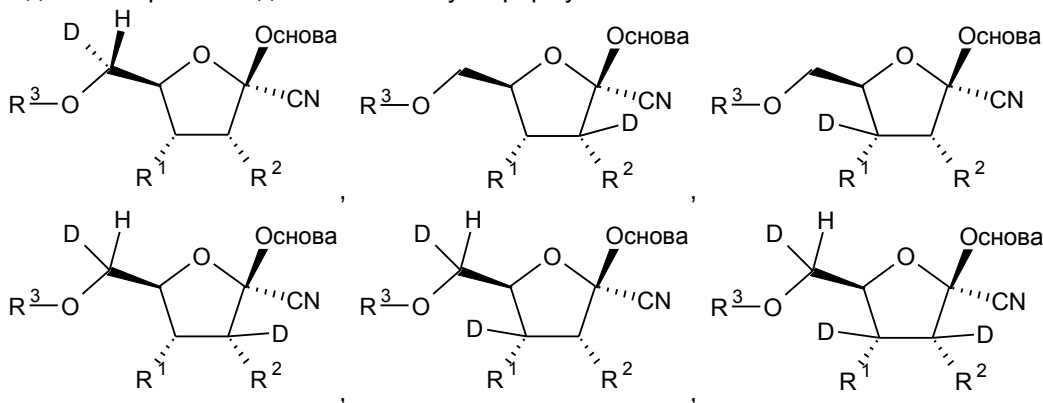


У деяких варіантах здійснення вуглець на R¹² основи формули I заміщений одним або більше атомами дейтерію. У деяких варіантах здійснення вуглець на R¹¹ основи формули I заміщений одним або більше атомами дейтерію.. У деяких варіантах здійснення вуглець на R¹ формули I заміщений одним або більше атомами дейтерію. У деяких варіантах здійснення вуглець на R² формули I заміщений одним або більше атомами дейтерію. У деяких варіантах здійснення вуглець на R³ формули I заміщений одним або більше атомами дейтерію.

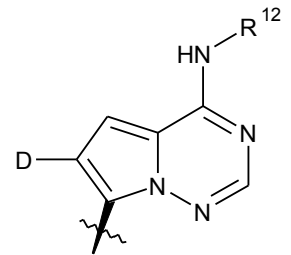
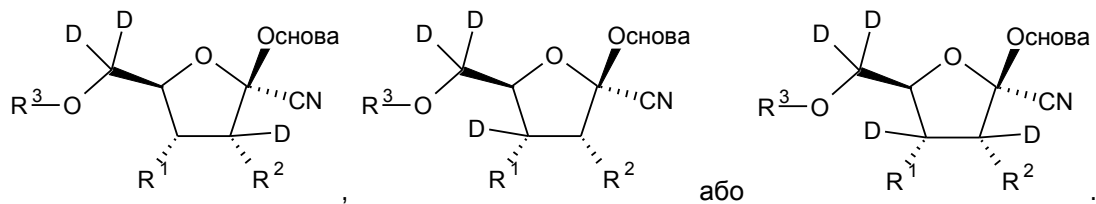
10



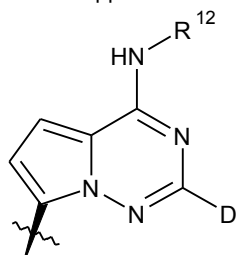
У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



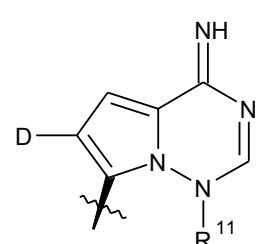
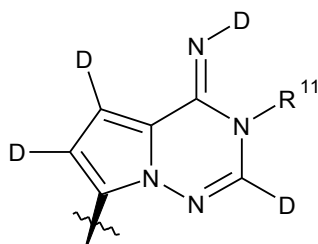
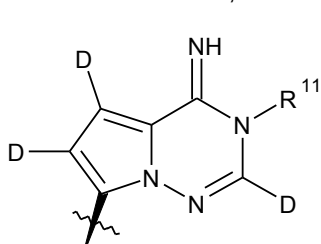
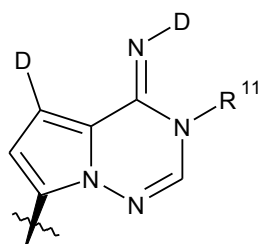
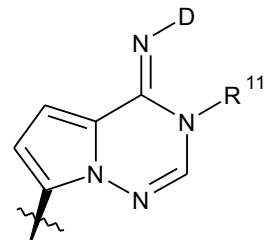
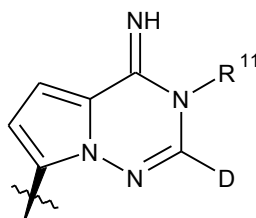
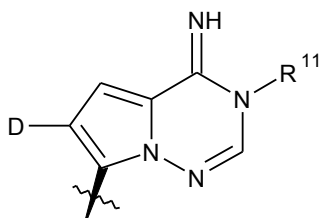
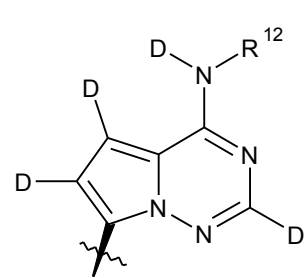
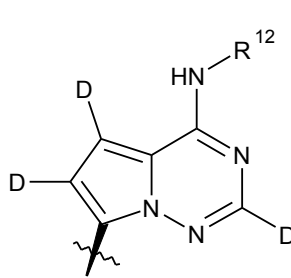
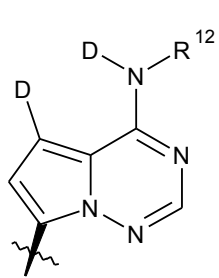
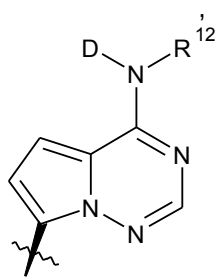
15

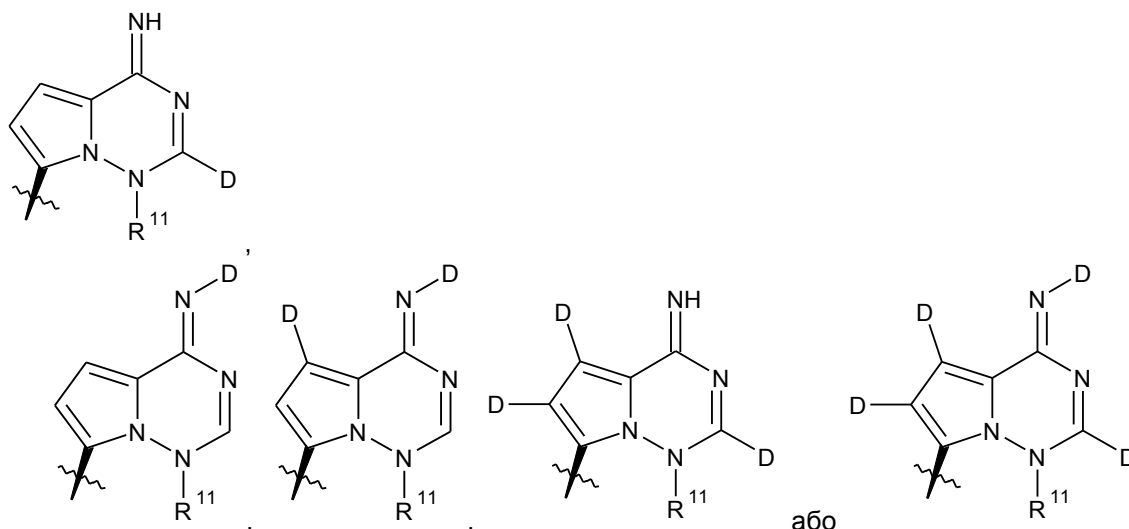


У деяких варіантах здійснення основа являє собою



5





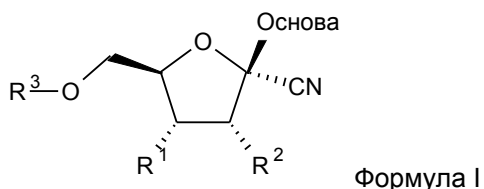
Концентрація такого важкого ізотопу, зокрема дейтерію, може визначатися коефіцієнтом
 5 ізотопного збагачення. У сполуках цього винаходу будь-який атом, спеціально не позначений як конкретний ізотоп, означає будь-який стабільний ізотоп цього атома. Якщо не вказано інше, коли положення позначається спеціально як "H" або "водень", вважається, що це положення містить водень у своїй природній ізотопній композиції. Відповідно, у сполуках цього винаходу будь-який атом специфічно позначений як дейтерій (D), означає дейтерій.

10 Коли сполука, описана в цьому документі, заміщена більше ніж однією так само позначеною групою, наприклад, "R" або "R", тоді буде зрозуміло, що групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група вибрана незалежно.

Хвилясті лінії, , вказують місце приєднання ковалентного зв'язку до суміжних субструктур, груп, фрагментів або атомів.

15 IV. Сполуки

У певних варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули I:



20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ являє собою -OH, -OC(=O)R⁴, -OC(=O)OR⁴ або -OP(=O)(OH)(OR⁴);

R² являє собою -OH, -OC(=O)R⁵, -OC(=O)OR⁵ або -OP(=O)(OH)(OR⁵); або

R¹ і R² разом утворюють -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O- або -OCHR⁶O-;

R³ являє собою -C(=O)OR⁷;

25 кожен R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно являють собою C₁-C₂₀ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, C₃-C₁₀ карбоцикліл, C₆-C₁₀ арил, 4-8-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

30 де кожен C₁-C₂₀ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, C₃-C₁₀ карбоцикліл, C₆-C₁₀ арил, 4-8-членний гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил з R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-C₈ алкілу, галогену, ціано, карбонілу, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OR⁸)₂, C₃-C₈ карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарилу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

35 де замісник C₃-C₈ карбоцикліл з R⁴, R⁵ і R⁷ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж C₁-C₈ алкілу, галогену, -CF₃, ціано, -CH₂CN і фенілу,

40 де замісник 4-6-членний гетероцикліл з R⁴, R⁵ та R⁷ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C₁-C₆ алкілу, і

де замісник феніл з R^4 , R^5 і R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, алкіл C_1-C_6 у та $-OR^8$;

R^6 являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкокси, 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або C_6-C_{10} арил;

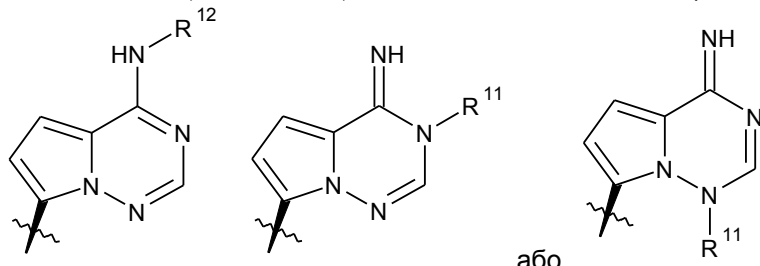
5 де кожен 5-6-членний гетероарил і C_6-C_{10} арил з R^6 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_1-C_6 алкокси й C_1-C_6 алкілу;

кожен R^8 незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_6 циклоалкіл і 4-6-членний гетероцикліл;

10 де C_1-C_6 алкіл з R^8 необов'язково заміщений C_3-C_6 циклоалкілом або 4-6-членним гетероциклілом;

кожен R^9 незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл і C_3-C_6 циклоалкіл;

кожен R^{10} незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл і C_3-C_6 циклоалкіл;



основа являє собою

або ;

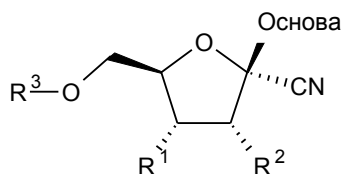
15 R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

R^{12} являє собою H, C_1-C_6 алкіл, $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$;

кожен R^{13} незалежно являє собою H або C_1-C_8 алкіл; де C_1-C_8 алкіл з R^{13} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$ і фенілу, при цьому замісник феніл з R^{13} необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$; і

20 кожен R^{14} незалежно являє собою H, C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S; де C_1-C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу.

25 У певних варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули I:



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

30 R^1 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^4$ або $-OC(=O)OR^4$;

R^2 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^5$ або $-OC(=O)OR^5$; або

R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$ або $-OCHR^6O-$;

R^3 являє собою $-C(=O)OR^7$;

35 кожен R^4 , R^5 і R^7 незалежно являють собою C_1-C_{20} алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

40 де кожен C_1-C_{20} алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил з R^4 , R^5 і R^7 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_8 алкілу, галогену, ціано, карбонілу, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарила, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

45 де замісник C_3-C_8 карбоцикліл з R^4 , R^5 і R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж C_1-C_8 алкілу, галогену, $-CF_3$, ціано, $-CH_2CN$ і фенілу,

де замісник 4-6-членний гетероциклі з R^4 , R^5 та R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C_1-C_6 алкілу, і

де замісник феніл з R^4 , R^5 і R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_1-C_6 алкілу та $-OR^8$;

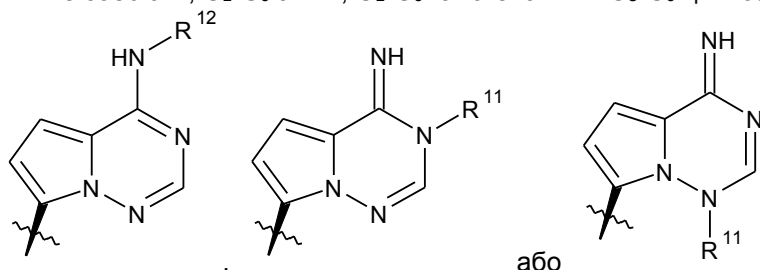
5 R^6 являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкокси, 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або C_6-C_{10} арил;

де кожен 5-6-членний гетероарил і C_6-C_{10} арил з R^6 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_1-C_6 алкокси й C_1-C_6 алкілу;

10 кожен R^8 незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл і C_3-C_6 циклоалкіл;

кожен R^9 незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл і C_3-C_6 циклоалкіл;

кожен R^{10} незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл і C_3-C_6 циклоалкіл;



основа являє собою

R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

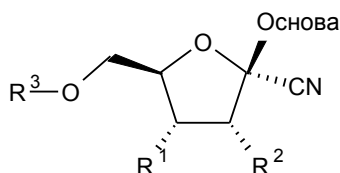
15 R^{12} являє собою H, C_1-C_6 алкіл, $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$;

кожен R^{13} незалежно являє собою H або C_1-C_8 алкіл; де C_1-C_8 алкіл з R^{13} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$ і фенілу, при цьому замісник феніл з R^{13} необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$; і

20 кожен R^{14} незалежно являє собою H, C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S; де C_1-C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу.

У певних варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули I:

25



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^1 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^4$ або $-OC(=O)OR^4$;

30 R^2 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^5$ або $-OC(=O)OR^5$; або

R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$ або $-OCHR^6O-$;

R^3 являє собою $-C(=O)OR^7$;

кожен R^4 , R^5 і R^7 незалежно являють собою C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

35

де кожен C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил з R^4 , R^5 і R^7 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_8 алкілу, галогену, ціано, карбонілу, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарили, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

40

де замісник 4-6-членний гетероциклі з R^4 , R^5 і R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу й C_1-C_6 алкілу, і де замісник феніл з R^4 , R^5 і R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1-C_6 алкілу;

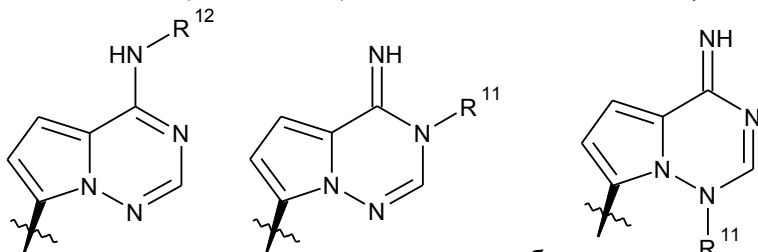
45

R^6 являє собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкокси, 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3

гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або C₆-C₁₀ арил;

де кожен 5-6-членний гетероарил і C₆-C₁₀ арил з R⁶ незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C₁-C₆ алкокси й C₁-C₆ алкілу;

- 5 кожен R⁸ незалежно являє собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл і C₃-C₆ циклоалкіл;
кожен R⁹ незалежно являє собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл і C₃-C₆ циклоалкіл;
кожен R¹⁰ незалежно являє собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл і C₃-C₆ циклоалкіл;



основа являє собою

R¹¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений -OP(=O)(OH)(OR¹⁴);

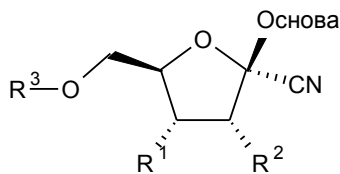
- 10 R¹² являє собою H, C₁-C₆ алкіл, -C(=O)R¹³ або -C(=O)OR¹³;

кожен R¹³ незалежно являє собою H або C₁-C₈ алкіл; де C₁-C₈ алкіл з R¹³ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, -OP(=O)(OH)(OR¹⁴) і фенілу, при цьому замісник феніл з R¹³ необов'язково заміщений -OP(=O)(OH)(OR¹⁴); і

- 15 кожен R¹⁴ незалежно являє собою H, C₁-C₈ алкіл, C₃-C₈ карбоцикліл, C₆-C₁₀ арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S; де C₁-C₈ алкіл з R¹⁴ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу.

У певних варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули I:

20



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ являє собою -OH, -OC(=O)R⁴ або -OC(=O)OR⁴;

- 25 R² являє собою -OH, -OC(=O)R⁵ або -OC(=O)OR⁵; або

R¹ і R² разом утворюють -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O- або -OCHR⁶O-;

R³ являє собою -C(=O)OR⁷;

кожен R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно являють собою C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, C₃-C₈ карбоцикліл, C₆-C₁₀ арил, 4-6-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

- 30 де кожен C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, C₃-C₈ карбоцикліл, C₆-C₁₀ арил, 4-6-членний гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил з R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, карбонілу, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарилилу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

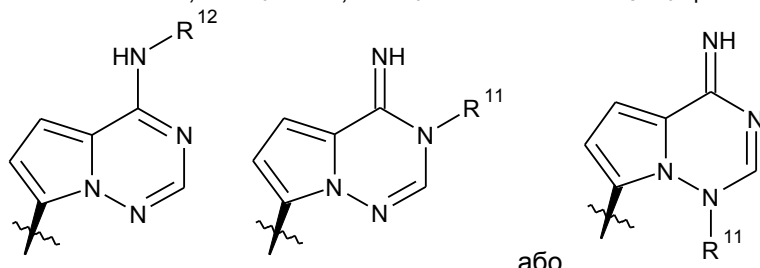
де 4-6-членний гетероцикліл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу й C₁-C₆ алкілу, і де феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C₁-C₆ алкілу;

- 40 R⁶ являє собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкокси, 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або C₆-C₁₀ арил;

де кожен 5-6-членний гетероарил і C₆-C₁₀ арил незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C₁-C₆ алкокси й C₁-C₆ алкілу;

- 45 кожен R⁸ незалежно являє собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ галогеналкіл і C₃-C₆ циклоалкіл;

кожен R^9 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл;
кожен R^{10} незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл;



основа являє собою

R^{11} являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

5 R^{12} являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$; і

кожен R^{13} незалежно являє собою H або C_1 - C_8 алкіл; де C_1 - C_8 алкіл з R^{13} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$ і фенілу, при цьому феніл необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$; і

10 кожен R^{14} незалежно являє собою H, C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S; де C_1 - C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OH$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)R^4$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)OR^4$.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OP(=O)(OH)(OR^4)$.

У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою $-OH$. У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою $-OC(=O)R^5$. У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою $-OC(=O)OR^5$.

У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою $-OP(=O)(OH)(OR^5)$.

20 У деяких варіантах здійснення як R^1 , так і R^2 являють собою $-OH$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)R^4$ і R^2 являє собою $-OC(=O)R^5$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою OH і R^2 являє собою $-OC(=O)R^5$ або $-OC(=O)OR^5$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)R^4$ або $-OC(=O)OR^4$ і R^2 являє собою OH . У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 разом утворюють $-OCHR^6O-$.

25 У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою OH , і R^2 являє собою $-OC(=O)R^5$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою OH і R^2 являє собою $OC(=O)OR^5$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)R^4$ і R^2 являє собою OH . У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)OR^4$ і R^2 являє собою OH . У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)OR^4$ і R^2 являє собою $OC(=O)OR^5$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)R^4$ і R^2 являє собою $OC(=O)OR^5$. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)OR^4$ і R^2 являє собою $OC(=O)R^5$.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OP(=O)(OH)(OR^4)$ і R^2 являє собою $-OH$.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою $-OC(=O)CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою $-OC(=O)CH_3$. У деяких варіантах здійснення як R^1 , так і R^2 являють собою $-OC(=O)CH_3$.

У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою OH , $^{\circ}C(O)CH(CH_3)_2$ або $OC(O)CH_3$,

R^2 являє собою OH , $^{\circ}C(O)CH(CH_3)_2$ або $OC(O)CH_3$, або

40 R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$.

У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл або C_2 - C_8 алкініл; де кожен C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл і C_2 - C_8 алкініл з R^4 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R^4 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

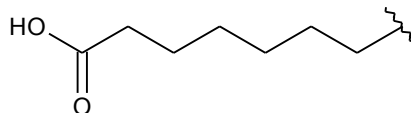
У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл або C_2 - C_8 алкініл; де кожен C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл і C_2 - C_8 алкініл з R^4 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним,

двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_3 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$ або $-C(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою $-CH_3$ або $-CH(CH_3)_2$.

У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$ або $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$.

У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_{20} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з карбонілу, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ і $-OP(=O)(OH)_2$. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_2 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом



і $-OR^8$. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_2 - C_8 алкеніл. У деяких варіантах здійснення

R^4 являє собою C_4 алкеніл. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою

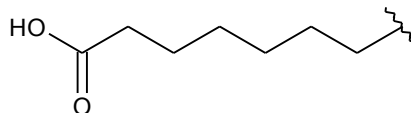
У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл або C_2 - C_8 алкініл; де кожен C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл і C_2 - C_8 алкініл з R^4 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R^5 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл або C_2 - C_8 алкініл; де кожен C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл і C_2 - C_8 алкініл з R^4 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_3 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$ або $-C(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою $-CH_3$ або $-CH(CH_3)_2$.

У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$ або $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$.

У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_1 - C_{20} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з карбонілу, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ і $-OP(=O)(OH)_2$. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_2 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом



і $-OR^8$. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою C_2 - C_8 алкеніл. У деяких варіантах здійснення

R^5 являє собою C_4 алкеніл. У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою

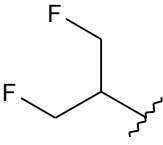
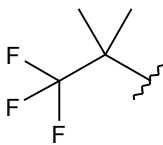
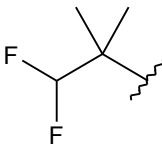
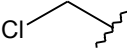
У деяких варіантах здійснення R^4 і R^5 є однаковими. У деяких варіантах здійснення R^4 і R^5 є різними. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл і R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою $-CH_3$ або $-CH(CH_3)_2$ і R^5 являє собою $-CH_3$ або $-CH(CH_3)_2$. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою $-CH_3$, і R^5 являє собою $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою $-CH(CH_3)_2$ і R^5 являє собою $-CH(CH_3)_2$.

У деяких варіантах здійснення R^6 являє собою H. У деяких варіантах здійснення R^6 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^6 являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$ або $-C(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^6 являє собою C_1 - C_6 алкокси. У деяких варіантах здійснення R^6 являє собою $-OCH_3$.

замісником, вибраним із групи, що складається з $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу.

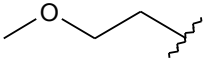
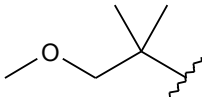
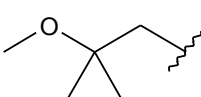
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений галогеном. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений $-F$ або $-Cl$. У деяких варіантах

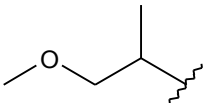
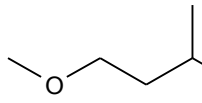
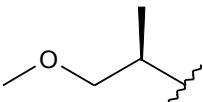
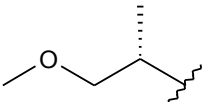
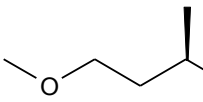
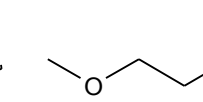
здійснення R^7 являє собою , , або . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою .

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений $-OR^8$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_2-C_4 алкіл, заміщений $-OR^8$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_2-C_4 алкіл, заміщений $-OCH_3$. У деяких варіантах здійснення R^7

являє собою . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою , ,

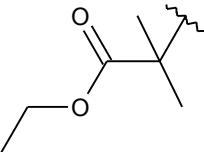
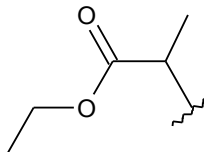
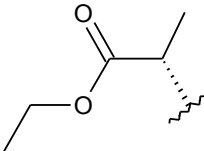
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

 або . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою , , , .

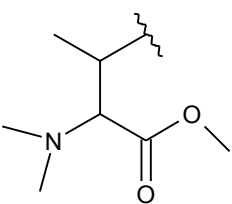
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений $-NR^9R^{10}$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений $-N(CH_3)_2$.

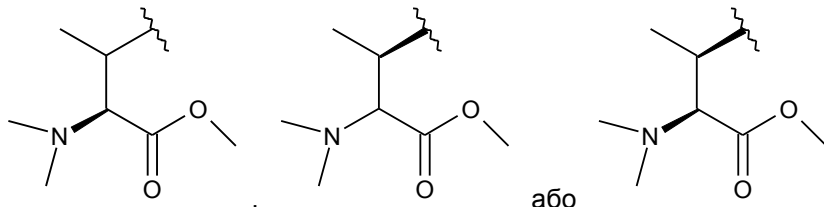
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений карбонілом.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений карбонілом та $-OR^8$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений карбонілом та $-OCH_2CH_3$. У

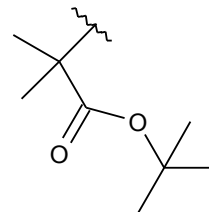
деяких варіантах здійснення R^7 являє собою , або . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою .

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений карбонілом та $-NR^9R^{10}$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений карбонілом та $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах здійснення R^7

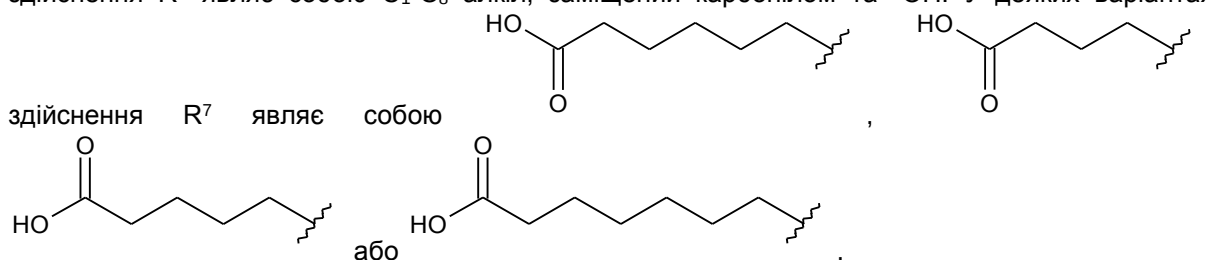
являє собою  . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



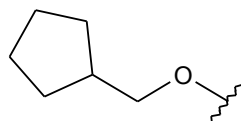
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом та -



5 $OS(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом та -OH. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

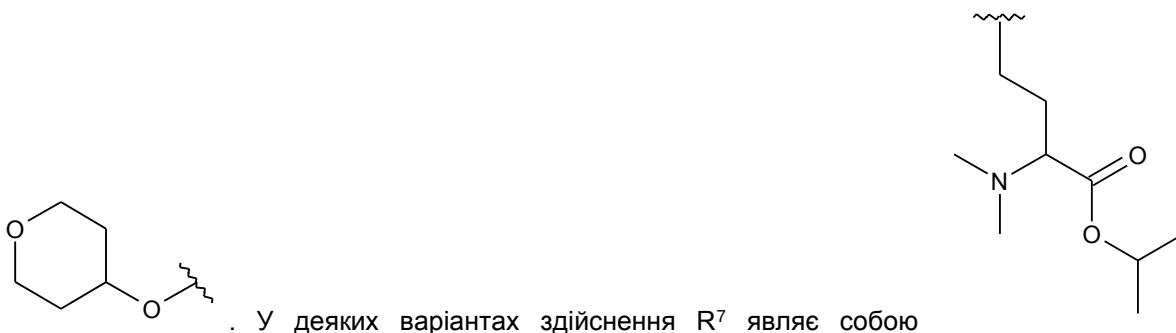


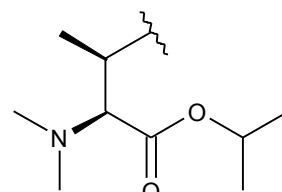
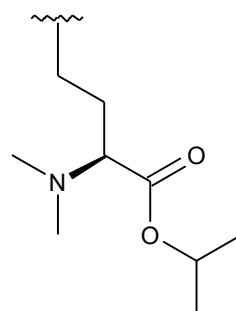
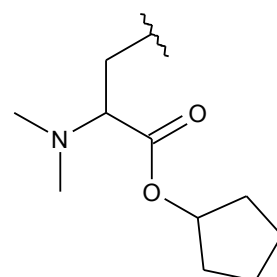
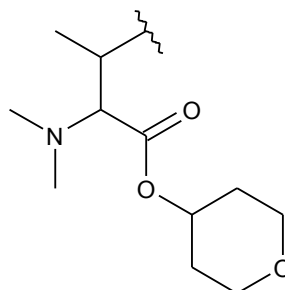
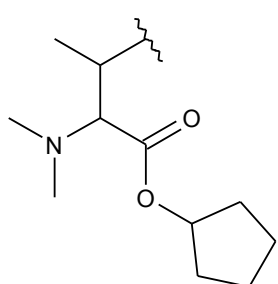
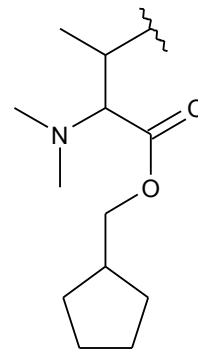
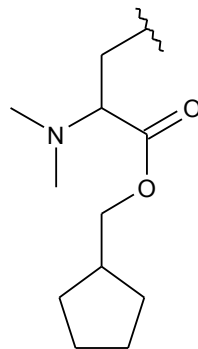
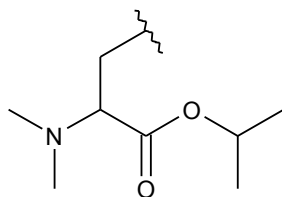
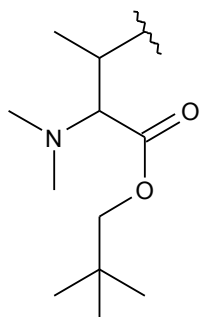
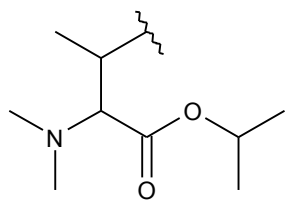
10 У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-NR^9R^{10}$ і $-OR^8$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-N(CH_3)_2$ і $-OCH_3$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-N(CH_3)_2$ і $-OCH(CH_3)_2$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-N(CH_3)_2$ і $-OCH_2C(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



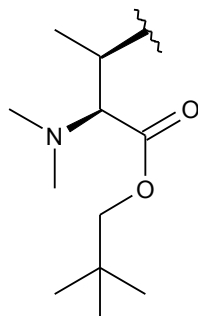
C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-N(CH_3)_2$ і . У деяких варіантах

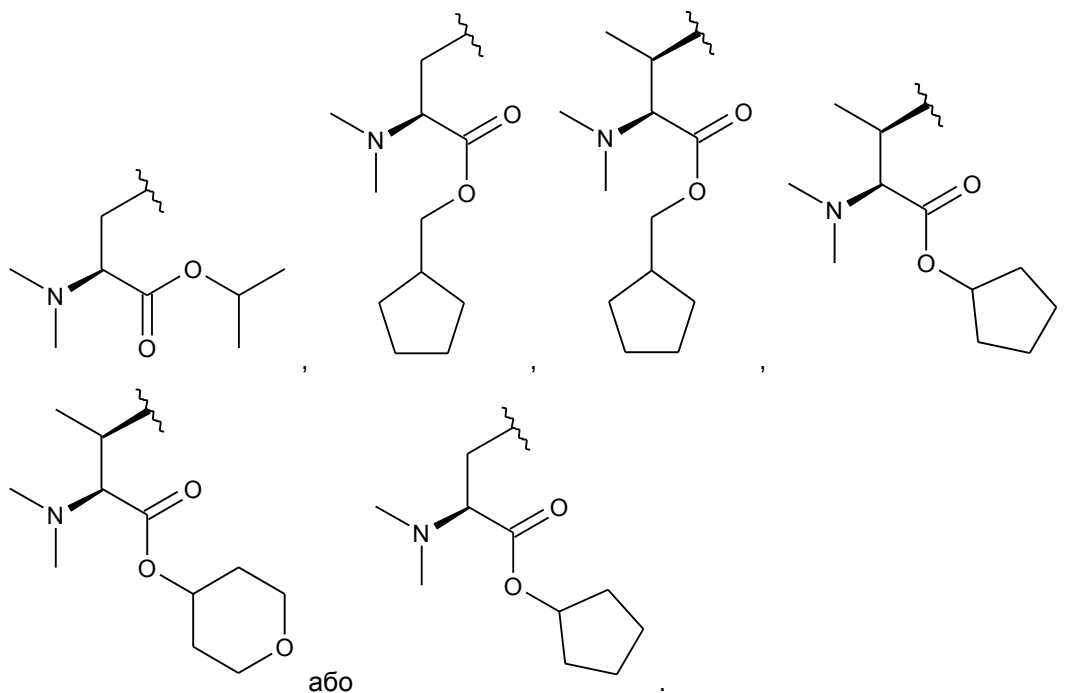
15 здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-N(CH_3)_2$ і . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений карбонілом, $-N(CH_3)_2$ і



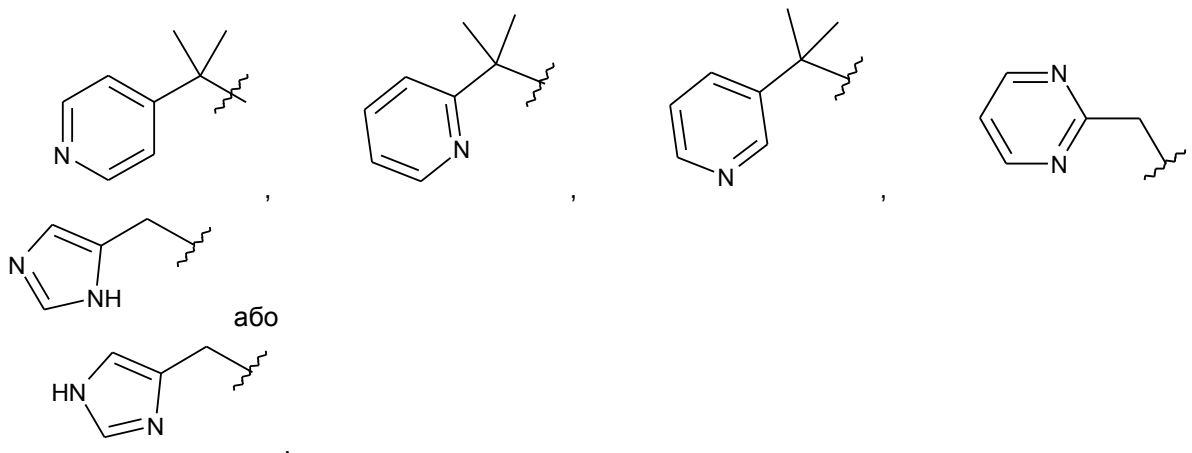


варіантах здійснення R^7 являє собою



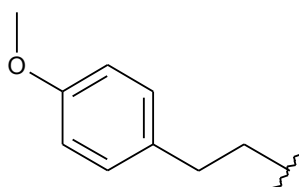


5 У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений 5-6-членним гетероарилом, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою алкіл, заміщений піридинілом, піримідинілом або імідазолілом. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



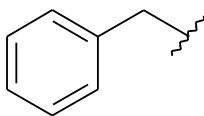
10

15 У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений фенілом, де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_1 - C_6 алкілу та OR^8 . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений фенілом, де замісник феніл з R^7 заміщений OR^8 . У деяких



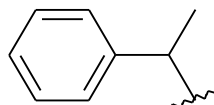
варіантах здійснення R^7 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений фенілом. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_4 алкіл, заміщений фенілом. У деяких варіантах

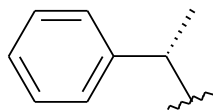
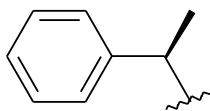


здійснення R^7 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



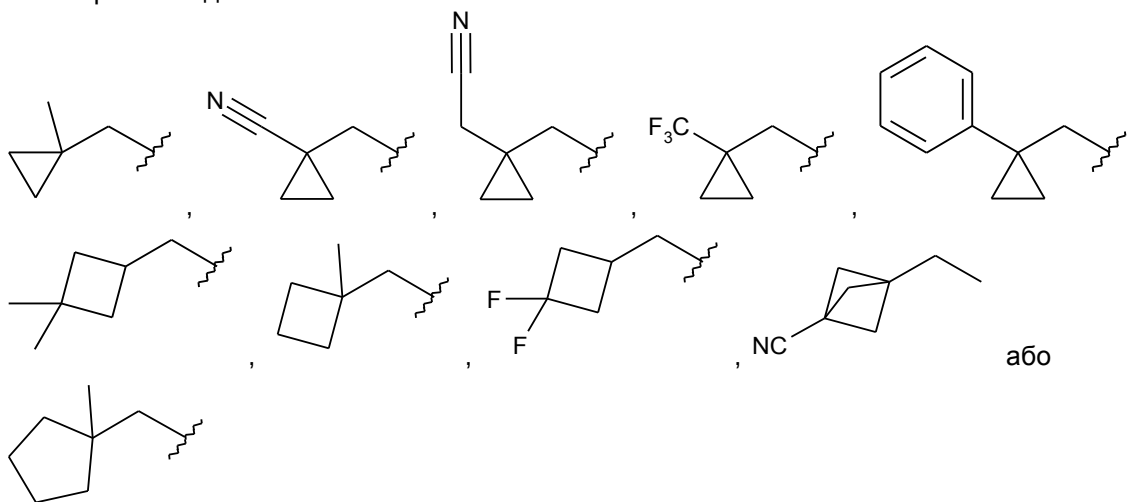
. У деяких варіантах



здійснення R^7 являє собою

або

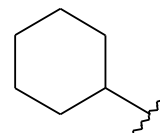
- 5 У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений C_3 - C_8 карбоциклілом, де замісник C_3 - C_8 карбоцикліл з R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж C_1 - C_8 алкілу, галогену, $-CF_3$, ціано, $-CH_2CN$ і фенілу. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



10

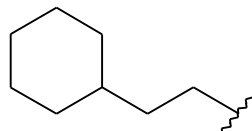
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений C_3 - C_8 карбоциклілом. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_2 - C_4 алкіл, заміщений C_4 - C_7 карбоциклілом. У

деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_2 - C_4 алкіл, заміщений

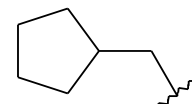
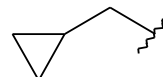
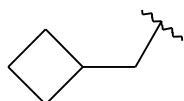


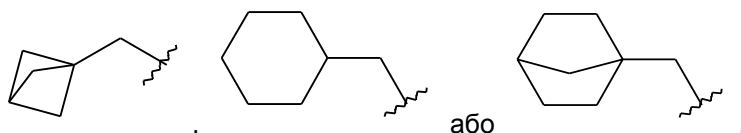
. У деяких

15 варіантах здійснення R^7 являє собою

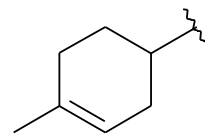


У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

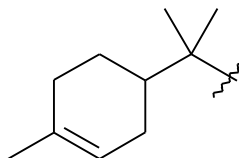




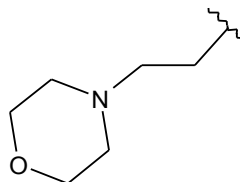
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_{2-4} алкіл, заміщений



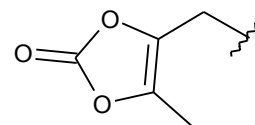
деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



- 5 У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений 4-6-членним гетероциклілом, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S. У деяких

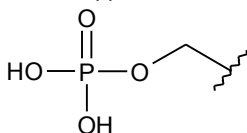


10 варіантах здійснення R^7 являє собою . У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений 4-6-членним гетероциклілом, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, де замісник 4-6-членний гетероцикліл з R^7 заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_8



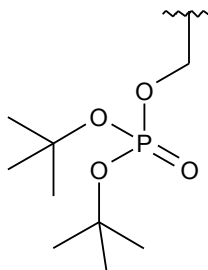
алкілу та карбонілу. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений $-OP(=O)(OH)_2$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_4 алкіл, заміщений $-OP(=O)(OH)_2$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



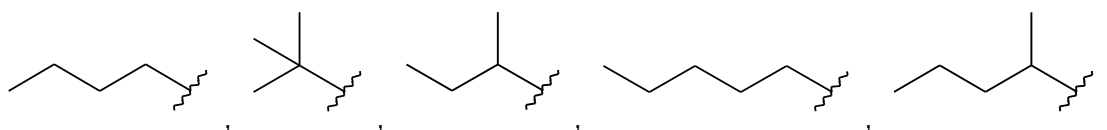
15

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл, заміщений $-OP(=O)(OR^8)_2$. У

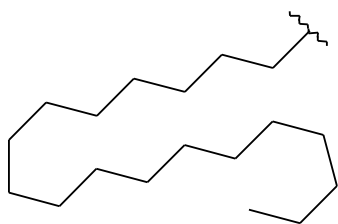
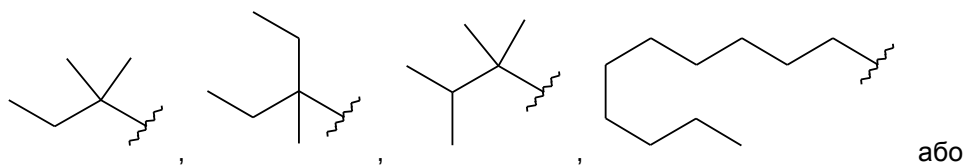


деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

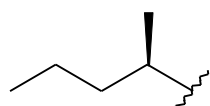
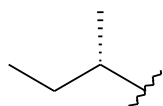
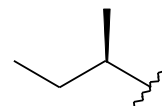
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_{20} алкіл. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



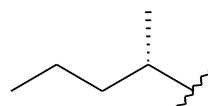
20



. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

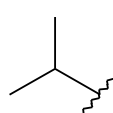
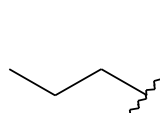
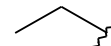
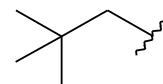
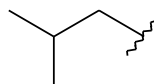
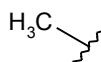


або

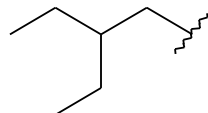


. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_8 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_6 алкіл. У деяких

5 варіантах здійснення R^7 являє собою

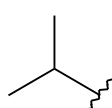
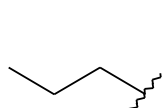
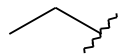
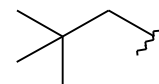
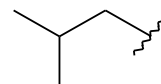
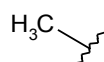
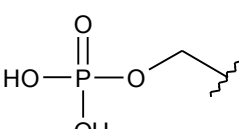
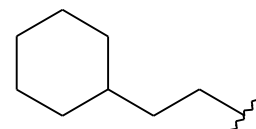
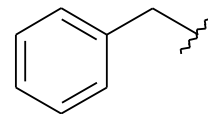
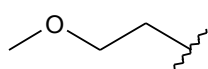


або

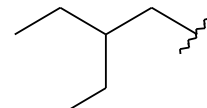
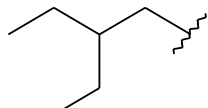


. У деяких варіантах здійснення R^7 являє

собою



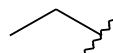
або



10

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_3 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^7

являє собою



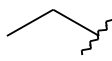
. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



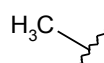
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_1-C_3 алкіл, а R^1 і R^2 являють собою -

15

$OC(=O)CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



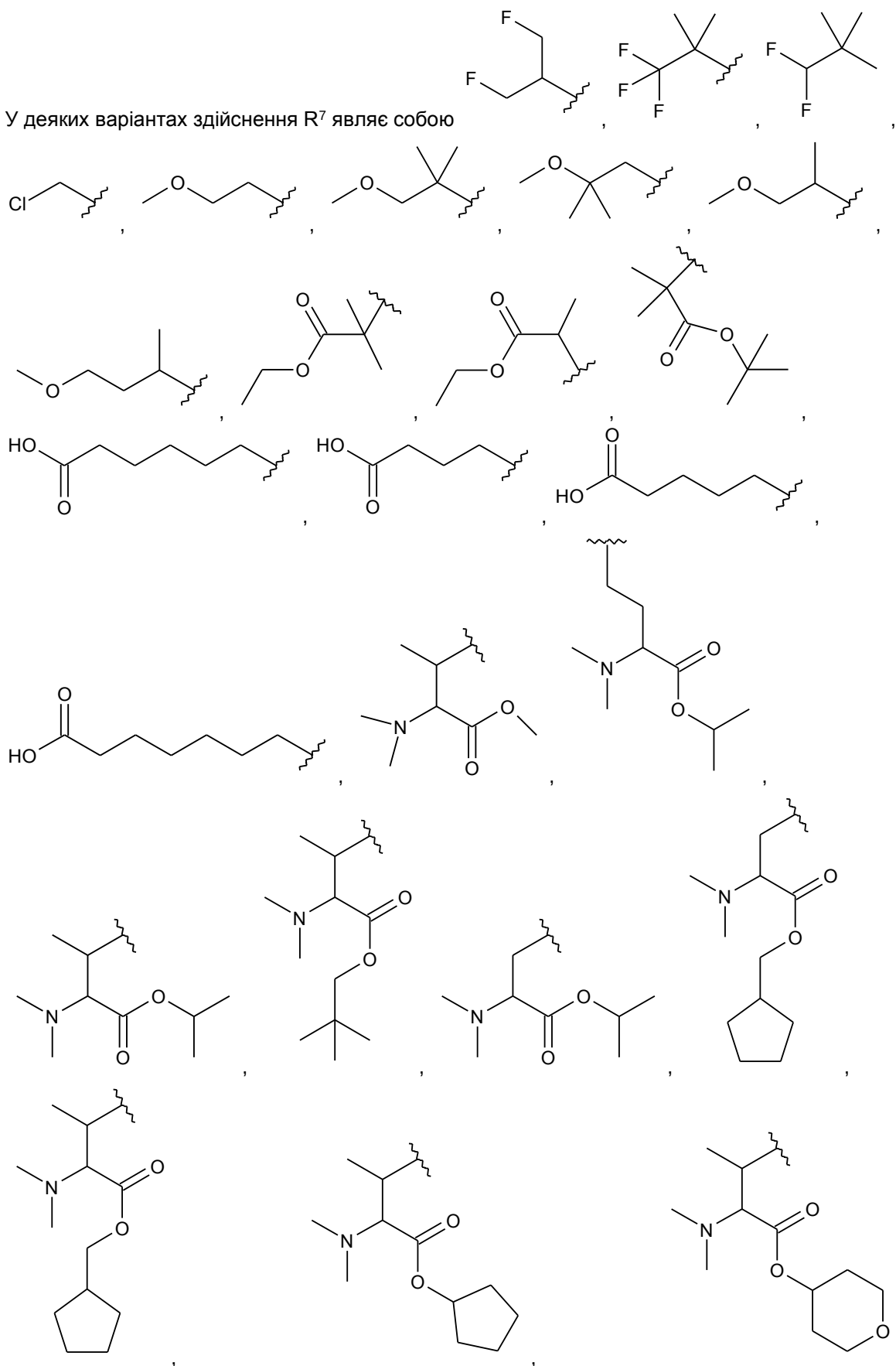
, а R^1 і R^2 являють собою

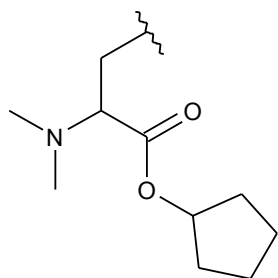


$-OC(=O)CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою $OC(=O)CH_3$.

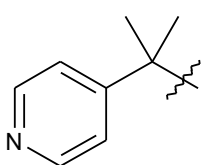
, а R^1 і R^2 являють собою -

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

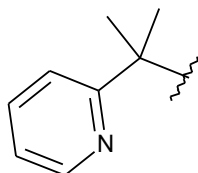




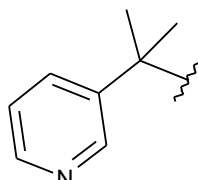
,



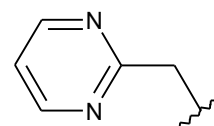
,



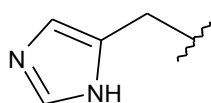
,



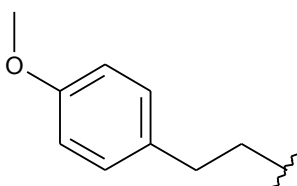
,



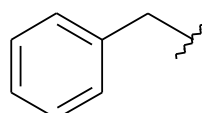
,



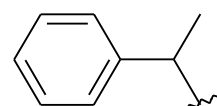
,



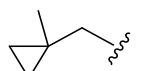
,



,

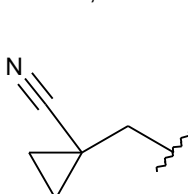


,

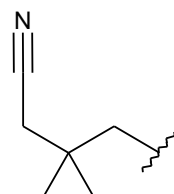


,

5



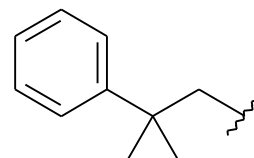
,



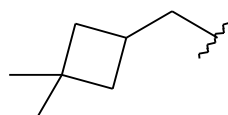
,



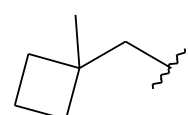
,



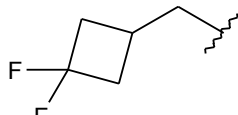
,



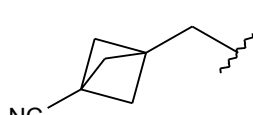
,



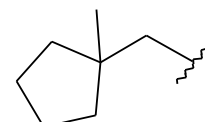
,



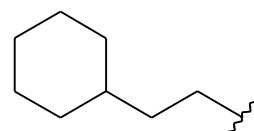
,



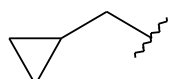
,



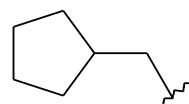
,



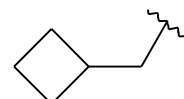
,



,



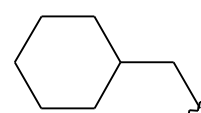
,



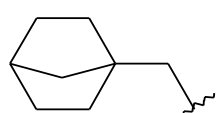
,



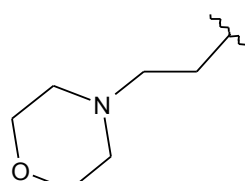
,



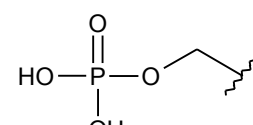
,



,

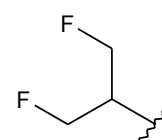
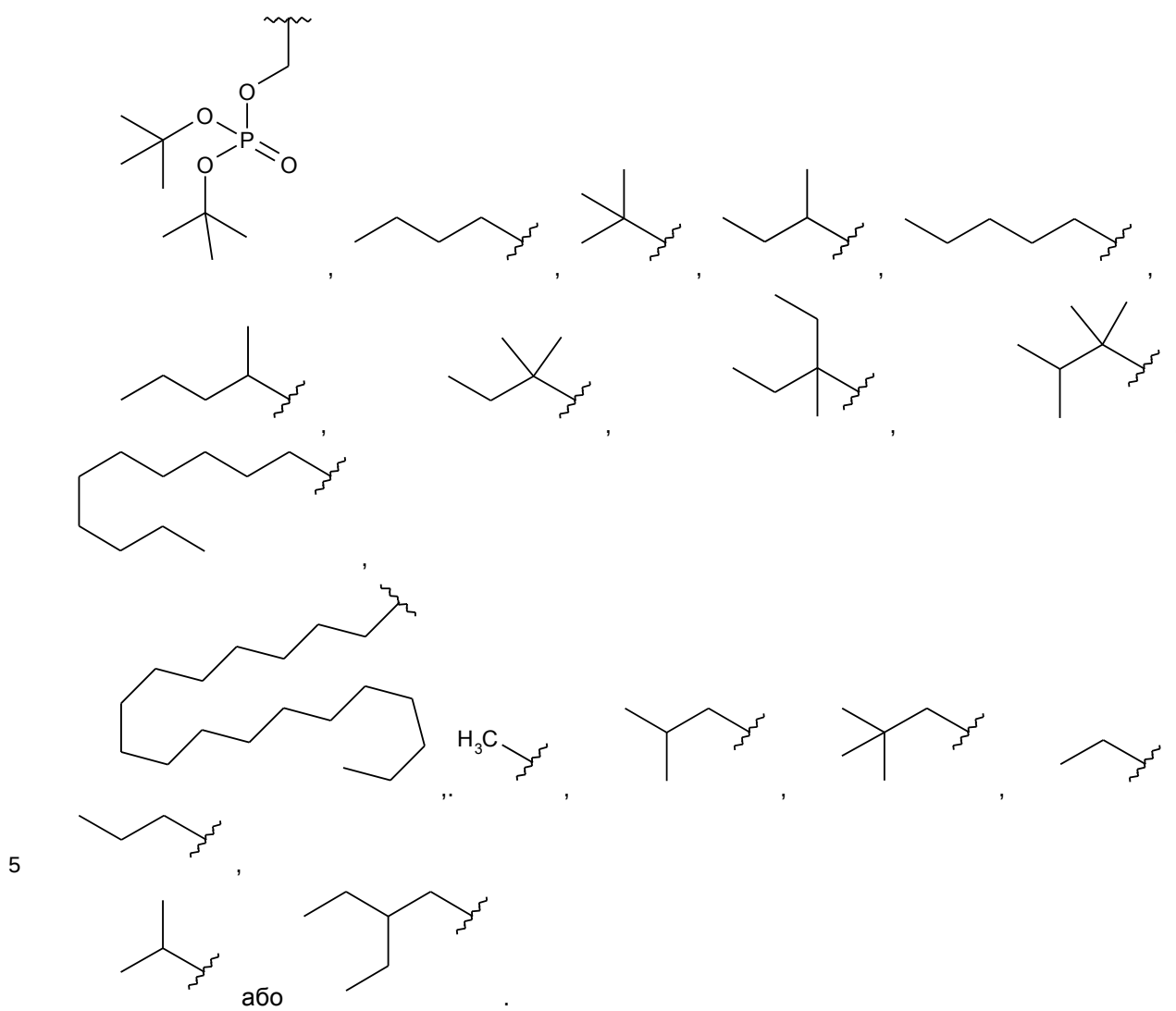


,

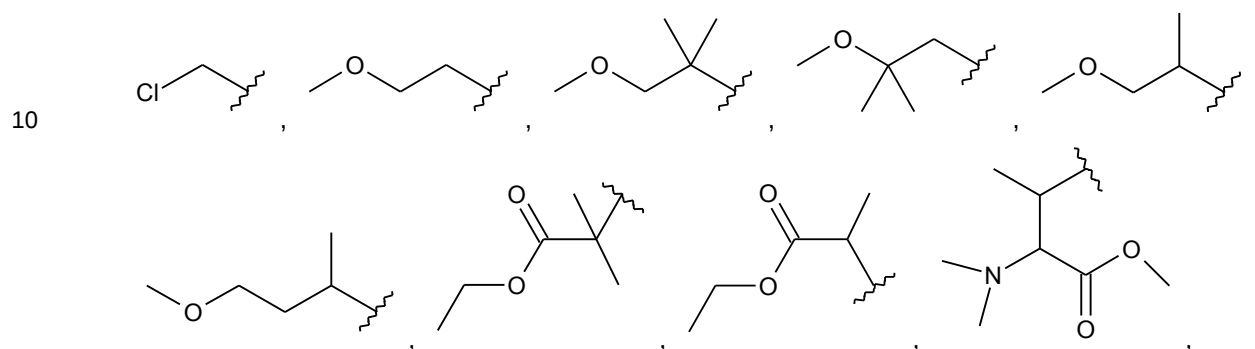
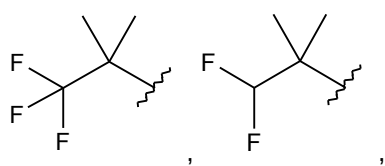


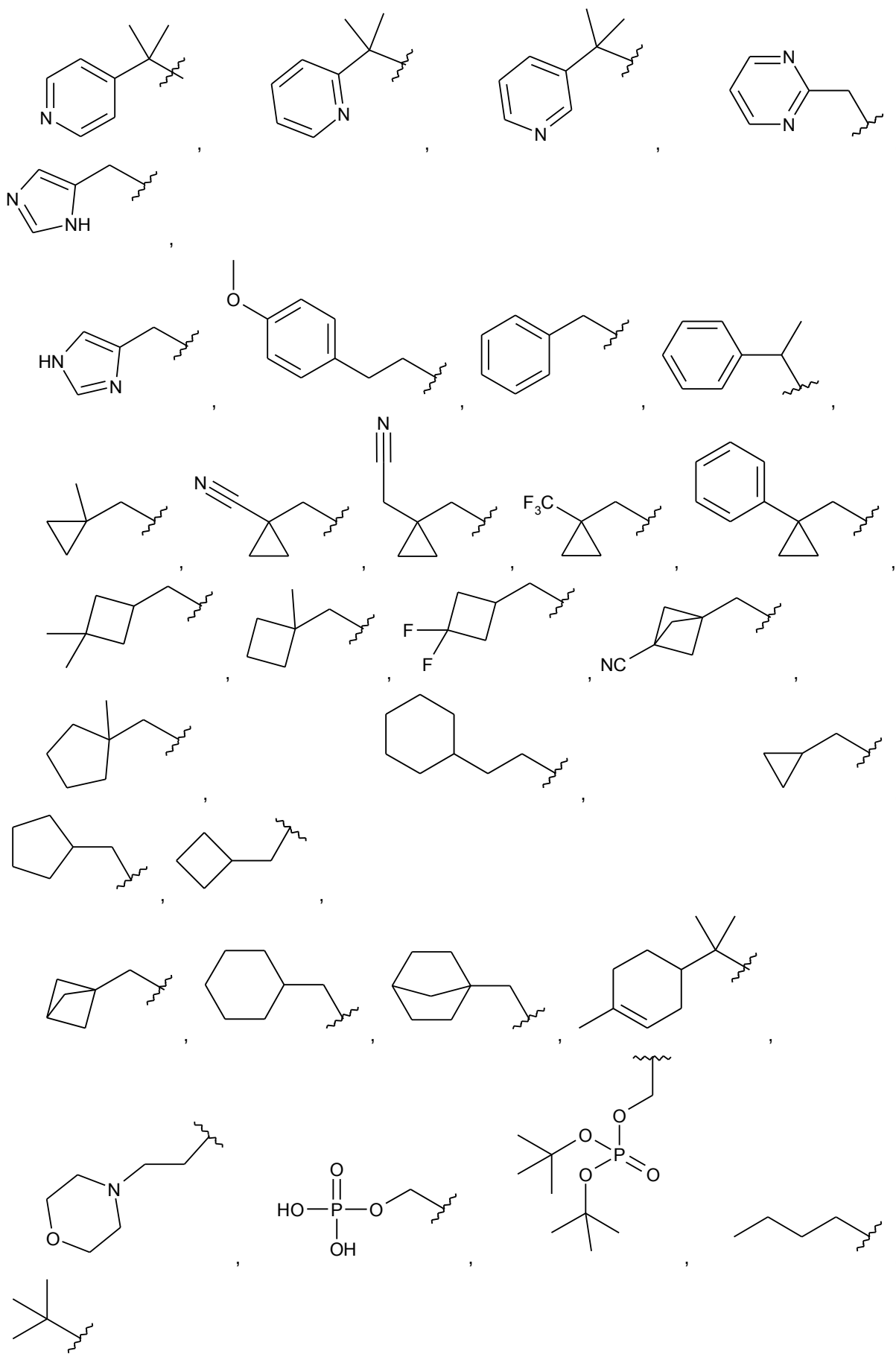
,

10

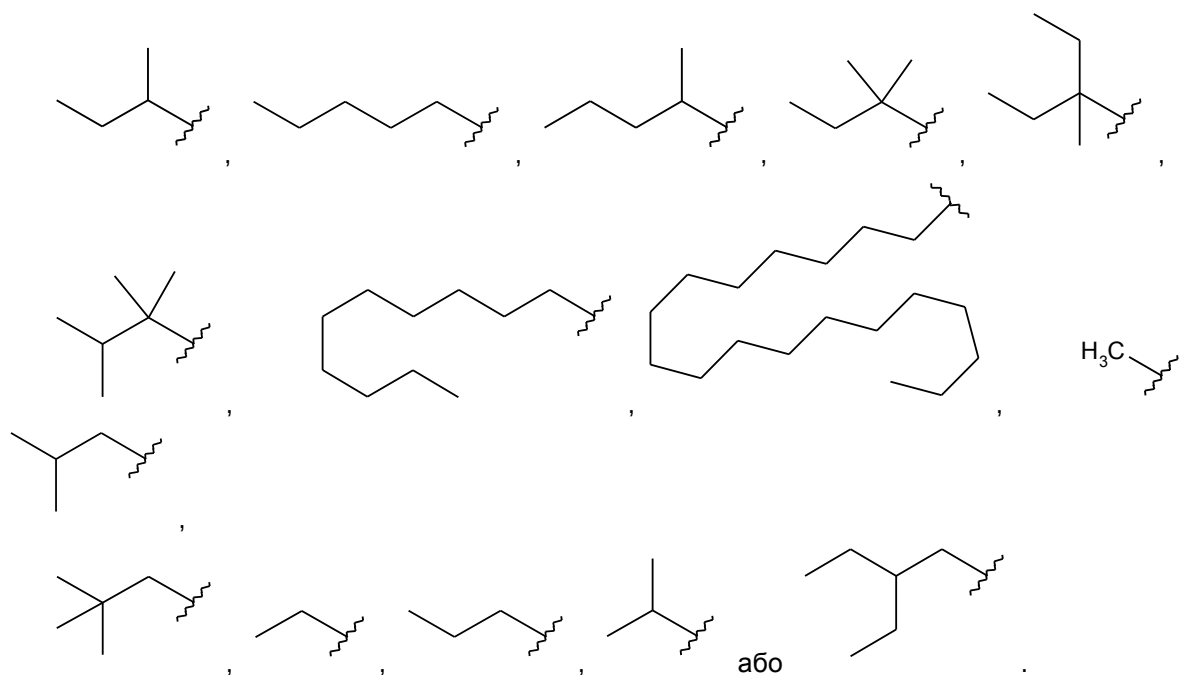


У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

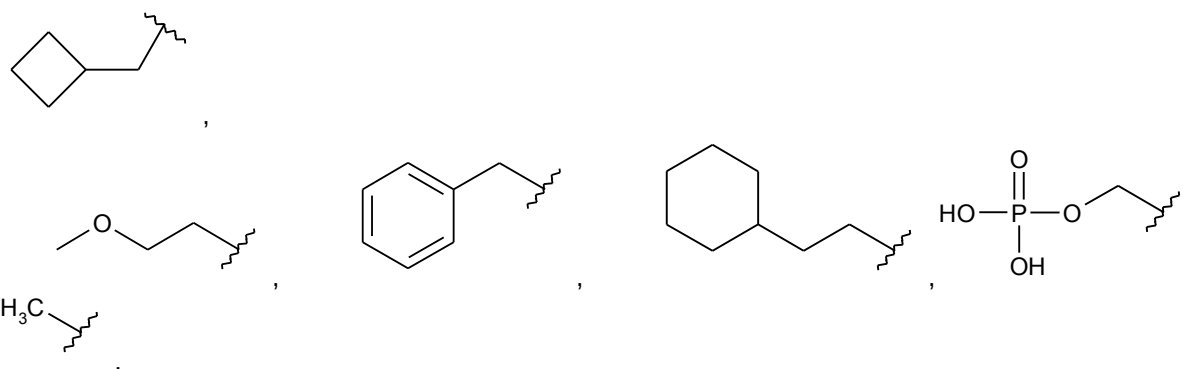




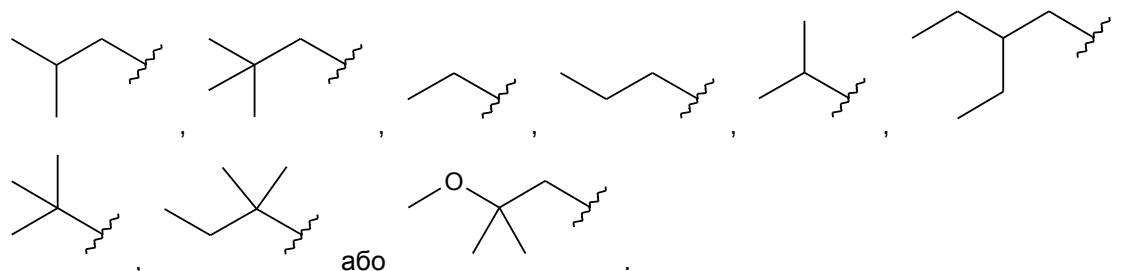
5



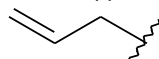
У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою



10



У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою C₂-C₈ алкеніл. У деяких варіантах здійснення



R⁷ являє собою

15

У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою C₃-C₁₀ карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-C₈ алкілу, галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл R⁷ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C₁-C₆ алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно

5 вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно

10 вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

15

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

20

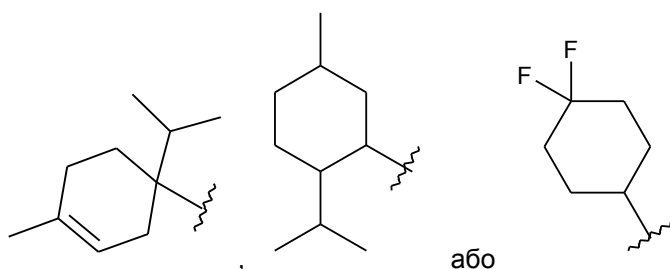
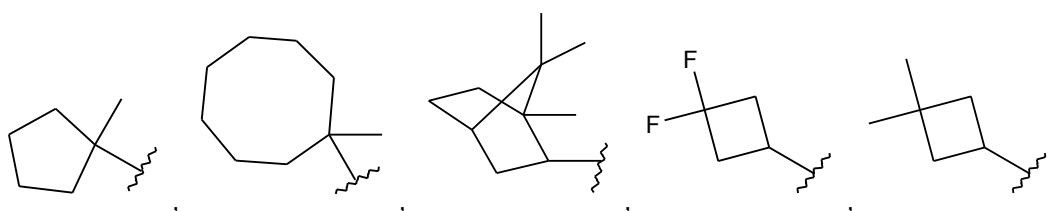
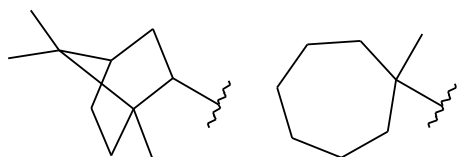
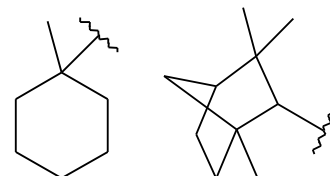
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

25

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8

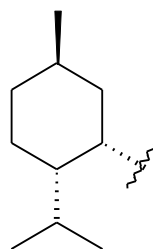
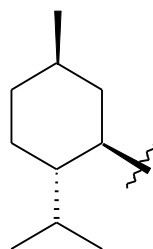
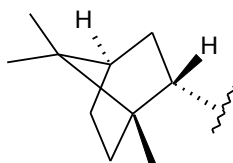
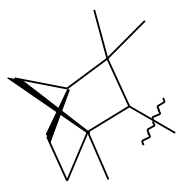
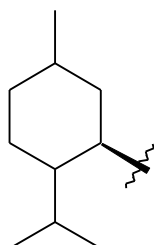
30 алкілу та галогену. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



або

. У деяких варіантах здійснення R^7

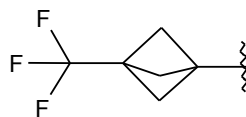
являє собою



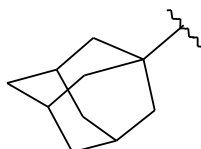
або

5

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



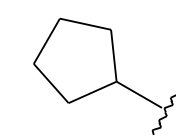
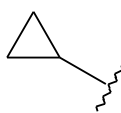
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_{10} карбоциклі. У деяких варіантах



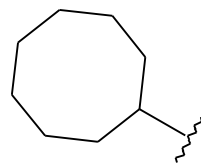
здійснення R^7 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_3 - C_8 карбоциклі. У деяких варіантах

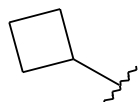
здійснення R^7 являє собою



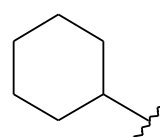
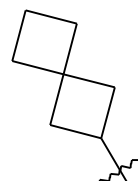
або



У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

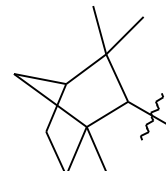
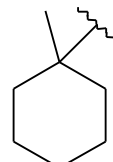


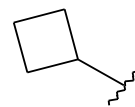
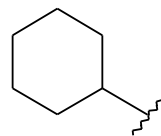
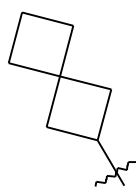
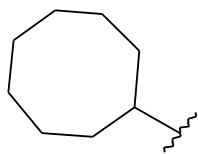
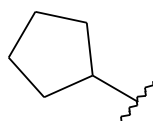
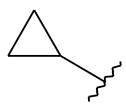
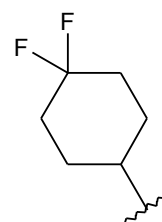
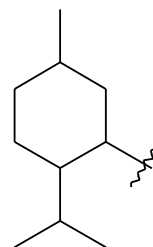
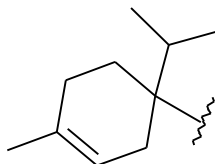
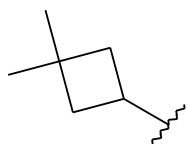
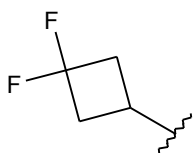
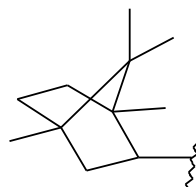
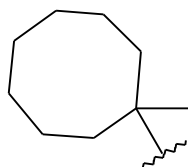
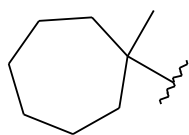
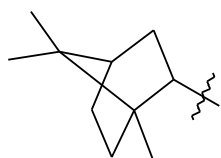
10



або

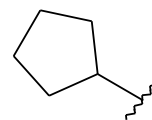
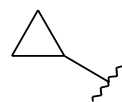
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



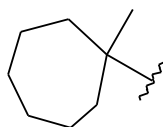
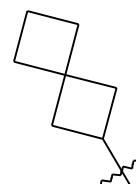
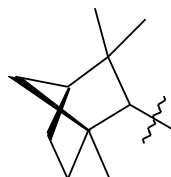
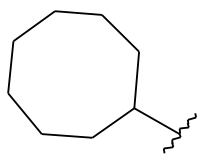


5

або

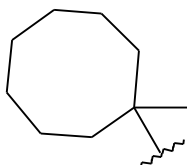


У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



або

10



У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_6 - C_{10} арил, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_6 - C_{10} арил, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

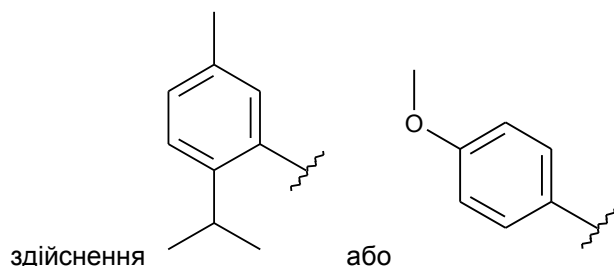
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_6 - C_{10} арил, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу; де феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою C_6 - C_{10} арил, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

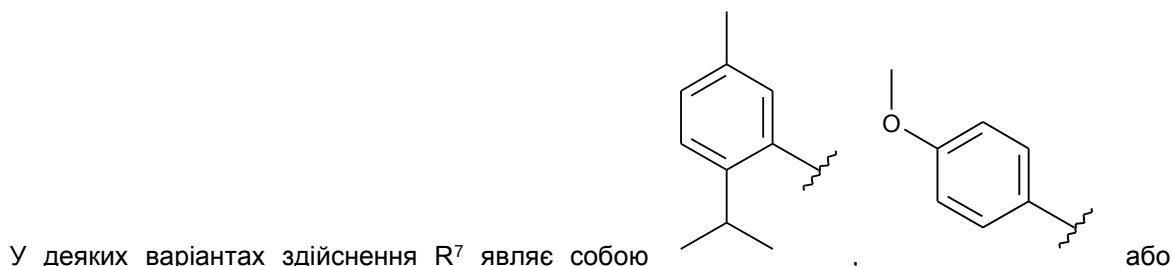
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

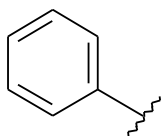
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою феніл, заміщений або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу та $-OR^8$. У деяких варіантах



У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою





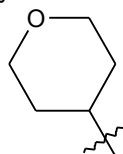
У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 4-8-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R⁷ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C₁-C₆ алкілу.

У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 4-6-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R⁷ необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C₁-C₆ алкілу.

15 У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 4-6-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенолу; де фенол необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C₁-C₆ алкілу.

У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 4-6-членний гетероциклі, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенолу.

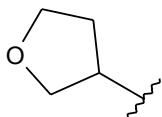
У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 6-членний гетероцикліт, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу.



У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

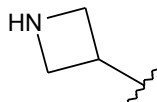
У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 5-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 5-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



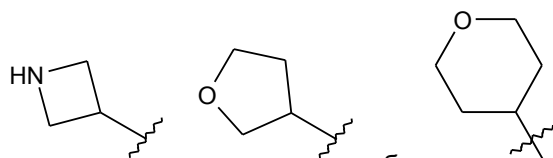
35 У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 4-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою 4-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S.

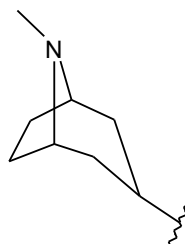


У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

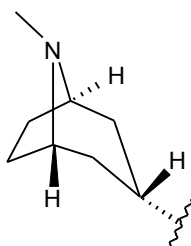
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



або



У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



. У деяких варіантах

здійснення R^7 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу; де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1-C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу; де феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та C_1-C_6 алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу.

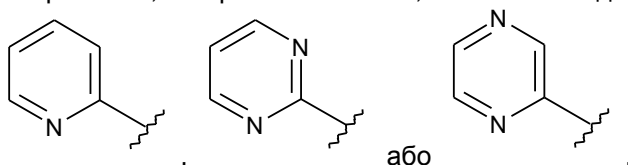
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 5-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 5-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоциклілу та фенілу.

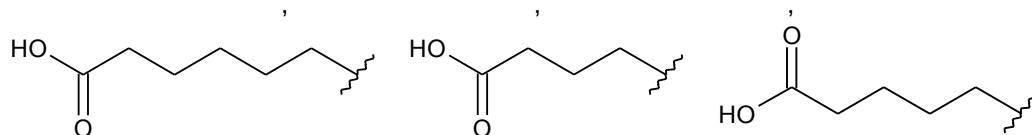
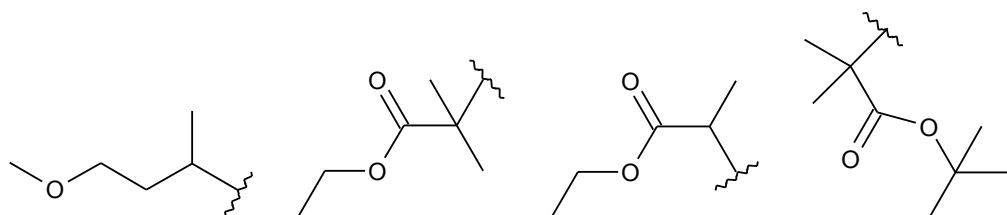
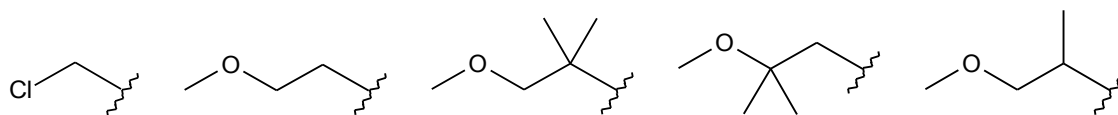
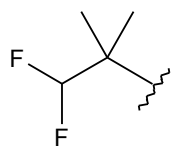
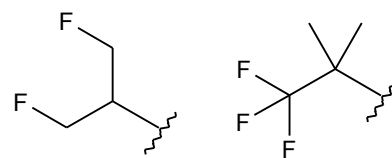
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та $-NR^9R^{10}$.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

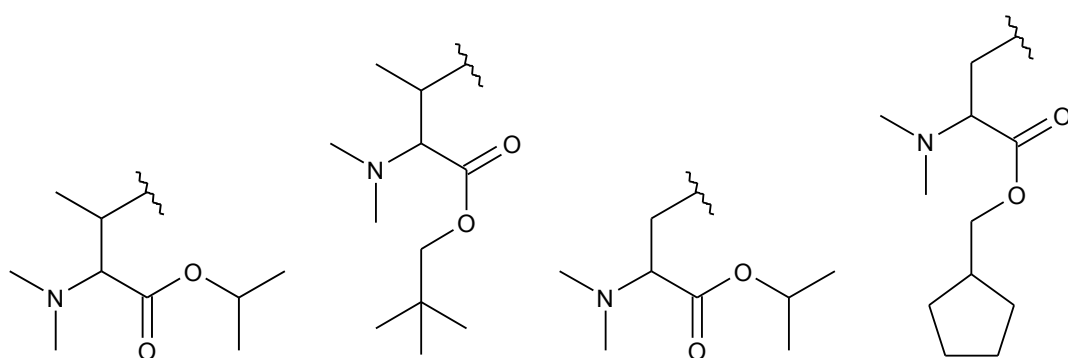
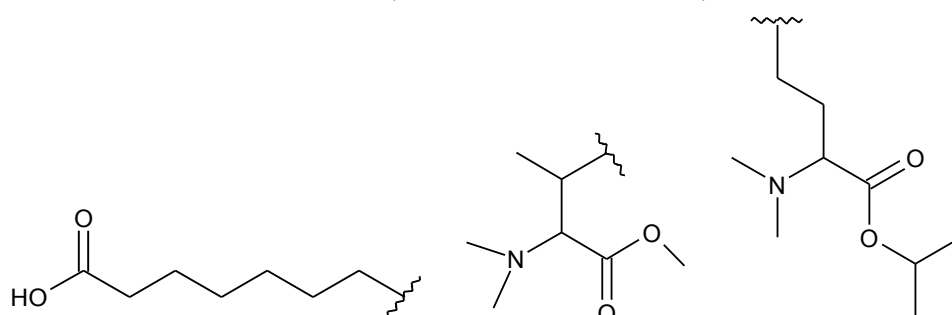


або

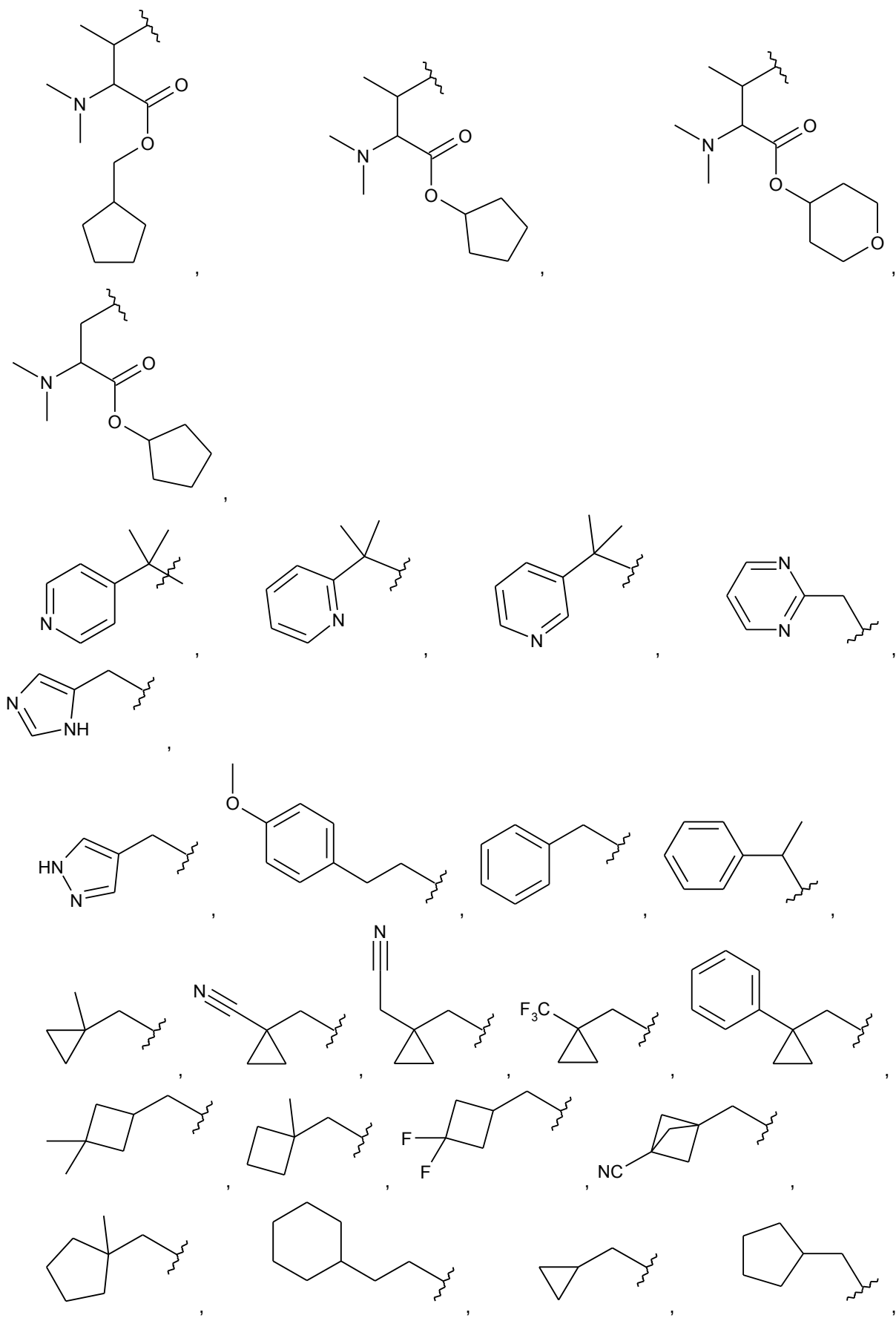
У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою

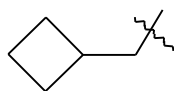


5

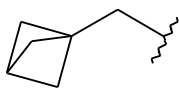


5

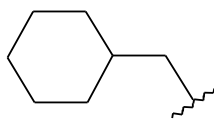




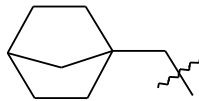
,



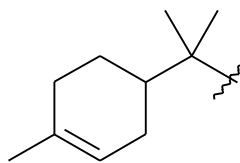
,



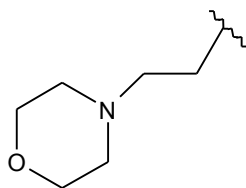
,



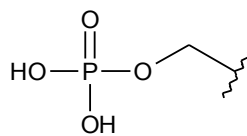
,



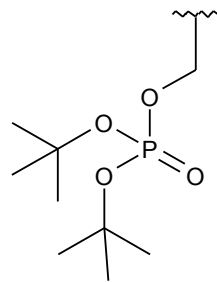
,



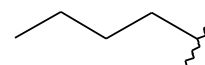
,



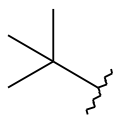
,



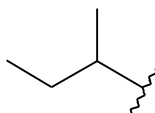
,



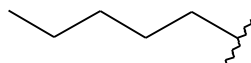
,



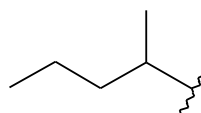
,



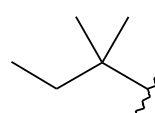
,



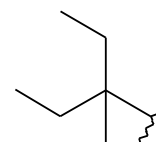
,



,

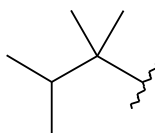


,

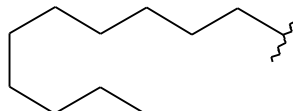


,

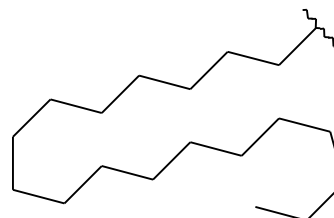
5



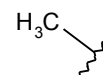
,



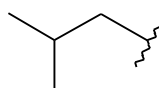
,



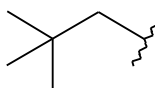
,



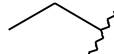
,



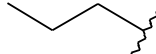
,



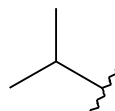
,



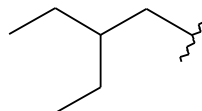
,



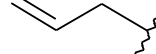
,



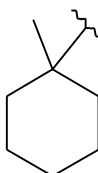
,



,



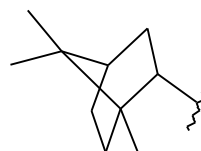
,



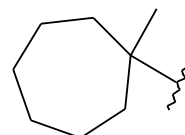
,



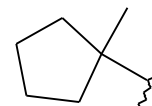
,



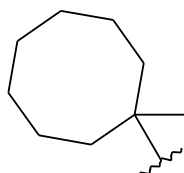
,



,

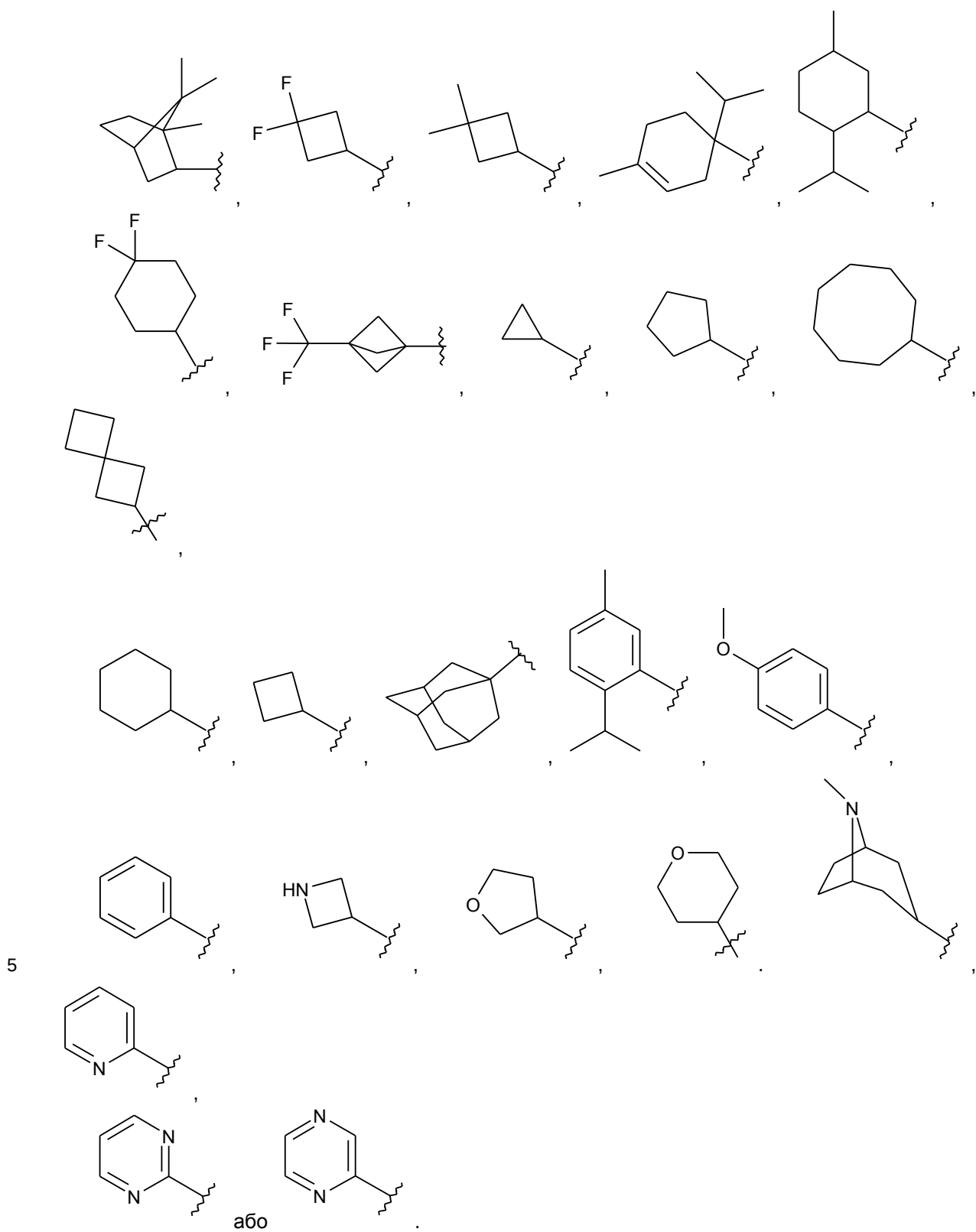


,



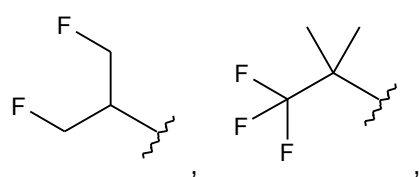
,

10

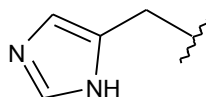
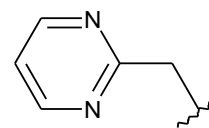
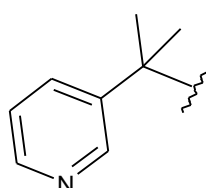
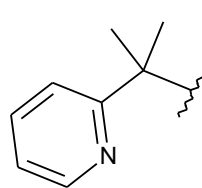
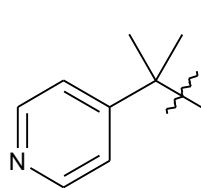
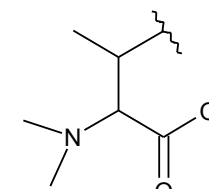
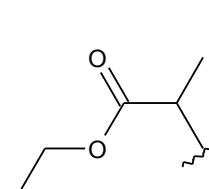
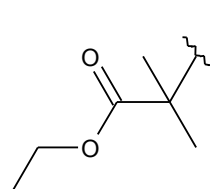
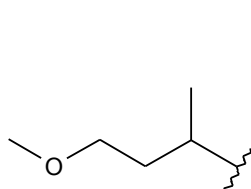
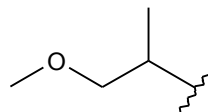
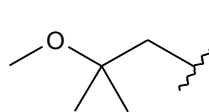
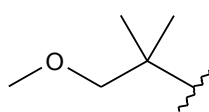
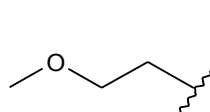
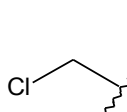
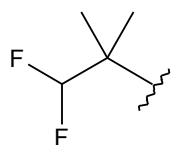


5

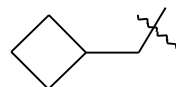
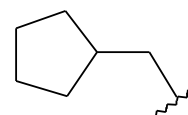
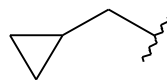
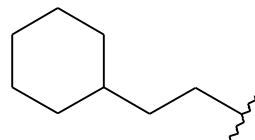
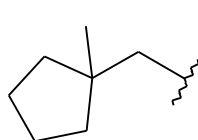
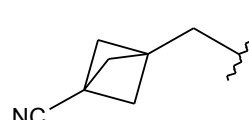
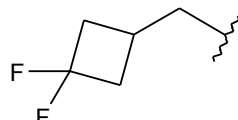
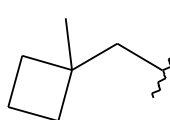
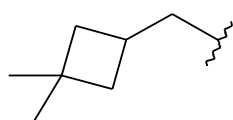
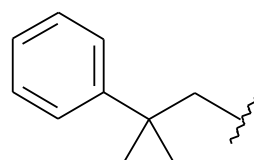
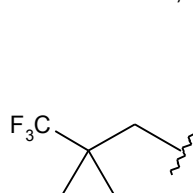
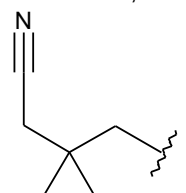
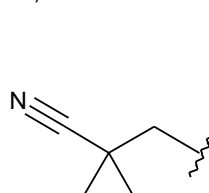
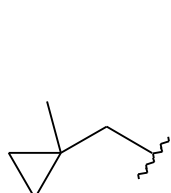
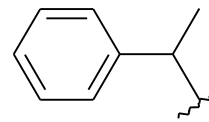
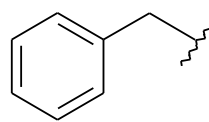
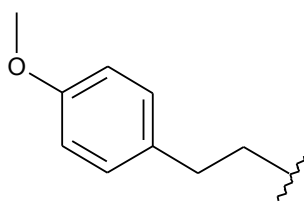
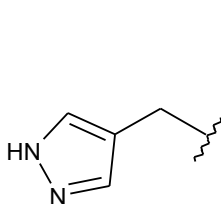
або



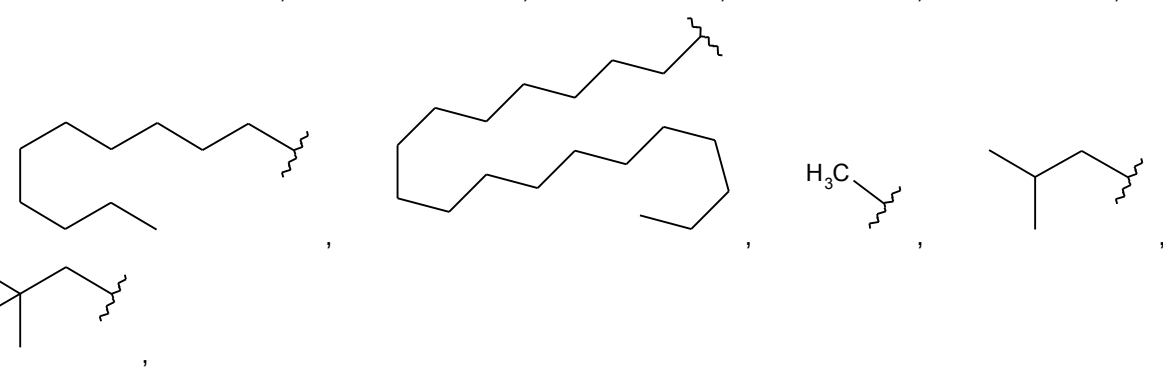
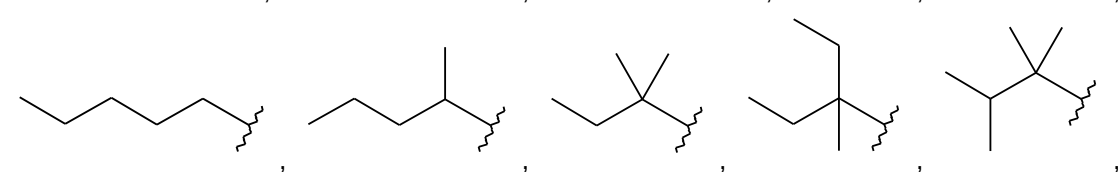
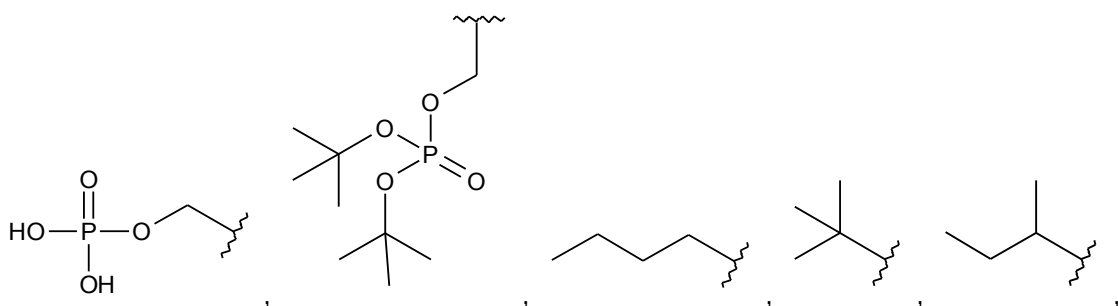
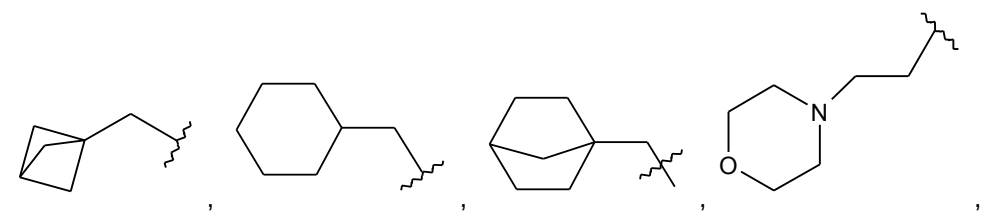
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



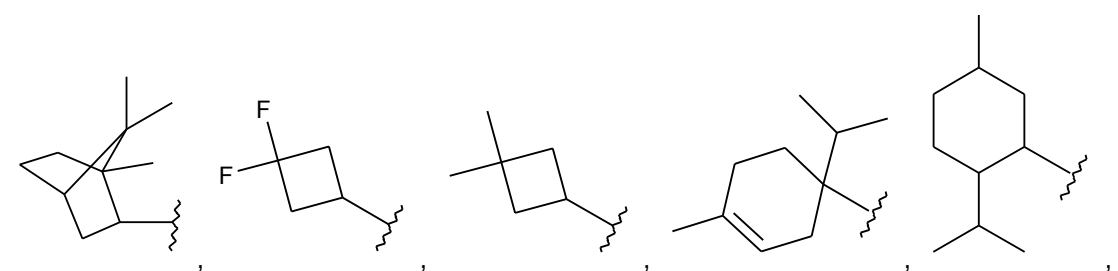
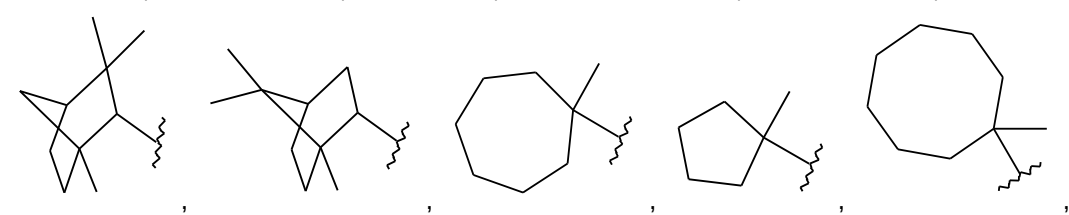
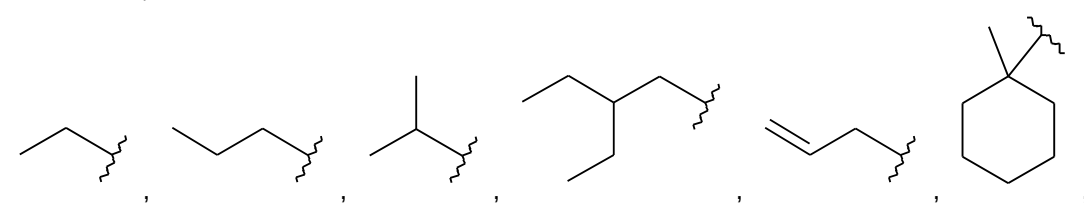
5

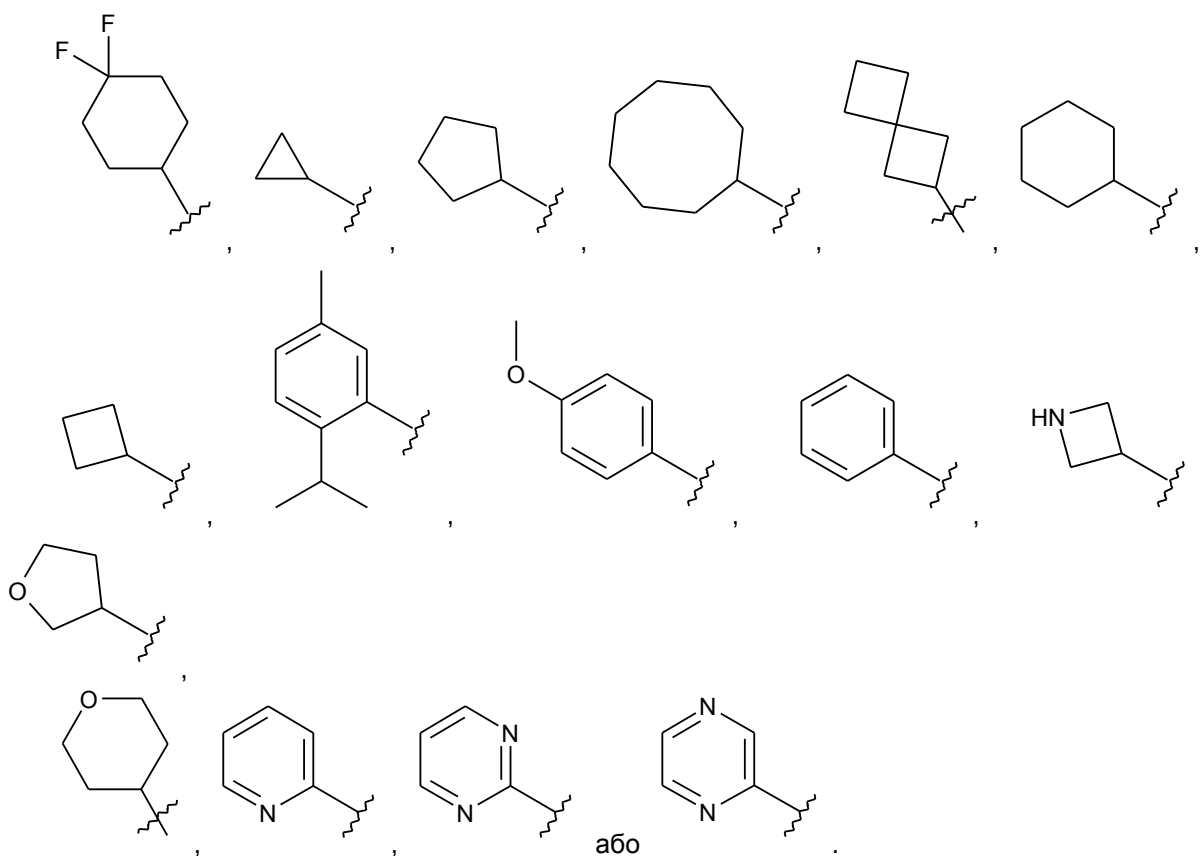


10

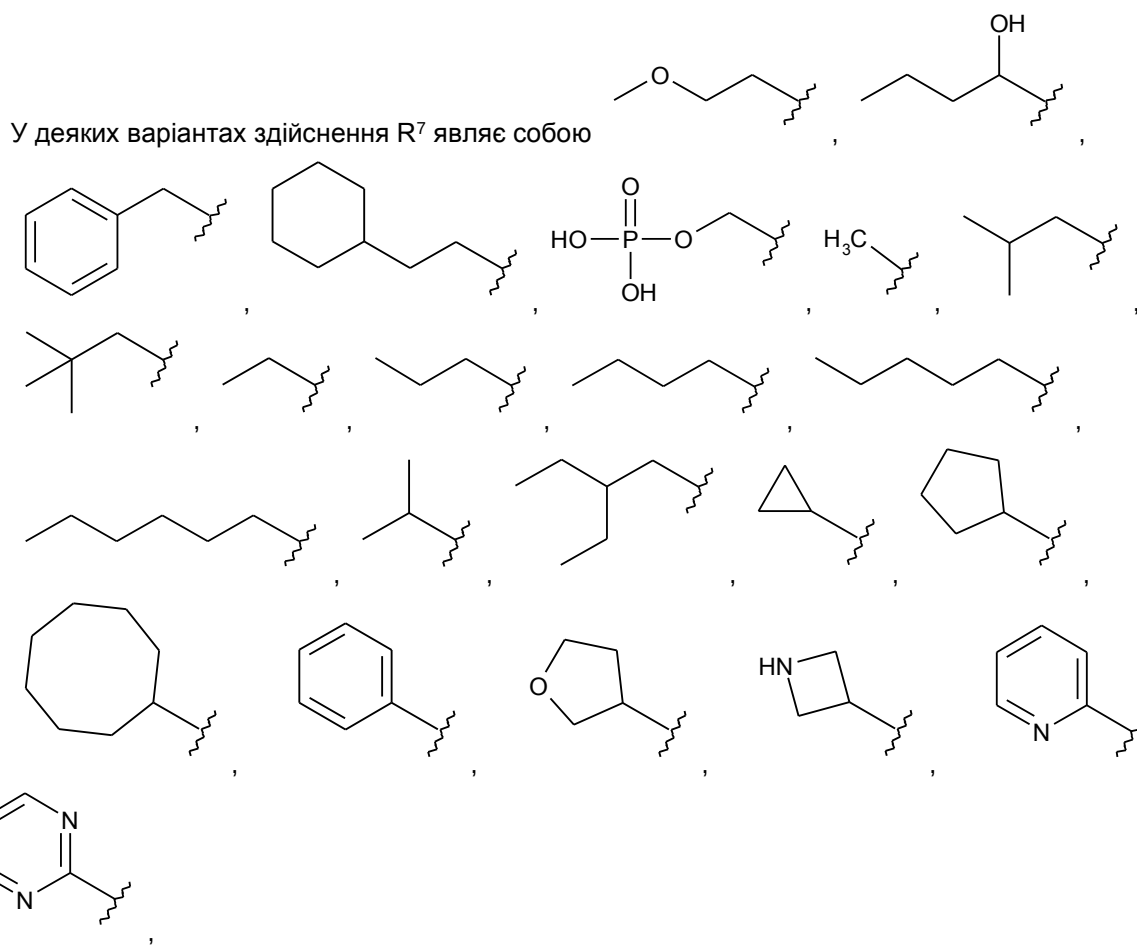


5

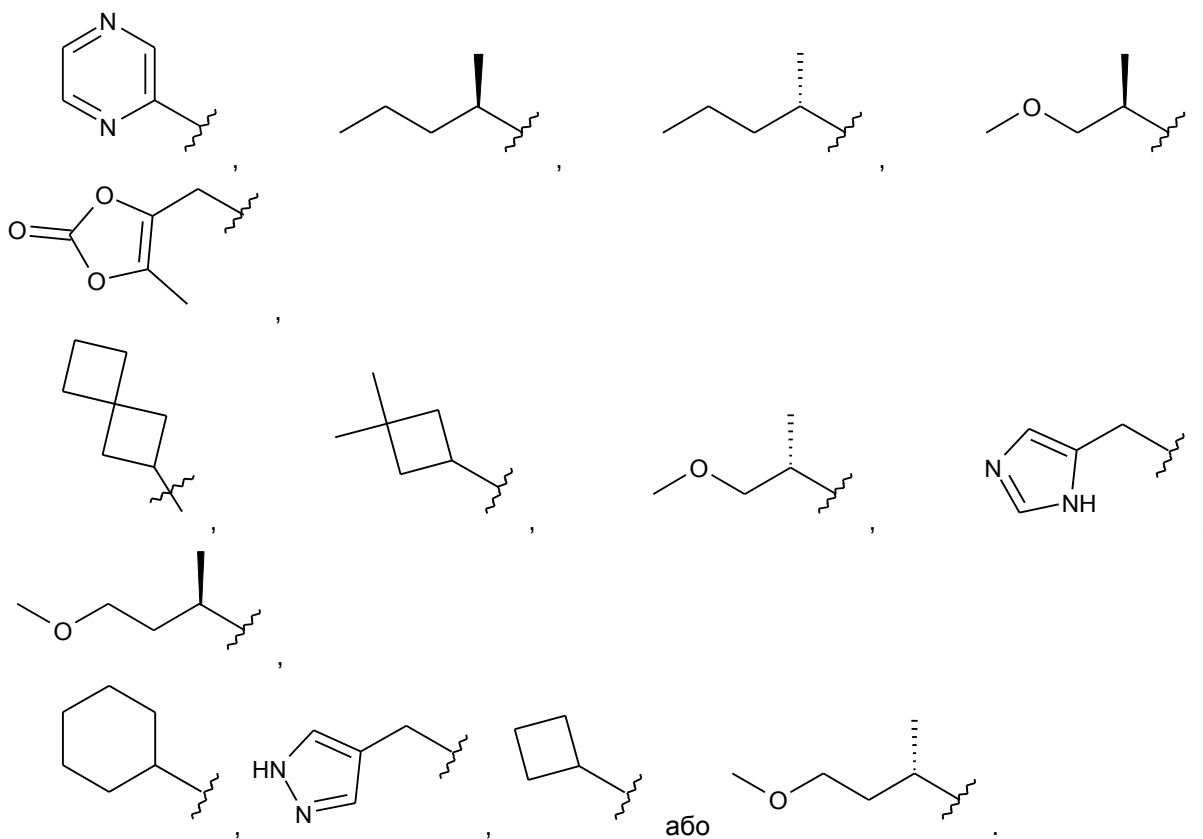




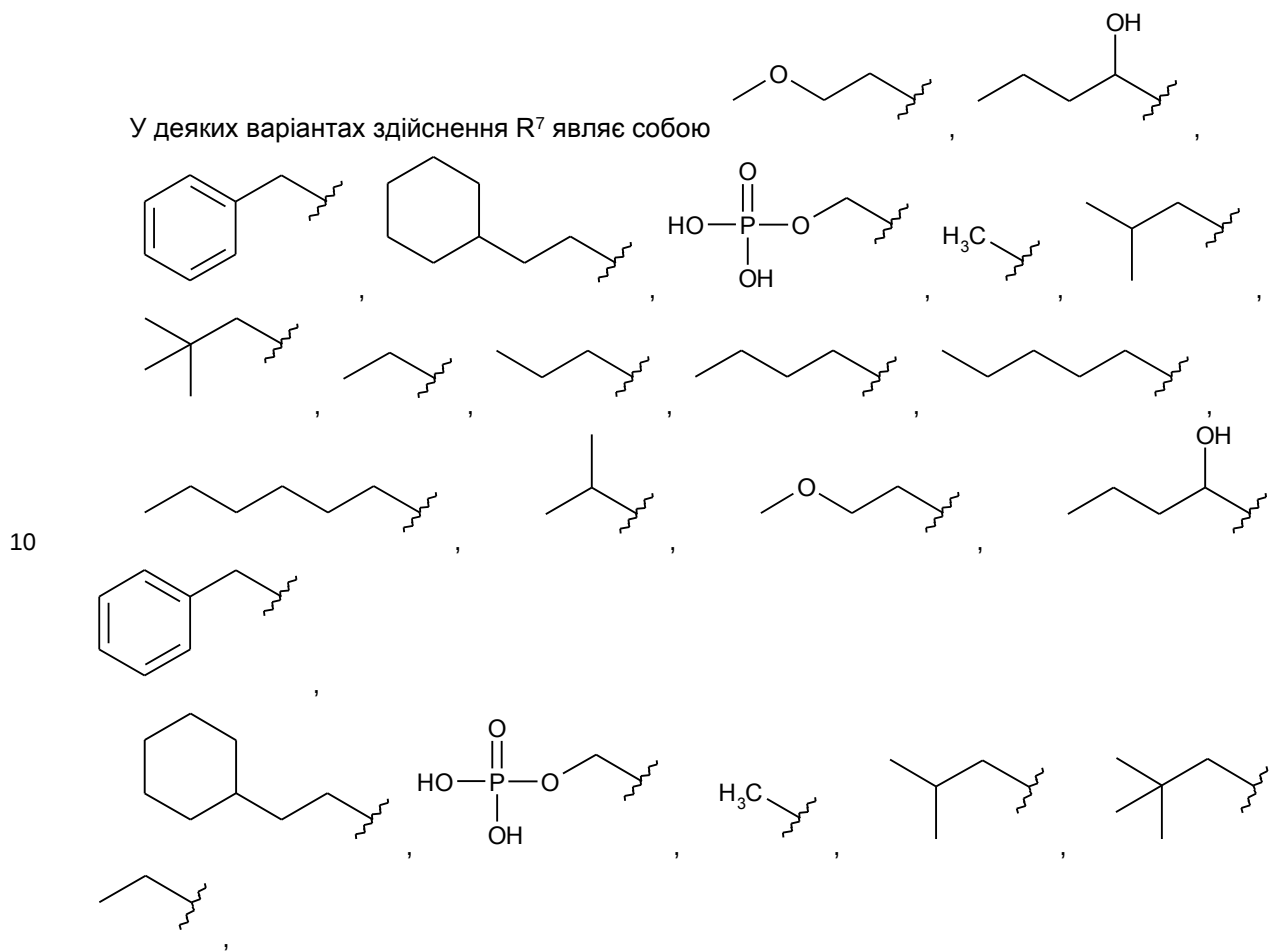
5

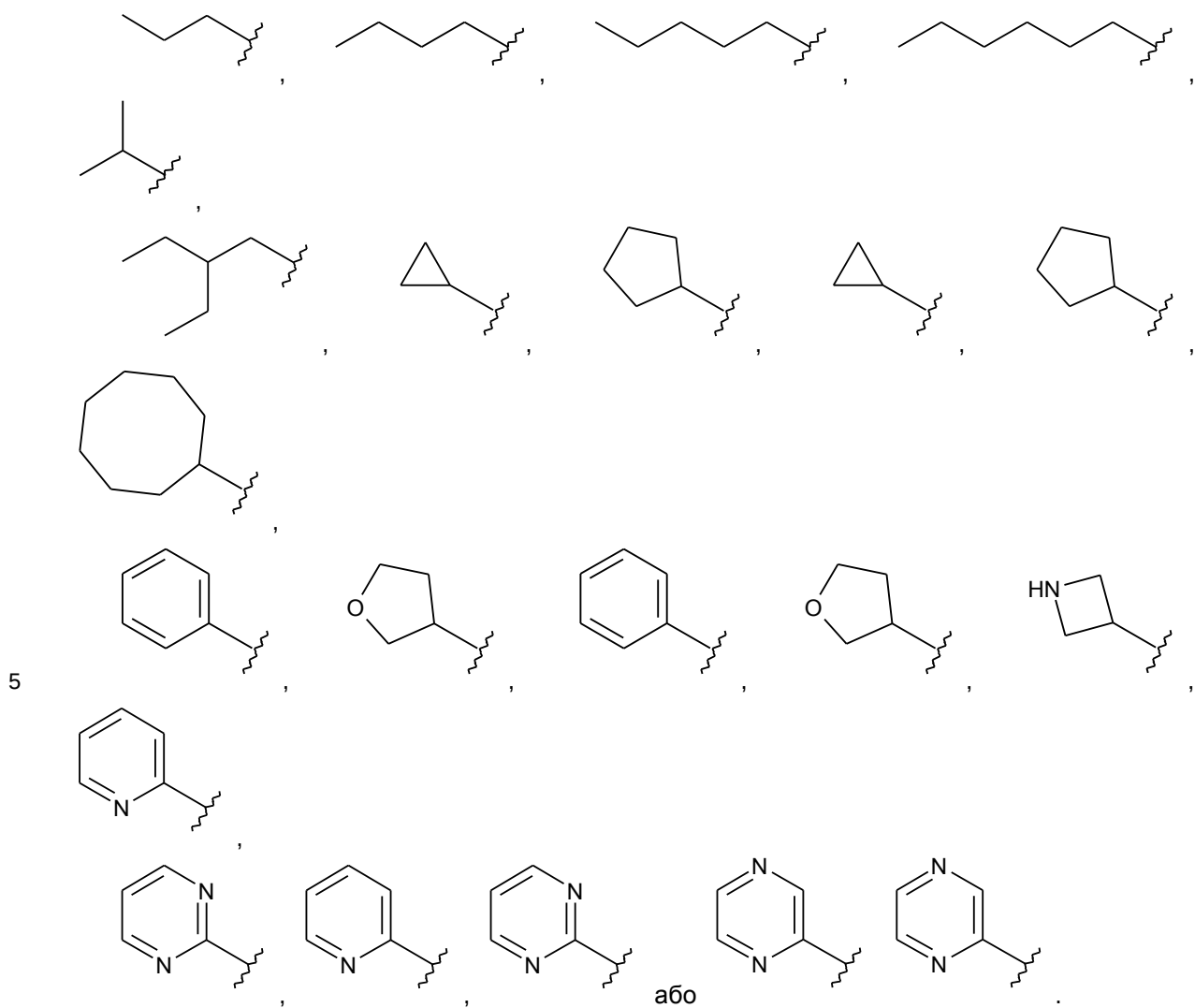


10

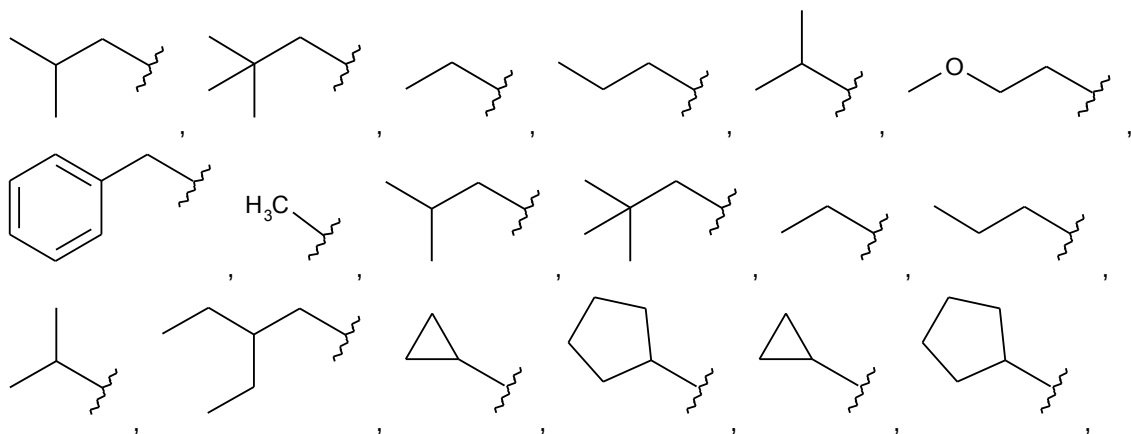
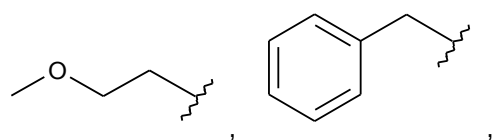
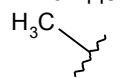


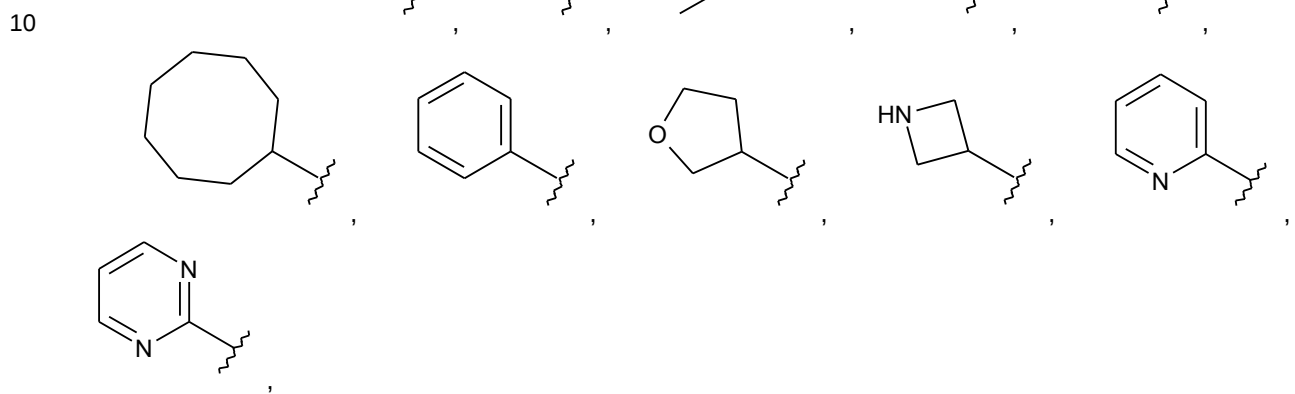
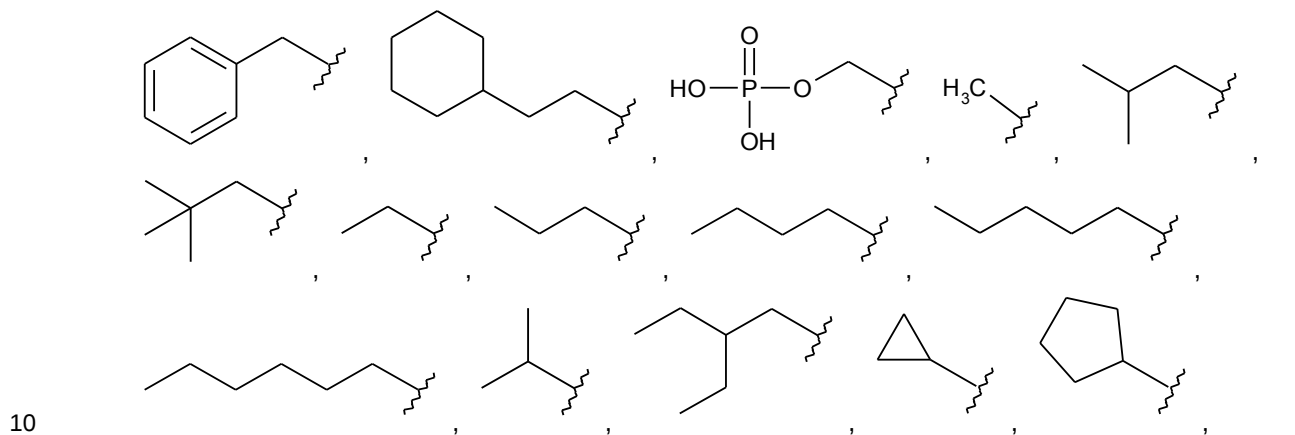
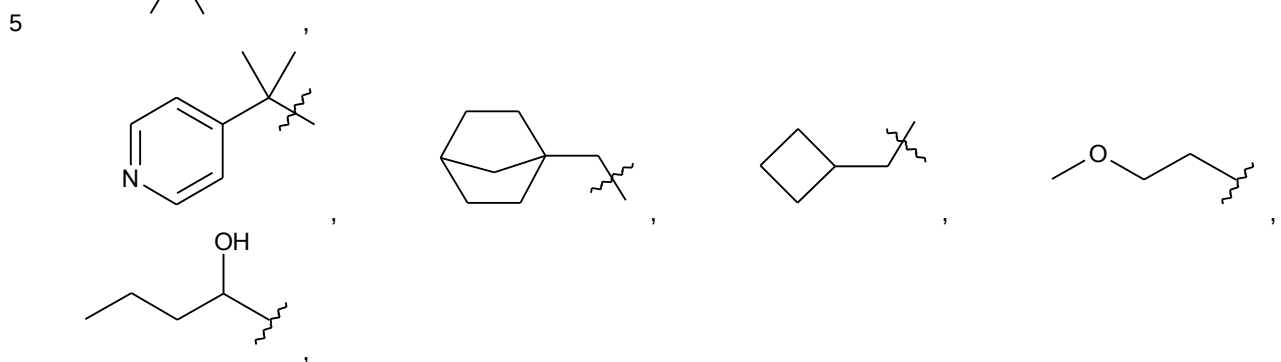
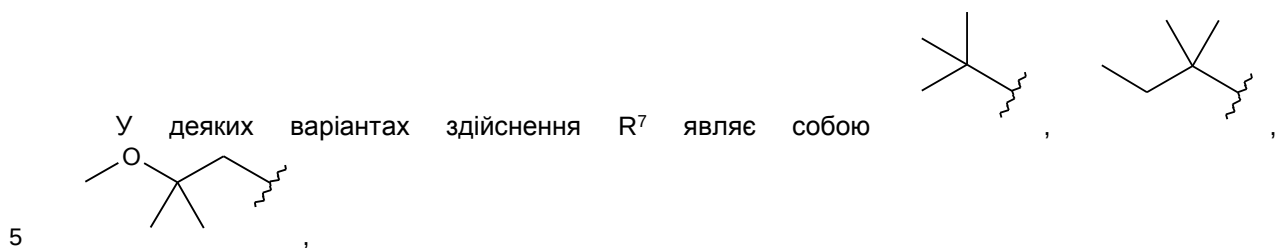
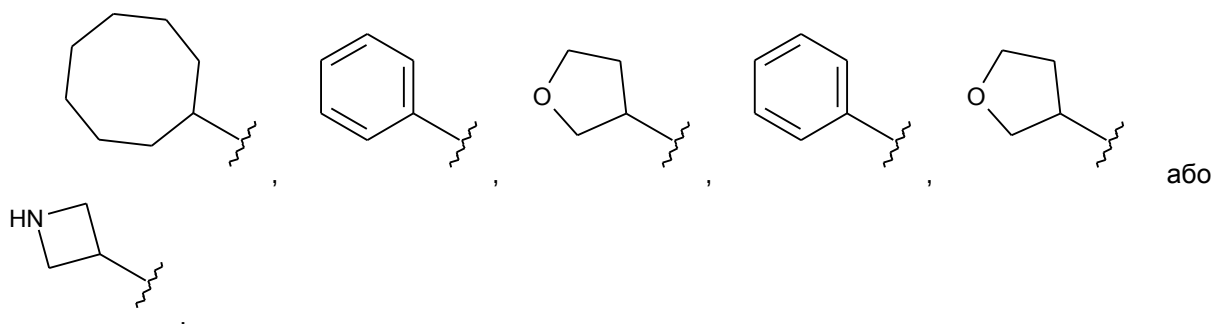
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою

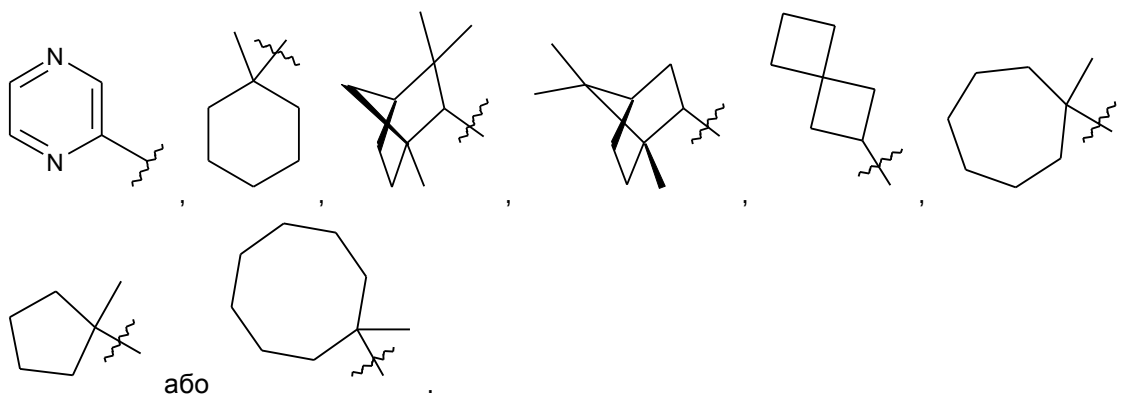




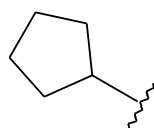
У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою



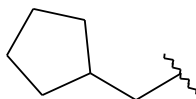




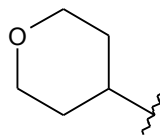
У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою C_1-C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою C_1-C_6 галогеналкіл. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою C_3-C_6 циклоалкіл.



У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою . У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$ або $-CH_2C(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою C_1-C_6 алкіл, заміщений C_3-C_6 циклоалкілом. У деяких варіантах здійснення R^8 являє



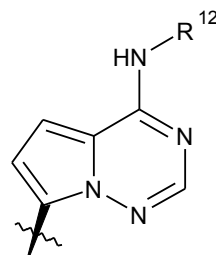
собою . У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою 4-6-членний



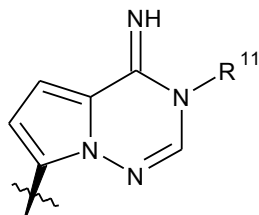
гетероциклі. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою

У деяких варіантах здійснення R^9 являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^9 являє собою C_1-C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^9 являє собою $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^9 являє собою C_1-C_6 галогеналкіл. У деяких варіантах здійснення R^9 являє собою C_3-C_6 циклоалкіл.

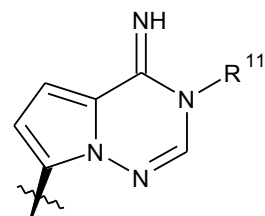
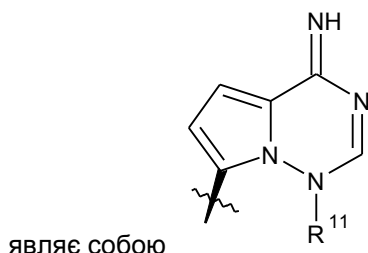
У деяких варіантах здійснення R^{10} являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^{10} являє собою C_1-C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{10} являє собою $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^{10} являє собою C_1-C_6 галогеналкіл. У деяких варіантах здійснення R^{10} являє собою C_3-C_6 циклоалкіл.



У деяких варіантах здійснення основа являє собою . У деяких варіантах

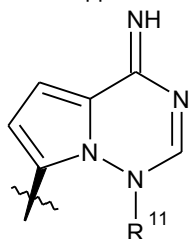


здійснення основа являє собою . У деяких варіантах здійснення основа



У деяких варіантах здійснення основа являє собою

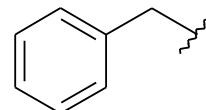
або



- 5 У деяких варіантах здійснення R^{11} являє собою C_1-C_3 алкіл, заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$. У деяких варіантах здійснення R^{11} являє собою $-(CH_2)OP(=O)(OH)(OR^{14})$.

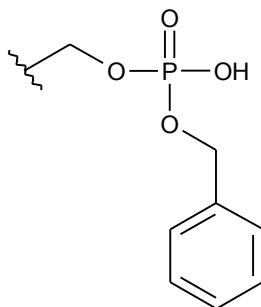
У деяких варіантах здійснення R^{14} являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^{14} являє собою C_1-C_8 алкіл; де C_1-C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу.

- 10 У деяких варіантах здійснення R^{14} являє собою C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу. У деяких варіантах здійснення R^{14} являє собою C_1-C_3 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано та фенілу. У деяких варіантах здійснення R^{14} являє собою C_1-C_3 алкіл,



заміщений одним фенілом. У деяких варіантах здійснення R^{14} являє собою

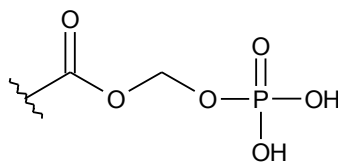
- 15 У деяких варіантах здійснення R^{11} являє собою $-(CH_2)OP(=O)(OH)_2$. У деяких варіантах



здійснення R^{11} являє собою

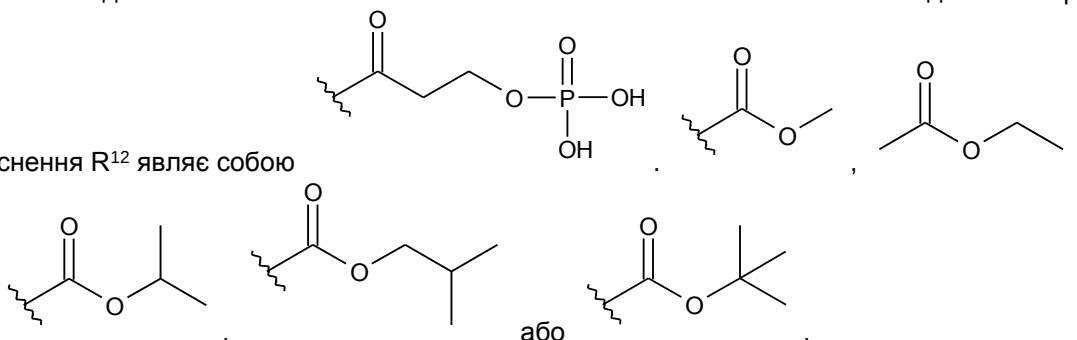
- 20 У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою C_1-C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою $-C(=O)R^{13}$. У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою $-C(=O)(CH_2)_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою $-C(=O)OR^{13}$. У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою $-C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$. У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою $-C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$ або $-C(=O)(CH_2)_2CH_3$. У деяких

варіантах здійснення R^{12} являє собою

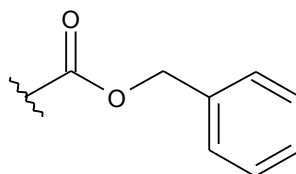


. У деяких варіантах

здійснення R^{12} являє собою



або



5 У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою

У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл; де C_1 - C_8 алкіл з R^{13} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$ і фенілу, при цьому замісник феніл з R^{13} необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та фенілу; де замісник феніл з R^{13} необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$.

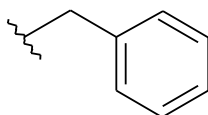
10

У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою H. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл; де C_1 - C_8 алкіл з R^{13} необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$ і фенілу, при цьому феніл необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та фенілу; де феніл необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано та фенілу. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$ або $-C(CH_3)_3$. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою $-CH_2CH(CH_3)_2$ або $-(CH_2)_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою $-(CH_2)OP(=O)(OH)_2$.

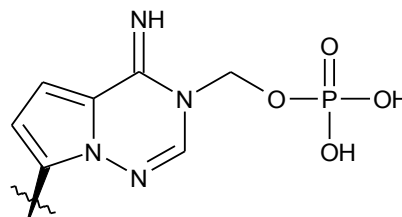
У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою $-(CH_2)CH(CH_3)_2$.

25

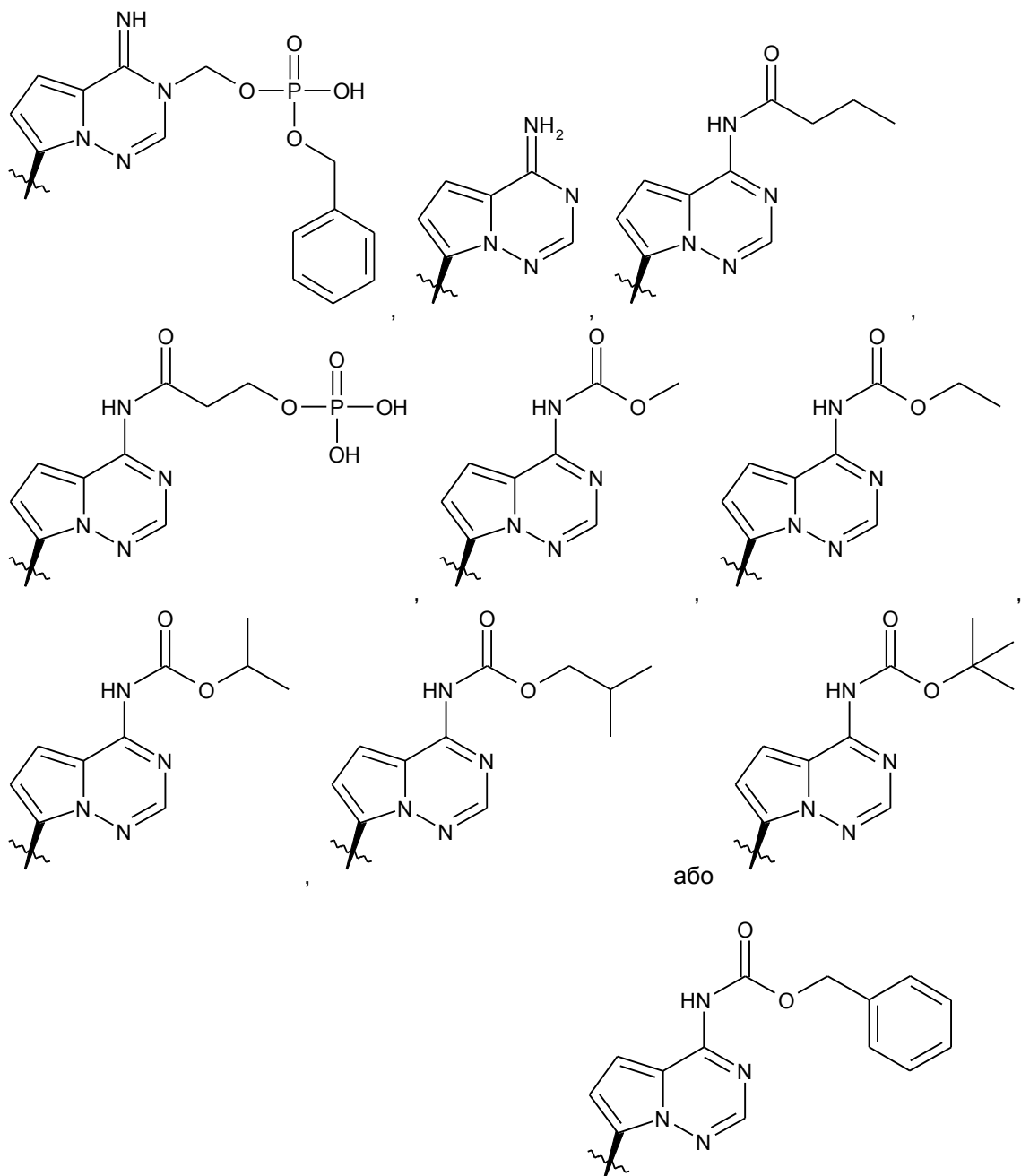
У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл, заміщений фенілом. У деяких



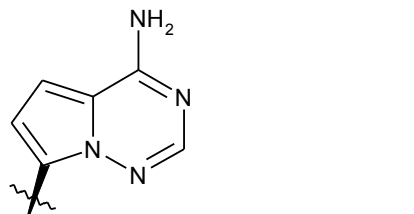
варіантах здійснення R^{13} являє собою



У деяких варіантах здійснення основа являє собою



5 У деяких варіантах здійснення основа являє собою



У деяких варіантах здійснення основа являє собою

У деяких варіантах здійснення

R¹ являє собою -OH або -OC(=O)R⁴;

R² являє собою -OH або -OC(=O)R⁵;

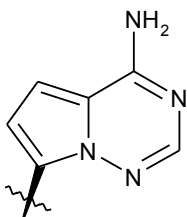
R³ являє собою -C(=O)OR⁷;

R⁴ являє собою C₁-C₃ алкіл;

R⁵ являє собою C₁-C₃ алкіл;

R⁷ являє собою C₁-C₆ алкіл або C₆-C₈ карбоцикліл;

10



Основа являє собою

У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$;

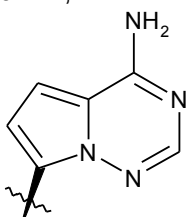
R^2 являє собою $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$;

5 R^3 являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$;

R^4 являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^5 являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^7 являє собою C_1 - C_6 алкіл;



Основа являє собою

У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою $-\text{OH}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^4$ або $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^4)$;

R^2 являє собою $-\text{OH}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$ або $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^5$; або

R^1 і R^2 разом утворюють $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})\text{O}-$ або $-\text{OCHR}^6\text{O}-$;

R^3 являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$;

15 R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл або C_2 - C_8 алкеніл, де C_1 - C_8 алкіл з R^4 необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та $-\text{OR}^8$;

R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл або C_2 - C_8 алкеніл;

R^7 являє собою C_1 - C_{20} алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_3 - C_{10} карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 4-8-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

20 де кожен C_1 - C_{20} алкіл, C_3 - C_{10} карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил або 4-8-членний гетероцикліл з R^7 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, галогену, карбонілу, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^8)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарилу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

де замісник C_3 - C_8 карбоцикліл з R^7 необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж C_1 - C_8 алкілу, галогену, $-\text{CF}_3$, ціано, $-\text{CH}_2\text{CN}$ та фенілу,

30 де замісник 4-6-членний гетероцикліл з R^7 необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C_1 - C_6 алкілу, і

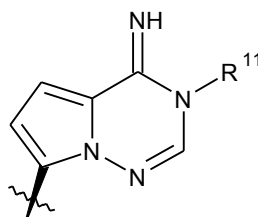
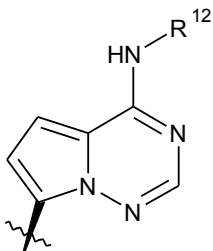
де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений $-\text{OR}^8$;

R^6 являє собою C_1 - C_6 алкокси або C_6 - C_{10} арил;

кожен R^8 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл і 4-6-членний гетероцикліл;

35 де C_1 - C_6 алкіл з R^8 необов'язково заміщений C_3 - C_6 циклоалкілом;

де кожен R^9 і R^{10} незалежно являють собою C_1 - C_6 алкіл;



основа являє собою

або

R^{11} являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{14})$;

R^{12} являє собою H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$;

кожен R^{13} незалежно являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений фенілом або $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$; і

кожен R^{14} незалежно являє собою H або C_1 - C_8 алкіл; де C_1 - C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений фенілом.

5 У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^4$ або $-OC(=O)OR^4$;

R^2 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^5$ або $-OC(=O)OR^5$; або

R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$ або $-OCHR^6O-$;

R^3 являє собою $-C(=O)OR^7$;

10 R^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл або C_2 - C_8 алкеніл, де C_1 - C_8 алкіл з R^4 необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та $-OR^8$;

R^5 являє собою C_1 - C_8 алкіл або C_2 - C_8 алкеніл;

R^7 являє собою C_1 - C_{20} алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

15 де кожен C_1 - C_{20} алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл або C_6 - C_{10} арил з R^7 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, галогену, карбонілу, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарилу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

де замісник C_3 - C_8 карбоцикліл з R^7 необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж C_1 - C_8 алкілу, галогену, $-CF_3$, ціано, $-CH_2CN$ та фенілу,

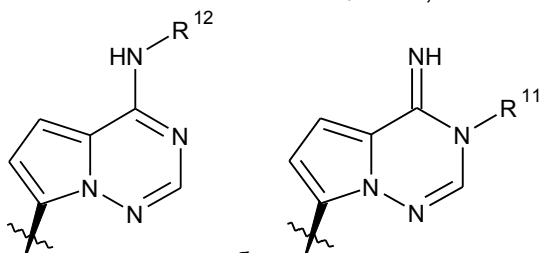
де замісник 4-6-членний гетероцикліл з R^7 необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C_1 - C_6 алкілу, і

25 де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений $-OR^8$;

R^6 являє собою C_1 - C_6 алкокси або C_6 - C_{10} арил;

кожен R^8 незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл;

де кожен R^9 і R^{10} незалежно являють собою C_1 - C_6 алкіл;



30 основа являє собою

або

R^{11} являє собою C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

R^{12} являє собою H, $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$;

кожен R^{13} незалежно являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений фенілом або $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$; і

35 кожен R^{14} незалежно являє собою H або C_1 - C_8 алкіл; де C_1 - C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений фенілом.

У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^4$ або $-OC(=O)OR^4$;

R^2 являє собою $-OH$, $-OC(=O)R^5$ або $-OC(=O)OR^5$; або

40 R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$ або $-OCHR^6O-$;

R^3 являє собою $-C(=O)OR^7$;

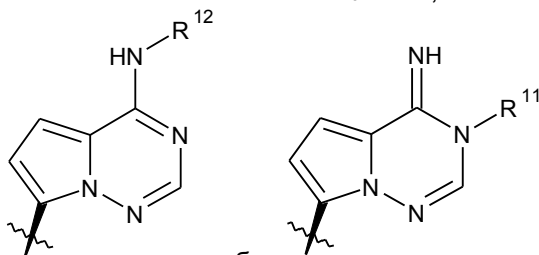
R^4 і R^5 являють собою C_1 - C_8 алкіл;

R^7 являє собою C_1 - C_{20} алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

45 де кожен C_1 - C_{20} алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл або C_6 - C_{10} арил з R^7 незалежно необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_8 алкілу, галогену, карбонілу, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, C_3 - C_8 карбоциклілу, 4-6-членного гетероциклілу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарилу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

50 де замісник C_3 - C_8 карбоцикліл з R^7 необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж C_1 - C_8 алкілу, галогену, $-CF_3$, ціано, $-CH_2CN$ та фенілу,

де замісник 4-6-членний гетероцикліт з R^7 необов'язково заміщений двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C_1-C_6 алкілу, і де замісник феніл з R^7 необов'язково заміщений $-OR^8$; R^6 являє собою C_1-C_6 алкокси або C_6-C_{10} арил; кожен R^8 , R^9 і R^{10} незалежно являють собою C_1-C_6 алкіл;



основа являє собою або ;
 R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;
 R^{12} являє собою H, $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$;
кожен R^{13} незалежно являє собою C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

і кожен R^{14} незалежно являє собою H або C_1-C_8 алкіл; де C_1-C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений фенілом.

У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою $-OH$ або $-OC(=O)R^4$;

R^2 являє собою $-OH$ або $-OC(=O)R^5$; або

R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$ або $-OP(=O)(OH)O-$;

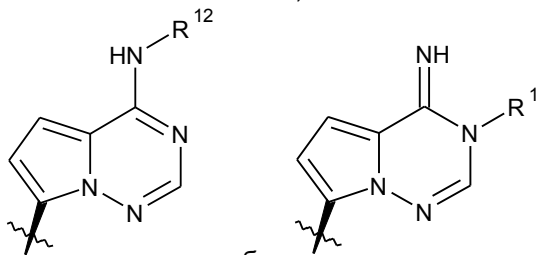
R^3 являє собою $-C(=O)OR^7$;

кожен R^4 , R^5 і R^7 незалежно являють собою C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліт, C_6-C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліт, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

де кожен C_1-C_8 алкіл з R^7 незалежно необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з C_1-C_8 алкілу, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоцикліту, 4-6-членного гетероцикліту, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарила, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

де 4-6-членний гетероцикліт необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C_1-C_6 алкілу;

кожен R^8 незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл;



основа являє собою або ;

R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл, заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

R^{12} являє собою H, $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$;

R^{13} являє собою C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$; і

кожен R^{14} незалежно являє собою H або C_1-C_8 алкіл; де C_1-C_8 алкіл з R^{14} необов'язково заміщений фенілом.

У деяких варіантах здійснення

R^1 являє собою $-OH$ або $-OC(=O)R^4$;

R^2 являє собою $-OH$ або $-OC(=O)R^5$; або

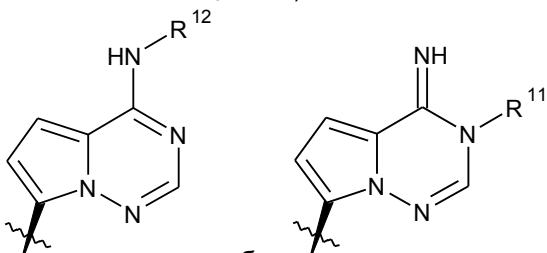
R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(=O)O-$ або $-OP(=O)(OH)O-$;

R^3 являє собою $-C(=O)OR^7$;

кожен R^4 , R^5 і R^7 незалежно являють собою C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліт, C_6-C_{10} арил, 4-6-членний гетероцикліт, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

де кожен C_1-C_8 алкіл з R^7 незалежно необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 карбоцикліту, 4-6-членного гетероцикліту, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, 5-6-членного гетероарила, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, і фенілу;

де 4-6-членний гетероциклі не обов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з-поміж карбонілу та C₁-C₆ алкілу;
кожен R⁸ незалежно являє собою C₁-C₆ алкіл;



основа являє собою або ;

5 R¹¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений -OP(=O)(OH)(OR¹⁴);

R¹² являє собою H, -C(=O)R¹³ або -C(=O)OR¹³;

R¹³ являє собою C₁-C₈ алкіл, не обов'язково заміщений -OP(=O)(OH)(OR¹⁴); і

кожен R¹⁴ незалежно являє собою H або C₁-C₈ алкіл; де C₁-C₈ алкіл з R¹⁴ не обов'язково заміщений фенілом.

10 У деяких варіантах здійснення

R¹ являє собою -OH або -OC(=O)R⁴;

R² являє собою -OH або -OC(=O)R⁵; або

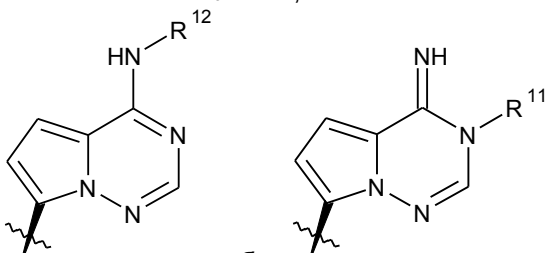
R¹ і R² разом утворюють -OC(=O)O-;

R³ являє собою -C(=O)OR⁷;

15 кожен R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно являють собою C₁-C₈ алкіл, C₃-C₈ карбоциклі, C₆-C₁₀ арил, 4-6-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S, або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

де кожен C₁-C₈ алкіл з R⁷ незалежно не обов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OR⁸, -OP(=O)(OH)₂, C₃-C₈ карбоциклілу та фенілу;

20 кожен R⁸ незалежно являє собою C₁-C₆ алкіл;



основа являє собою або ;

R¹¹ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений -OP(=O)(OH)(OR¹⁴);

R¹² являє собою H, -C(=O)R¹³ або -C(=O)OR¹³;

R¹³ являє собою C₁-C₈ алкіл; і

25 кожен R¹⁴ незалежно являє собою H або C₁-C₈ алкіл; де C₁-C₈ алкіл з R¹⁴ не обов'язково заміщений фенілом.

У деяких варіантах здійснення

R¹ являє собою -OH або -OC(=O)R⁴;

R² являє собою -OH або -OC(=O)R⁵; або

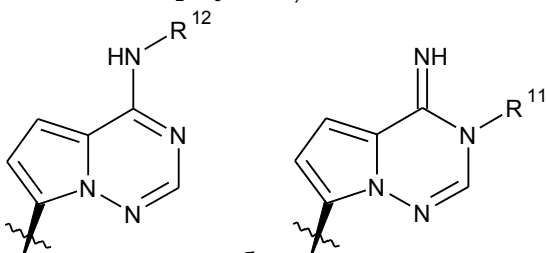
30 R¹ і R² разом утворюють -OC(=O)O-;

R³ являє собою -C(=O)OR⁷;

кожен R⁴, R⁵ та R⁷ незалежно являють собою C₁-C₈ алкіл, C₃-C₈ карбоциклі, C₆-C₁₀ арил або 4-6-членний гетероциклі, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з-поміж N, O та S;

де кожен C₁-C₈ алкіл з R⁷ незалежно не обов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з -OR⁸ і фенілу;

35 кожен R⁸ незалежно являє собою C₁-C₆ алкіл;



основа являє собою або ;

R^{11} являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$;

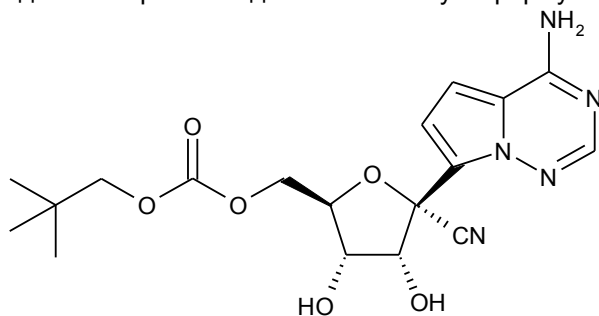
R^{12} являє собою H , $-C(=O)R^{13}$ або $-C(=O)OR^{13}$;

R^{13} являє собою C_1 - C_8 алкіл; і

кожен R^{14} незалежно являє собою H або C_1 - C_8 алкіл; де C_1 - C_8 алкіл з R^{14} необов'язково

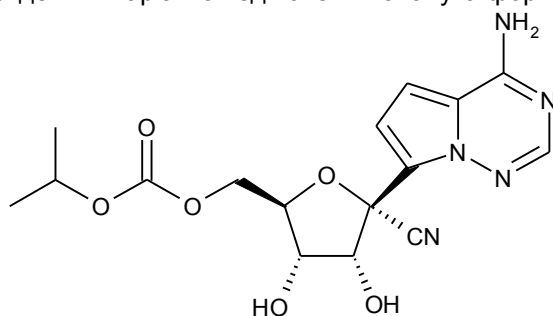
5 заміщений фенілом.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

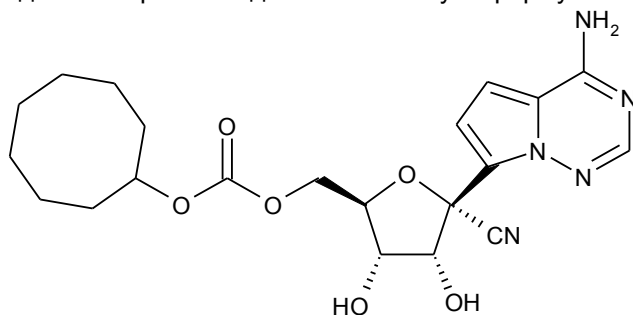
У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

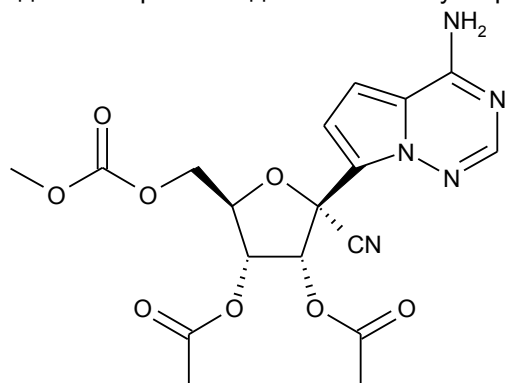
10

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



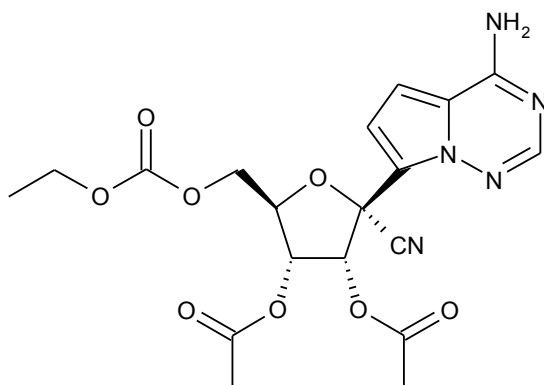
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



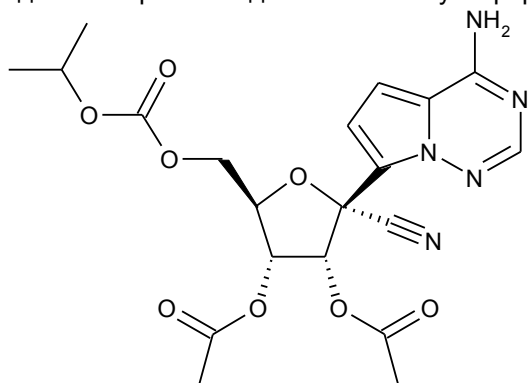
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



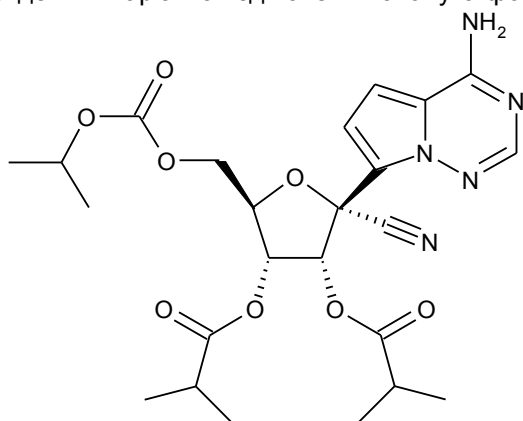
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



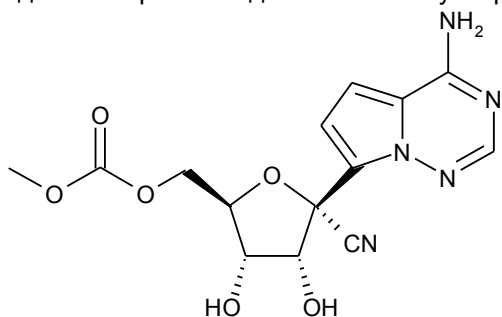
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



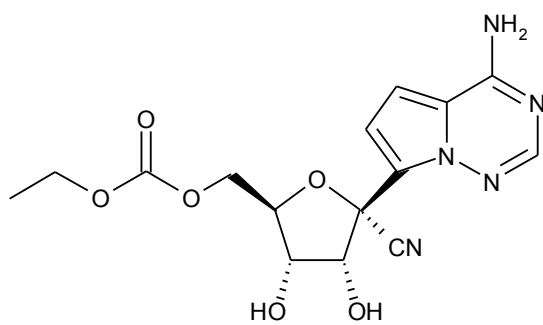
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 1	1	
Приклад 2	2	
Приклад 3	3	
Приклад 4	4	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 5	5	
Приклад 6	6	
Приклад 7	7	
Приклад 8	8	
Приклад 9	9	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 10	10	
Приклад 11	11	
Приклад 12	12	
Приклад 13	13	
Приклад 14	14	

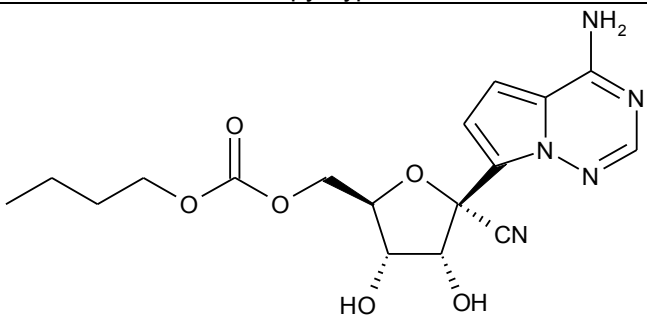
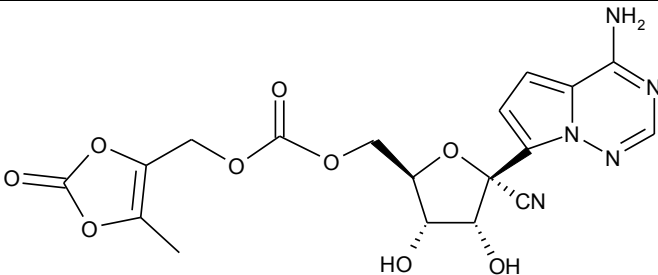
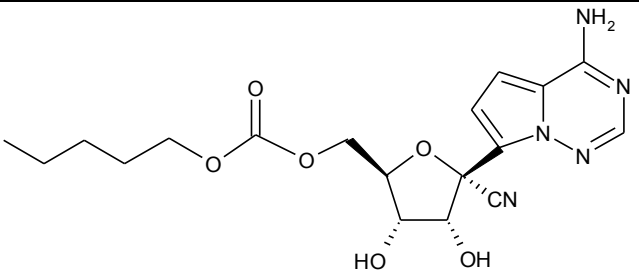
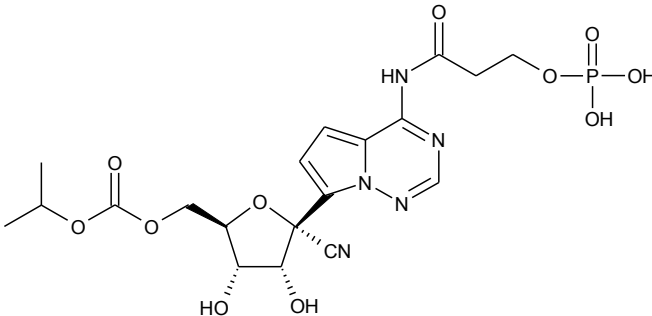
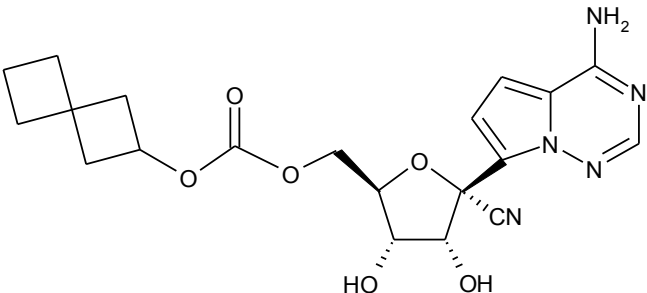
Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 15	15	
Приклад 16	16	
Приклад 17	17	
Приклад 18	18	
Приклад 19	19	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 20	20	
Приклад 21	21	

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

Приклад №	Сполука №	Структура
	22	
	23	
	24	

Приклад №	Сполука №	Структура
	25	
Приклад 80	26	
Приклад 74	27	
	28	
Приклад 30	29	

Приклад №	Сполука №	Структура
	30	Chemical structure 30: A nucleoside derivative. The sugar is a ribose ring with a cyano group (CN) at the 2' position and hydroxyl groups (OH) at the 3' and 4' positions. The base is a pyrimidine ring with an amino group (NH₂) at the 6' position. The sugar is linked to the base via a phosphate group (O=P(OH)(OH)O-).
Приклад 72	31	Chemical structure 31: A nucleoside derivative. The sugar is a ribose ring with a cyano group (CN) at the 2' position and hydroxyl groups (OH) at the 3' and 4' positions. The base is a pyrimidine ring with an amino group (NH₂) at the 6' position. The sugar is linked to the base via a cyclobutyl group (C₄H₇).
	32	Chemical structure 32: A nucleoside derivative. The sugar is a ribose ring with a cyano group (CN) at the 2' position and hydroxyl groups (OH) at the 3' and 4' positions. The base is a pyrimidine ring with an amino group (NH₂) at the 6' position. The sugar is linked to the base via a methoxy group (OCH₃).
	33	Chemical structure 33: A nucleoside derivative. The sugar is a ribose ring with a cyano group (CN) at the 2' position and hydroxyl groups (OH) at the 3' and 4' positions. The base is a pyrimidine ring with an amino group (NH₂) at the 6' position. The sugar is linked to the base via a pyrazole group (C₄H₃N₂).
	34	Chemical structure 34: A nucleoside derivative. The sugar is a ribose ring with a cyano group (CN) at the 2' position and hydroxyl groups (OH) at the 3' and 4' positions. The base is a pyrimidine ring with an amino group (NH₂) at the 6' position. The sugar is linked to the base via a methoxy group (OCH₃).

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 38	35	
	36	
Приклад 81	37	
	38	
	39	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 95	40	
	41	
	42	
	43	
	44	

Приклад №	Сполука №	Структура
	45	

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 22	46	
Приклад 23	47	
Приклад 24	48	
Приклад 25	49	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 26	50	
Приклад 27	51	
Приклад 28	52	
Приклад 29	53	
Приклад 31	54	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 32	55	
Приклад 33	56	
Приклад 34	57	
Приклад 35	58	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 36	59	
Приклад 37	60	
Приклад 39	62	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 40	63	
Приклад 42	64	
Приклад 43	65	
Приклад 44	66	

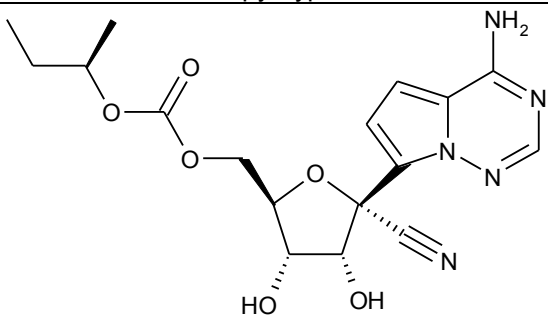
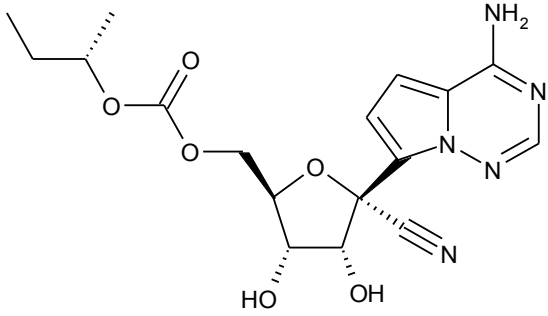
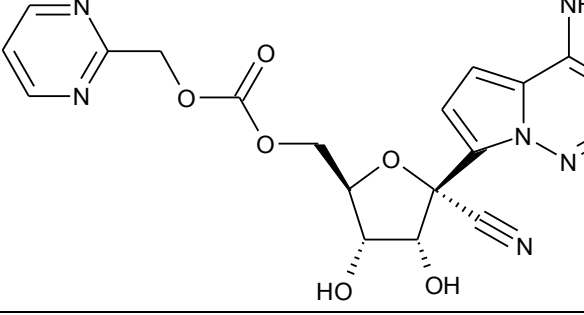
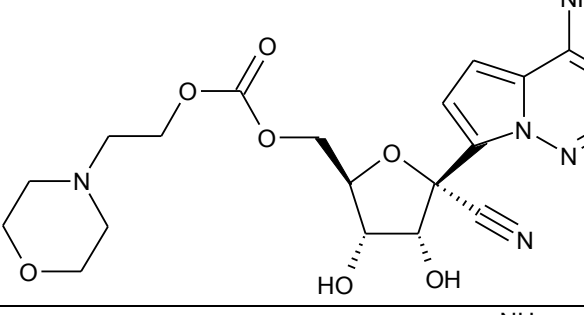
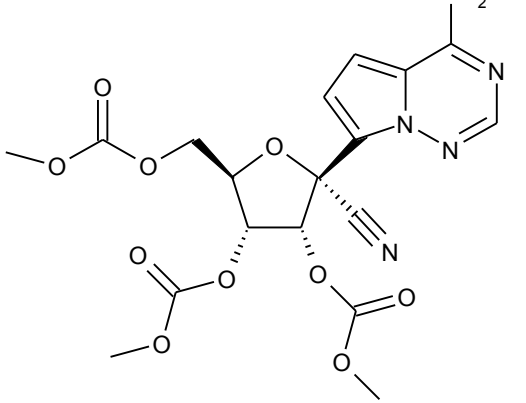
Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 45	67	
Приклад 46	68	
Приклад 47	69	
Приклад 48	70	
Приклад 49	71	

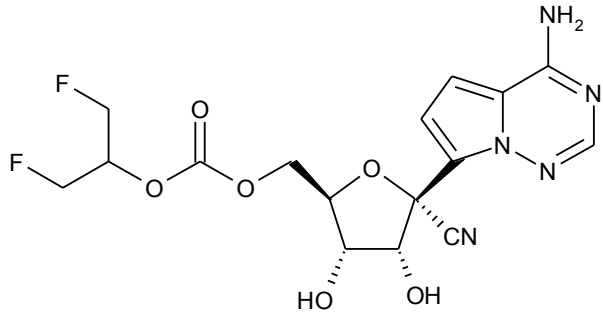
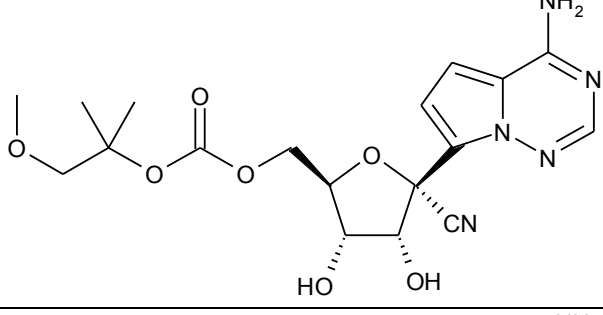
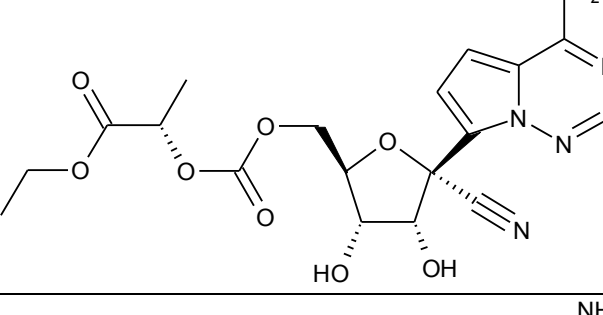
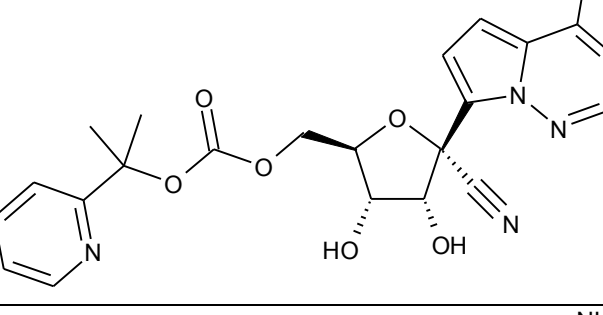
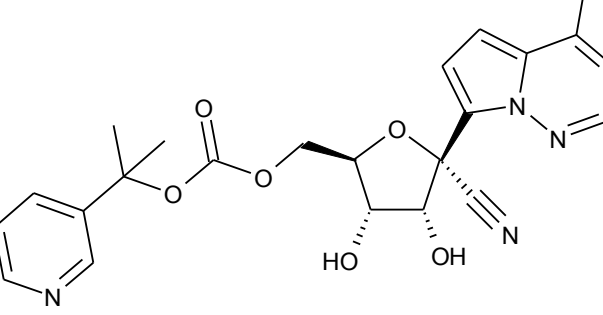
Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 50	72	
Приклад 51	73	
Приклад 52	74	
Приклад 53	75	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 54	76	
Приклад 55	77	
Приклад 56	78	
Приклад 57	79	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 58	80	
Приклад 59	81	
Приклад 60	82	
Приклад 61	83	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 62	84	
Приклад 63	85	
Приклад 64	86	
Приклад 65	87	
Приклад 66	88	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 67	89	
Приклад 68	90	
Приклад 69	91	
Приклад 70	92	
Приклад 71	93	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 73	94	
Приклад 75	96	
Приклад 76	97	
Приклад 77	98	
Приклад 78	99	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 79	100	

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

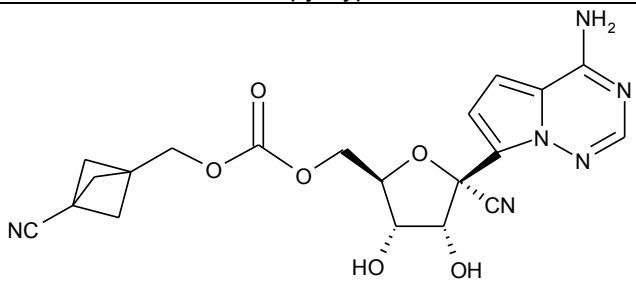
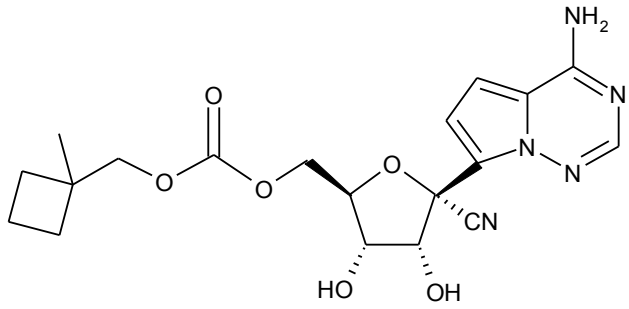
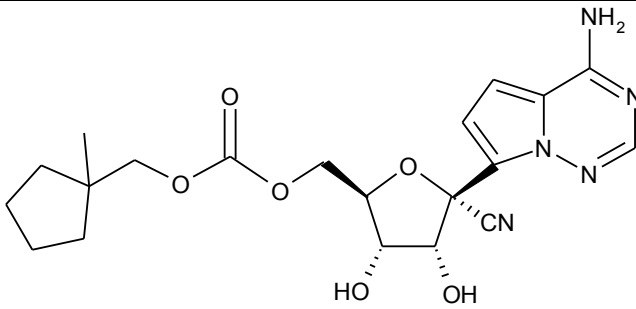
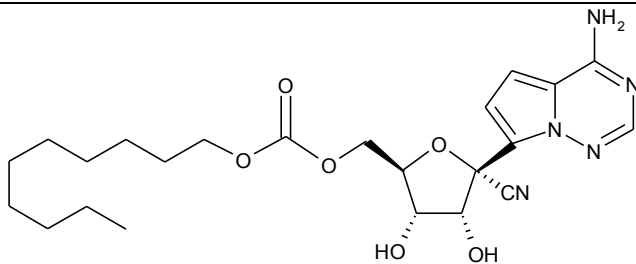
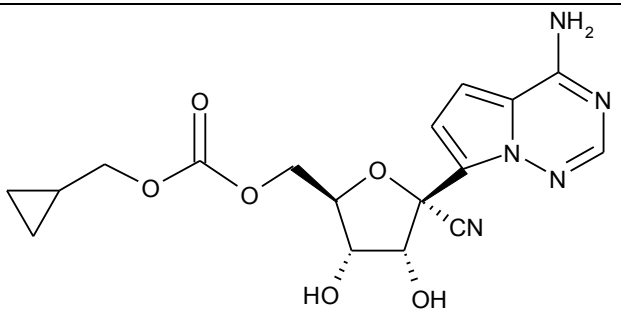
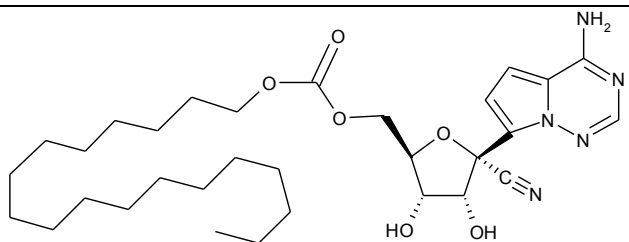
Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 93	101	
	102	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 96	103	
	104	
	105	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 92	106	
Приклад 97	107	
	108	
	109	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 94	110	
Приклад 109	111	
Приклад 101	112	
Приклад 102	114	
Приклад 103	115	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 104	116	
Приклад 105	117	
Приклад 106	118	
Приклад 107	119	
Приклад 99	120	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 100	121	
Приклад 108	122	
Приклад 109	123	
Приклад 113	124	
Приклад 98	125	
Приклад 114	126	

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 82	127	
Приклад 83	128	
Приклад 84	129	
Приклад 85	130	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 86	131	<chem>CCOC(=O)O[C@H]1O[C@@H](C#N)[C@H](c2nc3ncnc3c2N[C@@H]4Cc5ccccc5O4)c1O</chem>
Приклад 87	132	<chem>CCOC(=O)O[C@H]1O[C@@H](C#N)[C@H](c2nc3ncnc3c2N)[C@@H]1OCC</chem>
Приклад 88	133	<chem>CC(C)OC(=O)O[C@H]1O[C@@H](C#N)[C@H](c2nc3ncnc3c2N)[C@@H]1OCC</chem>
Приклад 89	134	<chem>CCCCC(=O)O[C@H]1O[C@@H](C#N)[C@H](c2nc3ncnc3c2N)[C@@H]1OCCCC(=O)O</chem>

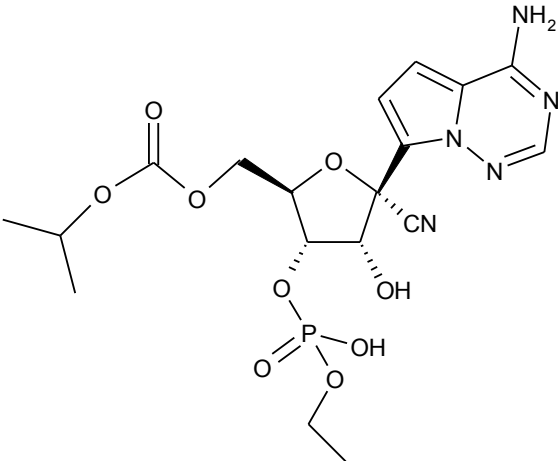
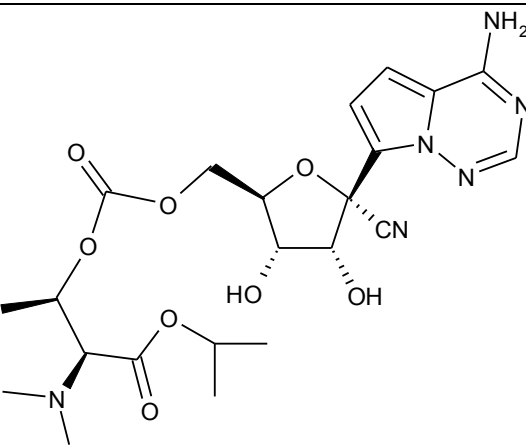
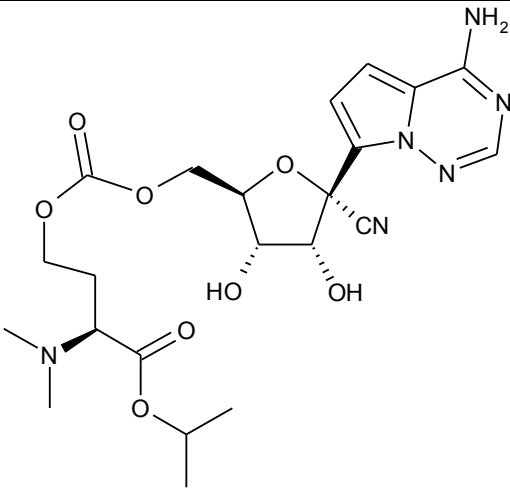
Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 90	135	
Приклад 91	136	

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою

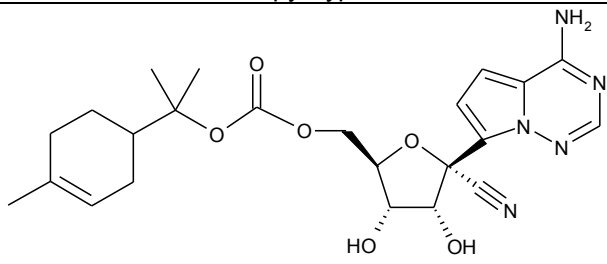
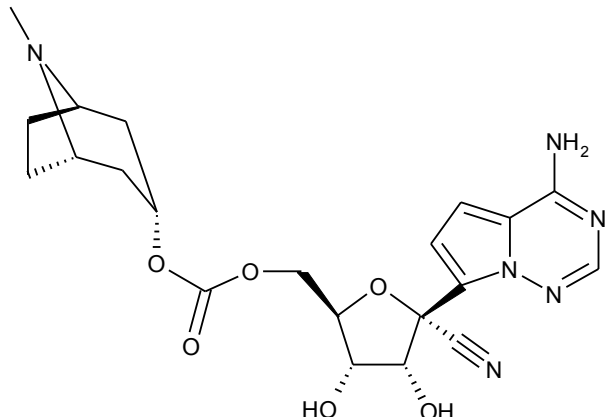
Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 110	137	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 111	138	
Приклад 112	139	
Приклад 115	140	
Приклад 116	141	
Приклад 117	142	
Приклад 118	143	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 119	144	
Приклад 120	145	
Приклад 121	146	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 122	147	
Приклад 123	148	
Приклад 124	149	
Приклад 125	150	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 126	151	
Приклад 127	152	
Приклад 128	153	
Приклад 131	154	

Приклад №	Сполука №	Структура
Приклад 132	155	
Приклад 133	156	

або її фармацевтично прийнятну сіль.

V. Фармацевтичні лікарські форми

Сполуки, що розкриваються в цьому документі, можуть бути складені зі звичайними носіями та допоміжними речовинами. Наприклад, таблетки будуть містити допоміжні речовини, регулятори сипкості, наповнювачі, зв'язувальні речовини тощо. Водні лікарські форми отримують у стерильній формі, і коли вони призначені для застосування способом, відмінним від перорального введення, загалом вони будуть ізотонічними. Усі лікарські форми можуть необов'язково містити допоміжні речовини, як-от ті, що визначені в «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (1986). Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають аскорбінову кислоту й інші антиоксиданти, хелатувальні агенти, як-от ЕДТК, вуглеводи, як-от декстран, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота тощо. У деяких варіантах здійснення лікарські форми містять одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. рН лікарської форми перебуває в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 11, але зазвичай від приблизно 7 до 10. У деяких варіантах здійснення рН лікарських форм варіює в діапазоні від приблизно 2 до приблизно 5, але зазвичай від приблизно 3 до 4.

Хоча сполуки за винаходом («активні інгредієнти») можна вводити окремо, переважно представити їх у вигляді фармацевтичних лікарських форм. Лікарські форми за винаходом як для ветеринарного, так і для застосування в людини, містять щонайменше один активний інгредієнт, як визначено вище, разом з одним або більше прийнятними для цього носіями і, необов'язково, іншими терапевтичними інгредієнтами, зокрема тими додатковими терапевтичними інгредієнтами, які розкриті в цьому документі. Носій(-і) має(-ють) бути «прийнятним(-и)» у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами лікарської форми та фізіологічно нешкідливими для їхнього реципієнта.

Лікарські форми включають препарати, придатні для зазначених вище шляхів введення. Лікарські форми можуть бути зручно представлені в одиничній лікарській дозованій формі та можуть бути отримані будь-яким із відповідних способів, добре відомих у галузі фармацевтики. Методики й лікарські форми зазвичай знаходяться в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі способи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, що складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. Зазвичай лікарські форми отримують шляхом рівномірного й ретельного об'єднання активного інгредієнта з рідкими носіями або твердими носіями, які представлені дрібними частинками, або обома, і потім, за необхідності, надають форму препаратів.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична лікарська форма призначена для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, перорального або інгаляційного введення.

У деяких варіантах здійснення сполука, описана в цьому документі, наприклад сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, описані в цьому документі, мають оптимізовані/покращені фармакокінетичні властивості та придатні для перорального введення. Наприклад, сполуки формули I мають покращену біодоступність і тому їх можна застосовувати шляхом перорального введення.

У деяких варіантах здійснення лікарські форми за цим винаходом придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, як-от капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу «олія у воді» або рідкої емульсії типу «вода в олії». Активний інгредієнт також можна вводити у вигляді болюса, електуарію або пасти.

У деяких варіантах здійснення таблетку отримують шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути отримані шляхом пресування у відповідному пристрої активного інгредієнта у вільно-плинній формі, як-от порошок або гранули, необов'язково в суміші зі зв'язувальною речовиною, ковзною речовиною, інертним розчинником, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути отримані формуванням у відповідному пристрої суміші порошкоподібного активного інгредієнта з рідким інертним розчинником. Таблетки необов'язково можуть бути покриті оболонкою або з рискою, і необов'язково складені так, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення з них активного інгредієнта.

Для інфекцій ока або інших зовнішніх тканин, наприклад ротової порожнини та шкіри, лікарські форми застосовують у вигляді мазі або крему для місцевого застосування, що містить активний(-і) інгредієнт(-и) у кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % мас./мас. (включно з активним інгредієнтом(-ами) в діапазоні від 0,1 % до 20 % з кроками 0,1 % мас./мас., як-от 0,6 % мас./мас., 0,7 % мас./мас. тощо), переважно від 0,2 до 15 % мас./мас. і найбільш переважно від 0,5 до 10 % мас./мас. При отриманні у вигляді мазі активні інгредієнти можуть бути використані або на парафіновій, або на основі мазі, що змішується з водою. В альтернативному варіанті активні інгредієнти можуть бути складені у вигляді крему на основі крему олія у воді.

За необхідності водна фаза кремової основи може містити, наприклад, щонайменше 30 % мас./мас. багатоатомного спирту, тобто, спирту, що містить дві або більше гідроксильні групи, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включно з ПЕГ 400) та їхні суміші. Лікарські форми для місцевого застосування можуть бажано містити сполуку, яка посилює всмоктування або проникнення активного інгредієнта крізь шкіру або інші уражені ділянки. Приклади таких підсилювачів шкірної проникності включають диметилсульфоксид і споріднені аналоги.

Олійна фаза емульсій цього винаходу може складатися з відомих інгредієнтів у відомий спосіб. Хоча ця фаза може містити тільки емульгатор (також відомий як емульгатор), бажано вона містить суміш щонайменше одного емульгатора із жиром або олією або із жиром й олією. Переважно гідрофільний емульгатор включений разом із ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Також переважно включати як олію, так і жир. Разом емульсифікатор(и) зі стабілізатором(-ами) або без складають так званий емульгуювальний віск, і віск разом з олією та жиром утворюють так звану емульгуювальну основу для мазі, яка створює олійну дисперсійну фазу кремкових лікарських форм.

Емульгатори та стабілізатори емульсій, придатні для застосування в лікарській формі за цим винаходом, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, моностеарат гліцерину та лаурилсульфат натрію. Додаткові емульгатори та стабілізатори емульсій, придатні для застосування в лікарській формі за цим винаходом, включають Tween® 80.

Вибір придатних олій або жирів для лікарської форми ґрунтується на досягненні бажаних косметичних властивостей. Переважно крем має бути таким продуктом, що не залишає плями та змивається, із відповідною консистенцією, щоб уникнути витікання з тюбиків або інших контейнерів. Можна використовувати моно- або двоосновні алкілові естери з лінійним або розгалуженим ланцюгом, як-от діізоадипат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діестер кокосових жирних кислот, ізопропілміридат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш естерів із розгалуженим ланцюгом, відому як Crodamol CAP, останні три є переважними естерами. Їх можна використовувати окремо або в комбінації залежно від необхідних властивостей. В альтернативному варіанті використовують ліпіди з високою температурою плавлення, як-от м'який білий парафін і/або рідкий парафін, або інші мінеральні олії.

Фармацевтичні лікарські форми відповідно до цього винаходу містять сполуку за цим

винаходом разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або допоміжними речовинами і, необов'язково, іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні лікарські форми, що містять активний інгредієнт, можуть бути в будь-якій формі, що підходить для призначеного способу застосування. При використанні для перорального застосування, можна приготувати, наприклад, таблетки, троше, пастилки, водні або масляні суспензії, дисперговані порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути виготовлені відповідним будь-яким відомим у цій галузі способом виготовлення фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, смакоароматичні агенти, барвники та консерванти, щоб забезпечити приємний смак препарату. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які підходять для виготовлення таблеток. Ці допоміжні речовини можуть бути, наприклад, інертними розчинниками, як-от карбонат кальцію або натрію, лактоза, кальцій або фосфат натрію; гранульовальні агенти та речовини для покращення розпадності таблеток, як-от кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, як-от крохмаль, желатин або акація; і ковзні агенти, як-от стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокріті або можуть бути покриті відомими методами, включно з мікрокапсуляцією, щоб уповільнити розпадання та адсорбцію в шлунково-кишковому тракті та тим самим забезпечити стійку дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний матеріал для затримки часу дії, як-от гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або з воском.

Лікарські форми для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді желатинових твердих капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний із водою або олійним середовищем, як-от арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії за цим винаходом містять активні матеріали в суміші з допоміжними речовинами, придатними для виробництва водних суспензій. Такі допоміжні речовини включають суспендувальний агент, як-от карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь, і диспергувальні або змочувальні агенти, як-от фосфатид природного походження (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксіетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду з довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленооксіетанол), продукт конденсації етиленоксиду із частковим естером, отриманим із жирної кислоти та ангідриду гекситолу (наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат). Водна суспензія також може містити один або більше консервантів, як-от етил або n-пропіл-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше смакоароматичних агентів і один або більше підсолоджувачів, як-от сахароза або сахарин. Інші необмежувальні приклади суспендувальних агентів включають циклодекстрин. У деяких прикладах суспендувальний агент являє собою сульфобутиловий етер-бета-циклодекстрин (SEB-beta-CD), наприклад Captisol®.

Олійні суспензії можна виготовляти шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, як-от арахісове масло, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральній олії, як-от рідкий парафін. Пероральні суспензії можуть містити загусник, як-от бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, як-от визначені вище, і смакоароматичні агенти можна додавати, щоб отримати приємний смак перорального препарату. Збереження таких композицій можна забезпечувати шляхом додавання антиоксиданту, як-от аскорбінова кислота.

Дисперговані порошки та гранули за цим винаходом, придатні для отримання водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт у суміші з диспергувальним або змочувальним агентом, суспендувальним агентом і одним або більше консервантами. Відповідні диспергувальні або змочувальні агенти та суспендувальні агенти проілюстровані описаними вище прикладами. Також можуть бути додаткові допоміжні речовини, наприклад підсолоджувачі, смакоароматичні агенти та барвники.

Фармацевтичні композиції винаходу також можуть бути у вигляді емульсій «олія у воді». Олійною фазою може бути рослинна олія, як-от оливкова олія або арахісова олія, мінеральна олія, як-от рідкий парафін, або їхня суміш. Придатні емульгувальні агенти включають природні камеді, як-от аравійська камедь і трагакантова камедь, природні фосфатиди, як-от соєвий лецитин, естери або часткові естери, отримані із жирних кислот і гекситолових ангідридів, як-от сорбітанмоноолеат, та продукти конденсації цих часткових естерів з етиленоксидом, як-от

поліоксietиленсорбітанмоноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі та смакоароматичні агенти. Сиропи та еліксири можна виготовляти з підсолоджувачами, як-от гліцерин, сорбіт або сахароза. Такі лікарські форми можуть містити пом'якшувальний агент, консервант, смакоароматичний агент або барвник.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути у формі стерильного ін'єкційного препарату, як-от стерильна водна або масляниста суспензія для ін'єкцій. Цю суспензію можна приготувати відповідно до відомого рівня техніки з використанням тих придатних агентів для диспергування або зволожувальних агентів і суспендувальних агентів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, як-от розчин у 1,3-бутандіолі, або приготованим у вигляді ліофілізованого порошку. До прийнятних наповнювачів лікарської форми та розчинників, що можуть застосовуватися, належать вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, традиційно як розчинник або суспендувальне середовище можна використовувати стерильні нелеткі олії. Для цього можна використовувати будь-яку м'яку нелетку олію включно із синтетичними моно- або дигліцерідами. Крім того, за отримання ін'єкційних препаратів аналогічно можна застосовувати жирні кислоти, як-от олеїнову кислоту. Прийнятними носіями та розчинниками, які можуть застосовуватися, можуть бути вода, розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлориду натрію та гіпертонічний розчин хлориду натрію.

Кількість активного інгредієнта, який можна комбінувати з матеріалом носія для отримання одиничної лікарської дозованої форми, буде варіюватися залежності від організму-хазяїна, який лікують, і конкретного способу застосування. Наприклад, лікарська форма з уповільненим вивільненням, призначена для прийому всередину людьми, може містити від приблизно 1 до 1000 мг активного матеріалу, комбінованого з прийнятною і зручною кількістю матеріалу носія, яка може варіюватися від приблизно 5 до приблизно 95 % від загальної композиції (маса : маса). Фармацевтична композиція може бути виготовлена із забезпеченням кількостей для застосування, які легко відміряються. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити від приблизно 3 до 500 мг активного інгредієнта на мілілітр розчину, щоб могла відбуватися інфузія відповідного об'єму за швидкості приблизно 30 мл/год.

Лікарські форми, придатні для місцевого очного застосування, включають краплі для очей, де активний інгредієнт розчинений або суспендований у придатному носії, зокрема у водному розчиннику для цього активного інгредієнта. Активний інгредієнт переважно присутній у таких лікарських формах у концентрації від 0,5 до 20 %, переважно від 0,5 до 10 %, й особливо приблизно 1,5 % мас./мас.

Лікарські форми, придатні для місцевого застосування в порожнині рота, включають льодяники, що містять активний інгредієнт на ароматизованій основі, зазвичай сахарозі й аравійській або трагакантової камеді; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, як-от желатин і гліцерин або сахароза й аравійська камедь; та рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Лікарські форми для ректального застосування можуть бути представлені у вигляді супозиторія з придатною основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат.

У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, вводять шляхом інгаляції. У деяких варіантах здійснення лікарські форми, придатні для внутрішньолегеневого або назального застосування, мають розмір частинок, наприклад, у діапазоні від 0,1 до 500 мікронів, як-от 0,5, 1, 30, 35 тощо, які вводяться шляхом швидкого вдихання через носові ходи або шляхом вдихання через рот так, щоб досягти альвеолярних мішків. Придатні лікарські форми включають водні або олійні розчини активного інгредієнта. Лікарські форми, придатні для доставки у формі аерозолі або сухого порошку, можна виготовляти відповідно до традиційних способів і можна доставляти з іншими терапевтичними агентами. У деяких варіантах здійснення сполуки, які застосовуються в контексті цього документа, введені до складу лікарської форми та дозовані у вигляді сухого порошку. У деяких варіантах здійснення сполуки, які застосовуються в контексті цього документа, введені до складу лікарської форми та дозовані у вигляді розпиленої лікарської форми. У деяких варіантах здійснення сполуки, які застосовуються в контексті цього документа, введені до складу лікарської форми для доставки за допомогою маски для обличчя. У деяких варіантах здійснення сполуки, які застосовуються в контексті цього документа, введені до складу лікарської форми для доставки за допомогою лицевої маски-тента.

Лікарські форми, придатні для вагінального застосування, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять на додаток до

активного інгредієнта такі носії, які відомі в цій галузі техніки як придатні.

Лікарські форми, придатні для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби та розчинені речовини, що забезпечують ізотонічність розчину з кров'ю передбачуваного реципієнта; водні та неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендувальні агенти та загусники.

Лікарські форми можуть бути представлені в однодозових або багатодозових контейнерах, наприклад герметично закритих ампулах і флаконах, і можуть зберігатися в сублімованому (ліофілізованому) стані, що потребує тільки додавання рідкого стерильного носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Виготовлені для негайного прийому ін'єкційні розчини та суспензії можна виготовляти зі стерильних порошків, гранул та таблеток описаного раніше типу. Переважні одиничні дозовані лікарські форми являють собою такі, що містять добову дозу або частину одиничної добової дози, як описано вище в цьому документі, або їхню придатну частину активного інгредієнта.

Треба розуміти, що крім інгредієнтів, зокрема згаданих вище, лікарські форми за цим винаходом можуть включати інші агенти, традиційні в цій галузі, які мають відношення до типу лікарської форми, який розглядається, наприклад ті, що придатні для прийому всередину, можуть містити смакоароматичні агенти.

У винаході додатково пропонуються ветеринарні композиції, які містять щонайменше один активний інгредієнт за визначенням вище, разом із придатним ветеринарним носієм.

Ветеринарні носії являють собою матеріали, які застосовуються з метою введення композиції, і можуть бути твердими, рідкими або газоподібними матеріалами, які є інертними або прийнятними в області ветеринарії, а також сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можна вводити перорально, парентерально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

Сполуки за винаходом застосовують для забезпечення контрольованого вивільнення фармацевтичних лікарських форм, які в ролі активного інгредієнта містять одну або більше сполук за винаходом («лікарські форми з контрольованим вивільненням»), у яких вивільнення активного інгредієнта контролюється та регулюється, щоб зменшити частоту дозування або покращити фармакокінетичний профіль чи профіль токсичності заданого активного інгредієнта.

VI. Набори

Також у цьому документі пропонуються набори, які включають сполуку, розкриту в цьому документі, її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер. У деяких варіантах здійснення набори, описані в цьому документі, можуть містити етикетку та/або інструкції для застосування сполуки в лікуванні захворювання чи стану в суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує. У деяких варіантах здійснення захворювання або стан являє собою вірусну інфекцію.

У деяких варіантах здійснення набір може також містити один або більше терапевтичних агентів і/або інструкцій для застосування додаткових терапевтичних агентів у поєднанні зі сполукою формули I у лікуванні захворювання або стану в суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує.

У деяких варіантах здійснення набори, запропоновані в цьому документі, містять окремі одиниці доз сполуки, як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, енантіомера, діастереомера, таутомера, поліморфу, псевдополіморфу, аморфної форми, гідрату чи сольвату. Приклади окремих одиниць дозування можуть включати пігулки, таблетки, капсули, попередньо наповнені шприци або картриджі для шприців, пакети для внутрішньовенного вливання, інгалятори, небулайзери тощо, кожен містить терапевтично ефективну кількість відповідної сполуки або її фармацевтично прийнятну сіль, рацемат, енантіомер, діастереомер, таутомер, поліморф, псевдополіморф, аморфну форму, гідрат чи сольват. У деяких варіантах здійснення набір може містити одну одиницю дозування, а в інших присутні декілька одиниць дозування, як-от кількість одиниць дозування, необхідних для визначеного режиму або періоду лікування.

Також пропонуються продукти виробництва, які включають сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, і контейнер. У деяких варіантах здійснення контейнер продукту виробництва являє собою флакон, банку, ампулу, попередньо наповнений шприц, контурну коміркову упаковку, жерстяну банку, металеву банку, пляшку, коробку, пакет для внутрішньовенного введення, інгалятор або небулайзер.

VII. Введення

Одну або більше сполук за винаходом вводять через будь-який шлях, придатний для стану, який лікують. Придатні шляхи введення включають пероральний, ректальний, інгаляційний,

легеневий, місцевий (включно з букальним і під'язиковим), вагінальний і парентеральний (включно з підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, внутрішньошкірним, інтратекальним і епідуральним) тощо. У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, вводять шляхом інгаляції або внутрішньовенно. У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, вводять перорально. Треба розуміти, що переважний шлях

уведення може варіюватися, наприклад, залежно від стану реципієнта. У способах цього винаходу для лікування вірусної інфекції сполуки цього винаходу можна вводити в будь-який час людині, яка може контактувати з вірусом або вже страждає від вірусної інфекції. У деяких варіантах здійснення сполуки цього винаходу можна вводити з профілактичною метою людям, які контактують із людьми, хворими на вірусну інфекцію, або мають ризик контакту з людьми, які страждають на вірусну інфекцію, наприклад, медичним працівникам. У деяких варіантах здійснення введення сполук за цим винаходом може здійснюватися людям із позитивним результатом аналізу на вірусну інфекцію, але ще без симптомів вірусної інфекції. У деяких варіантах здійснення введення сполук за цим винаходом може здійснюватися людям після появи симптомів вірусної інфекції.

У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають кероване подією введення суб'єкту сполуки, описаної в цьому документі, як-от сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

У контексті цього документа терміни «кероване подією» або «кероване подією введення» стосуються введення описаної в цьому документі сполуки (як-от сполуки формули I) або її фармацевтично прийнятної солі (1) до події (наприклад, за 2 години, 1 добу, 2 доби, 5 діб або 7 або більше діб до події), яка може призвести до контакту особи з вірусом (або може іншим чином збільшити ризик зараження особи вірусною інфекцією); та/або (2) під час події (або більше ніж однієї повторюваної події), яка може призвести до контакту особи з вірусом (або яка іншим чином може збільшити ризик зараження людини вірусною інфекцією); та/або (3) після події (або після прикінцевої події в ряді повторюваних подій), яка може призвести до контакту індивідууму з вірусом (або яка іншим чином може збільшити ризик зараження людини вірусною інфекцією). У деяких варіантах здійснення кероване подією введення здійснюють перед контактом суб'єкта з вірусом. У деяких варіантах здійснення кероване подією введення здійснюють після контакту суб'єкта з вірусом. У деяких варіантах здійснення кероване подією введення здійснюють перед контактом суб'єкта з вірусом і після контакту суб'єкта з вірусом.

У певних варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають введення до й/або після події, яка може зумовити контакт індивідуума з вірусом або може іншим чином збільшити ризик зараження індивідуума вірусною інфекцією, наприклад, як доконтактна профілактика (ДКП) та/або як постконтактна профілактика (ПКП). У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають доконтактну профілактику (ДКП). У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають постконтактну профілактику (ПКП).

У деяких варіантах здійснення сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль уводять до контакту суб'єкта з вірусом.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль уводять до та після контакту суб'єкта з вірусом.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль уводять після контакту суб'єкта з вірусом.

Приклад керованого подією режиму дозування включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в період від 24 до 2 годин до вірусу з подальшим введенням сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі кожні 24 години протягом періоду контакту, з подальшим додатковим введенням сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі після останнього контакту та останнім введенням сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі через 24 години.

Додатковий приклад керованого подією режиму дозування включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в період 24 годин перед контактом із вірусом, потім щодобове введення протягом періоду контакту з подальшим останнім введенням приблизно через 24 години після останнього контакту (ця доза може бути збільшена, як-от подвійна доза).

Конкретний рівень дози сполуки за цим винаходом для будь-якого конкретного суб'єкта залежатиме від низки факторів, зокрема активності конкретної сполуки, яку застосовують, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу введення, шляху введення, швидкості виведення, комбінації препаратів і тяжкості конкретного захворювання в суб'єкта, який проходить терапію. Наприклад, дозування можна виражати як кількість міліграмів сполуки,

описаної в цьому документі, на кілограм ваги тіла суб'єкта (мг/кг). Придатними можуть бути дозування між приблизно 0,1 і 150 мг/кг. У деяких варіантах здійснення можуть бути придатними приблизно 0,1 і 100 мг/кг. В інших варіантах здійснення можуть бути придатними дозування між 0,5 і 60 мг/кг. Нормалізація відповідно до ваги тіла суб'єкта, зокрема, є корисною при корекції дозувань у суб'єктів дуже різного розміру, наприклад, при застосуванні препарату як у дітей, так і в дорослих осіб, або при перетворенні ефективного дозування в суб'єкта, який відрізняється від людини, наприклад собаки, на дозування, яке придатне для суб'єкта-людини.

Добове дозування можна також описати як загальну кількість сполуки, описаної в цьому документі, яку застосовують на дозу або на добу. Добове дозування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі може становити між приблизно 1 мг і 4000 мг, між приблизно 2000 і 4000 мг/добу, між приблизно 1 і 2000 мг/добу, між приблизно 1 і 1000 мг/добу, між приблизно 10 і 500 мг/добу, між приблизно 20 і 500 мг/добу, між приблизно 50 і 300 мг/добу, між приблизно 75 і 200 мг/добу або між приблизно 15 і 150 мг/добу.

Дозування або частота дозування сполуки за цим винаходом можуть бути скориговані протягом лікування на основі рішень лікаря.

Сполуки за цим винаходом можна вводити особі (наприклад, людині) у терапевтично ефективній кількості. У деяких варіантах здійснення введення сполуки відбувається один раз на добу.

Сполуки, запропоновані в цьому документі, можна вводити будь-яким придатним шляхом і засобами, наприклад пероральним або парентеральним (наприклад, внутрішньовенним) введенням. Терапевтично ефективна кількість сполуки може містити від приблизно 0,00001 мг/кг ваги тіла на день до приблизно 10 мг/кг ваги тіла на день, наприклад від приблизно 0,0001 мг/кг ваги тіла на день до приблизно 10 мг/кг ваги тіла на день або, наприклад, від приблизно 0,001 мг/кг ваги тіла на день до приблизно 1 мг/кг ваги тіла на день, або, наприклад, від приблизно 0,01 мг/кг ваги тіла на день до приблизно 1 мг/кг ваги тіла на день, або, наприклад, від приблизно 0,05 мг/кг ваги тіла на день до приблизно 0,5 мг/кг ваги тіла на день. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість сполук, запропонованих у цьому документі, включає від приблизно 0,3 мг до приблизно 30 мг на день, або від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг на день, або від приблизно 0,3 мг до приблизно 30 мг на день, або від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг на день.

Сполука за цим винаходом може бути об'єднана з одним або більше додатковими терапевтичними агентами в будь-якій кількості дозування сполуки за цим винаходом (наприклад, від 1 мг до 1000 мг сполуки). Терапевтично ефективні кількості можуть включати від приблизно 0,1 мг на дозу до приблизно 1000 мг на дозу, як-от від приблизно 50 мг на дозу до приблизно 500 мг на дозу, або як-от від приблизно 100 мг на дозу до приблизно 400 мг на дозу, або як-от від приблизно 150 мг на дозу до приблизно 350 мг на дозу, або як-от від приблизно 200 мг на дозу до приблизно 300 мг на дозу, або як-от від приблизно 0,01 мг на дозу до приблизно 1000 мг на дозу, або як-от від приблизно 0,01 мг на дозу до приблизно 100 мг на дозу, або як-от від приблизно 0,1 мг на дозу до приблизно 100 мг на дозу, або як-от від приблизно 1 мг на дозу до приблизно 100 мг на дозу, або як-от від приблизно 1 мг на дозу до приблизно 10 мг на дозу, або як-от від приблизно 1 мг на дозу до приблизно 1000 мг на дозу. Інші терапевтично ефективні кількості сполуки формули I становлять приблизно 1 мг на дозу або приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 або приблизно 100 мг на дозу. Інші терапевтично ефективні кількості сполуки за цим винаходом становлять приблизно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 або приблизно 1000 мг на дозу.

У деяких варіантах здійснення способи, описані в цьому документі, включають введення суб'єкту початкової добової дози від приблизно 1 до 500 мг сполуки, запропонованої в цьому документі, і збільшення кроку підвищення дози до досягнення клінічної ефективності. Для збільшення дози можна використовувати крок підвищення дози приблизно 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг або 100 мг. Дозування може підвищуватися щодня, кожні два дні, двічі на тиждень, один раз на тиждень, один раз кожні два тижні, один раз кожні три тижні або один раз на місяць.

При пероральному прийомі загальне добове дозування для суб'єкта-людини може становити між приблизно від 1 до 4000 мг/добу, між приблизно від 1 до 3000 мг/добу, між від 1 до 2000 мг/добу, між приблизно від 1 до 1000 мг/добу, між приблизно від 10 до 500 мг/добу, між приблизно від 50 до 300 мг/добу, між приблизно від 75 до 200 мг/добу або між приблизно від 100 до 150 мг/добу. У деяких варіантах здійснення загальна добова доза для людини може становити приблизно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 або

3000 мг/добу, що вводиться у вигляді одноразової дози. У деяких варіантах здійснення сумарна добова доза для суб'єкта-людини може становити приблизно 200, 300, 400, 500, 600, 700 або 800 мг/добу, що вводиться у вигляді одноразової дози. У деяких варіантах здійснення сумарна добова доза для суб'єкта-людини може становити приблизно 300, 400, 500 або 600 мг/добу, що вводиться у вигляді одноразової дози. У деяких варіантах загальна добова доза для людини може становити приблизно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 або 4000 мг/добу. У деяких варіантах загальна добова доза для людини може становити приблизно 100-200, 100-300, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 500-1100, 500-1200, 500-1300, 500-1400, 500-1500, 500-1600, 500-1700, 500-1800, 500-1900, 500-2000, 1500-2100, 1500-2200, 1500-2300, 1500-2400, 1500-2500, 2000-2600, 2000-2700, 2000-2800, 2000-2900, 2000-3000, 2500-3100, 2500-3200, 2500-3300, 2500-3400, 2500-3500, 3000-3600, 3000-3700, 3000-3800, 3000-3900 або 3000-4000 мг/добу.

[illegible]

Одноразову дозу можна вводити щогодини, щоденно, щотижня та щомісяця. Наприклад, одноразову дозу можна вводити один раз на 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 годин або один раз на 24 години. Одноразову дозу також можна вводити один раз на 1, 2, 3, 4, 5, 6 або один раз на 7 днів. Одноразову дозу також можна вводити один раз на 1, 2, 3 або один раз на 4 тижні. У деяких

варіантах здійснення одноразова доза може бути введена один раз на тиждень. Одноразову дозу можна вводити один раз на місяць. У деяких варіантах здійснення, сполуку, розкрити в цьому документі, вводять один раз на добу способом, розкритим у цьому документі. У деяких варіантах здійснення, сполуку, розкрити в цьому документі, вводять два рази на добу способом, розкритим у цьому документі. У деяких варіантах здійснення сполуку, розкрити в цьому документі, вводять три рази на добу способом, розкритим у цьому документі.

У деяких варіантах здійснення сполуку, розкрити в цьому документі, вводять один раз на добу в загальній добовій дозі 100-4000 мг/добу. У деяких варіантах здійснення сполуку, розкрити в цьому документі, вводять два рази на добу в загальній добовій дозі 100-4000 мг/добу. У деяких варіантах здійснення сполуку, розкрити в цьому документі, вводять три рази на добу в загальній добовій дозі 100-4000 мг/добу.

Частоту введення сполуки за цим винаходом можна визначити за потребами окремого пацієнта, і вона становитиме, наприклад, один або два рази на день або більшу кількість разів на день. Введення сполуки продовжують доти, доки це необхідно для лікування вірусної інфекції. Наприклад, сполуку можна вводити людині, яка була інфікована, протягом періоду від 20 днів до 180 днів або, наприклад, протягом періоду від 20 днів до 90 днів або, наприклад, протягом періоду від 30 днів до 60 днів.

Введення може бути інтервальним з періодом у декілька або більше днів, під час якого пацієнт отримує добову дозу сполуки за цим винаходом, за яким слідує період у декілька або більше днів, під час якого пацієнт не отримує добову дозу сполуки. Наприклад, пацієнт може отримувати дозу сполуки через день або тричі на тиждень. Знову в якості прикладу, пацієнт може отримувати дозу сполуки кожного дня протягом періоду від 1 до 14 днів, за яким слідує період від 7 до 21 дня, під час якого пацієнт не отримує дозу сполуки, за яким слідує наступний період (наприклад, від 1 до 14 днів), під час якого пацієнт знову отримує добову дозу сполуки. Чергування періодів введення сполуки, за якими слідує періоди без введення сполуки, можна повторювати відповідно до клінічної необхідності лікування пацієнта.

Сполуки за цим винаходом або їхні фармацевтичні композиції можна вводити один, два, три або чотири рази на добу з використанням будь-якого відповідного описаного способу. Також введення цих сполук або лікування цими сполуками можна продовжувати протягом кількох діб; наприклад, зазвичай лікування триватиме щонайменше 7 діб, 14 діб або 28 діб, протягом одного циклу лікування. Курси лікування добре відомі в хіміотерапії раку і часто чергуються з періодами відпочинку тривалістю приблизно від 1 до 28 днів, зазвичай приблизно 7 днів або приблизно 14 днів між курсами. Цикли лікування в інших варіантах здійснення можуть також бути безперервними.

VIII. Способи застосування

У цьому винаході також пропонується спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції в суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує, спосіб включає введення суб'єкту сполуки, описаної в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході також пропонується спосіб лікування вірусної інфекції в суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує, спосіб включає введення суб'єкту, який цього потребує, сполуки, описаної в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення сполуку, описану в цьому документі, вводять людині шляхом перорального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, підшкірного або інгаляційного введення.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході також пропонуються способи лікування або профілактики вірусної інфекції в суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного або профілактичного агента.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході також пропонуються способи лікування вірусної інфекції в суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного або профілактичного агента.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході пропонуються способи інгібування вірусної полімерази в клітині, способи включають контакт інфікованої вірусом клітини зі сполукою, розкритою в цьому документі, за допомогою чого вірусна полімераза інгібується.

В одному варіанті здійснення в цьому винаході пропонуються способи інгібування вірусної полімерази в клітині, способи включають контакт інфікованої вірусом клітини зі сполукою, розкритою в цьому документі, та щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, за допомогою чого вірусна полімераза інгібується.

Також у цьому документі пропонуються види застосування сполук, розкритих у цьому

документі, для застосування в лікуванні або профілактиці вірусної інфекції в суб'єкта, який цього потребує. Наприклад, у цьому документі пропонуються види застосування сполук, розкритих у цьому документі, для застосування в лікуванні вірусної інфекції в суб'єкта, який цього потребує.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Paramyxoviridae. Таким чином, у деяких варіантах здійснення в цьому винаході також пропонуються способи лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Paramyxoviridae, у суб'єкта (наприклад, людини), який цього потребує, спосіб включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі. Віруси родини Paramyxoviridae включають, серед іншого, вірус Ніпах і вірус Хендра, вірус кору, епідемічного паротиту та парагрипу.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом парагрипу людини, вірусом Ніпа, вірусом Гендра, вірусом кору або вірусом епідемічного паротиту.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Pneumoviridae. Таким чином, у деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується спосіб лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Pneumoviridae, у людини, яка цього потребує, спосіб включає введення людині сполуки, яка пропонується в цьому документі. Віруси родини Pneumoviridae включають, серед іншого, респіраторно-синцитіальний вірус і метаневмовірус людини. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом Pneumoviridae, являє собою інфекцію, спричинену респіраторно-синцитіальним вірусом. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом Pneumoviridae, являє собою інфекцію, спричинену метаневмовірусом людини.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується сполука, розкрита в цьому документі, для застосування в лікуванні інфекції, спричиненої вірусом Pneumoviridae, у людини, яка цього потребує. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом Pneumoviridae, являє собою інфекцію, спричинену респіраторно-синцитіальним вірусом. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом Pneumoviridae, являє собою інфекцію, спричинену метаневмовірусом людини.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується спосіб лікування респіраторно-синцитіальної вірусної (PCV) інфекції в людини, яка цього потребує, спосіб включає введення людині сполуки, яка пропонується в цьому документі. У деяких варіантах здійснення людина страждає від хронічної респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції. У деяких варіантах здійснення людина має гостре інфікування PCV.

У деяких варіантах здійснення запропонований спосіб інгібування реплікації PCV, де спосіб включає введення людині, яка цього потребує, сполуки, розкритої в цьому документі, де застосування відбувається шляхом інгаляції.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується спосіб для зменшення вірусного навантаження, пов'язаного з PCV інфекцією, де спосіб включає введення інфікованій PCV людині сполуки, розкритої в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Picornaviridae. Отже, у деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується спосіб лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Picornaviridae, у людини, яка цього потребує, спосіб включає введення людині сполуки за цим винаходом. Віруси родини Picornaviridae являють собою ентеровіруси, які спричиняють гетерогенну групу інфекцій, включно з герпангіною, асептичним менінгітом, застудоподібним синдромом (риновірусна інфекція людини), непаралітичним поліомієлітоподібним синдромом, епідемічною плевродинією (гостре гарячкове інфекційне захворювання, яке зазвичай протікає у вигляді епідемій), синдромом «рука-нога-рот», панкреатитом у дітей і дорослих та серйозним міокардитом. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Picornaviridae, являє собою риновірусну інфекцію людини (HRV). У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Picornaviridae, являє собою інфекцію HRV-A, HRV-B або HRV-C.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція вибрана з групи, що складається з інфекції, спричиненої вірусом Коксаки А, інфекції, спричиненої вірусом Коксаки А, інфекції, спричиненої ентеровірусом D68, інфекції, спричиненої ентеровірусом B69, інфекції, спричиненої ентеровірусом D70, інфекції, спричиненої ентеровірусом A71 та інфекції, спричиненої поліовірусом.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується сполука для застосування в лікуванні інфекції, спричиненої вірусом родини Picornaviridae, у людини, яка цього потребує. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Picornaviridae, являє собою риновірусну інфекцію людини.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом

родини Flaviviridae. Отже, у деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується спосіб лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Flaviviridae, у людини, яка цього потребує, спосіб включає введення людині сполуки, описаної в цьому документі. Репрезентативні віруси родини Flaviviridae включають, серед іншого, вірус лихоманки Денге, жовтої лихоманки,

 5 лихоманки Західного Нілу, лихоманки Зіка, японського енцефаліту й гепатиту С (ВГС). У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом лихоманки Денге. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом жовтої лихоманки. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини

 10 Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом лихоманки Західного Нілу. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом Зіка. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом японського енцефаліту. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae,

 15 являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом гепатиту С.

У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом лихоманки Денге, вірусну інфекцію, спричинену вірусом жовтої лихоманки, вірусну інфекцію, спричинену вірусом лихоманки Західного Нілу, кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт Куньджін, енцефаліт Сент-Луїс, енцефаліт долини

 20 Мюррея, Омську геморагічну лихоманку, вірусну діарею великої рогатої худоби, вірусну інфекцію, спричинену вірусом Зіка, або інфекцію вірусного гепатиту С (ВГС).

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується застосування сполуки, розкритої в цьому документі, для лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Flaviviridae, у людини, яка цього потребує. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом

 25 родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом лихоманки Денге. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом жовтої лихоманки. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом лихоманки Західного Нілу. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом

 30 родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом Зіка. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію, спричинену вірусом гепатиту С.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Filoviridae. Отже, у деяких варіантах здійснення в цьому документі пропонується спосіб лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Filoviridae у людини, яка цього потребує, спосіб

 35 включає введення людині сполуки, розкритої в цьому документі. Репрезентативні віруси родини Filoviridae включають, серед іншого, вірус Ебола (варіанти Zaire, Bundibugio, Sudan, Tai Forest або Reston) і вірус Марбург. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Filoviridae, являє собою вірусну інфекцію Ебола. У деяких варіантах здійснення інфекція,

 40 спричинена вірусом родини Filoviridae, являє собою інфекцію, спричинену вірусом Марбург.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується сполука для застосування в лікуванні інфекції, спричиненої вірусом родини Filoviridae, у людини, яка цього потребує. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Filoviridae, являє собою

 45 вірусну інфекцію Ебола. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Filoviridae, являє собою інфекцію, спричинену вірусом Марбург.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою коронавірусну інфекцію. Таким чином, у деяких варіантах здійснення в цьому документі пропонується спосіб лікування коронавірусної інфекції в людини, яка цього потребує, спосіб включає введення людині сполуки, яка пропонується в цьому документі. У деяких варіантах здійснення коронавірусна інфекція є

 50 інфекцією, асоційованою з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV), інфекцією, асоційованою з близькосхідним респіраторним синдромом (MERS), інфекцією SARS-CoV-2, іншими інфекціями, спричиненими коронавірусом людини (229E, NL63, OC43, HKU1 або WIV1), зоонозними коронавірусними інфекціями (штами PEDV або HKU CoV, як-от HKU3, HKU5 або HKU9). У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, асоційовану з

 55 тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS). У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, асоційовану з близькосхідним респіраторним синдромом (MERS). У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію SARS-CoV-2. У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 70 %

 60 гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази

SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2. У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 80 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2. У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 90 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2. У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 95 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2.

У деяких варіантах здійснення вірусну інфекцію викликає варіант SARS-CoV-2, наприклад варіант B.1.1.7 (британський варіант), варіант B.1.351 (південноафриканський варіант), варіант P.1 (бразильський варіант), B.1.1.7 з варіантом E484K, варіантом B.1.1.207, варіантом B.1.1.317, варіантом B.1.1.318, варіантом B.1.429, варіантом B.1.525 або варіантом P.3. У деяких варіантах здійснення вірусну інфекцію викликає варіант SARS-CoV-2 B.1.1.7. У деяких варіантах здійснення вірусну інфекцію викликає варіант SARS-CoV-2 B.1.351. У деяких варіантах здійснення вірусну інфекцію викликає варіант SARS-CoV-2 P.1.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується сполука для застосування в лікуванні коронавірусної інфекції в людини, яка цього потребує. У деяких варіантах здійснення коронавірусна інфекція є інфекцією, асоційованою з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS), інфекцією, асоційованою з близькосхідним респіраторним синдромом (MERS), інфекцією SARS-CoV-2, іншими інфекціями, спричиненими коронавірусом людини (229E, NL63, OC43, HKU1 або WIV1), та зоонозними коронавірусними інфекціями (штами PEDV або HKU CoV, як-от HKU3, HKU5 або HKU9). У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, асоційовану з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS). У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, асоційовану з близькосхідним респіраторним синдромом (MERS). У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію SARS-CoV-2 (COVID19).

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Arenaviridae. Таким чином, у деяких варіантах здійснення у винаході пропонується спосіб лікування інфекції, спричиненої вірусом родини Arenaviridae, у людини, яка цього потребує, спосіб включає введення людині сполуки, розкритої в цьому документі. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Arenaviridae, являє собою інфекцію Ласса або інфекцію Хунін.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході пропонується сполука для застосування в лікуванні інфекції, спричиненої вірусом родини Arenaviridae, у людини, яка цього потребує. У деяких варіантах здійснення інфекція, спричинена вірусом родини Arenaviridae, являє собою інфекцію Ласса або інфекцію Хунін.

У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою ортоміксовірусну інфекцію, наприклад інфекцію, спричинену вірусом грипу. У деяких варіантах здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом грипу А, вірусом грипу В або вірусом грипу С.

Як докладніше описано в цьому документі, сполуки цього винаходу можна вводити з одним або більше додаткового(-ими) терапевтичного(-ими) агента(-ами) індивідууму (наприклад, людині), інфікованому вірусною інфекцією. Додатковий(-і) терапевтичний(-і) агент(-и) можна застосовувати інфікованій особі одночасно зі сполукою за цим винаходом або до чи після введення сполуки за цим винаходом.

IX. Комбінована терапія

Сполуки, описані в цьому документі, можна також застосовувати в комбінації з одним або більше додаткових терапевтичних агентів. Таким чином, у цьому документі також пропонується спосіб лікування вірусної інфекції в суб'єкта, який цього потребує, де спосіб включають введення суб'єкту сполуки, описаної в цьому документі, та терапевтично ефективної кількості одного або більше додаткових терапевтичних або профілактичних агентів.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою протівірусний агент. Будь-який придатний протівірусний агент можна використовувати в способах, описаних у цьому документі. У деяких варіантах здійснення протівірусний агент вибраний із групи, яка складається з аналогів 5-заміщеного 2'-дезоксиридину, аналогів нуклеозиду, аналогів пірофосфату, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, інгібіторів протеази, інгібіторів інтегрази, інгібіторів проникнення, ациклічних аналогів гуанозину, ациклічних аналогів нуклеозидфосфонату, інгібіторів NS5A/NS5B ВГС, інгібіторів вірусу грипу, інтерферонів, імуностимуляторів, олігонуклеотидів, антимітотичних інгібіторів і їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою 5-заміщений аналог 2'-дезоксидуридину. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається ідоксидуридину, трифлуридину, бривудину [BVDU] та їхніх комбінацій.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою аналог нуклеозиду. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з відарабіну, ентекавіру (ETV), телбівудину, ламівудину, адефовіру дипівоксили, тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF) і їхніх комбінацій. У деяких
10 варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою фавіпіравір, рибавірин, галідесивір, β -D-N4-гідроксицитидин або їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою аналог пірофосфату. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою фоскарнет або фосфонооцтову кислоту. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою фоскарнет.

15 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази. У деяких варіантах здійснення протівірусний агент являє собою зидовудин, диданозин, залцитабін, ставудин, ламівудин, абакавір, емтрицитабін та їхні комбінації.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою
20 ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази. У деяких варіантах здійснення протівірусний агент вибраний із групи, яка складається з невірапіну, делавірдину, ефавірензу, етравірину, рилпівіріну та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази. У деяких варіантах здійснення інгібітор протеази являє собою інгібітор протеази ВІЛ.
25 Наприклад, у деяких варіантах здійснення протівірусний агент вибраний із групи, яка складається із саквінавіру, ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, ампренавіру, лопінавіру, атазанавіру, фосампренавіру, дарунавіру, типранавіру, кобіцистату та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення протівірусний агент вибраний із групи, яка складається із саквінавіру, ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, ампренавіру, лопінавіру, атазанавіру, фосампренавіру,
30 дарунавіру, типранавіру та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення інгібітор протеази являє собою інгібітор протеази NS3/4A ВГС. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з воксилапревіру, асунапревіру, боцепревіру, паритапревіру, симепревіру, теллапревіру, ваніпревіру, гразопревіру, рибавіріну, данопревіру, фалдапревіру, ведропрівіру, совапревіру, дельдепревіру,
35 нарлапревіру та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з воксилапревіру, асунапревіру, боцепревіру, паритапревіру, симепревіру, теллапревіру, ваніпревіру, гразопревіру та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою інгібітор інтегрази. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи,
40 яка складається з ралтегравіру, долутегравіру, елвітегравіру, абакавіру, ламівудину та їхніх комбінацій. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з біктегравіру, ралтегравіру, долутегравіру, каботегравіру, елвітегравіру та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з біктегравіру, долутегравіру та каботегравіру, та їхніх
45 комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою біктегравір.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор проникнення. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з докозаноли, енфувіртиду, маравіроку, ібалізумабу,
50 фостемсавіру, леронлімабу, ібалізумабу, фостемсавіру, леронлімабу, палівізумабу, імуноглобуліну проти респіраторно-синцитіального вірусу, внутрішньовенного імуноглобуліну проти респіраторно-синцитіального вірусу [RSV-IGIV], імуноглобуліну проти вітряної віспи [VariZIG], імуноглобуліну проти вітряної віспи [VZIG] та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ациклічний аналог гуанозину. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з ацикловіру, ганцикловіру, валацикловіру (також відомого як валацикловір), валганцикловіру, пенцикловіру, фамцикловіру та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ациклічний аналог нуклеозидфосфонату. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий
60 терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із цидофовіру, адефовіру, адефовіру

дипівоксилу, тенофовіру, TDF, емтрицитабіну, ефавірензу, рилпівіріну, елвітегравіру та їхніх комбінацій. Наприклад, у деякому варіанті здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з цидофовіру, адефовіру, адефовіру дипівоксилу, тенофовіру, TDF та їхніх комбінацій. Наприклад, у деякому варіанті здійснення додатковий

5

терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з цидофовіру, адефовіру дипівоксилу, TDF та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази NS5A/NS5B ВГС. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази NS3/4A. У деяких варіантах здійснення додатковий

10

терапевтичний агент являє собою інгібітор білка NS5A. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор нуклеозидного/нуклеотидного типу NS5B-полімерази. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор нуклеозидного типу NS5B-полімерази. У деяких варіантах здійснення додатковий

15

терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з даклатасвіру, ледіпасвіру, велпатасвіру, омбітасвіру, елбасвіру, софосбувіру, дасабувіру, рибавіріну, асунапревіру, симепревіру, паритапревіру, ритонавіру, елбасвіру, гразопревіру, АТ-527 та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з даклатасвіру, ледіпасвіру, велпатасвіру, омбітасвіру, елбасвіру, софосбувіру, дасабувіру та їхніх комбінацій.

20

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор вірусу грипу. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор матриксу 2. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з амантадину, римантадину та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор нейрамідіази. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із занамівіру, озельтамівіру, перамівіру, ланінамівіру октаноату та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор полімерази. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з рибавіріну, фавіпіравіру та їхніх комбінацій. У деяких

25

варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з амантадину, римантадину, арбідолу (уміфеновіру), балоксавіру марбоксилу, озельтамівіру, перамівіру, інгавіріну, ланінамівіру октаноату, занамівіру, фавіпіравіру, рибавіріну та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з амантадину, римантадину, занамівіру, озельтамівіру, перамівіру, ланінамівіру октаноату, рибавіріну, фавіпіравіру та їхніх комбінацій.

30

35

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інтерферон. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з інтерферону альфакон-1, інтерферону альфа-1b, інтерферону альфа-2a, інтерферону альфа-2b, пегільованого інтерферону альфакон-1, пегільованого інтерферону альфа-1b, пегільованого інтерферону альфа-2a (PegIFN α -2a) та PegIFN α -2b. е варіантах здійснення винаходу додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з інтерферону альфакон-1, інтерферону альфа-1b, інтерферону альфа-2a, інтерферону альфа-2b, пегільованого інтерферону альфа-2a (PegIFN α -2a) та PegIFN α -2b. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з інтерферону альфакон-1, пегільованого інтерферону альфа-2a (PegIFN α -2a), PegIFN α -2b та рибавіріну. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою пегільований інтерферон альфа-2a, пегільований інтерферон альфа-2b або їхню комбінацію.

40

45

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою імуностимулювальний агент. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою олігонуклеотид. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антимітотичний інгібітор. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з фомівірсену, подофілоксу, іміквімоду, синекатехінів і їхніх комбінацій.

50

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з бесифовіру, нітазоксаниду, REGN2222, доравіріну, софосбувіру, велпатасвіру, даклатасвіру, асунапревіру, беклабувіру, FV100 і летермовіру та їхніх комбінацій.

55

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування РСВ. Наприклад, у деяких варіантах здійснення протівірусний агент являє собою рибавірін, ALS-8112 або пресатовір. Наприклад, у деяких варіантах здійснення протівірусний агент являє собою ALS-8112 або пресатовір.

60

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування пікорнавірусу. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з гідантоїну, гуанідину гідрохлориду, L-бутіонінсульфоксиму, Ру-11 і їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор полімерази пікорнавірусу. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою рупінтривір.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування малярії. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою хлорохін.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з гідроксихлорохіну, хлорохіну, артеметеру, люмефантрину, атоваквону, прогуанілу, тафенохіну, піронаридину, артесунату, артенімолу, піпераквіну, артесунату, амодіахіну, піронаридину, артесунату, галофантрину, сульфату хініну, мефлохіну, солітроміцину, піриметаміну, MMV-390048, ферохіну, артефеномелу мезилату, ганаплациду, DSM-265, ципаргаміну, артемізону та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування коронавірусу. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ранпірнази, нафамостату, LB-2, AM-1, антивіропоринів та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування вірусу Ебола. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент проти вірусу Ебола вибраний із групи, яка складається з рибавіріну, палівізумабу, мотавізумабу, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, амідарону, дронедазону, верапамілу, плазми реконвалесцентів від Еболи (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-аміно-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3,4-діол), фавіпіравіру (також відомого як T-705 або Avigan), монофосфату T-705, дифосфату T-705, трифосфату T-705, FGI-106 (1-N,7-N-біс[3-(диметиламіно)пропіл]-3,9-диметилхіноліно[8,7-h]хінолон-1,7-діамін), JK-05, TKM-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN filo, бринцидофовіру, вакцини проти Еболи на основі аденовірусного вектора 5 Vaxart, Ad26-ZEBOV, вакцини FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, інгібіторів проникнення вірусу Ебола (інгібітори NPC1), rVSV-EBOV та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ZMapp, mAB114, REGEN-EB3 та їхні комбінації.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування ВГС. У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою полімеразний інгібітор ВГС. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із софосбувіру, GS-6620, PSI-938, рибавіріну, тегобувіру, радалбувіру, MK-0608 та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази ВГС. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з як-от GS-9256, ведропревір, воксилапревір та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор NS5A. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з ледіпасвіру, велпатасвіру та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент є агентом проти ВГВ. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін, або їхню комбінацію. Приклади додаткових агентів проти ВГВ включають, серед іншого, альфа-гідрокситрополони, амдоксовір, антрохінонол, бета-гідроксицитозинові нуклеозиди, ARB-199, CCC-0975, ссс-R08, ельвудитабін, езетиміб, циклоспорин А, гентіопікрин (гентіопікрозид), HH-003, гепалатид, JNJ-56136379, нітазоксанид, біринапант, NJK14047, NOV-205 (моліксан, BAM-205), оліготид, мівотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Шу Нін, алоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеанолову кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пікрозид, DasKloster-0039, гепулантай, IMB-2613, TCM-800B, відновлений глутатіон, RO-6864018, RG-7834, QL-007 софосбувір, ледіпасвір, UB-551 і ZH-2N, та сполуки, описані в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) та US2015031687A (Roche). У деяких варіантах здійснення

терапевтичний агент являє собою полімеразний інгібітор ВГВ. Приклади інгібіторів ДНК-полімерази ВГВ включають, серед іншого, адефовір (HEPSERA®), емтрицитабін (EMTRIVA®), тенофовіру дизопроксилу фумарат (VIREAD®), тенофовіру алафенамід, тенофовір, тенофовіру дизопроксил, тенофовіру алафенамід фумарат, тенофовіру алафенамід геміфумарат, тенофовіру дипівоксил, тенофовіру дипівоксилу фумарат, тенофовіру октадецилоксіетиловий естер, CMX-157, тенофовіру ексалідекс, бесифовір, ентекавір (BARACLUDE®), ентекавіру малеат, телбівудин (TYZEKA®), філоциловір, прадефовір, клевудин, рибавірин, ламівудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловір, фузолін, метакавір, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовіру дизопроксилу аспартат, тенофовіру дизопроксилу оротат і HS-10234. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор капсиду ВГВ.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент для лікування ВІЛ. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з інгібіторів протеази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидфосфонату та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів інтегрази некаталітичного сайту (або алостеричного) ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ, інгібіторів дозрівання ВІЛ, імуномодуляторів, імунотерапевтичних агентів, кон'югатів антитіло-препарат, модифікаторів генів, редакторів генів (як-от CRISPR/Cas9, нуклеаз із «цинковими пальцями», хоумінг-нуклеаз, синтетичних нуклеаз, TALEN) і видів клітинної терапії (як-от химерний рецептор антигена Т-клітини, CAR-T, і сконструйовані Т-клітинні рецептори, TCR-T, аутологічна Т-клітинна терапія).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибирають із групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів від ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення (злиття) ВІЛ, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, що змінюють латентність, інгібіторів капсиду, імунної терапії, інгібіторів РІЗК, антитіл та біспецифічних антитіл до ВІЛ та «антитілоподібних» терапевтичних білків та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою комбінований препарат проти ВІЛ. Приклади комбінованих препаратів проти ВІЛ включають, серед іншого, ATRIPLA® (ефавіренз, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); BIKTARVY® (біктегравір, емтрицитабін і тенофовіру алафенамід); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірин, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); STRIBILD® (елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); TRUVADA® (тенфовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); TDF+FTC); DESCOVY® (тенфовіру алафенамід і емтрицитабін); ODEFSEY® (тенфовіру алафенамід, емтрицитабін і рилпівірин); GENVOYA® (тенфовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат і елвітегравір); SYMTUZA® (дарунавір, тенофовіру алафенамід геміфумарат, емтрицитабін і кобіцистат); SYMFY™ (ефавіренз, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат); CIMDU™ (ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат); тенофовір і ламівудин; тенофовіру алафенамід і емтрицитабін; тенофовіру алафенамід геміфумарат і емтрицитабін; тенофовіру алафенамід геміфумарат, емтрицитабін і рилпівірин; тенофовіру алафенамід геміфумарат, емтрицитабін, кобіцистат і елвітегравір; COMBIVIR® (зидовудин і ламівудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфат і ламівудин; ABC + 3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопінавір і ритонавір); TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір і ламівудин); TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин і ламівудин; ABC + AZT + 3TC); атазанавір і кобіцистат; атазанавіру сульфат і кобіцистат; атазанавіру сульфат і ритонавір; дарунавір і кобіцистат; долутегравір і рилпівірин; долутегравір і рилпівірину гідрохлорид; долутегравір, абакавіру сульфат і ламівудин; ламівудин, невірапін і зидовудин; ралтегравір і ламівудин; доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат; доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксил; дапівірин + левоноргестрел, долутегравір + ламівудин, долутегравір + емтрицитабін + тенофовіру алафенамід, елсульфавірин + емтрицитабін + тенофовіру дизопроксил, ламівудин + абакавір + зидовудин, ламівудин + абакавір, ламівудин + тенофовіру дизопроксилу фумарат, ламівудин + зидовудин + невірапін, лопінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір + абакавір + ламівудин, лопінавір + ритонавір + зидовудин + ламівудин, тенофовір + ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат + емтрицитабін + рилпівірину гідрохлорид, лопінавір, ритонавір, зидовудин і ламівудин.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази ВІЛ. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із саквінавіру, ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, ампренавіру, лопінавіру, атазанавіру, фосампренавіру, дарунавіру, типранавіру, кобіцистату, ASC-09, AEBL-2, МК-8718, GS-9500, GS-1156 і їхніх комбінацій. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із саквінавіру, ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, ампренавіру, лопінавіру, атазанавіру, фосампренавіру, дарунавіру, типранавіру, кобіцистату. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з ампренавіру, атазанавіру, брекканавіру, дарунавіру, фосампренавіру, , фосампренавіру кальцію, індинавіру, індинавіру сульфату, лопінавіру, нелфінавіру, нелфінавіру мезилату, ритонавіру, саквінавіру, саквінавіру мезилату, типранавіру, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, МК-8122, TMB-607, TMC-310911 і їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор інтегрази ВІЛ. Наприклад, у деякому варіанті здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з ралтегравіру, елвітегравіру, долутегравіру, абакавіру, ламівудину, біктегравіру та їхніх комбінацій. У деякому варіанті здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою біктегравіру. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з біктегравіру, елвітегравіру, куркуміну, похідних куркуміну, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикафеоїлхінової кислоти, похідних 3,5-дикафеоїлхінової кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового естеру кавової кислоти, похідних фенетилового естеру кавової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, ралтегравіру, долутегравіру, JTK-351, біктегравіру, AVX-15567, BMS-986197, каботегравіру (продовженої ін'єкції), похідних дикетохіноліну-4-1, інгібітора інтегрази-LEDGF, ledgin, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендісульфонової кислоти, T-169, VM-3500, каботегравіру та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор проникнення ВІЛ. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з енфувіртиду, маравіроку та їхніх комбінацій. Додаткові приклади інгібіторів проникнення ВІЛ включають, серед іншого, ценікрівірок, інгібітори CCR5, інгібітори gp41, інгібітори прикріплення CD4, DS-003 (BMS-599793), інгібітори gp120 й інгібітори CXCR4. Приклади інгібіторів CCR5 включають аплавірок, вікрівірок, маравірок, ценікрівірок, леронлімаб (PRO-140), адаптавір (RAP-101), ніфевірок (TD-0232), біспецифічні антитіла проти GP120/CD4 або CCR5, B-07, MB-66, поліпептид C25P, TD-0680 і vMIP (Haimipu). Приклади інгібіторів CXCR4 включають плериксафор, aLT-1188, N15 пептид та vMIP (Haimipu).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ациклічний аналог нуклеозидфосфонату. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор капсиду ВІЛ.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ. Наприклад, додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з адефовіру, адефовіру дипівоксили, азвудину, емтрицитабіну, тенофовіру, тенофовіру алафенаміду, тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу VIDEX® і VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавіру, абакавіру сульфату, аловудину, априцитабіну, ценсавудину, диданозину, елвудитабіну, фестинавіру, фосальвудину тидоксилу, CMX-157, дапівіріну, доравіріну, етравіріну, OCR-5753, тенофовіру дизопроксилу оротату, фозивудину тидоксилу, іслатравіру, ламівудину, фосфазида, ставудину, залцитабіну, зидовудину, ровафовіру еталафенаміду (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-858, VM-2500, KP-1461 і їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ненуклеозидний або ненуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ. Наприклад, додатковий агент вибраний із групи, яка складається з дапівіріну, делавірдину, делавірдину мезилату, доравіріну, ефавірензу, етравіріну, лентинану, МК-8583, невірапіну, рилпівіріну, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, елсульфавіріну рилп (VM-1500) і їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додаткові терапевтичні агенти вибрані з-поміж ATRIPLA®

(ефавіренз, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірін, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); STRIBILD® (елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); TRUVADA® (тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовіру алафенамід і емтрицитабін); ODEFSEY® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін і рилпівірін); GENVOYA® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат і елвітегравір); адефовіру; адефовіру дипівоксилу; кобіцистату; емтрицитабіну; тенофовіру; тенофовіру дизопроксилу; тенофовіру дизопроксилу фумарату; тенофовіру алафенамиду; тенофовіру алафенамиду геміфумарату; TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір і ламівудин); долутегравіру, абакавіру сульфату й ламівудину; ралтегравіру; ралтегравіру й ламівудину; маравіроку; енфувіртиду; ALUVIA® (KALETRA®; лопінавір і ритонавір); COMBIVIR® (зидовудин і ламівудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфату й ламівудину; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин і ламівудин; ABC + AZT + 3TC); рилпівіріну; рилпівіріну гідрохлориду; атазанавіру сульфату й кобіцистату; атазанавіру й кобіцистату; дарунавіру й кобіцистату; атазанавіру; атазанавіру сульфату; долутегравіру; елвітегравіру; ритонавіру; ритонавіру сульфату й ритонавіру; дарунавіру; ламівудину; проластину; фосампренавіру; фосампренавіру кальцію ефавірензу; етравіріну; нелфінавіру; нелфінавіру мезилату; інтерферону; диданозину; ставудину; індинавіру; індинавіру сульфату; тенофовіру й ламівудину; зидовудину; невірапіну; саквінавіру; саквінавіру мезилату; альдеслейкіну; зальцитабіну; типранавіру; ампренавіру; делавірдину; делавірдину мезилату; Radha-108 (рецептол); ламівудину й тенофовіру дизопроксилу фумарату; ефавірензу, ламівудину й тенофовіру дизопроксилу фумарату; фосфазиду; ламівудину, невірапіну й зидовудину; абакавіру; й абакавіру сульфату.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з колістину, валрубіцину, ікатибанту, бепотастину, епірубіцину, епопросетнолу, вапреотиду, апрепітанту, каспофунгіну, перфеназину, атазанавіру, ефавірензу, ритонавіру, ацикловіру, ганцикловіру, пенцикловіру, пруліфлосаціну, біктегравіру, нелфінавіру, тегобуві, нелфінавіру, празиквантелу, пітавастатину, перампанелу, есзопіклону та зопіклону.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тирозинкінази Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; ідентифікатор гена в NCBI: 695). Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з (S)-6-аміно-9-(1-(бут-2-іноіл)піролідін-3-іл)-7-(4-феноксифеніл)-7Н-пурин-8(9Н)-ону, акалабрутинібу (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ібрутинібу (Imbruvica), M-2951 (евобрутинібу), M7583, тірабрутинібу (ONO-4059), PRN-1008, спебрутинібу (CC-292), TAK-020, векабрутинібу, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, AZD6738, calquence, данватирсену та їхніх комбінацій. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з тірабрутинібу, ібрутинібу, акалабрутинібу та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з тірабрутинібу, ібрутинібу та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою тирфостін A9 (A9).

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою інгібітор KRAS. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), сполуки 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) і K-Ras(G12D)-селективних інгібіторних пептидів, включно з KRrep-2 (Ac-RRCPYISYDPVCRR-NH₂), KRrep-2d (Ac-RRRCPLYISYDPVCRRRR-NH₂), та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеасом. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибирають із групи, яка складається з іксазомібу, карфілзомібу, маризомібу, бортезомібу та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою карфілзоміб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ДНК-вакцину, РНК-вакцину, живу ослаблену вакцину, терапевтичну вакцину, профілактичну вакцину, вакцину на основі білка або їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою мПНК-1273. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою INO-4800 або INO-4700. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою живу ослаблену вакцину MEDI-559 проти РСВ, людське моноклональне антитіло REGN2222 проти РСВ, палівізумаб, імуноглобулін проти

респіраторно-синцитіального вірусу, внутрішньовенний [RSV-IGIV] та їхні комбінації. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти ВГВ, наприклад *pediarix*, *engerix-B* та рекомбівакс HB. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу вітряної віспи (VZV), наприклад *zostavax* і *varivax*. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу папіломи людини (HPV), наприклад *cervarix*, *gardasil 9* і *gardasil*. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу грипу. Наприклад, (i) моновалентна вакцина проти грипу А (наприклад, моновалентна вакцина проти вірусу грипу А [H5N1] і моновалентна вакцина проти вірусу грипу А [H1N1] 2009), (ii) тривалентна вакцина проти вірусів грипу А і В (наприклад, *Afluria*, *Agriflu*, *Fluad*, *Fluarix*, *Flublok*, *Flucelvax*, *FluLaval*, *Fluvirin* і *Fluzone*) та (iii) чотиривалентна вакцина проти вірусів грипу А і В (*FluMist*, *Fluarix*, *Fluzone* та *FluLaval*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти аденовірусу людини (наприклад, вакцина проти аденовірусу типу 4 і типу 7, жива пероральна). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти ротавірусу (наприклад, *Rotarix* для ротавірусу серотипу G1, G3, G4 або G9 і *RotaTaq* для ротавірусу серотипу G1, G2, G3 або G4). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу гепатиту А (наприклад, *Havrix* і *Vaqta*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцини проти вірусу поліомієліту (наприклад, *Kinrix*, *Quadracel* й *Ipol*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу жовтої лихоманки (наприклад, *YF-Vax*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцини проти вірусу японського енцефаліту (наприклад, *Ixiaro* та *JE-Vax*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу кори (наприклад, *M-M-R II* та *ProQuad*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу епідемічного паротиту (наприклад, *M-M-R II* та *ProQuad*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу краснухи (наприклад, *M-M-R II* та *ProQuad*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу вітряної віспи (наприклад, *ProQuad*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу сказу (наприклад, *Imovax* і *RabAvert*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу віспи (натуральної віспи) (ACAM2000). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти вірусу гепатиту Е (ВГЕ) (наприклад, *HEV239*). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину проти 2019-nCov.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло, наприклад моноклональне антитіло. Наприклад, додатковим терапевтичним агентом є антитіло до 2019-nCov, вибране із групи, яка складається з антитіл *Regeneron*, антитіл *Wuxi*, антитіл *Vir Biotechnology*, антитіл, мішенню яких є спайковий білок SARS-CoV-2, антитіл, які можуть нейтралізувати SARS-CoV-2 (нейтралізувальні антитіла до SARS-CoV-2) та їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло CR-3022 до SARS-CoV. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до PD-1.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ін'єкцію рекомбінантного білка, отриманого з гена цитокінів.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор полімерази. У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою полімеразний інгібітор DNA. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою цидофовір. У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою полімеразний інгібітор RNA. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з рибавіріну, фавіпіравіру, ламівудину, пімодівіру та їхньої комбінації.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з лопінавіру, ритонавіру, інтерферону-альфа-2b, ритонавіру, арбідолу, гідроксихлорохіну, дарунавіру та кобіцистату, арбідолу гідрохлориду, озельтамівіру, літонавіру, емтрицитабіну, тенофовіру алафенаміду фумарату, балоксавіру марбоксилу, руксолінінібу та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з аналогів 6'-фторованого аристероміцину, аналогів ацикловіру флексимеру, дисульфіраму, аналогів тіопурину, ASC09F, GC376, GC813, похідних фенілізосерину, аналогів інгібіторів нейроімінідази, похідних піритіобаку, бананінів і похідних 5-гідроксихромону, SSYA10-

001, гриффітсину, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, дигідротаншинону E-64-C і E-64-D, OC43-HR2P, MERS-5HB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, ресвератролу, похідних 1-тіа-4-азаспіро[4.5]-декан-3-ону, гемцитабіну гідрохлориду, лопераміду, рекомбінантних інтерферонів, циклоспорину А, аліспоривіру, іматинібу мезилату, дазатинібу, селуметинібу, траметинібу, рапаміцину, саракатинібу, хлорпромазину, трифлупромазину, флуфеназину, тіетилперазину, прометазину, інгібіторів циклофіліну, K11777, камостату, k22, похідних тейкопланіну, похідних бензогетероциклічного аміну N30, мікофенолової кислоти, силвестролу та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло, яке зв'язується з коронавірусом, наприклад антитіло, яке зв'язується з SARS-CoV або MERS-CoV. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до вірусу 2019-nCoV.

Композиції винаходу також використовуються в комбінації з іншими активними інгредієнтами. Для лікування інфекцій вірусу 2019-nCoV, переважно, інший активний терапевтичний агент є активним проти коронавірусних інфекцій, наприклад вірусу 2019-nCoV. Сполуки й композиції за даним винаходом також призначені для застосування в загальній медичній допомозі, яка надається пацієнтам із вірусними інфекціями 2019-nCoV, включно з парентеральними рідинами (включаючи фізіологічний розчин декстрази та лактат Рінгера) та харчуванням, антибіотиками (включаючи метронідазол і антибіотики цефалоспоринової групи, як-от цефтріаксон і цефуросим) і/або протигрибковою профілактикою, лікарськими засобами від лихоманки й болю, протиприщовими (як-от метоклопрамід) і/або протидіарейними агентами, вітамінними та мінеральними добавками (включаючи вітамін К і сульфат цинку), протизапальними агентами (як-от ібупрофен або стероїди), кортикостероїдами, як-от метилпреднізолон, імуномодуляторними лікарськими засобами (наприклад, інтерфероном), іншими низькомолекулярними або біологічними протівірусними агентами, мішенню яких є 2019-nCoV (як-от, серед іншого, лопінавір/ритонавір, EIDD-1931, фавіпіравір, рибавірин, нейтралізувальні антитіла тощо), вакцинами, знеболювальними та лікарськими засобами для інших поширених захворювань у популяції пацієнтів, як-от протималарійні агенти (включаючи комбіновану терапію артемизиніном і артемизиніном-люмефантрином), засоби проти черевного тифу (включаючи хінолонові антибіотики, як-от ципрофлоксацин, макролідні антибіотики, як-от азитроміцин, цефалоспоринові антибіотики, як-от цефтріаксон, або амінопеніциліни, як-от ампіцилін) або шигельозу. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою дигідроартемізинін/піперахін. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою EIDD-2801 (MH-4482, молнупіравір).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою імуномодулятор. Приклади терапевтичних засобів на основі імунної терапії включають toll-подібні рецептори, як-от tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 та tlr13; модулятори білок програмованої загибелі клітин 1 (Pd-1); модулятори ліганду білка програмованої загибелі 1 (Pd-L1); модулятори IL-15; DermaVir; інтерлейкін-7; плаквеніл (гідроксихлорохін); пролейкін (алдеслейкін, IL-2); інтерферон альфа; інтерферон альфа-2b; інтерферон альфа-n3; пегільований інтерферон альфа; інтерферон гамма; гідроксисечовина; мікопептолату мофетил (MPA) та похідне естеру мікопептолату мофетилу (MMF); рибавірин; полімерний поліетиленімін (PEI); гепон; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, гібридний білок інтерлейкін-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, нормферон, пег-інтерферон альфа-2a, пег-інтерферон 2b, рекомбінантний інтерлейкін-15, Xtab-24306, RPI-MN, модулятори STING, модулятори RIG-I, модулятори NOD2, модулятори, sB-9200 та IR-103. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою фінголімод, лефлуномід або їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою талідомід.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор IL-6, наприклад тоцілізумаб, сарілумаб або їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антитіло-інгібітор фактора некрозу пухлини (TNF). Наприклад, додатковий терапевтичний агент являє собою адалімумаб, етанерцепт, голімумаб, інфліксимаб або їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор Янус-кінази (JAK), наприклад барицитиніб, філготиніб, олуміант або їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор запалення, наприклад пірфенідон.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антибіотик проти вторинної бактеріальної пневмонії. Наприклад, додатковий терапевтичний агент являє

собою макролідні антибіотики (наприклад, азитроміцин, кларитроміцин і *Mycoplasma pneumoniae*), фторхінолони (наприклад, цiproфлораксацин і левофлораксацин), тетрацикліни (наприклад, доксициклін і тетрациклін) або їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, застосовуються в комбінації зі стандартним лікуванням пневмонії (див., наприклад, *Pediatric Community Pneumonia Guidelines*, CID 2011:53 (1 October)). Лікування пневмонії зазвичай залучає виліковування інфекції та профілактику ускладнень. Специфічне лікування залежатиме від кількох чинників, включаючи тип і тяжкість пневмонії, вік і загальний стан здоров'я осіб. Варіанти включають: (i) антибіотики, (ii) протикашльовий лікарський засіб і (iii) засоби для зниження температури/знеболання (наприклад, аспірин, ібупрофен (Advil, Motrin IB, інші) та ацетамінофен (Tylenol, інші)). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою протикашльовий агент бромгексин.

У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, застосовують у комбінації з імуноглобуліном від вилікуваних пацієнтів із COVID-19. У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті в цьому документі, застосовують у комбінації з трансфузією плазми. У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті в цьому документі, застосовують у комбінації зі стовбуровими клітинами.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст toll-подібних рецепторів (TLR). Приклади агоністів TLR включають, серед іншого, везатолімод (GS-9620), GS-986, IR-103, лефітолімод, тилсотолімод, ринтатолімод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобітолімод, AST-008, мотолімод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолімод і RO-7020531.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, яка складається з бортезоміду, флуразепаму, понатинібу, сорафенібу, параметазону, клокортолону, флуклоксациліну, сертиндолу, клевідипіну, аторвастатину, цинолазепаму, клофазиміну, фосапрепітанту та їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою кариміцин, сурамін, тріазавірин, дипіридамом, бевацизумаб, меплазумаб, GD31 (ризобіум), інгібітор інфламасом Nod-подібних рецепторів, які містять піриновий домен (PYR) (NLRP) або α -кетаміні. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою рекомбінантний ангіотензинперетворювальний фермент 2 людини (hACE2). У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вірусний макрофагальний запальний білок (vMIP).

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антивіропоринний терапевтичний агент. Наприклад, додатковий терапевтичний агент являє собою BIT-314 або BIT-225. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор білка Е коронавірусу. Наприклад, додатковий терапевтичний агент являє собою BIT-009. Додаткові приклади терапевтичних агентів включають ті, які описані у WO-2004112687, WO-2006135978, WO-2018145148 і WO-2009018609.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний або профілактичний агент являє собою молнупіравір, озельтамівір, нірматрелвір або ритонавір. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний або профілактичний агент являє собою ритонавір або кобіцистат.

Будь-яку сполуку винаходу можна комбінувати з одним або більше додатковими активними терапевтичними агентами. Наприклад, сполуку, описану в цьому документі, можна комбінувати з одним, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або більше додатковими активними терапевтичними агентами.

Також можна комбінувати будь-яку сполуку винаходу з одним або більше додаткових активних терапевтичних агентів в одноразовій лікарській дозованій формі для одночасного або послідовного введення пацієнту. Комбінована терапія може застосовуватися за схемою одночасного або послідовного введення. У разі послідовного введення комбінацію можна вводити двома або більше дозами.

Спільне введення сполуки винаходу з одним або більше додаткових терапевтичних агентів зазвичай стосується одночасного або послідовного введення сполуки за цим винаходом та одного або більше активних терапевтичних агентів таким чином, що в організмі пацієнта присутні терапевтично ефективні кількості як сполуки за цим винаходом, так і одного або більше інших активних терапевтичних агентів.

Спільне введення включає введення одиничних доз сполук за цим винаходом до або після введення одиничних доз одного або більше інших активних терапевтичних агентів, наприклад введення сполук за цим винаходом у межах декількох секунд, хвилин або годин після введення одного або більше інших активних терапевтичних агентів. Наприклад, можна спочатку вводити

одиничну дозу сполуки за цим винаходом, а потім у межах декількох секунд або хвилин уводити одиничну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів. В альтернативному варіанті спочатку вводять одиничну дозу одного або більше інших терапевтичних агентів, після чого у межах декількох секунд або хвилин вводять одиничну дозу сполуки винаходу. У деяких випадках може бути бажаним спочатку ввести одиничну дозу сполуки за цим винаходом, а потім, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) увести одиничну дозу одного або більше інших терапевтичних агентів. В інших випадках може бути бажаним спочатку ввести одиничну дозу одного або більше інших терапевтичних агентів, а потім, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) увести одиничну дозу сполуки за цим винаходом.

Комбінована терапія може забезпечувати «синергію» та «синергічність», тобто ефект, який досягається при спільному застосуванні активних інгредієнтів, перевищує суму ефектів, отриманих від застосування сполук окремо. Синергічний ефект може бути досягнутий, якщо активні інгредієнти: (1) спільно введені до складу лікарської форми або доставляються одночасно в комбінованій лікарській формі; (2) доставляються по черзі або паралельно як окремі лікарські форми; або (3) вводять за якимось іншим режимом. У разі доставлення в почерговій терапії синергічного ефекту можна досягнути, коли сполуки вводять або доставляють послідовно, наприклад, в окремих таблетках, пігулках або капсулах або шляхом різних ін'єкцій в окремих шприцах. Загалом, під час терапії з чергуванням ефективну дозу кожного активного інгредієнта вводять послідовно, тобто серійно, тоді як у разі комбінованої терапії ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять разом. Синергічний протівірусний ефект означає протівірусний ефект, який перевищує прогнозовані суто адитивні ефекти окремих сполук комбінації.

1. Комбінована терапія для лікування Pneumoviridae

Сполуки, запропоновані в цьому документі, також застосовують у комбінації з іншими активними терапевтичними агентами. Для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Pneumoviridae, переважно, інший активний терапевтичний агент є активним проти інфекцій, спричинених вірусом родини Pneumoviridae, зокрема інфекцій, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом і/або метапневмовірусом. Необмежувальними прикладами цих інших активних терапевтичних агентів, активних проти PCB, є рибавірин, палівізумаб, мотавізумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (також відомий як RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 і їхні суміші. Інші необмежувальні приклади інших активних терапевтичних агентів, активних проти інфекцій, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом, включають інгібітори білка F респіраторно-синцитіального вірусу, як-от AK-0529; RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585, і пресатовір; інгібітори РНК-полімерази, як-от люміцитабін і ALS-8112; антитіла проти G-білка PCB, як-от mAb проти G-білка; інгібітори реплікації вірусу, як-от нітазоксанид.

У деяких варіантах здійснення іншим активним терапевтичним агентом може бути вакцина для лікування або профілактики PCB, включаючи, серед іншого, MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, вакцину RSV-MEDI deltaM2-2, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2 і субодиничну вакцину на основі гібридних глікопротеїнів RSV.

Необмежувальні приклади інших активних терапевтичних агентів, активних проти метапневмовірусних інфекцій, включають модулятори сіалідази, як-от DAS-181; інгібітори РНК полімерази, як-от ALS-8112; і антитіла для лікування метапневмовірусних інфекцій, як-от EV-046113.

У деяких варіантах здійснення іншим активним терапевтичним агентом може бути вакцина для лікування або профілактики метапневмовірусних інфекцій, включаючи, серед іншого, вакцину mRNA-1653 і rHMPV-Pa.

2. Комбінована терапія для лікування Picornaviridae

Сполуки, запропоновані в цьому документі, також застосовують у комбінації з іншими активними терапевтичними агентами. Для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Picornaviridae, переважно, інший активний терапевтичний агент є активним проти інфекцій, спричинених вірусом родини Picornaviridae, зокрема ентеровірусних інфекцій. Необмежувальними прикладами цих інших активних терапевтичних агентів є інгібітори зв'язування капсиду, як-от плеконарил, BTA-798 (вапендавір) й інші сполуки, описані Wu, et al. (US 7,078,403) і Watson (US 7,166,604); гібридний білок сіалідази, як-от DAS-181; інгібітор капсидного білка VP1, як-от VVX-003 й AZN-001; інгібітор вірусної протеази, як-от CW-33; інгібітор фосфатидилінозитол-4-кінази бета, як-от GSK-480 і GSK-533; Антитіло проти EV71.

У деяких варіантах здійснення іншим активним терапевтичним агентом може бути вакцина для лікування або профілактики інфекцій, спричинених вірусом родини Picornaviridae,

включаючи, серед іншого, вакцини EV71, TAK-021 і EV-D68 на основі аденовектора.

3. Комбінована терапія для респіраторних інфекцій

Багато інфекцій, спричинених вірусом родини Pneumoviridae, родини Picornaviridae та родини Coronaviridae, являють собою респіраторні інфекції. Отже, додаткові активні терапевтичні агенти, що застосовуються для лікування респіраторних симптомів і наслідків інфекції, можуть використовуватися в комбінації зі сполуками, запропонованими в цьому документі. Додаткові агенти переважно вводять перорально або шляхом прямої інгаляції. Наприклад, інші переважні додаткові терапевтичні агенти в комбінації зі сполуками, запропонованими в цьому документі, для лікування вірусних респіраторних інфекцій включають, серед іншого, бронхорозширювальні засоби та кортикостероїди.

Глюкокортикоїди

Глюкокортикоїди, які вперше були впроваджені як лікування астми в 1950 р. (Carriger, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), залишаються найпотужнішим і стабільно ефективним засобом лікування цього захворювання, хоча механізм їхньої дії ще не повністю вивчений. (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). На жаль, пероральна глюкокортикоїдна терапія пов'язана із серйозними небажаними побічними ефектами, як-от тулубне ожиріння, гіпертензія, глаукома, непереносимість глюкози, прискорення утворення катаракти, втрата мінералів кісткової тканини і психологічні ефекти, що обмежує їхнє використання як терапевтичних агентів пролонгованої дії (Goodman and Gilman, 10th edition, 2001). Рішенням системних побічних ефектів є доставлення стероїдних лікарських засобів безпосередньо до місця запалення. Для пом'якшення серйозних побічних ефектів пероральних стероїдів розроблено інгаляційні кортикостероїди (ICS). Необмежувальними прикладами кортикостероїдів, які можна використовувати в комбінаціях із запропонованими в цьому документі сполуками, є дексаметазон, дексаметазону натрію фосфат, флуорметолон, флуорметолону ацетат, лотепреднол, лотепреднолу етабонат, гідрокортизон, преднізолон, флуорокортизон, тріамцинолон, тріамцинолону ацетонід, бетаметазон, беклометазону дипропріонат, метилпреднізолон, флуоцинолон, флуоцинолону ацетонід, флунізолід, флуокортин-21-бутилат, флуметазон, флуметазону півалат, будесонід, галобетазолу пропіонат, мометазону фуруат, флутиказон, AZD-7594, циклесонід; або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Протизапальні агенти

Інші протизапальні агенти, що діють через протизапальні каскадні механізми, також корисні як додаткові терапевтичні агенти в комбінації із запропонованими в цьому документі сполуками для лікування вірусних респіраторних інфекцій. Застосування «протизапальних модуляторів передачі сигналу» (названий у цьому документі AISTM), таких як інгібітори фосфодіестерази (наприклад, ФДЕ-4, ФДЕ-5, або специфічний ФДЕ-7), інгібітори транскрипційного фактора (наприклад, блокування NFκB через IKK інгібування), або інгібітори кінази (наприклад, блокування P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR або Syk) є логічним підходом до вимкнення запалення, оскільки ці невеликі молекули націлені на обмежену кількість загальних внутрішньоклітинних шляхів - тих шляхів передачі сигналу, які є критичними точками для протизапального терапевтичного втручання (див. огляд P.J. Barnes, 2006). Ці необмежувальні додаткові терапевтичні агенти включають: (2-диметиламін-етил)-амід 5-(2,4-дифтор-фенокси)-1-ізобутил-1H-індазол-6-карбонової кислоти (інгібітор кінази P38 ARRY-797); 3-циклопропілметокси-N-(3,5-дихлор-піридин-4-іл)-4-дифторметокси-бензамід (інгібітор ФДЕ-4 Рофлуміласт); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-феніл-етил]-піридин (інгібітор ФДЕ-4 CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфоніл)амін]-1-добензфуранкарбоксамід (інгібітор ФДЕ-4 Оглеміласт); N-(3,5-дихлор-піридин-4-іл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксо-ацетамід (інгібітор ФДЕ-4 AWD 12-281); (3,5-дихлор-1-окси-піридин-4-іл)-амід 8-метокси-2-трифторметил-хінолін-5-карбонової кислоти (інгібітор ФДЕ-4 Sch 351591); 4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфініл-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-піридин (інгібітор P38 SB-203850); 4-[4-(4-фтор-феніл)-1-(3-феніл-пропіл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-іл]-бут-3-ин-1-ол (інгібітор P38 RWJ-67657); 2-діетиламін-етиловий естер 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти (пролікарський 2-дітил-етиловий естер ціломіласту, інгібітор ФДЕ-4); (3-хлор-4-фторфеніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-хіназолін-4-іл]-амін (Гефітиніб, інгібітор EGFR); і 4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламін)-феніл]-бензамід (Іматиніб, інгібітор EGFR).

Бронхорозширювальні засоби, агоністи β2-адренорецепторів

Комбінації, що включають інгаляційні агоністи β2-адренорецепторів, бронхорозширювальні засоби, як-от формотерол, альбутерол або сальметерол, із запропонованими в цьому документі сполуками також є придатними, але не обмежувальними, комбінаціями, корисними для лікування респіраторних вірусних інфекцій.

Комбінації інгаляційних бронхорозширювальних засобів агоністів β_2 -адренорецепторів, як-от формотерол або сальметерол, з ICS також застосовуються для лікування як бронхоконстрикції, так і запалення (Symbicort® і Advair® відповідно). Комбінації, що включають ці комбінації агоністів ICS і β_2 -адренорецепторів разом із запропонованими в цьому документі сполуками, також є придатними, але не обмежувальними, комбінаціями, корисними для лікування респіраторних вірусних інфекцій.

Іншими прикладами агоністів бета-2-адренорецепторів є бедорадрин, вілантерол, індакатерол, олодатерол, тулобутерол, формотерол, абедітерол, сальбутамол, арформотерол, левальбутерол, фенотерол і TD-5471.

Антихолінергічні засоби

Для лікування або профілактики легеневої бронхоконстрикції, антихолінергічні засоби потенційно можуть використовуватися і, отже, бути корисними як додатковий терапевтичний агент у комбінації із запропонованими в цьому документі сполуками для лікування вірусних респіраторних інфекцій. Ці антихолінергічні засоби включають, серед іншого, антагоністи мускаринових рецепторів (особливо підтипу M3), які показали терапевтичну ефективність у людей для контролю холінергічного тону при ХОЗЛ (Witek, 1999); (1-метил-піперидин-4-ілметил)-амід 1-[4-гідрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фтор-феніл)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти; 3-[3-(2-діетиламін-ацетокси)-2-феніл-пропіонілокси]-8-ізопропіл-8-метил-8-азоній-біцикло[3.2.1]октан (Іпратропію-N,N-діетил гліцинат); 1-азо-біцикло[2.2.2]окт-3-иловий естер 1-циклогексил-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти (Соліфенацин); 1-азо-біцикло[2.2.2]окт-3-иловий естер 2-гідроксиметил-4-метансульфініл-2-феніл-масляної кислоти (Реватропат); 2-[1-[2-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-піролідин-3-іл]-2,2-дифеніл-ацетамід (Дарифенацин); 4-азепан-1-іл-2,2-дифеніл-бутирамід (Бузепід); 7-[3-(2-діетиламін-ацетокси)-2-феніл-пропіонілокси]-9-етил-9-метил-3-окса-9-азоній-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (Окситропію-N,N-діетилгліцинат); 7-[2-(2-діетиламін-ацетокси)-2,2-ди-тіофен-2-іл-ацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азоній-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (Тіотропію-N,N-діетилгліцинат); 2-(3-діізопропіламін-1-феніл-пропіл)-4-метил-феніловий естер диметиламін-оцтової кислоти (Толтеродину-N,N-диметилгліцинат); 3-[4,4-біс-(4-фтор-феніл)-2-оксо-імідазолідін-1-іл]-1-метил-1-(2-оксо-2-піридин-2-іл-етил)-піролідин; 1-[1-(3-фтор-бензил)-піперидин-4-іл]-4,4-біс-(4-фтор-феніл)-імідазолідін-2-он; 1-циклооктил-3-(3-метокси-1-азо-біцикло[2.2.2]окт-3-іл)-1-феніл-проп-2-ін-1-ол; 3-[2-(2-діетиламін-ацетокси)-2,2-ди-тіофен-2-іл-ацетокси]-1-(3-фенокси-пропіл)-1-азоній-біцикло[2.2.2]октан (Аклідинію-N,N-діетилгліцинат); або 1-метил-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-іловий естер (2-діетиламін-ацетокси)-ди-тіофен-2-іл-оцтової кислоти; ревефенацин, глікопіронію бромід, умеклідінію бромід, тіотропію бромід, аклідінію бромід, бенциклоквідію бромід.

Муколітичні агенти

Сполуки, запропоновані в цьому документі, також можна комбінувати з муколітичними агентами для лікування як інфекції, так і симптомів респіраторних інфекцій. Необмежувальним прикладом муколітичного агента є амброксол. Аналогічно, сполуки можна комбінувати з відхаркувальними засобами для лікування як інфекції, так і симптомів респіраторних інфекцій. Необмежувальним прикладом відхаркувального засобу є гвайфенезин.

Розпилювальний гіпертонічний фізіологічний розчин використовується для поліпшення негайного і тривалого очищення малих дихальних шляхів у пацієнтів із захворюваннями легенів (Kuzik, J. J. Pediatrics 2007, 266). Отже, сполуки, запропоновані в цьому документі, можна також комбінувати з розпилюваним гіпертонічним фізіологічним розчином, особливо коли вірусна інфекція ускладнена бронхіолітом. Комбінація сполук, запропонованих у цьому документі, з гіпертонічним фізіологічним розчином може також включати будь-який з описаних вище додаткових агентів. В одному варіанті здійснення використовується розпилений приблизно 3 % гіпертонічний фізіологічний розчин.

4. Комбінована терапія для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Flaviviridae

Забезпечені сполуки й композиції, запропоновані в цьому документі, також застосовують у комбінації з іншими активними терапевтичними агентами. Для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Flaviviridae, переважно, інший активний терапевтичний агент є активним проти інфекцій, спричинених вірусом родини Flaviviridae.

Для лікування вірусної інфекції, спричиненої вірусом лихоманки Денге, необмежувальними прикладами інших активних терапевтичних агентів є модулятори фактора клітини-хазяїна, як-от GBV-006; фенретинід ABX-220, BRM-211; інгібітори альфа-глюкозидази 1, як-от целгосівір; антагоністи рецептора фактора активації тромбоцитів (PAFR), як-от модіпафант; модулятори кадгерину-5/фактора 1a, як-от FX-06; інгібітори NS4B, як-от JNJ-8359; модулятори сплайсингу вірусної РНК, як-от ABX-202; інгібітор полімерази NS5; інгібітор протеази NS3; і модулятор TLR.

У деяких варіантах здійснення іншим активним терапевтичним агентом може бути вакцина для лікування або профілактики лихоманки Денге, включаючи, серед іншого, TetraVax-DV, Dengvaxia®, DPIV-001, TAK-003, живу ослаблену вакцину Денге, чотиривалентну вакцину проти лихоманки Денге, чотиривалентну ДНК-вакцину, rDEN2delta30-7169; і DENV-1 PIV.

5 5. Комбінована терапія для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Filoviridae

Сполуки, запропоновані в цьому документі, також застосовують у комбінації з іншими активними терапевтичними агентами. Для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Filoviridae, переважно, інший активний терапевтичний агент є активним проти інфекцій, спричинених вірусом родини Filoviridae, зокрема інфекцій, спричинених вірусом Марбург, вірусом Ебола й куевавірусом. Необмежувальними прикладами цих інших активних терапевтичних агентів є: рибавірин, амідарон, дронедазон, верапаміл, конвалесцентна плазма Ебола (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-аміно-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3,4-діол), TKM-Ebola, T-705 монофосфат, T-705 дифосфат, T-705 трифосфат, FGI-106 (1-N,7-N-біс[3-(диметиламіно)пропіл]-3,9-диметилхіноліно[8,7-*h*]хінолон-1,7-діамін), rNAPc2, OS-2966, бринцидофовір, ремдесівір; інгібітори РНК-полімерази, як-от галідесівір, фавіпіравір (також відомий як T-705 або Avigan), JK-05; модулятори фактора клітини-хазяїна, як-от GMV-006; модулятори кадгерину-5/фактора Іа, як-от FX-06; і антитіла для лікування Еболи, як-от REGN-3470-3471-3479 і ZMapp.

Інші необмежувальні активні терапевтичні агенти, активні проти Еболи, включають інгібітор альфа-глюкозидази 1, інгібітор катепсину В, антагоніст CD29, дендритний інгібітор неінтегрину 1, що захоплює ICAM-3, антагоніст рецепторів естрогену, антагоніст фактора VII HLA класу II модулятора антигена, модулятор фактора клітини-хазяїна, ліганд інтерферону альфа, нейтральний інгібітор альфа-глюкозидази АВ, інгібітор білка Німанна-Піка С1, інгібітор нуклеопротейну, інгібітор кофактора полімерази VP35, інгібітор серинової протеази, інгібітор тканинного фактора, агоніст TLR-3, інгібітор глікопротеїну вірусної оболонки й інгібітор проникнення вірусу Ебола (інгібітори NPC1).

У деяких варіантах здійснення, іншим активним терапевтичним агентом може бути вакцина для лікування або профілактики Еболи, включаючи, серед іншого, VRC-EBOADC076-00-VP, вакцину проти Еболи на основі аденовірусу, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, режим MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, вакцину GamEvac-combi, SRC VB Vector, вакцину HPIV3/EboGP, MVA-EBOZ, рекомбінантну глікопротеїнову вакцину Еболи, вакцину Еболи на основі вектора аденовірусу Vaxart 5, вакцину FiloVax, GOVX-E301 і GOVX-E302.

Сполуки, запропоновані в цьому документі, також можна використовувати в комбінації з фосфорамідатними морфоліно-олігомерами (РМО), які є синтетичними антисмисловими аналогами олігонуклеотидів, призначеними для втручання в процеси трансляції шляхом утворення дуплексів пар основ зі специфічними послідовностями РНК. Приклади РМО включають, серед іншого, AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002 й AVI-6003.

Сполуки, запропоновані в цьому документі, також призначені для застосування в загальній медичній допомозі, яка надається пацієнтам з інфекціями, спричиненими вірусом родини Filoviridae, включно з парентеральними рідинами (включаючи фізіологічний розчин декстрази та лактат Рінгера) та харчуванням, антибіотиками (включаючи метронідазол і антибіотики цефалоспоринової групи, як-от цефтріаксон і цефуроксим) і/або протигрибковою профілактикою, лікарськими засобами від лихоманки й болю, протиблювотними (як-от метоклопрамід) і/або протидіарейними агентами, вітамінними та мінеральними добавками (включаючи вітамін К і сульфат цинку), протизапальними агентами (як-от ібупрофен), знеболювальними та лікарськими засобами для інших поширених захворювань у популяції пацієнтів, як-от протималарійні агенти (включаючи комбіновану терапію артеметером і артезунат-люмефантрином), засоби проти черевного тифу (включаючи хінолонові антибіотики, як-от ципрофлоксацин, макролідні антибіотики, як-от азитроміцин, цефалоспоринові антибіотики, як-от цефтріаксон, або амінопеніциліни, як-от ампіцилін) або шигельозу.

Цей винахід буде описано детальніше за допомогою конкретних прикладів. Наведені нижче приклади запропоновані для ілюстративних цілей і не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином. Фахівцям у цій галузі буде цілком очевидно, що можна змінювати або модифікувати багато некритичних параметрів, отримуючи по суті аналогічні результати.

55 6. Комбінована терапія для лікування інфекцій, спричинених вірусом родини Coronaviridae

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор 2,5-олігоаденілатсинтетази, антагоніст рецепторів 5-HT 2a, інгібітор 5-ліпоксигенази, інгібітор тирозинкінази родини ABL, інгібітор тирозинкінази Abl, інгібітор ацетальдегіддегідрогенази, інгібітор ацетил-КоА-карбоксилази, антагоніст актину, модулятор актину, модулятор активності-

залежного нейропротектора, агоніст аденозинових рецепторів A3, антагоніст адренергічних рецепторів, ліганд адреномедуліну, інгібітор ліганду адреномедуліну, антагоніст рецепторів кінцевих продуктів глікозилювання, модулятор рецепторів кінцевих продуктів глікозилювання, інгібітор протеїнкінази АКТ, стимулятор секретованого білка, багатого аланіном і проліном, 5 інгібітор альдозоредуктази, стимулятор лужної фосфатази, антагоніст альфа-2-адренорецепторів, агоніст альфа-2В-адренорецепторів, стимулятор АМР-активованої протеїнкінази, модулятор рецепторів АМРА, інгібітор відкладення амілоїдного білка, антагоніст андрогенних рецепторів, антагоніст рецепторів ангіотензину II АТ-1, агоніст рецепторів ангіотензину II АТ-2, модулятор рецепторів ангіотензину II, інгібітор 10 ангіотензинперетворювального ферменту 2, модулятор ангіотензинперетворювального ферменту 2, стимулятор ангіотензинперетворювального ферменту 2, модулятор рецепторів ангіотензину, стимулятор анексину А5, інгібітор аноктаміну 1, антикоагулянт, антигістамінний засіб, антигіпоксичний засіб, антитромботичний засіб, модулятор фактора транскрипції AP1, агоніст рецептора апеліну, стимулятор гена АРОА1, агоніст аполіпопротеїну А1, антагоніст 15 аполіпопротеїну В, модулятор аполіпопротеїну В, антагоніст аполіпопротеїну С3, агоніст арилових вуглеводневих рецепторів, антагоніст арилових вуглеводневих рецепторів, модулятор АТФ-зв'язувального касетного транспортера В5, інгібітор рецепторів тирозинкінази Axl, інгібітор білка бактерицидної проникності, інгібітор базигіну, модулятор базигіну, інгібітор гена BCL2, стимулятор гена BCL2L11, інгібітор білка Bcr, модулятор бета-1-адренорецепторів, агоніст бета-2-адренорецепторів, агоніст бета-адренорецепторів, стимулятор бета-арестину, модулятор 20 згортання крові, інгібітор гена BMP10, інгібітор гена BMP15, інгібітор ліганду кісткового морфогенетичного білка-10, інгібітор ліганду кісткового морфогенетичного білка-15, антагоніст рецепторів брадикініну В2, ліганд нейротрофічного фактора головного мозку, інгібітор бромодоменвмісного білка 2, інгібітор бромодоменвмісного білка 4, інгібітор тирозинкінази Btk, 25 модулятор С-реактивного білка, інгібітор кальцієвих (Ca²⁺) каналів 1, активованих вивільненням Ca²⁺, модулятор кадгерину-5, інгібітор кальцій-активованих хлорних каналів, модулятор кальцієвих каналів, інгібітор кальпаїну-I, інгібітор кальпаїну-II, інгібітор кальпаїну-IX, агоніст канабіноїдних рецепторів CB2, модулятор канабіноїдних рецепторів, інгібітор казеїнкінази II, інгібітор регулятора FADD-подібного білка CASP8, інгібітор каспази, стимулятор каталази, 30 інгібітор гена CCL26, антагоніст хемокінів CCR2, антагоніст хемокінів CCR5, агоніст CD11a, агоніст CD122, антагоніст CD3, агоніст CD4, ліганд CD40, модулятор ліганду CD40, агоніст рецепторів ліганду CD40, модулятор рецепторів ліганду CD40, агоніст CD49d, модулятор антигена CD70, агоніст CD73, антагоніст CD73, антагоніст CD95, інгібітор CFTR, антагоніст рецепторів CGRP, агоніст хемокінподібного рецептора 1, інгібітор хлорних каналів, модулятор 35 хлорних каналів, інгібітор субодиниці В холерного ентеротоксину, інгібітор білка перенесення естерів холестерину, модулятор колагену, інгібітор субкомпонента C1s комплексу, інгібітор С3 комплексу, інгібітор фактора С5 комплексу, інгібітор фактора С5а комплексу, стимулятор фактора Н комплексу, інгібітор каскаду комплексу, інгібітор фактора С2 комплексу, інгібітор фактора D комплексу, інгібітор ліганду фактора росту сполучної 40 тканини, модулятор нуклеопротейнів коронавірусу, модулятор малого білка суперкапсидної оболонки коронавірусу, інгібітор спайкового глікопротеїну коронавірусу, модулятор спайкового глікопротеїну коронавірусу, модулятор малого мембранного білка суперкапсидної оболонки COVID19, модулятор неструктурного білка 8 COVID19, модулятор нуклеопротейнів COVID19, інгібітор білка 3a COVID19, інгібітор поліпротеїну реплікази 1a COVID19, модулятор 45 поліпротеїну реплікази 1a COVID19, інгібітор поліпротеїну реплікази 1ab COVID19, модулятор поліпротеїну реплікази 1ab COVID19, інгібітор спайкового глікопротеїну COVID19, модулятор спайкового глікопротеїну COVID19, модулятор структурного глікопротеїну COVID19, агоніст рецепторів CRF-2, агоніст CSF-1, антагоніст CSF-1, антагоніст хемокінів CX3CR1, інгібітор ліганду хемокінів CXCL10, інгібітор ліганду хемокінів CXCL5, модулятор гена CXCL1, модулятор 50 гена CXCL2, модулятор гена CXCL3, антагоніст хемокінів CXCR1, антагоніст хемокінів CXCR2, антагоніст хемокінів CXCR4, інгібітор цикліну D1, інгібітор цикліну E, інгібітор циклінзалежної кінази-1, інгібітор циклінзалежної кінази-2, інгібітор циклінзалежної кінази-5, інгібітор циклінзалежної кінази-7, інгібітор циклінзалежної кінази-9, інгібітор циклооксигенази 2, інгібітор циклооксигенази, нгібітор циклофіліну, інгібітор цистеїнової протеази, інгібітор цитохрому P450 55 3A4, антагоніст цитокінових рецепторів, модулятор гена білка цитотоксичних Т-лімфоцитів, інгібітор білка-4 цитотоксичних Т-лімфоцитів, стимулятор білка-4 цитотоксичних Т-лімфоцитів, інгібітор DDX3, інгібітор дегідрогенази, модулятор дегідропептидази-1, стимулятор дезоксирибонуклеази I, стимулятор дезоксирибонуклеази гамма, стимулятор дезоксирибонуклеази, інгібітор дигідроцерамід-дельта-4-десатурази, інгібітор 60 дигідрооротатдегідрогенази, інгібітор дипептидилпептидази I, інгібітор дипептидилпептидази III,

діуретичний засіб, інгібітор ДНК-зв'язувального білка, інгібітор ДНК-метилтрансферази, інгібітор транспортера дофаміну, антагоніст Е-селектину, інгібітор білка тіол-дисульфідного обміну 2 екто-NOX, інгібітор гена EGFR, модулятор фактора елонгації 1 альфа 2, модулятор ендоплазміну, модулятор ендорибонуклеази DICER, антагоніст рецепторів ендотеліну ET-A, антагоніст рецепторів епідермального фактора росту, антагоніст Е-селектину, агоніст естрогенових рецепторів бета, модулятор естрогенових рецепторів, інгібітор фактора ініціації еукаріотів 4A-I, модулятор екзо-альфа-сіалідази, інгібітор експорину 1, модулятор фактора Ia, модулятор фактора IIa, антагоніст фактора VII, антагоніст фактора Ха, антагоніст фактора XIa, антагоніст рецепторів FGF, ліганд FGF-1, інгібітор ліганду FGF-1, інгібітор ліганду FGF-2, антагоніст рецепторів FGF1, антагоніст рецепторів FGF2, антагоніст рецепторів FGF3, інгібітор тирозинкінази Flt3, інгібітор ліганду фракталкіну, агоніст рецепторів 2 вільних жирних кислот, агоніст рецепторів 3 вільних жирних кислот, інгібітори фурину, інгібітор тирозинкінази Fyn, інгібітор пальцевої фосфоїнозитидкінази FYVE, агоніст спряженого з G-білком рецептора 1 жовчних кислот, модулятор рецепторів GABA A, інгібітор галектину-3, інгібітор гамма-секретази, агоніст GDF, стимулятор гелісоліну, ліганд нейротрофічного фактора гліальних клітин, агоніст глюкокортикоїдних рецепторів, стимулятор глутатіонпероксидази, інгібітор ліганду GM-CSF, агоніст рецепторів GM-CSF, модулятор рецепторів GM-CSF, модулятор гриффітсину, інгібітор ліганду білка альфа, що регулює ріст, інгібітор кальційзв'язувального білка Grp78, інгібітор білка теплового шоку HSP90 альфа, інгібітор білка теплового шоку HSP90 бета, інгібітор білків теплового шоку, стимулятор білків теплового шоку, модулятор гемаглютиніну, модулятор гемоглобіну, інгібітор гемолізіну альфа, інгібітор гепаранази, агоніст гепарину, інгібітор структурних білків вірусу гепатиту В, інгібітор полімерази NS5B вірусу гепатиту С, інгібітор пролілгідроксилази HIF, інгібітор пролілгідроксилази-2 HIF, інгібітор білка B1 високомобільної групи, антагоніст рецепторів гістаміну H1, антагоніст рецепторів гістаміну H2, інгібітор гістондеацетилази-6, інгібітор гістонів, інгібітор протеази BIL, інгібітор білка gp120 BIL-1, інгібітор протеази BIL-1, інгібітор зворотної транскриптази BIL-1, модулятор антигена HLA класу I, модулятор антигена HLA класу II, модулятор фактора клітини-хазіяна, інгібітор Hsp 90, модулятор білка E6 папіломавірусу людини, модулятор білка E7 папіломавірусу людини, інгібітор гена інгібітора індукованого гіпоксією фактора, модулятор індукованого гіпоксією фактора-2 альфа, інгібітор I-каппа-B-кінази, модулятор I-каппа-B-кінази, стимулятор ICAM-1, модулятор великої субодиниці p51 рецептора FcRn імуноглобулінів IgG, антагоніст рецепторів IL-12, агоніст рецепторів IL-15, модулятор рецепторів IL-15, антагоніст IL-17, антагоніст акцесорного білка рецептора IL-18, агоніст рецепторів IL-2, агоніст IL-22, антагоніст IL-23, агоніст рецепторів IL-6, антагоніст рецепторів IL-6, модулятор рецепторів IL-6, агоніст рецепторів IL-7, антагоніст рецепторів IL-8, стимулятор гена IL12, модулятор гена IL8, модулятор імуноглобулінів G, агоніст імуноглобулінів G1, модулятор імуноглобулінів G1, агоніст імуноглобулінів, модулятор Fc-рецептора I імуноглобулінів гамма, модулятор імуноглобулінів каппа, інгібітор іозинмонофосфатдегідрогенази, сенсibilізатор інсуліну, агоніст інтегрину, антагоніст інтегрину альфа-4/бета-7, антагоніст інтегрину альфа-V/бета-1, антагоніст інтегрину альфа-V/бета-6, агоніст інтерферону, ліганд інтерферону альфа 14, ліганд інтерферону альфа 2, модулятор ліганду інтерферону альфа 2, ліганд інтерферону альфа, інгібітор ліганду інтерферону альфа, модулятор ліганду інтерферону альфа, ліганд інтерферону бета, інгібітор ліганду інтерферону гамма, агоніст рецепторів інтерферону гамма, антагоніст рецепторів інтерферону гамма, модулятор рецепторів інтерферону, агоніст рецепторів інтерферону типу I, інгібітор ліганду інтерлейкіну 17A, інгібітор ліганду інтерлейкіну 17F, інгібітор ліганду інтерлейкіну 18, ліганд інтерлейкіну 22, інгібітор ліганду інтерлейкіну-1 бета, модулятор ліганду інтерлейкіну-1 бета, інгібітор ліганду інтерлейкіну-1, ліганд інтерлейкіну-2, ліганд інтерлейкіну-29, інгібітор ліганду інтерлейкіну-6, ліганд інтерлейкіну-7, інгібітор ліганду інтерлейкіну-8, інгібітор протеїнкінази IRAK-4, інгібітор тирозинкінази JAK, інгібітор тирозинкінази Jak1, інгібітор тирозинкінази Jak2, інгібітор тирозинкінази Jak3, інгібітор N-кінцевих кіназ Jun, модулятор N-кінцевих кіназ Jun, модулятор калікреїну, модулятор Kelch-подібного ECH-асоційованого білка 1, інгібітор тирозинкінази Kit, інгібітор гена KLKB1, стимулятор лактоферину, інгібітор ланостерин-14-деметилази, інгібітор тирозинкінази Lck, модулятор лейкоцитарного Ig-подібного рецептора A4, інгібітор еластази лейкоцитів, антагоніст лейкотрієнових рецепторів BLT, антагоніст лейкотрієну D4, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, стимулятор лістеріолізіну, антагоніст X-рецепторів печінки, низькомолекулярний гепарин, стимулятор білка В, асоційованого з легенеvim сурфактантом, стимулятор білка D, асоційованого з легенеvim сурфактантом, інгібітор тирозинкінази Lyn, стимулятор тирозинкінази Lyn, інгібітор лізин-специфічної гістондеметилази 1, інгібітор фактора пригнічення міграції макрофагів, інгібітор манан-зв'язувальної лектин-асоційованої серинової протеази, інгібітор манан-зв'язувальної лектин-

асоційованої серинові протеази-2, інгібітор MAO B, інгібітор MAP-кінази, модулятор гена MAPK, модулятор матричної металопротеази, інгібітор калієвих каналів Maxі K, інгібітор гена MCL1, інгібітор протеїнкінази MEK, інгібітор протеїнкінази MEK-1, агоніст меланокортинових рецепторів MC1, агоніст меланокортинових рецепторів MC3, інгібітор металопротеази-12, 5 інгібітор гена METTL3, інгібітор миезіну, модулятор миезіну, інгібітор ліганду моноцитарного хемотаксичного білка 1, інгібітор антигена диференціювання CD14 моноцитів, модулятор мРНК-кеп-(гуанін-N7)-метилтрансферази, інгібітор комплексу mTOR 1, інгібітор комплексу mTOR 2, інгібітор mTOR, модулятор муколіпину, антагоніст мускаринових рецепторів, інгібітор мієлопероксидази, інгібітор білка 3 домену NACHT LRR PYD, модулятор NAD-синтази, інгібітор 10 NADPH-оксидази, модулятор нейропільну 2, інгібітор нейропластину, стимулятор гена NFE2L2, агоніст рецепторів NK-клітин, антагоніст рецепторів NK1, антагоніст NMDA-рецепторів, інгібітор субодиниці епсилон 2 NMDA-рецепторів, антагоніст нерцепторної тирозинкінази TYK2, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, стимулятор ядерного фактора 2 еритроїдного походження 2, інгібітор ядерного фактора каппа B, модулятор ядерного фактора каппа B, 15 стимулятор нуклеази, інгібітор нуклеоліну, інгібітор нуклеопротеїнів, модулятор нуклеопротеїнів, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, агоніст опіоїдних рецепторів, антагоніст опіоїдних рецепторів, модулятор опіоїдних рецепторів мю, антагоніст опіоїдних рецепторів сигма 1, інгібітор орнітиндекарбоксилази, інгібітор білка зовнішньої мембрани, ліганд OX40, інгібітор MAP-кінази p38 альфа, інгібітор MAP-кінази p38, модулятор MAP-кінази p38, 20 стимулятор білка-супресора пухлинного росту p53, інгібітор пальмітоїл-білок-тіоестерази 1, інгібітор папаїну, інгібітор PARP, модулятор PARP, інгібітор PDE 10, інгібітор PDE 3, інгібітор PDE 4, антагоніст PDGF-рецепторів альфа, антагоніст PDGF-рецепторів, антагоніст PDGF-рецепторів бета, інгібітор пептидил-проліл-цис/транс-ізомерази A, модулятор пероксиредоксину 6, антагоніст PGD2, агоніст PGI2, інгібітор Р-глікопротеїнів, інгібітор фосфоїнозитид-3-кінази, 25 інгібітор фосфоїнозитид-3-кінази дельта, інгібітор фосфоїнозитид-3-кінази гамма, інгібітор фосфоліпази A2, інгібітор калікреїну плазми, інгібітор активатора плазміногену 1, інгібітор тромбоцитів, інгібітор тромбоцитарного глікопротеїну VI, інгібітор Polo-подібної кінази 1, інгібітор полі(АДФ-рибоза)-полімерази 1, інгібітор полі(АДФ-рибоза)-полімерази 2, інгібітор кофактора полімерази VP35, агоніст PPAR альфа, агоніст прогестеронових рецепторів, модулятори білка 1 30 програмованої загибелі клітин, інгібітор пролілгідроксилази, інгібітор простагландин-Е-синтази-1, інгібітор протеаз, інгібітор протеасом, інгібітор протеїнаргініндезімінази IV, інгібітор протеїнтирозинкінази, інгібітор протеїнтирозинфосфатази бета, інгібітор протеїнтирозинфосфатази-2C, агоніст протоонкогена Mas, антагоніст пуринергічних рецепторів, інгібітор протеїнкінази Raf, ліганд RANTES, інгібітор генів Ras, стимулятор білка-респондера 2 рецептора ретиноевої кислоти, модулятор білка Rev, стимулятор рибонуклеази, інгібітор кінази 35 RIP-1, інгібітор РНК-гелікази, інгібітор РНК-полімерази, модулятор РНК-полімерази, інгібітор білка 2, асоційованого з кіназою S-фази, інгібітор 3C-подібної протеази коронавірусу SARS, інгібітор серинові протеази, інгібітор серин-треонінові протеїнкінази ATR, інгібітор серин-треонінові протеїнкінази TBK1, модулятор сироваткового амілоїдного білка A, стимулятор 40 трансдуктора сигналу CD24, стимулятор натрієвих каналів, інгібітор натрій-глюкозного транспортера-2, інгібітор сфінгозинкінази 1, інгібітор сфінгозинкінази 2, інгібітор сфінгозинкінази, агоніст сфінгозин-1-фосфатного рецептора-1, антагоніст сфінгозин-1-фосфатного рецептора-1, модулятор сфінгозин-1-фосфатного рецептора-1, агоніст сфінгозин-1-фосфатного рецептора-5, модулятор сфінгозин-1-фосфатного рецептора-5, інгібітор спайкових глікопротеїнів, інгібітор 45 тирозинкінази Src, модулятор STAT-1, інгібітор STAT-3, інгібітор STAT-5, інгібітор гена STAT3, інгібітор антигена-1 стовбурових клітин, стимулятор білка стимуляції генів інтерферону, інгібітор сульфатази, модулятор супероксиддисмутази, стимулятор супероксиддисмутази, інгібітор тирозинкінази Syk, інгібітор білка Т-клітинного імунорецептора з доменами Ig та ITIM, агоніст Т-клітинного рецептора, інгібітор поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD28, інгібітор антигена 50 диференціювання Т-клітин CD6, стимулятор поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD8, модулятор фактора транскрипції Т-клітин NFAT, інгібітор танкірази-1, інгібітор танкірази-2, стимулятор рецепторів тирозинкінази Tek, модулятор теломерази, модулятор правцевого токсину, антагоніст бета-рецептора TGF, інгібітор гена TGFB2, ліганд тимозину бета 4, агоніст рецептор тиреоїдних гормонів бета, інгібітор тканинного фактора, модулятор тканинного активатора плазміногену, стимулятор тканинного активатора плазміногену, агоніст TLR, 55 модулятор TLR, агоніст TLR-2, антагоніст TLR-2, агоніст TLR-3, агоніст TLR-4, антагоніст TLR-4, агоніст TLR-6, агоніст TLR-7, антагоніст TLR-7, антагоніст TLR-8, агоніст TLR-9, інгібітор гена TMPRSS2, інгібітор ліганду TNF-альфа, модулятор ліганду TNF-альфа, TNF-зв'язувальний агент, інгібітор гена TNF, інгібітор топоізомерази, стимулятор фактора транскрипції EB, 60 модулятор трансферину, інгібітор транскетоксилази, інгібітор білка, асоційованого з транслокацією,

інгібітор трансмембранної серинові протеази 2, модулятор транстиретину, антагоніст рецептора TREM 1, модулятор катіонного каналу TRP C1, інгібітор катіонного каналу TRP C6, інгібітор катіонного каналу TRP V6, інгібітор трипсину 1, інгібітор трипсину 2, інгібітор трипсину 3, інгібітор трипсину, інгібітор тубуліну альфа, інгібітор тубуліну бета, інгібітор ліганду фактора некрозу пухлини 14, інгібітор гена TYK2, антагоніст рецепторів IL-1 типу I, інгібітор тирозинпротеїнкінази ABL1, інгібітор убіхінол-цитохром C-редуктази 14 кДа, модулятор убіквітинлігази, агоніст неуточненого GPCR, модулятор неуточненого цитокінового рецептора, стимулятор неуточненого ферменту, інгібітор неуточненого гена, модулятор неуточненого рецептора, інгібітор урокіназного активатора плазміногену, агоніст білка адгезії ендотелію судин 1, вазодилататор, інгібітор ліганду VEGF, антагоніст рецепторів VEGF, антагоніст рецепторів VEGF-1, модулятор рецепторів VEGF-1, антагоніст рецепторів VEGF-2, антагоніст рецепторів VEGF-3, інгібітор віментину, модулятор віментину, агоніст рецепторів VIP, інгібітор білка суперкапсидної оболонки вірусу, інгібітор вірусної протеази, модулятор вірусної протеази, модулятор вірусного білка-мішені, інгібітор вірусної рибонуклеази, модулятор структурних білків вірусу, агоніст рецепторів вітаміну D3, інгібітор білка X-зчепленого інгібітора апоптозу, інгібітор ксантиноксидази або інгібітор зонуліну.

У деяких варіантах здійснення сполуки та композиції за цим винаходом можна вводити в комбінації з препаратами для лікування SARS-Cov-2, як-от рідинами для парентерального введення (включаючи фізіологічний розчин декстрази та лактат Рінгера), харчуванням, антибіотиками (включаючи азитроміцин, метронідазол, амфотерицин В, амоксицилін/клавуланат, триметоприм/сульфаметоксазол, R-327 та цефалоспориновими антибіотиками, як-от цефтріаксон і цефуроксим), профілактичними протигрибковими засобами, препаратами від лихоманки й болю, протиблювотними (як-от метоклопрамід) та/або протидіарейними засобами, вітамінними та мінеральними добавками (включаючи вітамін К, вітамін D, холекальциферол, вітамін С та сульфат цинку), протизапальними засобами (як-от ібупрофен або стероїди), кортикостероїдами, як-от дексаметазон, метилпреднізолон, преднізон, мометазон, імуномодулювальними препаратами (як-от інтерферон), вакцинами та знеболювальними препаратами.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тирозинкінази Abl, як-от радотиніб або іматиніб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ацетальдегіддегідрогенази, як-от ADX-629.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст аденозинових рецепторів A3, як-от пікліденозон.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ліганд адреномедуліну, як-от адреномедулін.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст MAPK p38 + PPAR гамма / сенсibilізатор інсуліну, як-от KIN-001.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст PPAR альфа, як-от DWTC-5101 (холіну фенотібрат).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор циклофіліну, як-от ренкофілстат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор кінази MAP p38, як-от PRX-201 або Gen-1124.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор альдозоредуктази, як-от кафікрестат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор рецептора AMPA, як-от транейроцин.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор анексину A5, як-от AP-01 або SY-005.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецептора апеліну, як-от CB-5064MM.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антикоагулянт, як-от гепарини (гепарин і низькомолекулярний гепарин), аспірин, апіксабан, дабігатран, едоксабан, аргатробан, еноксапарин або фондапаринукс.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст андрогенних рецепторів, як-от бікалутамід, ензалутамід або прукселутамід (проксалутамід).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антигіпоксичний засіб, як-от натрію транс-кроцетинат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою

антитромботичний засіб, як-от дефібротид, ривароксабан, альтеплаза, тирофібан, клопідогрель, прасугрель, беміпарин, бівалірудин, сулодексид або тенектеплаза.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антигістамінний засіб, як-от хлороперастин або клемастин.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст аполіпопротеїну A1, як-от CER-001.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фосфоліпази A2, як-от ікосапент етил.

10 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор рецепторів тирозинкінази axl, як-от бемцентиніб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою кортикостероїд / агоніст бета-2-адренорецепторів, як-от будесонід + формотеролу фумарат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор бромодому BET / стимулятор гена APOA1, як-от апабеталон.

15 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор згортання крові, як-от ланаделумаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів брадикініну B2, як-от ікатібант.

20 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор гена EGFR / інгібітор тирозинкінази Btk, як-от абівертиніб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тирозинкінази Btk, як-от ібрутиніб або занубрутиніб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор кальпаїну-I/II/IX, як-от BLD-2660.

25 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст канабіноїдних рецепторів CB2, як-от онтернабез або PPP-003.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор кальцієвих (Ca²⁺) каналів 1, активованих вивільненням Ca²⁺, як-от зегократин (CM-4620).

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ATR, як-от берзосертиб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор кадгерину-5, як-от FX-06.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор казеїнкінзи II, як-от силмітасертиб.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор каспази, як-от емрикасан.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор каталази / стимулятор супероксиддисмутази, як-от MP-1032.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст хемокінів CCR2 / антагоніст хемокінів CCR5, як-от ценікрівірок.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст хемокінів CCR5, як-от маравірок або леронлімаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст CD122 / агоніст рецептора IL-2, як-от бемпегалдеслейкін.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст CD73 / ліганд інтерферону бета, як-от FP-1201.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор білка перенесення естерів холестерину, як-от дальцетрапіб.

50 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор манан-зв'язувальної лектин-асоційованої серинової протеази / субкомпонента C1s комплексу / інгібітор мієлопероксидази, як-от RLS-0071.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фактора C5 комплексу / антагоніст BLT-рецептора лейкотрієну, як-от номакопан.

55 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фактора C5 комплексу, як-от екулізумаб, STSA-1002, зілукоплан.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст хемокінів CXCR4, як-от плериксафор або мотиксафортид.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор цитохрому P450 3A4 / інгібітор пептидил-проліл-цис/транс-ізомерази A, як-от аліспоривір.

60 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор

цистеїнової протеази, як-от SLV-213.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор дигідрооротатдегідрогенази, як-от Meds-433, бреквінар, RP-7214 або емвододстат.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор дегідропептидази-1, як-от Metablok.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор дигідрооротатдегідрогенази / антагоніст IL-17, як-от відофлудимус.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою діуретичний засіб, як-от антагоніст альдостерону, як-от спіронолактон.

10 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор дезоксирибонуклеази I, як-от GNR-039 або дорназа альфа.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор NET, як-от NTR-441.

15 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор дигідроцерамід-дельта-4-десатурази / інгібітор сфінгозинкінази 2, як-от опаганіб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ДНК-метилтрансферази, як-от азацитидин.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст LXR, як-от ларсукостерол.

20 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор дипептидилпептидази I, як-от бренсокатиб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеїнаргініндезімінази IV, як-от JBI-1044.

25 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор фактора елонгації 1 альфа 2, як-от плітидесин.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фактора ініціації еукаріотів 4A-I, як-от зотатифін.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор екзо-альфа-сіалідази, як-от DAS-181.

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор експорину 1, як-от селінексор.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду фракталкіну, як-от KAND-567.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор пальцевої фосфоїнозитидкінази FYVE / антагоніст рецепторів IL-12 / антагоніст IL-23, як-от апілімоду димезилат.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою модулятор рецептора GABA A, як-от брексанолон.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст глюкокортикоїдних рецепторів, як-от циклесонід, гідрокортизон, дексаметазон, дексаметазону фосфат або 101-PGC-005.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів GM-CSF, як-от сарграмостим.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст GPCR, як-от есуберапрост натрію.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор гриффітсину, як-от Q-Griffithsin.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст лейкотрієну D4, як-от монтелукаст.

50 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів гістаміну H1, як-от ебастин, траніласт, левоцетиризину дигідрохлорид.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів гістаміну H2, як-от фамотидин.

55 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор білка теплового шоку / сенсibiliзатор інсуліну / інгібітор PARP, як-от BGP-15.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор гістонів, як-от STC-3141.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор гістондеацетилази-6, як-от CKD-506.

60 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор

пролілгідроксилази-2 HIF, як-от дезидустат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор пролілгідроксилази HIF, як-от вададустат.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів IL-8, як-от репариксин.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів IL-7, як-от СҮТ-107.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів IL-7 / ліганд інтерлейкіну-7, як-от ефінептакін альфа.

10 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст IL-22, як-от ефмародококін альфа.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст IL-22 / ліганд інтерлейкіну 22, як-от F-652.

15 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент націлений на IL-33, як-от тозоракімаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст IL-15, як-от ногапендекін альфа.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст інтегрину альфа-V/бета-1 /антагоніст інтегрину альфа-V/бета-6, як-от бексотеграст.

20 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ліганд інтерферону альфа 2, як-от інтерферон альфа-2b або вірафін.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ліганд інтерферону бета, як-от біосиміляр інтерферону бета-1a, інтерферон бета-1b або SNG-001.

25 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор рецепторів інтерферону, як-от пегінтерферон лямбда-1a.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ліганд інтерлейкіну-2, як-от альдеслейкін.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеїнкінази IRAK-4, як-от зимловісертиб.

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор JAK, наприклад, додатковий терапевтичний агент являє собою барицитиніб, філготиніб, яктиніб, тофацитиніб або незулцитиніб (TD-0903).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор еластази нейтрофілів, як-от алвелестат.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор білка D, асоційованого з легенежим сурфактантом, як-от AT-100.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор калікреїну плазми, як-от донідалорсен.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор лізин-специфічної гістондеметилази 1 / MAO B, як-от вафідемстат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор маннан-зв'язувальної лектин-асоційованої серинової протеази, як-от конестат альфа.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор калієвих каналів Maxi K, як-от ENA-001.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеїнкінази MEK, як-от запнометиніб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеїнкінази MEK-1 / інгібітор генів Ras, як-от антрохінонол.

50 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст меланокортинових рецепторів MC1, як-от PL-8177.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст меланокортинових рецепторів MC1/MC3, як-от ресомелагону ацетат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор матричної металопротеази-12, як-от FP-025.

55 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор білка 3 домену NACHT LRR PYD, як-от дапансутрил, DFV-890 або ZYIL-1.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор NADPH-оксидази, як-от ісузинаксіб.

60 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор нейропіліну 2, як-от ефзофітимод.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів NK1, як-от апрепітант або традипітант.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст NMDA-рецепторів, як-от транскроцетин або іфенпродил.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ядерного фактора каппа В / інгібітор MAP-кінази р38, як-от зенузолак.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор орнітиндекарбоксилази, як-от ефлорнітин.

10 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст опіоїдних рецепторів сигма 1, як-от MR-309.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст PGD2, як-от асапірант.

15 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст PDGF-рецепторів / антагоніст бета-рецептора TGF / інгібітор MAP-кінази р38, як-от деупірфенідон.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фосфоліпази A2, як-от вареспладиб-метил.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фосфоїнозитид-3-кінази / інгібітор комплексу mTOR, як-от дактолісіб.

20 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор mTOR, як-от сиролімус.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фосфоїнозитид-3-кінази дельта/гамма, як-от дувелісіб.

25 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор активатора плазміногену 1, як-от TM-5614.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою інгібітор протеїнтирозинфосфатази бета, як-от разупротафіб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор кінази RIP-1, як-от DNL-758 або SIR-0365.

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор білка Rev, як-от обефазіמוד.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор білка 2, асоційованого з кіназою S-фази, як-от ніклозамід, SCAI-502 або DWRX-2003.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор трансдуктора сигналу CD24, як-от EXO-CD24.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор натрій-глюкозного транспортера-2, як-от дапагліфлозину пропандіол.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор натрієвих каналів, як-от солнатид.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст сфінгозин-1-фосфатного рецептора-1 / агоніст сфінгозин-1-фосфатного рецептора-5, як-от озаніמוד.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою нестероїдний протизапальний препарат, як-от Amrion.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор супероксиддисмутази, як-от авазопасем марганцю.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тирозинкінази, як-от фостаматиніб динатрію.

50 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів тирозинкінази Tie2, як-от AV-001.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор гена TGFB2, як-от трабедерсен.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тканинного фактора, як-от AB-201.

55 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст TLR-3, як-от ринтатоліמוד.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст TLR-4, як-от ApTLR-4FT, EB-05 або ериторан.

60 У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст TLR-7/8, як-от емпаторан.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст TLR-2/6, як-от INNA-051.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст TLR-7, як-от PRTX-007 або APR-002.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст TLR, як-от PUL-042.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст TLR-4, як-от REVTh-99.

10 У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст TLR-2/4, як-от VB-201.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду TNF-альфа, як-от пегіпанермін.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів IL-1 типу I, як-от анакінра.

15 У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст рецептора TREM 1, як-от нангіботид.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор трипсину, як-от улінастатин.

20 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тубуліну, як-от сабізабулін, CCI-001, PCNT-13, CR-42-24, альбендазол, ентазобулін, SAR-132885 або ON-24160.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів VIP, як-от авіптадил.

25 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ксантиноксидази, як-от оксипуринол.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вазодилататор, як-от ілопрост, епопростенол (VentaProst), завегепант, TXA-127, USB-002, амбризентан, назальний спрей з оксидом азоту (NORS), пентоксифілін, пропранолол, RESP301, нітрит натрію або дипіридамо́л.

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів вітаміну D3, як-от холекальциферол.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор зонуліну, як-от ларазотиду ацетат.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою синтетичне похідне ретиноїдів, як-от фенретинід.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор метаболізму глюкози, як-от WP-1122 або WP-1096.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою адалімумаб, AT-H201, 2-дезоксид-D-глюкозу, AD-17002, AIC-649, AMTX-100, астодример AZD-1656, белапектин, бітеспіраміцин, буциламін, будесонід, CNM-AgZn-17, Codivir, CT-38, данікопан, дидодецилметотрексат, DW-2008S (DW-2008), EDP-1815, EG-009A, Fabencov, Gamunex, геністеїн, GLS-1200, hzVSF-v13, імідазолілетанамід пентандіової кислоти, IMM-101, MAS-825, MRG-001, Nasitrol, Nylexa, олверембатиніб, OP-101, OPN-019, Orynotide резус тета-дефензин-1, піронаридин + артесунат, дапсон, RPH-104, піруват натрію, Sulforadex, тафенохін, TB-006, телацибек, Tempol, TL-895, тимесорал, тримодулін, XC-221, XC-7, зунсеметиніб, метформіну гліцинат, люцинактант, EOM-613, моседипімод, івермектин, лефлуномід, ібуділаст, RBT-9, ралоксифен, протіон, гемкабен або ідронксил.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст CD73, як-от AK-119.

50 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою гібридний білок CD95, як-от асунерцепт.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор фактора C2 комплементу, як-от ARGX-117.

55 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор C3 комплементу, як-от AMY-101 або NGM-621.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду хемокінів CXCR10, як-от EB-06.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою гібридний білок-4 цитотоксичних Т-лімфоцитів, як-от абатацепт.

60 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до

золотистого стафілококу (*S. Aureus*), як-от тосатоксумаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до LPS, як-от IMM-124-E.

5 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду адреномедуліну, як-от енібарцимаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор базигіну, як-от меплазумаб.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою антагоніст CD3, як-от форалумаб.

10 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду фактора росту сполучної тканини, як-от PRS-220, памревлумаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фактора C5a комплементу, як-от BDB-1 або вілобелімаб.

15 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор фактора C5 комплементу, як-от равулізумаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор маннан-зв'язувальної лектин-асоційованої серинової протеази-2, як-от нарсоплімаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор GM-CSF, як-от STSA-1005, гімсилумаб, намілумаб, плонмарлімаб, отилімаб або лензилумаб.

20 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор білка теплового шоку / антагоніст рецепторів IL-6, як-от силтуксимаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів IL-6, як-от клзакизумаб, левілімаб, олокізумаб, тоцилізумаб або сірукумаб.

25 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів IL-8, як-от BMS-986253.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду інтерлейкіну-1 бета, як-от канакінумаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду інтерферону гамма, як-от емапалумаб.

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до ILT7, як-от даксдилімаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антиген CD14 диференціювання моноцитів, як-от атибуклімаб.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор калікреїну плазми, як-от ланаделумаб.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний агент являє собою інгібітор тромбоцитарного глікопротеїну VI, як-от глензоцимаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор антигена CD6 диференціювання Т-клітин, як-от ітолізумаб.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ліганду TNF-альфа / TNF-зв'язувальний агент, як-от інфліксимаб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до LIGHT, як-от AVTX-002.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою IMC-2 (валацикловір + цефексиксид) або AXA-1125.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою COVID-HIG.

У деяких варіантах здійснення сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль уводять сумісно з одним або більше агентами, придатними для лікування й/або профілактики COVID-19.

50 Необмежувальні приклади таких агентів включають кортикостероїди, як-от дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон або преднізон; блокатори рецепторів інтерлейкіну-6 (IL-6), як-от тоцилізумаб або сарілумаб; інгібітори янус-кінази (JAK), як-от барицитиніб, руксолітиніб або тофацитиніб; і противірусні агенти, як-от молнупіравір, сотровімаб або ремдесивір.

55 У додаткових варіантах здійснення сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль уводять сумісно з двома або більше агентами, придатними для лікування COVID-19. Агенти, придатні для лікування й/або профілактики COVID-19 включають, серед іншого, сполуку за цим винаходом і два додаткові терапевтичні агенти, як-от нірматрелвір і ритонавір, касиривімаб та імдевімаб або руксолітиніб і тофацитиніб.

60 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою противірусний агент. У деяких варіантах здійснення противірусний агент являє собою інгібітор проникнення. У

деяких варіантах здійснення протівірусний агент являє собою інгібітор протеази. У деяких варіантах здійснення протівірусний агент являє собою інгібітор РНК-полімерази. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp).

5 У деяких варіантах здійснення протівірусний агент вибраний з інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту 2, модуляторів ангіотензинперетворювального ферменту 2, стимуляторів ангіотензинперетворювального ферменту 2, агоністів рецепторів ангіотензину II AT-2, антагоністів рецепторів ангіотензину II AT-2, модуляторів рецепторів ангіотензину II, модуляторів нуклеопротейнів коронавірусу, модуляторів малого білка суперкапсидної оболонки коронавірусу, інгібіторів спайкового глікопротеїну коронавірусу, модуляторів спайкового глікопротеїну коронавірусу, інгібіторів малого мембранного білка суперкапсидної оболонки SARS-CoV-2, модуляторів малого мембранного білка суперкапсидної оболонки SARS-CoV-2, інгібіторів MPro SARS-CoV-2, модуляторів неструктурного білка 8 SARS-CoV-2, інгібіторів нуклеопротейнів SARS-CoV-2, модуляторів нуклеопротейнів SARS-CoV-2, 15 інгібіторів білка 3a SARS-CoV-2, інгібіторів поліпротеїну реплікази 1a SARS-CoV-2, модуляторів поліпротеїну реплікази 1a SARS-CoV-2, інгібіторів поліпротеїну реплікази 1ab SARS-CoV-2, модуляторів реплікази поліпротеїну 1ab SARS-CoV-2, інгібіторів спайкового глікопротеїну SARS-CoV-2, модуляторів спайкового глікопротеїну SARS-CoV-2, модуляторів структурного глікопротеїну SARS-CoV-2, інгібіторів папаїну, інгібіторів протеази, модуляторів протеази, 20 інгібіторів РНК-полімерази, модуляторів РНК-полімерази, інгібіторів РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp), інгібіторів 3C-подібної протеази коронавірусу SARS, інгібітору ферменту метилтрансферази SARS-CoV-2 nsp14, інгібіторів 3CLpro/Mpro, інгібіторів серинової протеази, інгібіторів трансмембранної серинової протеази 2, модуляторів трансмембранної серинової протеази 2, інгібіторів білка суперкапсидної оболонки вірусу, інгібіторів вірусної протеази, 25 модуляторів вірусної протеази, модуляторів вірусного білка-мішені, інгібіторів вірусної рибонуклеази та модуляторів структурних білків вірусу.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор проникнення. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ACE2, інгібітор злиття або інгібітор протеази.

30 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту 2, як-от SBK-001.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор ангіотензинперетворювального ферменту 2, як-от неуміфіл або JN-2019.

35 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор проникнення, як-от MU-UNMC-1.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою стимулятор ангіотензинперетворювального ферменту 2, як-от алунацедоза альфа.

40 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст рецепторів ангіотензину II AT-2, як-от VP-01.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст рецепторів ACE II, як-от DX-600.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор рецепторів ангіотензину II, як-от TXA-127.

45 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор трансмембранної серинової протеази 2, як-от BC-201.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор білка суперкапсидної оболонки вірусу, як-от MXB-9 або MXB-004.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою агент РНК-інтерференції (РНКі), як-от ARO-COV або SNS-812.

50 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ДНК-вакцину, РНК-вакцину, живу ослаблену вакцину, інактивовану вакцину (тобто, інактивовану вакцину SARS-CoV-2), лікувальну вакцину, профілактичну вакцину, вакцину на основі білка, вакцину на основі вірусного вектора, клітинну вакцину або вакцину на основі дендритних клітин.

55 У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою вакцину, як-от тозінамеран, NVX-CoV2373, еласомеран, KD-414, Ad26.COV2-S, Vaxzevria, SCB-2019, AKS-452, VLA-2001, HDT-301, S-268019, MVC-COV1901, mRNA-1273.213, mRNA-1273.222, NVX-CoV2515, Covaxin, BBIBP-CorV, GBP-510, mRNA-1273.351 + mRNA-1273.617 (полівалентна мРНК-вакцина SARS-CoV-2, COVID-19), Ad5-nCoV, вакцина проти COVID-19 на основі штаму омікрон (мРНК-вакцина, COVID-19), mRNA-1073, mRNA-1273.214, mRNA-1230, mRNA-1283, вакцина проти 60

COVID-19 на основі штаму омікрон, рекомбінантна білкова субодинична вакцина SARS-CoV-2, Sputnik M, ZyCoV-D, COVID-19 XWG-03, mRNA-1273.529, mRNA-1010, CoronaVac, AZD-2816, Sputnik V, інактивована вакцина проти SARS-CoV-2 (клітина Vero, COVID-19), DS-5670, PHH-1V, INO-4800, UB-612, вакцина проти коронавірусу (цільновіронна, інактивована/очищена), ReCOV, MT-2766, ARCT-154, SP-0253, CORBEVAX, mRNA-1273.211, ZF-2001, Sputnik Light, рекомбінантна білкова вакцина (інфекція COVID-19/SARS-CoV-2), націлена на спайковий глікопротеїн вакцина на основі VSV-вектора (COVID-19), VLA-2101, GRT-R912, GRAd-COV2, VPM-1002, COViran Barekat, Ad5-nCoV-IH, ARCoV, Covax-19, рекомбінантна вакцина проти SARS-CoV-2 (субодиничний білок/клітина CHO, COVID-19), BBV-154, RAZI Cov Pars, вакцина проти COVID-19 (інактивована/клітини Vero/внутрішньом'язова, проти інфекції SARS-CoV-2), вакцина проти COVID-19 (інактивована, клітини Vero/внутрішньом'язова), BNT-162b2s01, BNT-162b4, BNT-162b5, BNT-162b2 Omі, BNT-162b2 бівалентна, CIGB-66, mRNA-1273.617, Mycobacterium w, ERUCOV-VAC, AG-0301-COVID19, Fakhravac, AV-COVID-19, пептидна вакцина (COVID-19), Nanocovax, вакцина проти SARS-CoV-2 (інактивована/клітини Vero/внутрішньом'язова, COVID-19), QAZCOVID-IN, назальна вакцина S-875670, VTP-500 або BNT162b5.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор 3C-подібної цистеїнової протеази (3CLpro, який також називають основною протеазою, Mpro), інгібітор папаїноподібної протеази (PLpro), інгібітор серинової протеази або інгібітор трансмембранної серинової протеази 2 (TMPRSS2).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор 3CLpro/Mpro, як-от CDI-873, GC-373, GC-376, PBI-0451, UCI-1, бофутрелвір (FB-2001, DC-402234), DC-402267, GDI-4405, RAY-1216, MPI-8, SH-879, SH-580, EDP-235, VV-993, CDI-988, MI-30, нірматрелвір, енсирелвір, ASC-11, EDDC-2214, SIM-0417, CDI-45205, COR-803, ALG-097111, TJC-642, CVD-0013943, еравациклін, цинарин або прексасертиб.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор папаїноподібної протеази (Plpro), як-от SBFM-PL4 або GRL-0617.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор гелікази Nsp13 SARS-CoV-2, як-от EIS-4363.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор гелікази Nsp14 SARS-CoV-2, як-от TO-507.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою модулятор спайкових білків (S) та протеази SARS-CoV-2, як-от ENU-200.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази, як-от ALG-097558 або MRX-18.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор серинової протеази, як-от упамостат, нафамостат, камостат мезилат, нафамостат мезилат або камостат.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор 3CLpro/трансмембранної серинової протеази 2, як-от SNB-01 (Pentarlandir) або SNB-02.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор вірусної протеази, як-от Pan-Corona, Cov-X або бепридил.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор РНК-полімерази. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор РНК-полімерази або інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp), як-от ремдесивір, NV-CoV-2-R, NV-CoV-1-інкапсульований ремдесивір, GS-621763, GS-5245, GS-441524, ремдесивір DEP, ATV-006, VV-116, LGN-20, CMX-521 і сполуки, розкриті в WO2022142477, WO2021213288, WO2022047065.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор РНК-полімерази, як-от молнупіравір (EIDD-2801), фавіпіравір, бемніфосбувір, софосбувір, ASC-10 або галідесивір.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор проникнення вірусу, як-от брилацидин.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло, яке зв'язується з коронавірусом, наприклад антитіло, яке зв'язується з SARS або MERS.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло, наприклад моноклональне антитіло. Наприклад, додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до SARS-CoV-2, нейтралізуювальні нанотіла, антитіла, мішенню яких є спайковий білок

SARS-CoV-2, гібридні білки, мультиспецифічні антитіла й антитіла, які можуть нейтралізувати SARS-CoV-2 (нейтралізуювальні антитіла до SARS-CoV-2).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло, націлене на певні сайти на ACE2. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою поліпептид, націлений на спайковий білок SARS-CoV-2 (S-білок).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло до вірусу SARS-CoV-2.

У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою ABBV-47D11, COVI-GUARD (STI-1499), C144-LS + C135-LS, DXP-604, JMB-2002, LY-CovMab, бамланівімаб (LY-CoV555), GIGA-2050, IBI-314, S309, SAB-185, етезевімаб (CB6), COR-101, JS016, VNAR, VIR-7832 та/або сотровімаб (VIR-7831), касиривімаб + імдевімаб (REGN-COV2 або REGN10933 + RGN10987), BAT2020, BAT2019, 47D11, YBSW-015 або PA-001.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою STI-9199 (COVI-SHIELD), STI-9167 або AR-701 (AR-703 і AR-720).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою BR11-196, BR11-198, ADG-10, адинтревімаб (ADG-20), ABP-300, BA-7208, BI-767551, BHV-1200, CT-P63, JS-026, сотровімаб (GSK-4182136), тиксагевімаб + цилгавімаб (AZD-7442), перданвімаб, SAB-301, AOD-01, плутивімаб (COVI-AMG), 9MW-3311 (MW-33), DXP-593, BSVEQAb, IgY до SARS-CoV-2, COVID-EIG, CSL-760, F-61, REGN-3048-3051, моноклональні антитіла до SARS-CoV-2 (COVID-19, ADM-03820), енузовімаб (HFB-30132A), INM-005, SCTA01, TY-027, XAV-19, амубарвімаб + ромлусевімаб, SCTA-01, бебтеловімаб, белудавімаб, IBI-O123, IGM-6268, FYB-207, FS-2101, RBT-0813, REGN-14256, REGN-14284, SPKM-001, XVR-011, TB202-3, TB181-36, TB339-031, LMN-301, LQ-050, COVAB-36, MAD-0004J08, STI-2099, TATX-03, TZLS-501, ZCB-11 або ACV-200-17.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою сконструйований гібридний білок ACE-2-IgG1-Fc, націлений на рецептор-зв'язувальний домен (RBD) SARS-Cov-2, як-от EU-129, бівалентний гібридний білок ACE2-IgG-Fc-нуль (SI-F019).

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою гібридний білок ACE2-Fc-рецептор, як-от HLX-71.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою енсовібеп.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою SYZJ-001.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор протеази ВІЛ-1, як-от ASC-09F (ASC-09 + ритонавір) або лопінавір + ритонавір.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, як-от елсульфавірин.

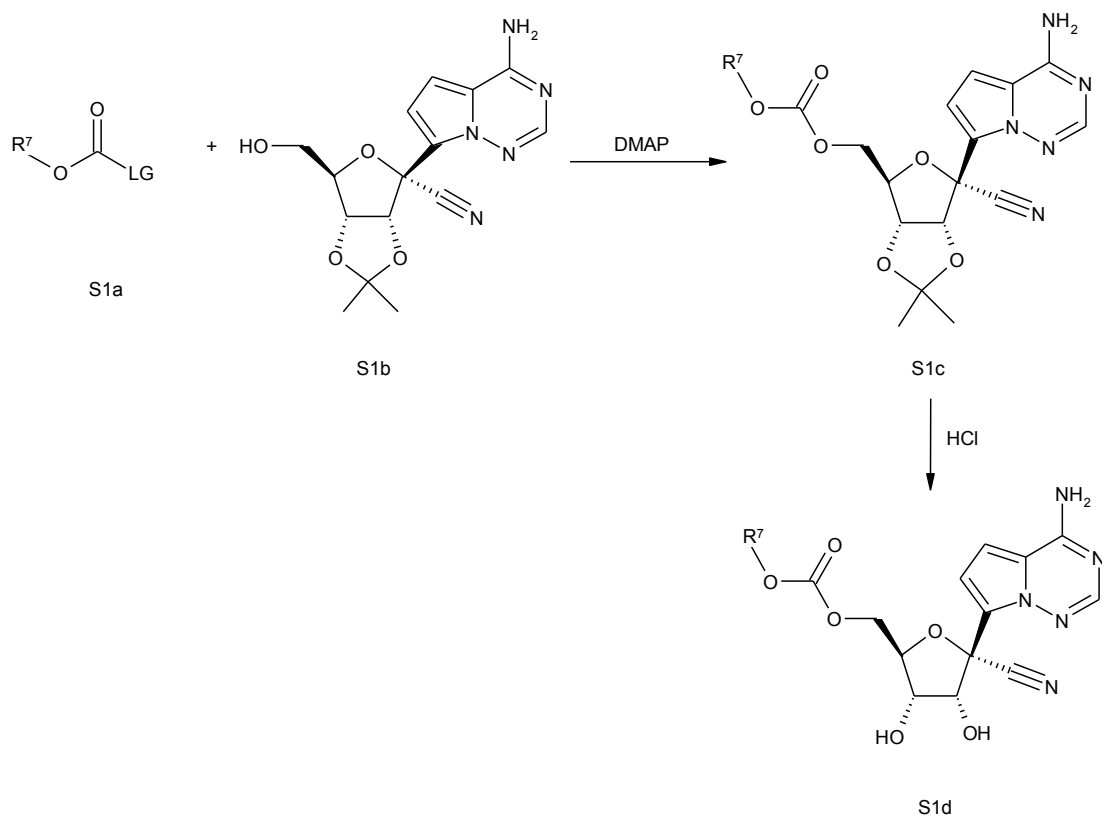
У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, як-от азвудин.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент являє собою Abbv-990, BAT-2022, NED-260, ALG-097431, бардоксолон, делцетравір, ESFAM-289, ENOB-CV-01, ENOB-CV-11, EIS-10700, бета-521, SIM-0417, молнупіравір, Pan-Corona, Tollovir, нірматрелвір + ритонавір (Paxlovid®), фавіпіравір, GC-376, упамостат, LeSoleil-01, LeSoleil-02+, бенфовір, VV-116, VV-993, SNB-01, EDP-235, Cov-X, енсирелвір, MPI-8, масітиніб, ALG-097558, ASC-11, PBI-0451, нафамостат, нафамостат мезилат, CDI-45205, COR-803, ALG-097111, BC-201, SH-879, CDI-873, CDI-988, ремдесивір, NV-CoV-2-R, NV-CoV-1-інкапсульований ремдесивір, NA-831 + ремдесивір, ремдесивір DEP, GS-621763, GS-5245, GLS-5310, бемніфосбувір, QLS-1128, ASC-10, SBFM-PL4, камостат мезилат, UCI-1, FB-2001 (DC-402234), ебселен, SH-580, LeSoleil-01, LeSoleil-02+, MRX-18, MXB-9, MI-09, MI-30, SNB-02, SJP-002C, TJC-642, ENU-200, CVD-0013943, GS-441524, безпридил, MXB-004, еравациклін, GRL-0617, камостат, GC-373, нітазоксанид, цинарин, прексасертиб, RAY-1216, SACT-COVID-19, MP-18, EIDD-1931, EDDC-2214, оксид азоту, апабеталон, AnQlar, SBK-001, LQ-050, CG-SpikeDown, бамланівімаб, HLX-71, HT-002, HY-209, HY-3000, FYB-207, енсовібеп, SYZJ-001, EU-129, неуміфіл, JN-2019, AR-701, востезил, PLM-402, PJS-539, CTB-ACE2, TB181-36, TB202-3, ABP-300, XVR-011, MSP-008-22, MU-UNMC-1, MU-UNMC-2, алунацедаза альфа, VP-01, TRV-027, DX-600, TXA-127, NVX-CoV2515, піаміловір, тозінамеран, еласомеран, Ad5-nCoV, BBIBP-CorV, CoronaVac, MVC-COV1901, NVX-CoV2373, сотровімаб, Sputnik V, TEE-001, Tyme-19, Vaxzevria, ZF-2001 або ZyCoV-D.

Х. ПРИКЛАДИ

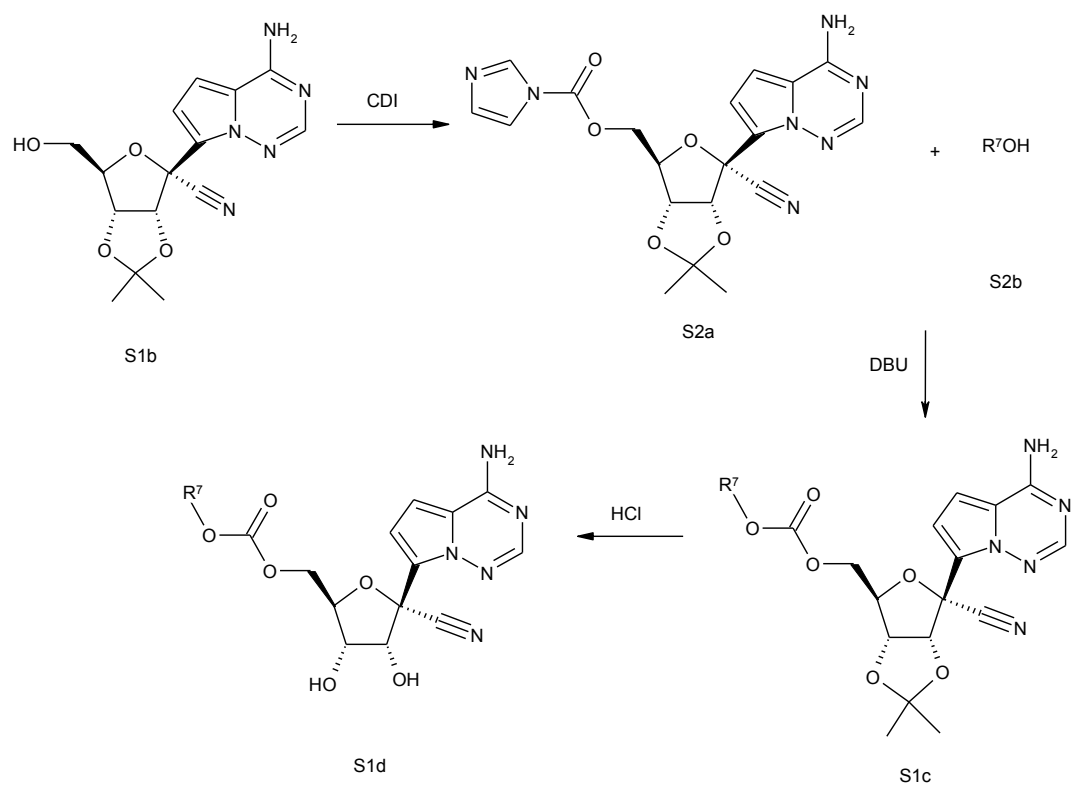
Загальний синтез:

Схема 1



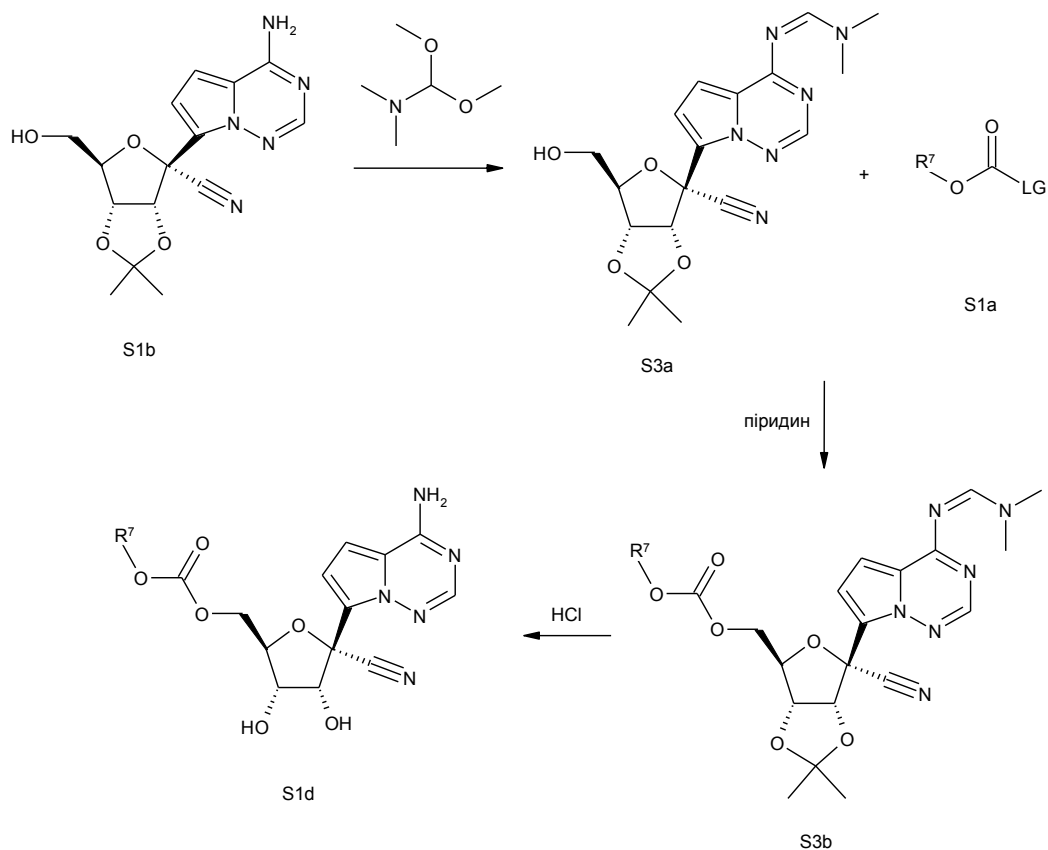
На схемі 1 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з реакції S1a і нуклеозиду S1b у лужному середовищі (як-от 4-диметиламінопіридин (DMAP)) з отриманням S1c. LG представляє відхідну групу. Приклад відхідних груп включають, серед іншого, хлорид, бромід, мезилат, тозилат, трифлат, 4-нітробензолсульфонат, 4-хлорбензолсульфонат, 4-нітрофенокси та пентафторфенокси. Після цієї реакції виконують розщеплення ацетоніду в кислому середовищі (як-от HCl) з отриманням кінцевих сполук за цим винаходом типу S1d.

Схема 2



На схемі 2 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з реакції нуклеозиду S1b з 1,1'-карбонілдіімідазолом (CDI) з утворенням проміжної сполуки S2a. Заміщення імідазолу спиртом S2b у лужному середовищі (як-от 1,8-дізабікло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU)) призводить до утворення передостанньої проміжної сполуки S1c. Потім ацетонід розщеплюють у кислому середовищі (як-от HCl) з отриманням кінцевих сполук за цим винаходом типу S1d.

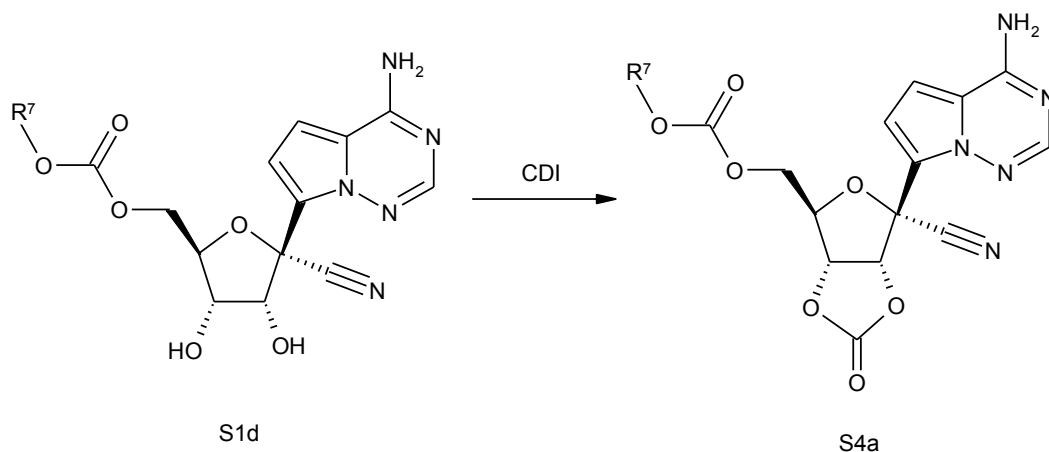
Схема 3



10

На схемі 3 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з додавання захисної групи (як-от диметилформамідин) у положенні N6 нуклеозиду S1b з отриманням S3a. Реакція S3a з S1a в лужному середовищі (як-от піридин) призводить до утворення проміжної сполуки S3b, яку згодом піддають дії кислого середовища (як-от HCl) з отриманням кінцевих сполук за цим винаходом типу S1d.

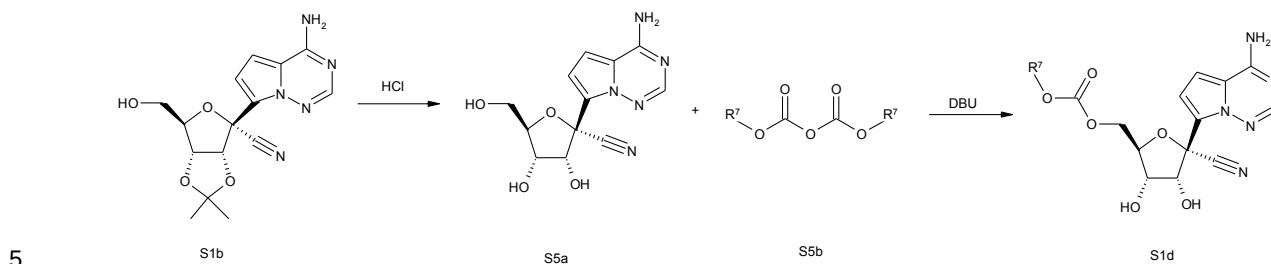
Схема 4



20

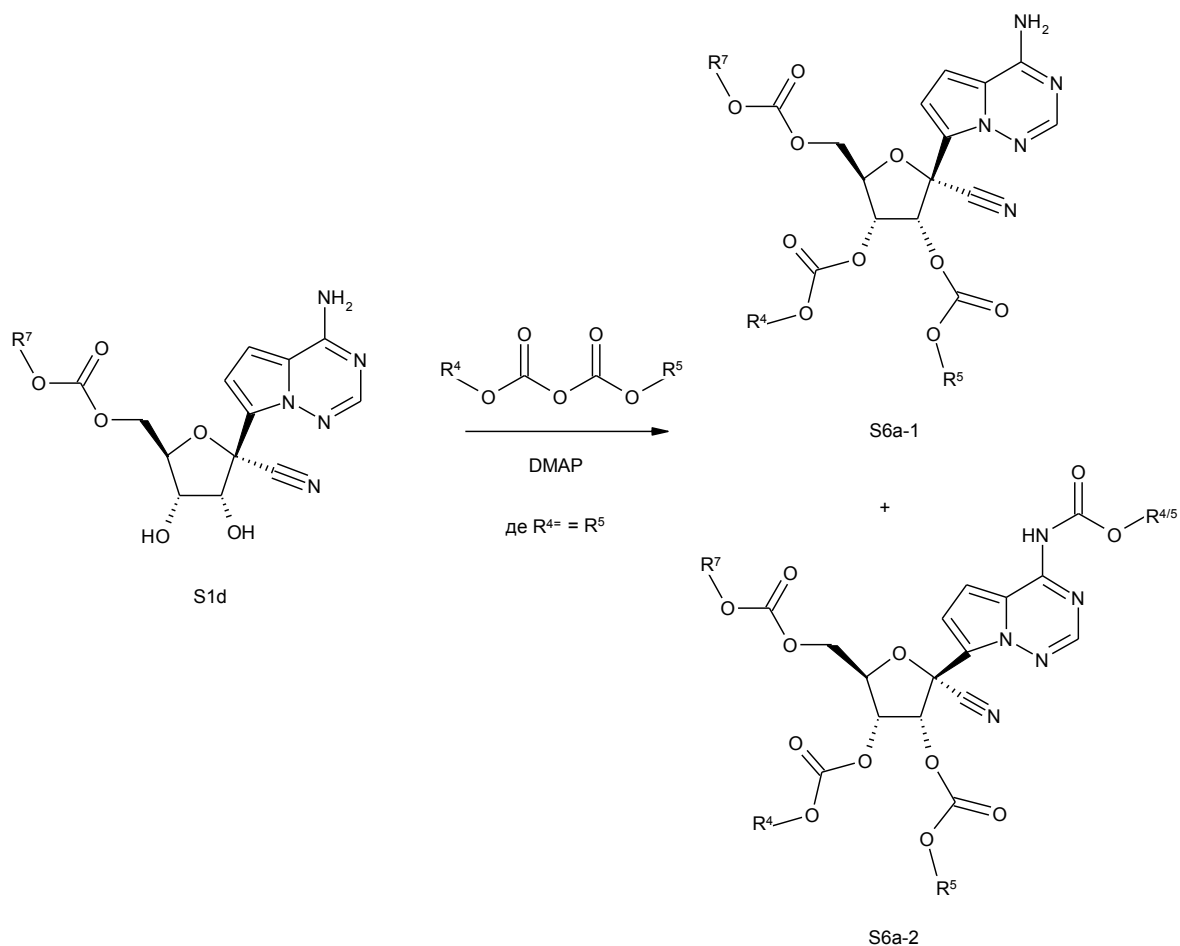
На схемі 4 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з реакції S1d з CDI або дифенілкарбонатом з отриманням кінцевих сполук за цим винаходом типу S4a.

Схема 5



10 На схемі 5 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з видалення ацетонідних захисних груп із S1b з утворенням нуклеозиду S5a. Реакція S5a з ангідридом S5b в лужному середовищі (як-от DBU) дозволяє отримати кінцеві сполуки за цим винаходом типу S1d.

Схема 6а



20 На схемі 6а показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з S1d. Реакція S1d з бікарбонатом у присутності DMAP у тетрагідрофурані (ТГФ) дозволяє отримати кінцеві сполуки за цим винаходом типу S6a-1 і S6a-2.

Схема 7

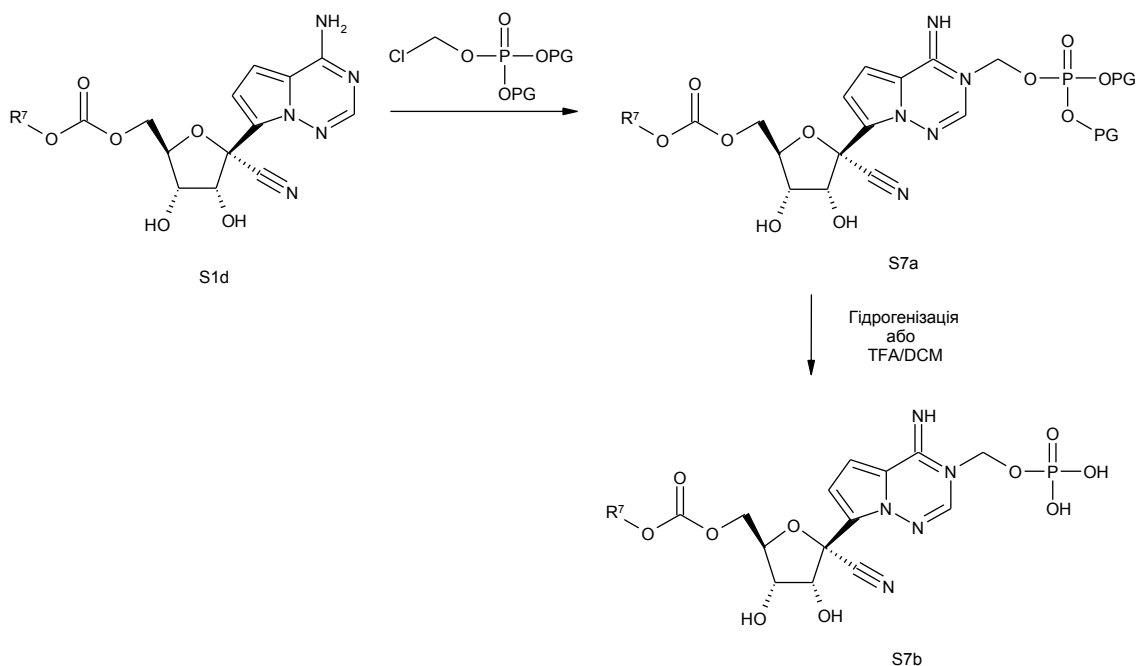


Схема 7 описує загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з S1d. У результаті взаємодії сполуки S1d із хлорметил-двозаміщеним фосфатом у присутності йодиду натрію в розчинниках (наприклад, ацетоні) отримують проміжну сполуку S7a. PG являє собою захисну групу. Приклади захисних груп включають, серед іншого, триметилсиліл, диметилгексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, тритильні, алкільні групи та ацильні групи, як-от ацетил і пропіоніл, метансульфоніл та п-толуолсульфоніл. Видалення захисної групи виконують шляхом гідрогенізації або обробки кислотою, що призводить до отримання сполук за цим винаходом типу S7b.

Схема 8

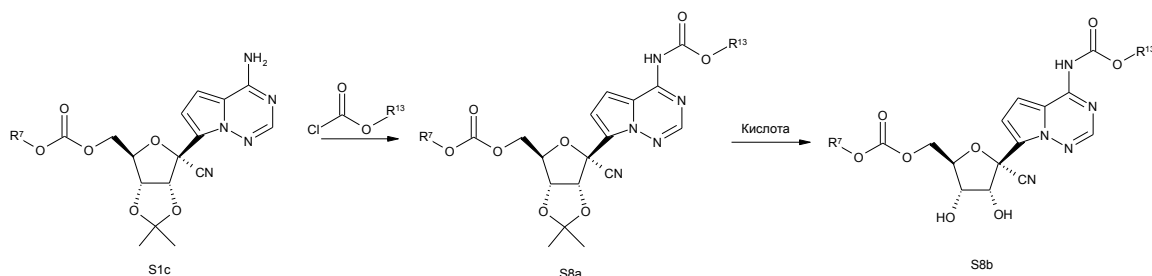


Схема 8 описує загальний синтез N6-карбаматів за цим винаходом, як-от S8b, починаючи з S1c. Реакція S1c з хлорангідридом у лужному середовищі (як-от піридин) призводить до утворення проміжної сполуки S8a, яку згодом піддають дії кислого середовища (як-от HCl) з отриманням сполук за цим винаходом типу S8b.

Схема 9

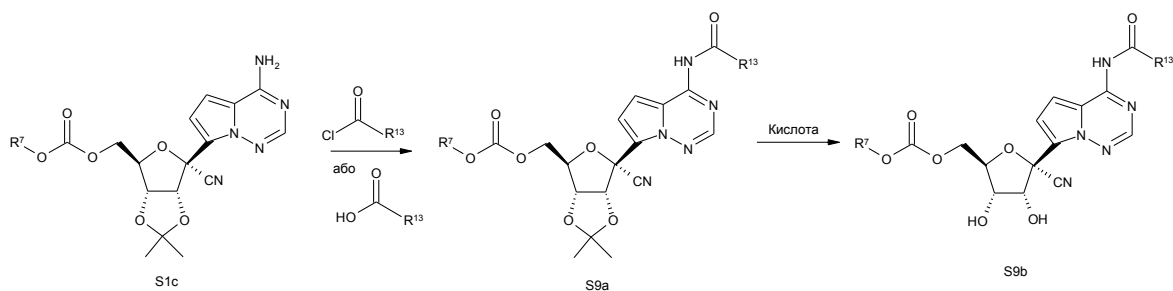


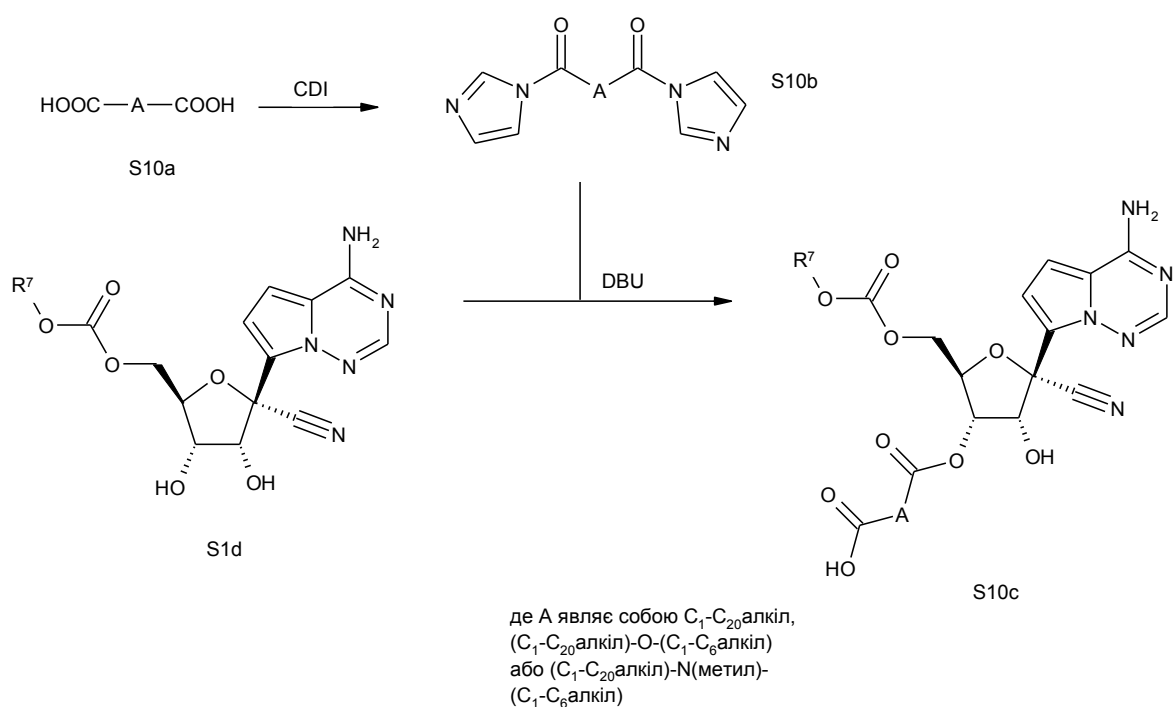
Схема 9 описує загальний синтез N6-амідних аналогів за цим винаходом, як-от S9b,

починаючи з S1c. Реакція S1c з хлорангідридом ($\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$) у лужному середовищі (як-от піридин) призводить до утворення проміжної сполуки S9a, яку згодом піддають дії кислого середовища (як-от HCl) з отриманням сполук за цим винаходом типу S9b.

Сполуки за цим винаходом, як-от S9b, також можуть бути отримані за допомогою реакції S1c

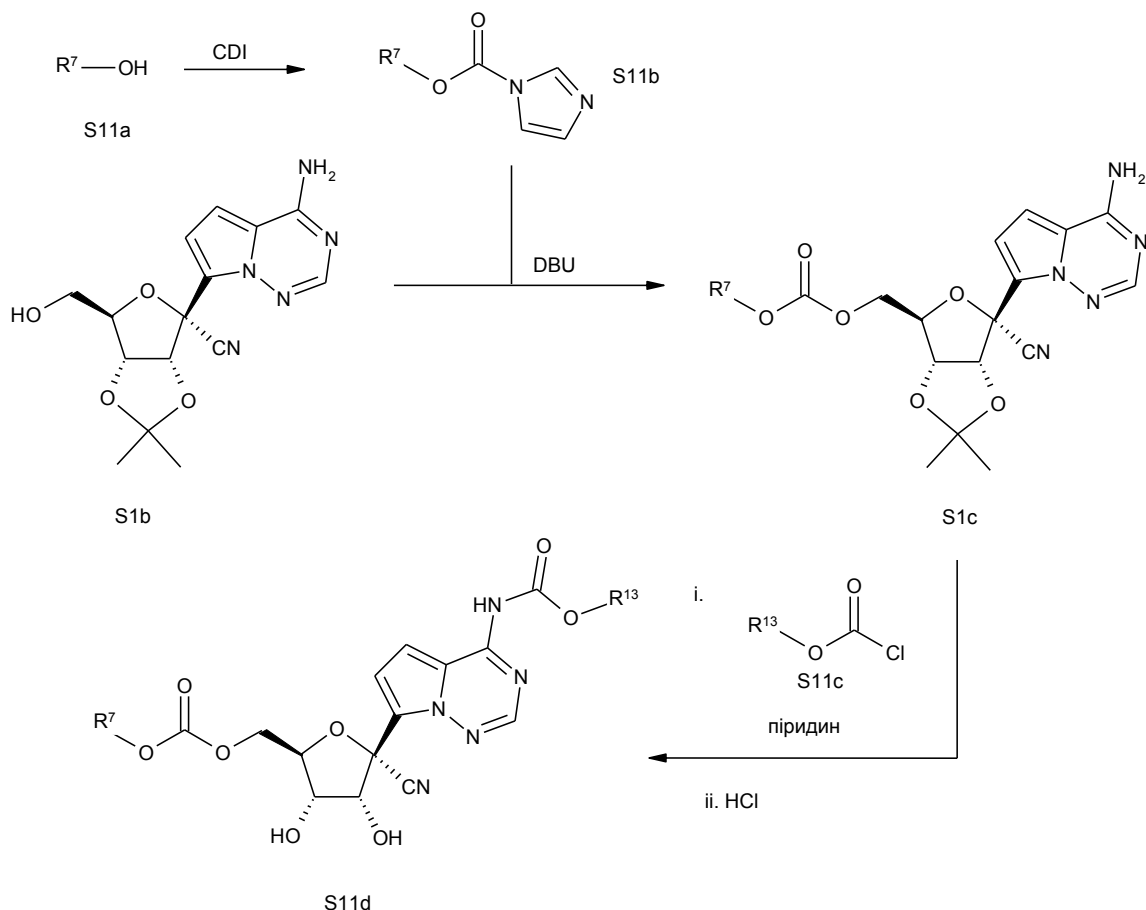
з відповідною кислотою. Реакція S1c з кислотою ($\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$) у присутності гексафторфосфату 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду (HATU) або 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDCI) призводить до отримання проміжної сполуки S9a, яку згодом піддають дії кислого середовища (як-от HCl) з отриманням сполуки за цим винаходом типу S9b.

Схема 10



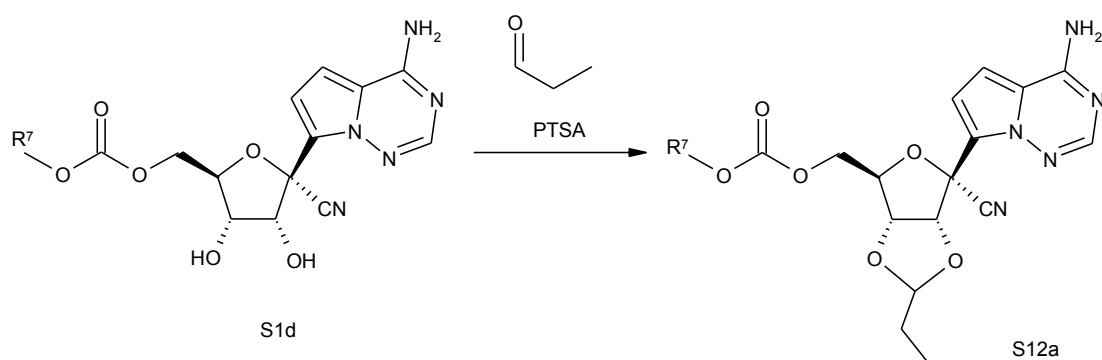
На схемі 10 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з реакції двоосновних кислот S10a з 1,1'-карбонілдіімідазолом з отриманням реагенту S10b. Реакція між S10b і нуклеозидом S1d може додатково забезпечувати отримання кінцевих сполук за цим винаходом типу S10c.

Схема 11



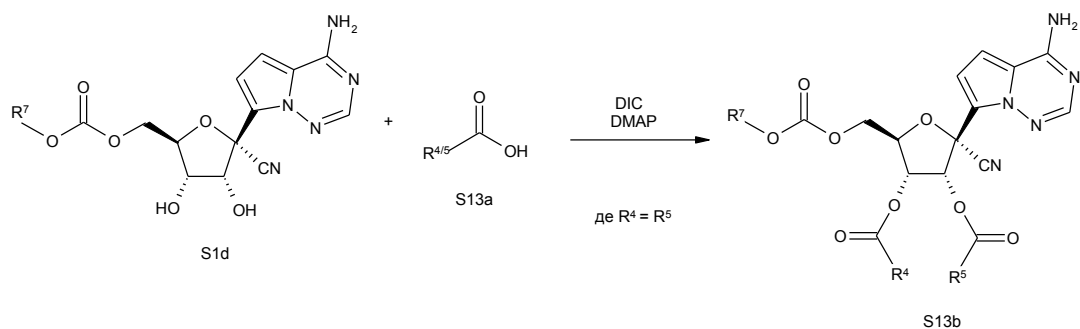
На схемі 11 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з ацилювання спиртів S11a за допомогою 1,1'-карбонілдіімідазолу (CDI) з отриманням реагенту S11b. У результаті реакцій між S11b і S1b з використанням 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU) утворюється проміжна сполука S1c. Реакції між S1c і S11c з використанням піридину як основи з подальшою кислотною обробкою (наприклад, HCl) дозволяють отримати кінцеві сполуки за цим винаходом типу S11d.

Схема 12



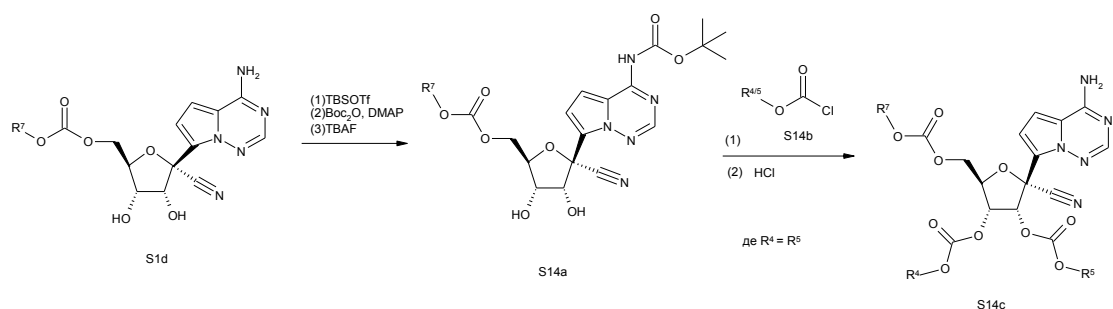
На схемі 12 показаний загальний синтез із ацеталізацією спиртів S1d пропіональдегідом у кислому середовищі (як-от PTSA) з отриманням кінцевих сполук за цим винаходом типу S12a.

Схема 13



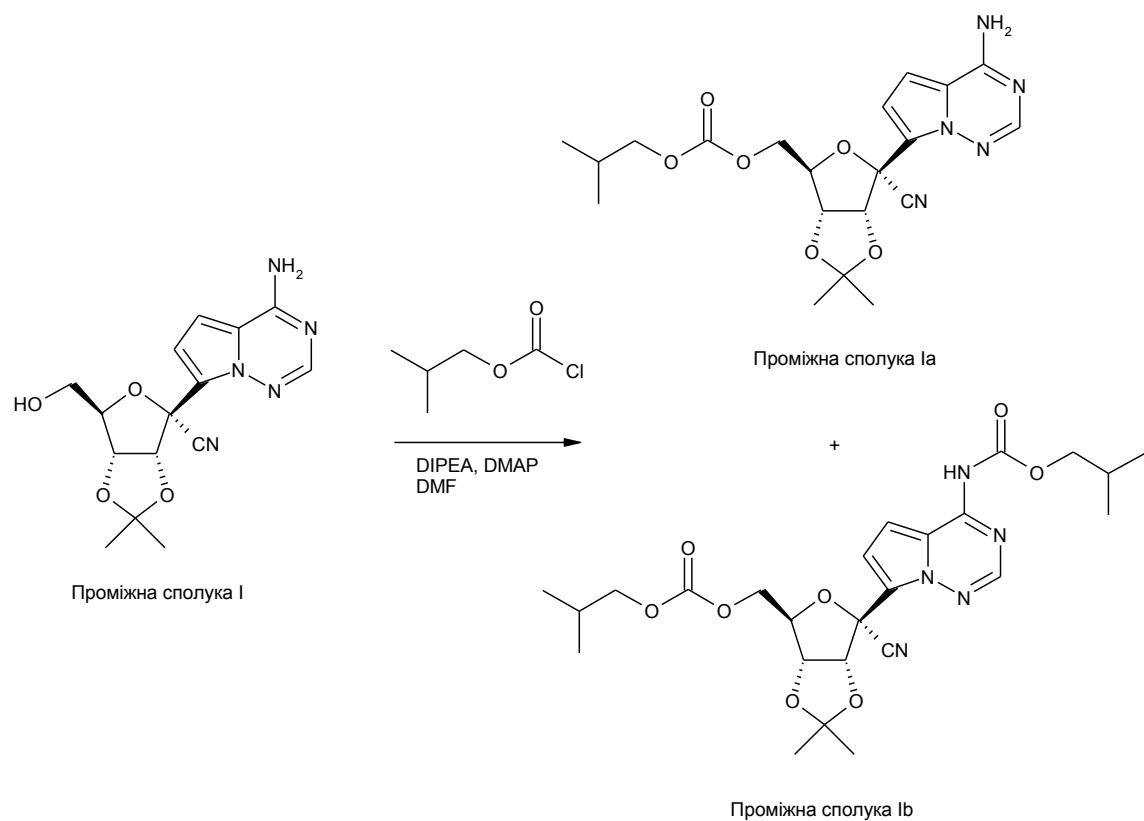
На схемі 13 показаний загальний синтез із етерифікацією спиртів S1d кислотою S13a з використанням карбодіімідного реагенту (як-от N,N'-діізопропілкарбодіімід (DIC)) і 4-диметиламінопіридин (DMAP) з отриманням кінцевих сполук за цим винаходом типу S13b.

Схема 14



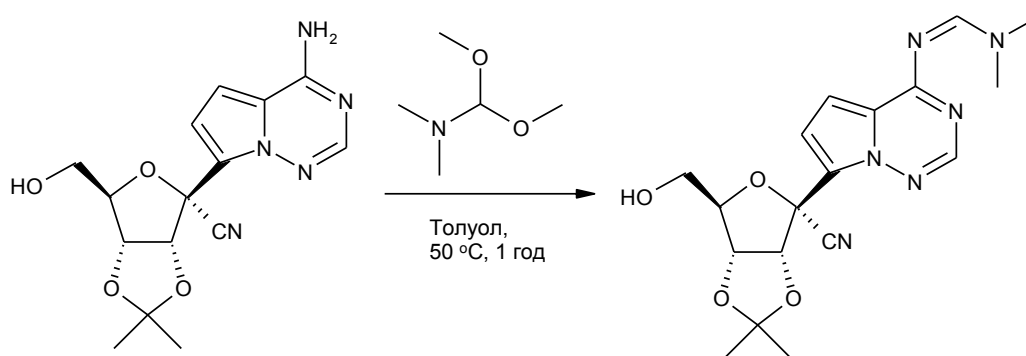
На схемі 14 показаний загальний синтез сполук за цим винаходом, починаючи з маніпуляції із захисною групою на вільному аміні нуклеозиду S1d з отриманням S14a. Реакції S14a з хлорформіатами S14b в лужному середовищі (як-от піридин) із подальшою кислотною обробкою (наприклад, HCl) дозволяють отримати кінцеві сполуки за цим винаходом типу S14c.

Синтез проміжних сполук Ia та Ib:



До розчину (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-(гідроксиметил)-2,2-диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонітрилу, проміжна сполука I, (1000 мг, 3,0 ммоль) (Siegel et. al. J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661) у диметилформаміді (DMF) (5 мл) додавали діізопропілетиламін (DIPEA) (780 мг, 6 ммоль), а потім 4-диметиламінопіридин (369 мг, 3 ммоль). До вищевказаного розчину за кімнатної температури додавали ізобутилхлорформіат (495 мг, 3,6 ммоль) і перемішували протягом 1 год. РХ-МС показує утворення двох продуктів: 5'-кабонату і 5'-кабонату разом з N6-карбаматом. Реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл), промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів, ці два продукти розділяли. Проміжна сполука Ia: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2,2-диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізобутилкарбонат. РХ-МС: МС m/z: 432,1 (M+1). Проміжна сполука Ib: ізобутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-6-(((ізобутоксикарбоніл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат. РХ-МС: МС m/z: 532,2 (M+1)

Синтез проміжної сполуки II:

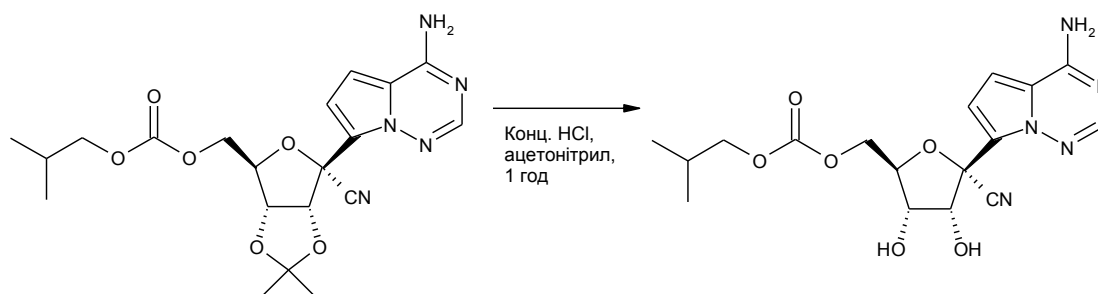


Проміжна сполука I

Проміжна сполука II

До розчину (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-(гідроксиметил)-2,2-диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонітрилу, проміжна сполука I, (3000 мг, 9,0 ммоль) (Siegel et. al. J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661) у толуолі (20 мл) додавали N,N-диметилформамід диметилацеталь (2158 мг, 18 ммоль) і нагрівали за 50 °C протягом 1 години. Після завершення реакції розчинник випарювали під тиском, а залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл). Розчинник промивали водою (10 мл) і соляним розчином (10 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували з отриманням проміжної сполуки N'-[7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-6-(гідроксиметил)-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-N,N-диметилформамідину, проміжної сполуки II. РХ-МС: МС m/z: 387,2

Приклад 1: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізобутилкарбонат (сполука 1)



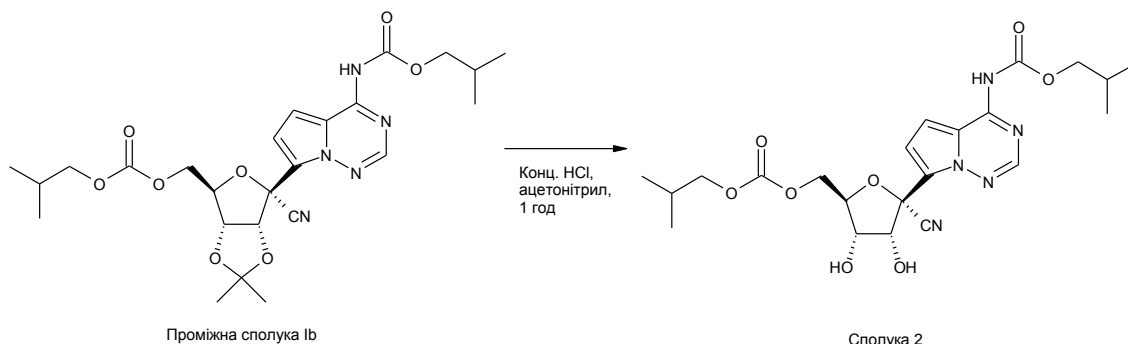
Проміжна сполука Ia

Сполука 1

До розчину ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2,2-диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізобутилкарбонату додавали проміжну сполуку Ia (1300 мг, 3 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл), концентровану HCl (1,3 мл, 15 ммоль) та

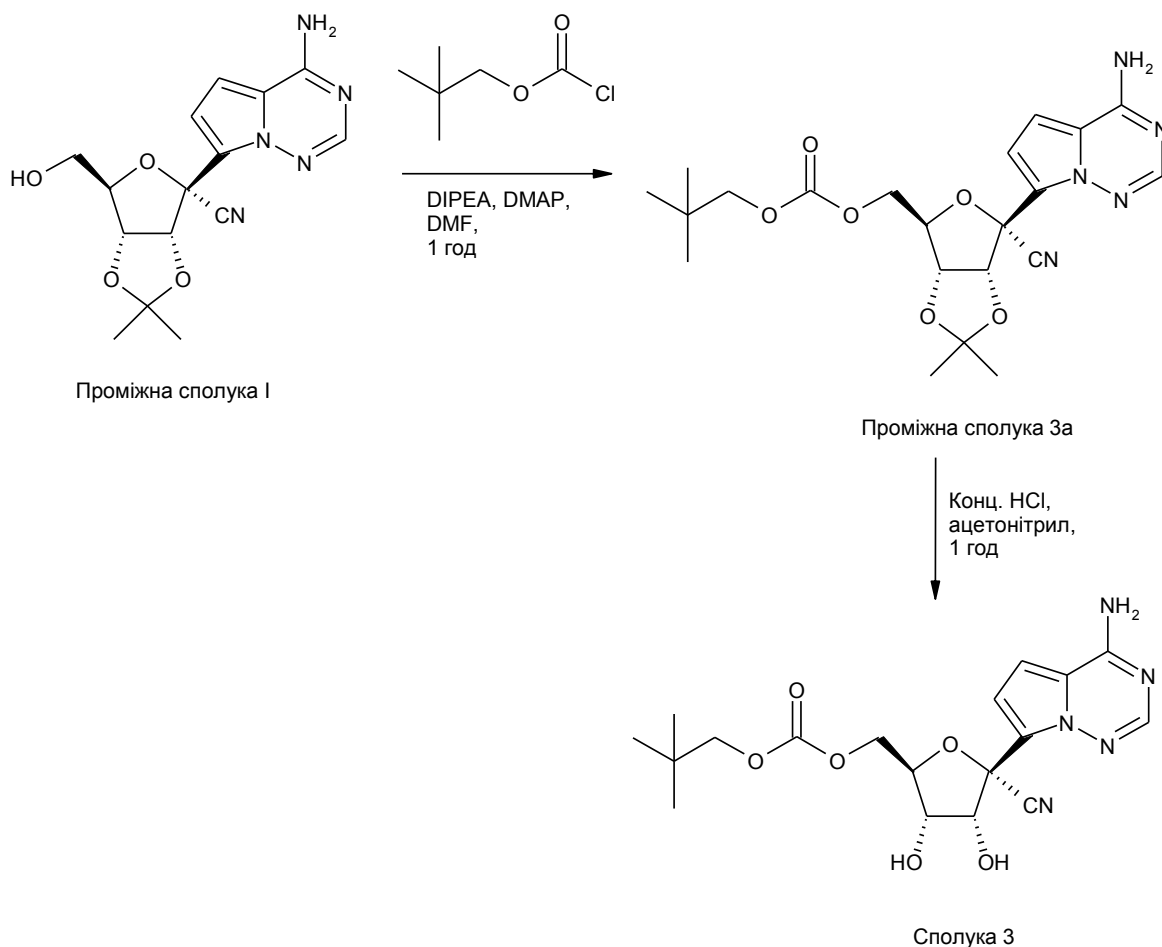
перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл), нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, відокремлювали органічний шар, промивали водою, соляним розчином, сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 2H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,87 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,89 (дт, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 0,89 (д, J=6,7 Гц, 6H). РХ-МС: МС m/z: 392,1 (M+1)

Приклад 2: ізобутил-(7-((2R,3R,4S,5R)-2-ціано-3,4-дигідрокси-5-(((ізобутоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 2)



До розчину ізобутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-6-(((ізобутоксикарбоніл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамату проміжної сполуки 1b (650 мг, 1,2 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали концентровану HCl (0,6 мл, 6 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл), нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, відокремлювали органічний шар, промивали водою, соляним розчином, сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,42 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,45 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,34-4,13 (м, 2H), 3,96 (дд, J=16,0, 6,2 Гц, 3H), 3,86 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,97 (дкв, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,88 (дт, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 0,96 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,88 (д, J=6,7 Гц, 6H). РХ-МС: МС m/z: 492,2 (M+1)

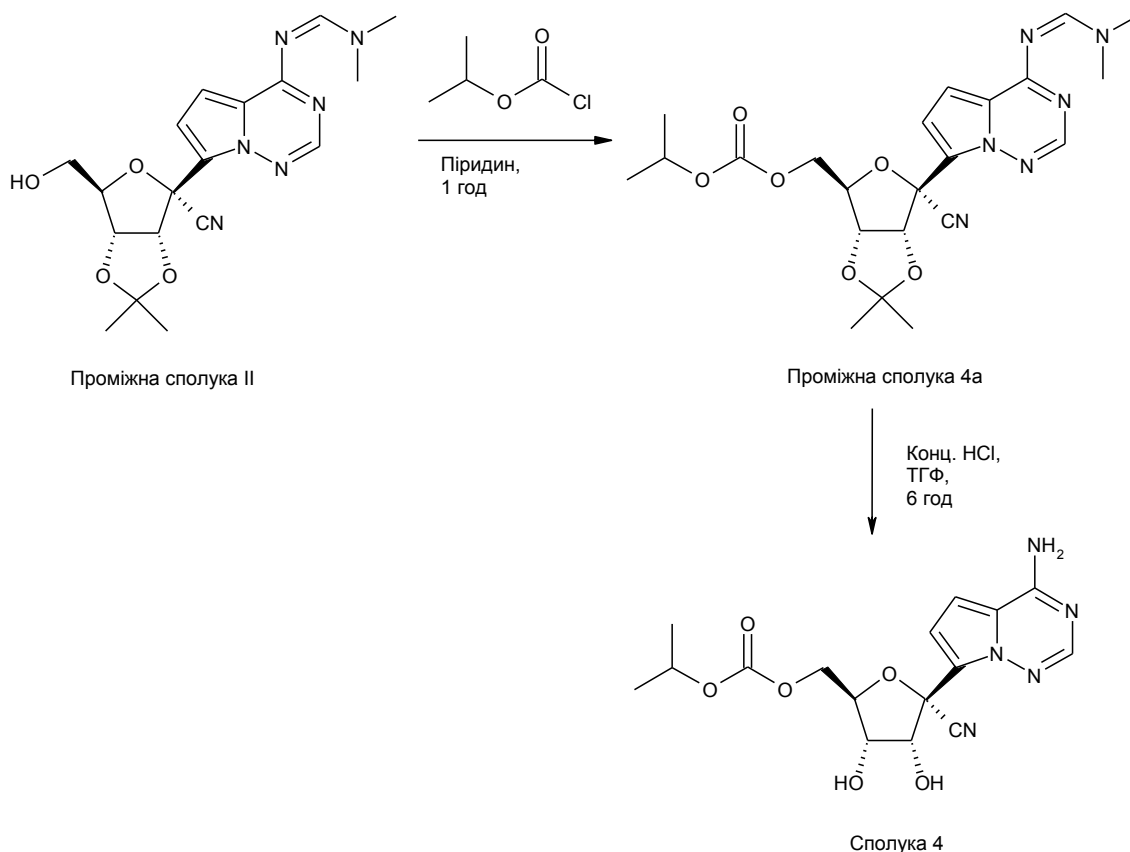
Приклад 3: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилнеопентилкарбонат (сполука 3)



До розчину (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-(гідроксиметил)-2,2-
 5 диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонітрилу, проміжної сполуки I, (2000 мг, 6,0
 ммоль) у DMF (5 мл) додавали діізопропілетиламін (1560 мг, 12 ммоль), а потім 4-
 диметиламінопіридин (737 мг, 6 ммоль). До вищезазначеного розчину за кімнатної температури
 додавали неопентилхлорформіат (1091 мг, 7,2 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Після
 10 завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл), промивали водою,
 соляним розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали за
 допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу з отриманням
 проміжної сполуки 3a.

Проміжну сполуку 3a (2400 мг, 5,4 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) обробляли концентрованою
 HCl (2,2 мл, 27 ммоль) і перемішували за к.т. протягом 1 год. Після завершення реакції
 15 реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл), нейтралізували насиченим розчином
 бікарбонату натрію, відокремлювали органічний шар, промивали водою, соляним розчином,
 сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з
 використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 3. ¹H-ЯМР (400
 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (с, 1H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H),
 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,49-4,36 (м, 1H), 4,32-4,17 (м, 2H), 3,93 (ддд,
 20 J=8,8, 6,6, 4,4 Гц, 1H), 3,80 (д, J=1,7 Гц, 2H), 0,90 (с, 9H). PX-МС: МС m/z: 406,2 (M+1).

Приклад 4: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилізопропілкарбонат (сполука 4)

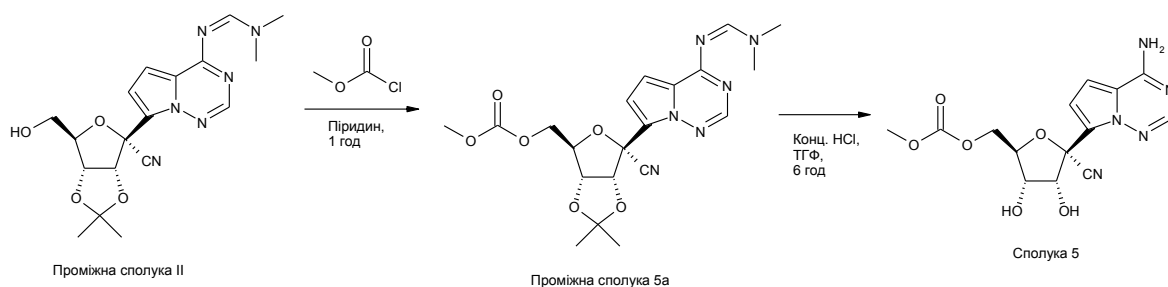


До розчину проміжної сполуки II (850 мг, 2,2 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали піридин (1 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та повільно додавали ізопропілхлорформіат (270 мг, 2,2 ммоль) у дихлорметані (5 мл); після завершення додавання холодну баню прибирали та перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили дихлорметаном (50 мл), промивали водою, соляним розчином і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату й дихлорметану як елюентів з отриманням проміжної сполуки [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилізопропілкарбонату (та/або його (E)-ізомеру), проміжної сполуки 4a. PX-МС: МС m/z: 473,2 (M+1).

Слід зазначити, що такі сполуки, як проміжна сполука 4a, можуть бути E- або Z-ізомерами. Хоча в цьому винаході наведено Z-ізомер, також може бути створений та виділений E-ізомер.

До розчину проміжної сполуки 4a (1300 мг, 2,8 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл), охолодженого за допомогою крижаної бані, повільно додавали концентровану HCl (1,3 мл, 43 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 6-18 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл) і нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, промивали водою, соляним розчином і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки, [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилізопропілкарбонату, сполуки 4. ¹H-ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 7,94 (с, 1H), 6,84 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,33 (с, 3H), 4,83-4,69 (м, 3H), 4,45-4,31 (м, 2H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,67 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,22 (т, J=6,7 Гц, 6H). PX-МС: МС m/z: 378,1

Приклад 5: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилметилкарбонат (сполука 5)

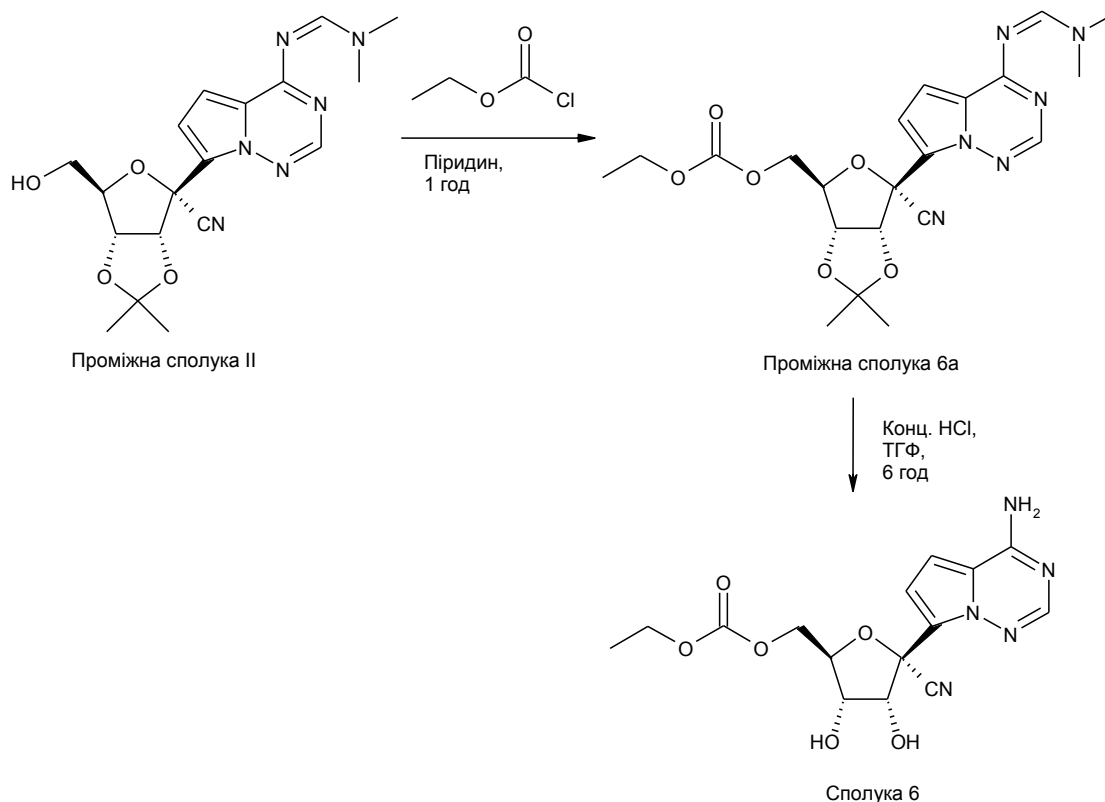


Сполуку 5 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з метилхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 5a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилметилкарбонат (та/або його (E)-ізомер); PX-МС: МС m/z=445,1 (M+1)

Сполука 5: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 1H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,75 (с, 0H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,47-4,32 (м, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 3,94 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H). PX-МС: МС m/z=350,1 (M+1)

Приклад 6: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилетилкарбонат (сполука 6)



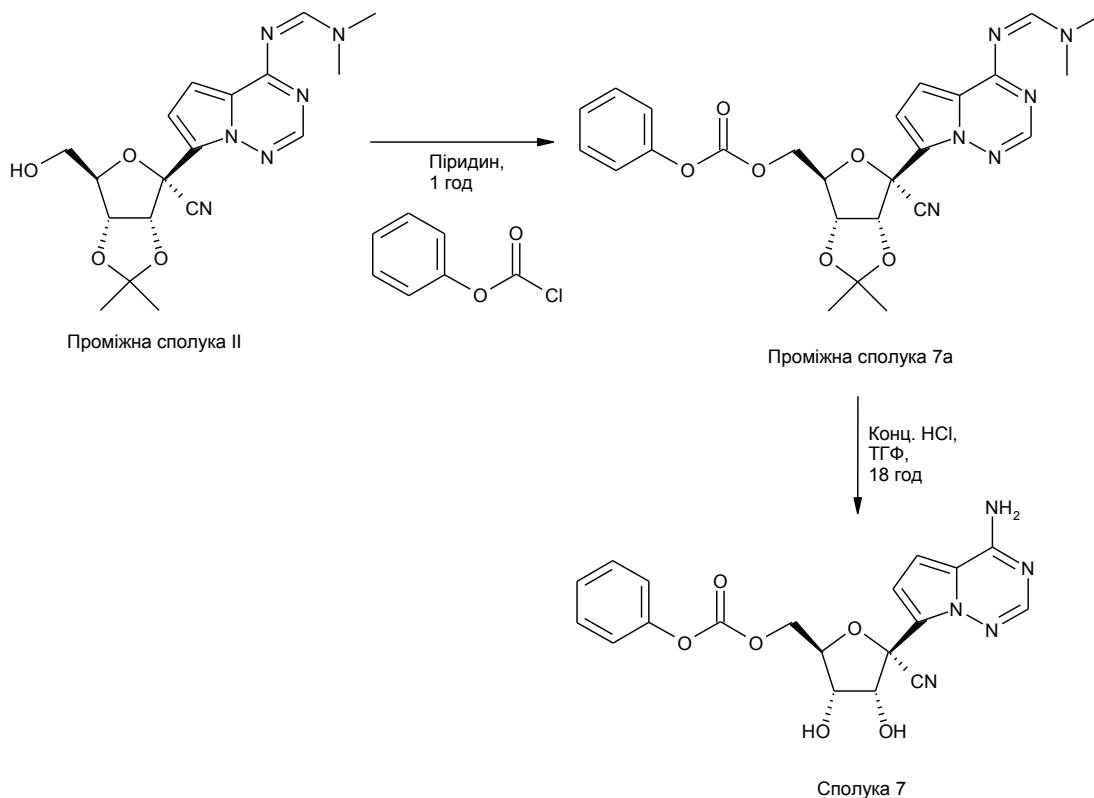
Сполуку 6 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з етилхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 6a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилетилкарбонат (та/або його (E)-ізомер). PX-МС: МС m/z=459,2 (M+1)

Сполука 6: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=10,3, 4,1 Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 4,11 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H).

PX-МС: МС $m/z=363,9$ (M+1)

Приклад 7: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилфенілкарбонат (сполука 7)



5

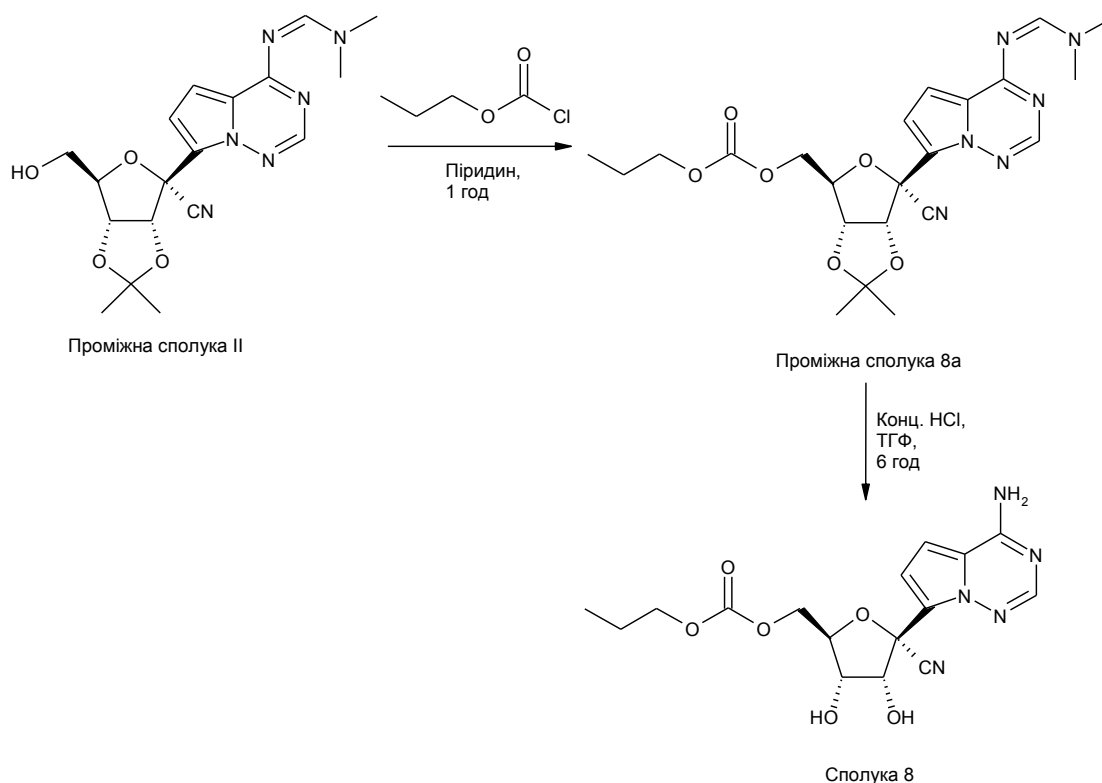
Сполуку 7 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з фенілхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 7a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл)метилфенілкарбонат (та/або його (E)-ізомер). PX-МС: МС $m/z=507,1$ (M+1)

Сполука 7: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (с, 1H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,92 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=6,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,53 (дд, $J=11,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,44-4,23 (м, 2H), 4,01 (кв, $J=5,7$ Гц, 1H). PX-МС: МС $m/z=412,1$ (M+1)

15

Приклад 8: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилпропілкарбонат (сполука 8)

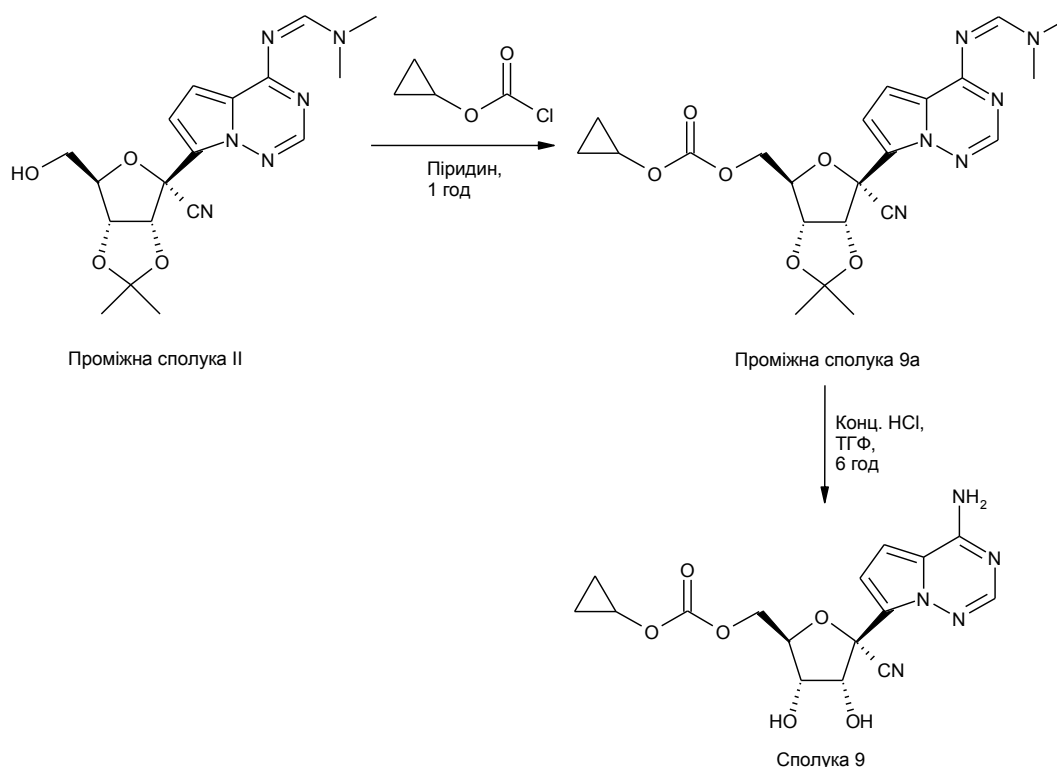


Сполуку 8 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з пропілхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 8а: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6а-дигідро-3aH-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилпропілкарбонат (та/або його (E)-ізомер). PX-МС: МС m/z=473,1 (M+1)

Сполука 8: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 1H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,50-4,30 (м, 1H), 4,30-4,14 (м, 2H), 4,03 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,98-3,85 (м, 2H), 1,60 (дт, J=7,5, 6,6 Гц, 2H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z=378,1 (M+1)

Приклад 9: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклопропілкарбонат (сполука 9)

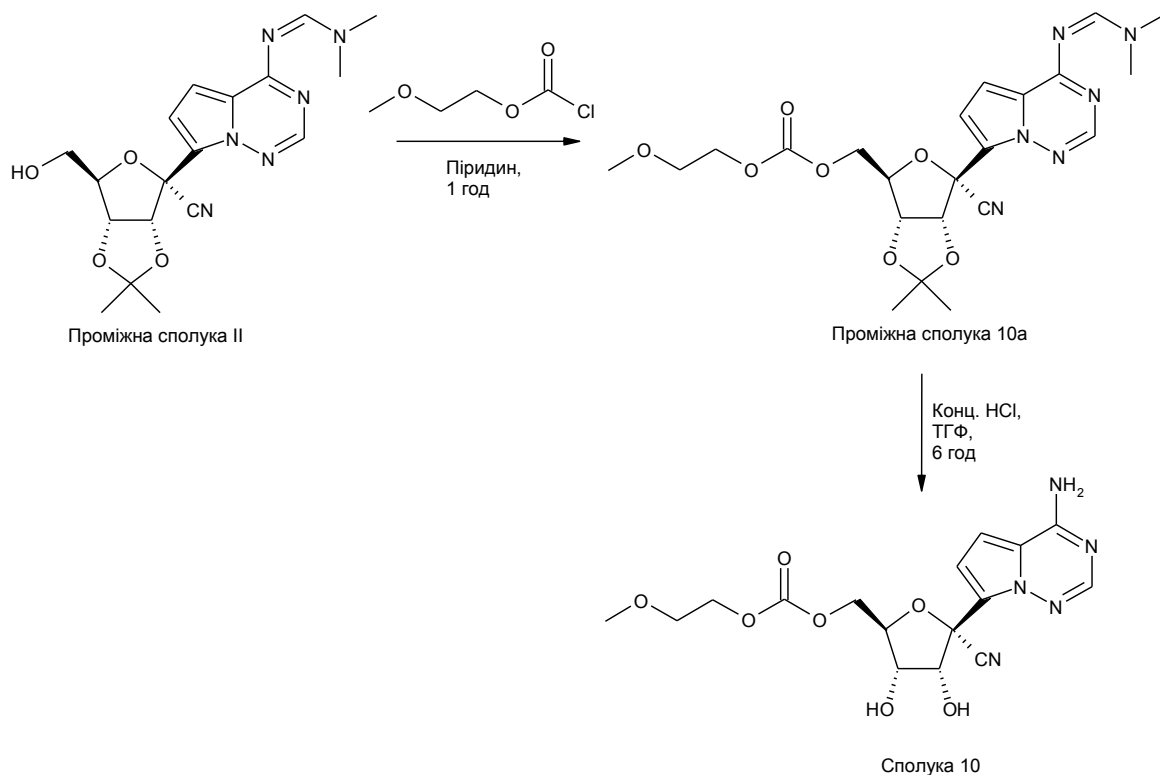


Сполуку 9 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з циклопропілхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 9a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилциклопропілкарбонат (та/або його (E)-ізомер). PX-МС: МС $m/z=471,1$ (M+1)

Сполука 9: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 (с, 1H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=6,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,50-4,31 (м, 1H), 4,29-4,16 (м, 2H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,94 (кв, $J=5,5$ Гц, 1H), 0,68 (м, 4H). PX-МС: МС $m/z=376,1$ (M+1)

Приклад 10: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-метоксіетил)карбонат (сполука 10)

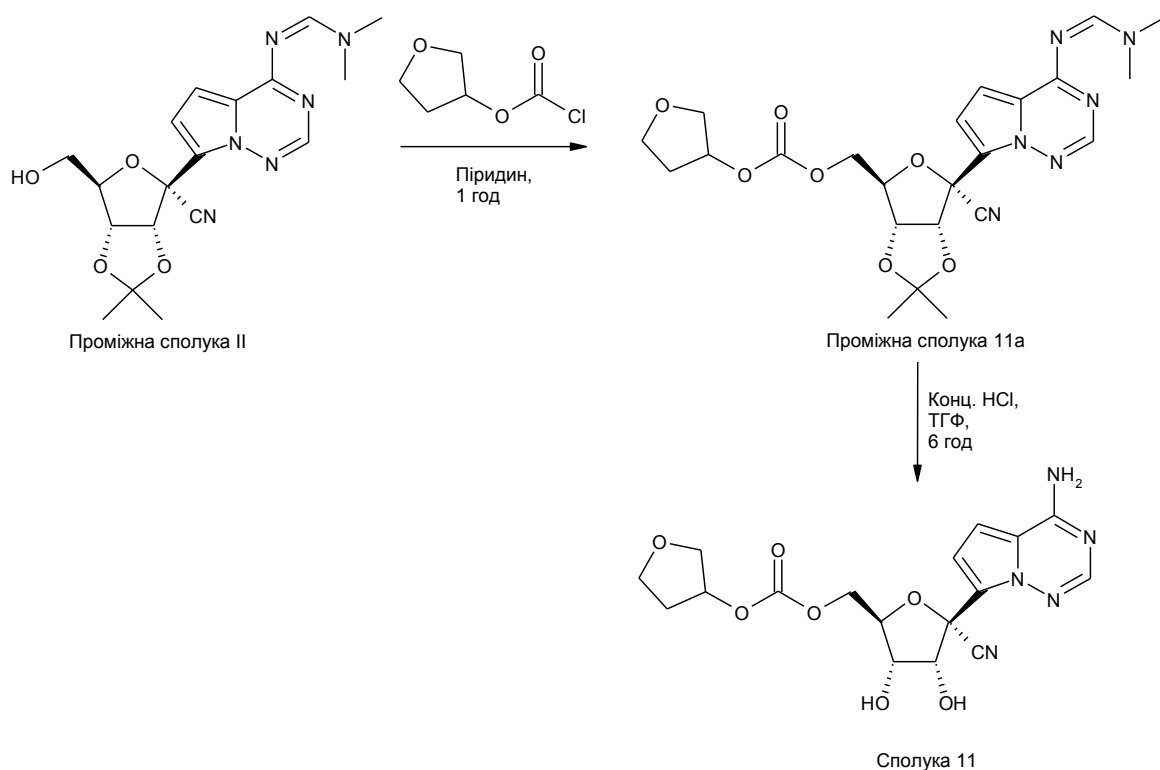


Сполуку 10 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з метоксіетилхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 10a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метил-2-метоксіетилкарбонат (та/або його (E)-ізомер). PX-MC: MC m/z=489,3 (M+1)

Сполука 10: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,47-4,35 (м, 1H), 4,30-4,13 (м, 4H), 3,94 (кв, J=5,5 Гц, 1H), 3,58-3,47 (м, 2H), 3,26 (с, 3H). PX-MC: MC m/z=394,2 (M+1)

Приклад 11: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(тетрагідрофуран-3-іл)карбонат (сполука 11)

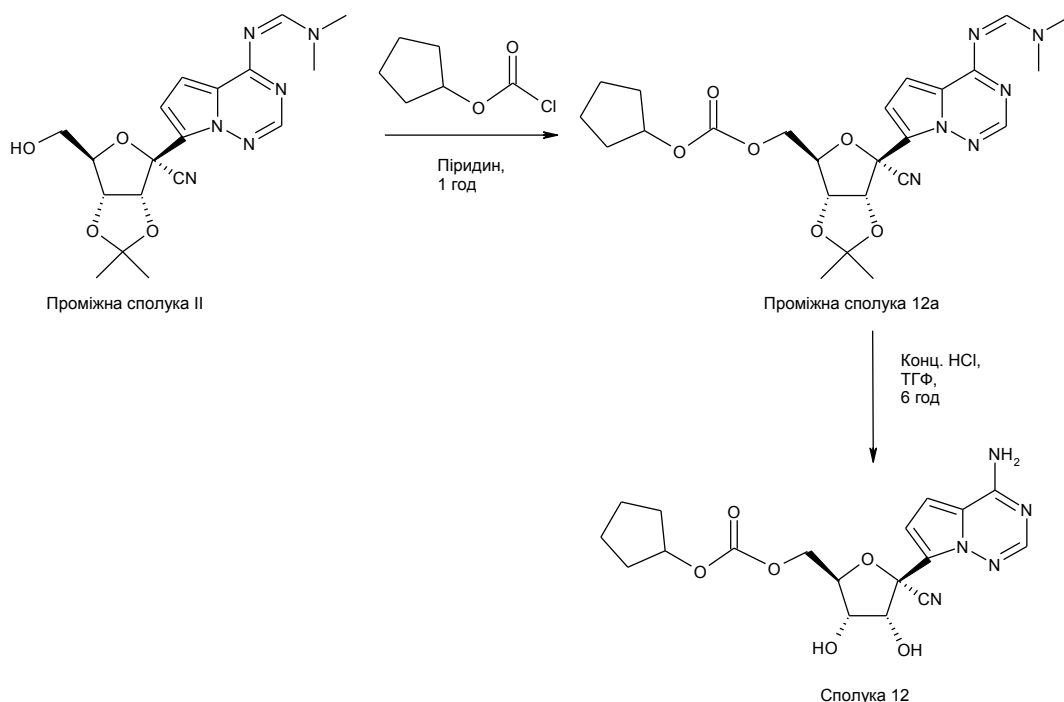


Сполуку 11 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з тетрагідрофуран-3-ілхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 11a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилтетрагідрофуран-3-ілкарбонат (та/або його (E)-ізомер). РХ-МС: МС m/z=501,3 (M+1)

Сполука 11: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 1H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,15 (ддт, J=5,9, 3,7, 1,7 Гц, 1H), 4,70 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,32 - 4,15 (м, 2H), 3,95 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 3,85 - 3,65 (м, 5H), 2,25 - 2,03 (м, 1H), 2,02 - 1,86 (м, 1H). РХ-МС: МС m/z=406,1 (M+1)

Приклад 12: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклопентилкарбонат (сполука 12)

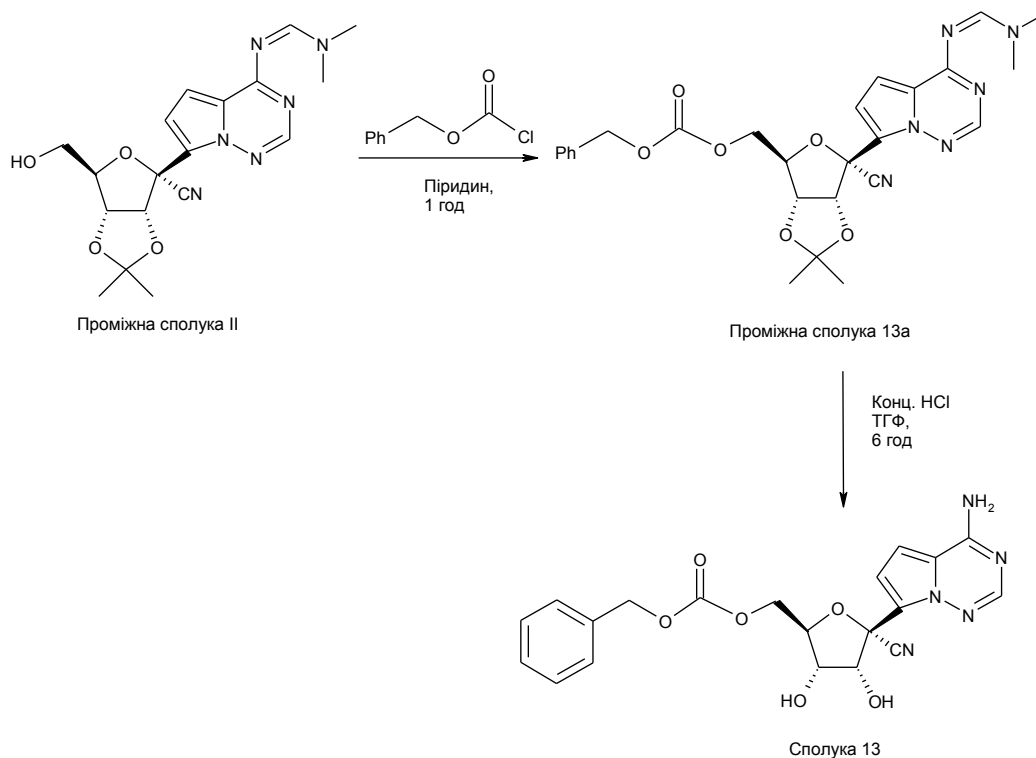


Сполуку 12 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з цикlopентилхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 12a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилциклопентилкарбонат (та/або його (E)-ізомер). РХ-МС: МС $m/z=499,3$ (M+1)

Сполука 12: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,92 (с, 2H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,98 (тт, $J=6,0$, 2,4 Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=6,0$, 4,9 Гц, 1H), 4,49-4,32 (м, 1H), 4,29-4,11 (м, 2H), 3,93 (кв, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,95-1,71 (м, 4H), 1,74-1,45 (м, 4H). РХ-МС: МС $m/z=404,2$ (M+1)

Приклад 13: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензилкарбонат (сполука 13)

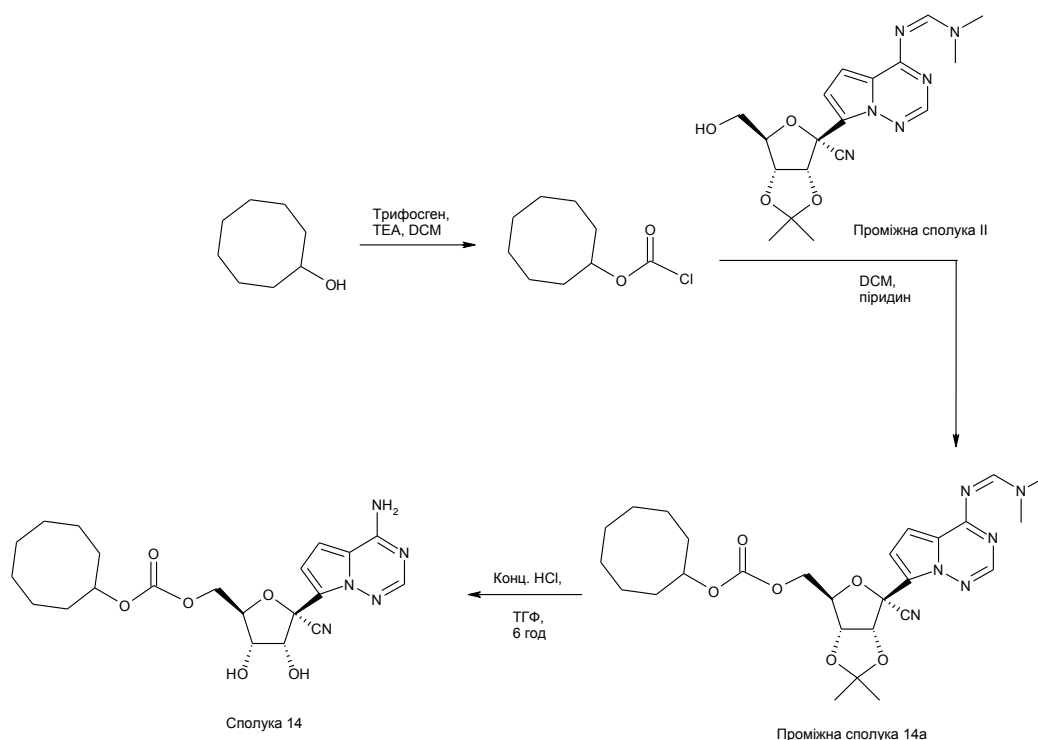


Сполуку 13 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з бензилхлорформіату замість ізопропілхлорформіату.

Проміжна сполука 13a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилбензилкарбонат (та/або його (E)-ізомер). PX-МС: МС m/z=521,3 (M+1)

Сполука 13: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,46-7,29 (м, 5H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,68 (дд, J=6,1, 4,9 Гц 1H), 4,51-4,37 (м, 1H), 4,34-4,17 (м, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц 1H). PX-МС: МС m/z=426,2 (M+1)

Приклад 14: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонат (сполука 14)



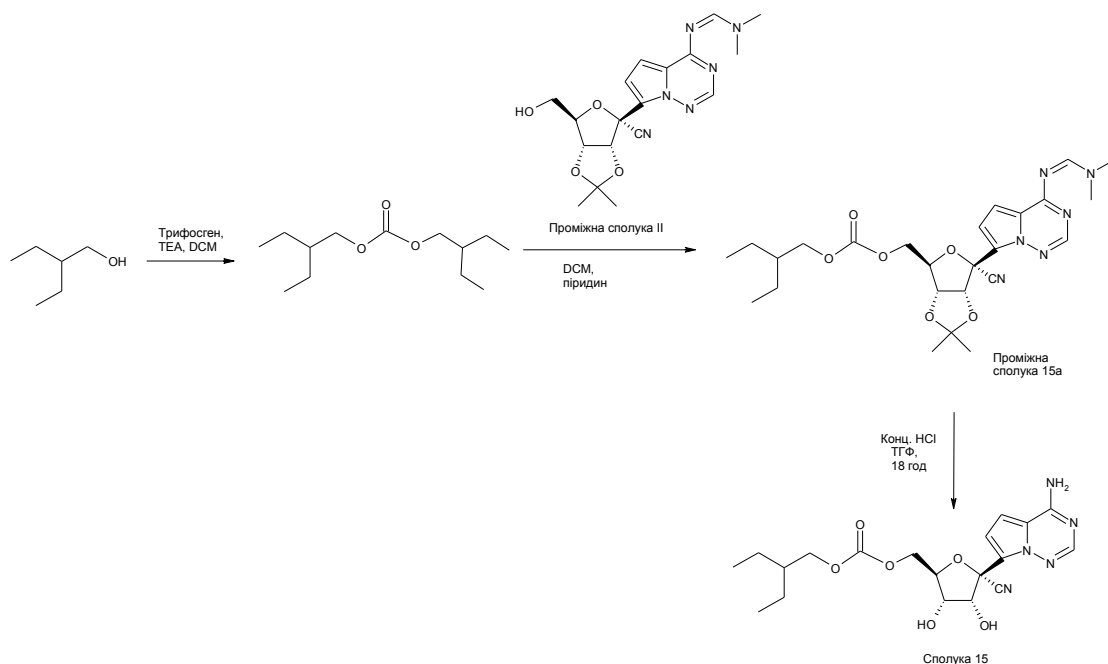
До розчину трифосгену (393 мг, 1,3 ммоль, 0,34 екв.) у дихлорметані (20 мл) за 0 °С додавали циклооктанол (500 м, 3,9 ммоль, 1 екв.). До розчину повільно додавали триетиламін (395 мг, 3,9 ммоль), розчинений у дихлорметані (5 мл) за температури льоду. Реакційну суміш виймали з крижаної бані через 10 хв і перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. РХ-МС показує утворення продукту циклооктанілхлорформіату. Реакційну суміш використовували безпосередньо на наступному етапі. РХ-МС: МС $m/z=212,9$ ($M+Na$)

Розчин проміжної сполуки II (150 мг, 0,39 ммоль) і піридину (1 мл) у дихлорметані охолоджували до 0 °С. До цього розчину додавали реакційну суміш циклооктанілхлорформіату й перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. РХ-МС показує утворення продукту [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилциклооктилкарбонату (та/або його (E)-ізомеру), проміжної сполуки 14a. Реакційну суміш промивали водою, соляним розчином, концентрували та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й етилацетату як елюентів. РХ-МС: МС $m/z=541,2$ ($M+1$)

До розчину [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилциклооктилкарбонату (та/або його (E)-ізомеру) 14a (190 мг, 0,35 ммоль) у ТГФ (5 мл) за 0 °С додавали конц. HCl (0,2 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. РХ-МС показує повне перетворення на зазначену в заголовку сполуку.

Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом (25 мл) і нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, промивали водою, соляним розчином і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 14. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91 (с, 3H), 6,90 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=5,8$ Гц 1H), 4,67 (ддд, $J=9,8, 7,1, 4,6$ Гц, 2H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,29-4,11 (м, 2H), 3,93 (кв, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,78-1,58 (м, 7H), 1,49 (дт, $J=11,3, 7,4$ Гц, 8H). РХ-МС: МС $m/z=446,2$ ($M+1$)

Приклад 15: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-етилбутил)карбонат (сполука 15)



Біс(2-етилбутил)карбонат синтезували з використанням умов, описаних для отримання циклооктанілхлорформіату в прикладі 14, починаючи з 2-етилбутанолу замість циклооктанолу.

5

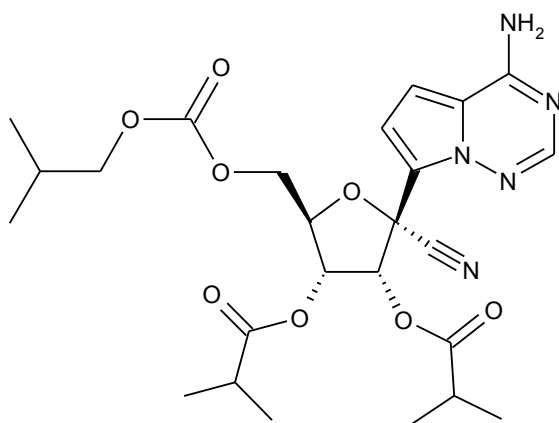
Проміжну сполуку 15а синтезували, як описано в прикладі 14, використовуючи біс(2-етилбутил)карбонат і проміжну сполуку II, щоб отримати проміжну сполуку [(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-4-[4-[(Z)-диметиламінометиленаміно]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метил-2-етилбутилкарбонат (та/або його (E)-ізомер), проміжну сполуку 15а. PX-MC: MC m/z=515,3 (M+1)

10

Сполуку 15 синтезували, як описано в прикладі 14, використовуючи проміжну сполуку 15а. Сполука 15: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 4,01 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 1,49 (п, J=6,2 Гц, 1H), 1,30 (п, J=7,3 Гц, 4H), 0,85 (т, J=7,5 Гц 6H). PX-MC: MC m/z=420,2 (M+1)

15

Приклад 16: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізобутоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диіл-біс(2-метилпропаноат) (сполука 16)



Сполука 16

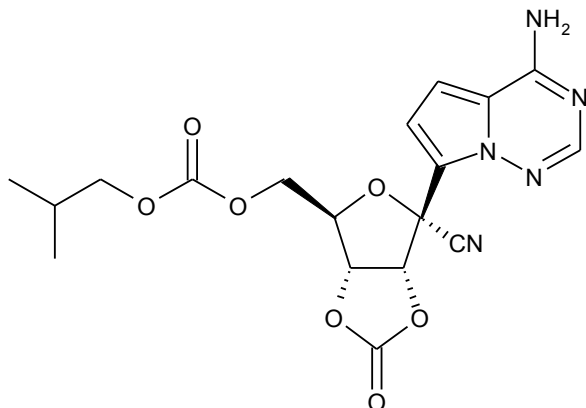
20

До розчину сполуки 1 (150 мг, 0,38 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали ізомасляний ангідрид (78 мг, 0,77 ммоль), а потім диметиламінопіридин (7 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Після завершення реакції суміш концентрували та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 16: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,93 (д, J=4,6 Гц,

25

1H), 6,77 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,43 (дд, J=5,7, 4,1 Гц 1H), 4,61 (дт, J=4,9, 3,6 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=12,1, 3,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=12,1, 5,0 Гц, 1H), 3,90-3,77 (м, 2H), 2,61 (дп, J=11,8, 7,0 Гц, 2H), 1,85 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 1,15 (дд, J=8,1, 7,0 Гц, 6H), 1,10 (д, J=7,0 Гц, 6H), 0,85 (д, J=6,7 Гц, 6H). PX-МС: МС m/z=532,3 (M+1)

5 Приклад 17: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-оксотетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізобутилкарбонат (сполука 17)

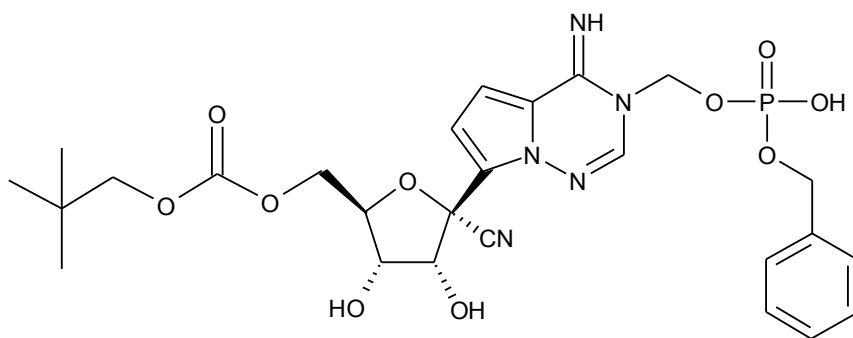


Сполука 17

10 До розчину сполуки 1 (100 мг, 0,26 ммоль) у DMF (2 мл) додавали дифенілкарбонат (66 мг, 0,31 ммоль) і триетиламін (26 мг, 0,26 ммоль) та нагрівали за 100 °С протягом 2 год. РХ-МС показує повне перетворення на продукт. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали бікарбонатом, водою, соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як

15 елюентів з отриманням сполуки 17: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 (д, J=25,5 Гц 2H), 7,96 (с, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 5,98 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,50 (дд, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 4,82 (дт, J=5,8, 3,8 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=12,0, 3,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=12,0, 5,8 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=6,6, 1,7 Гц 2H), 1,83 (дт, J=13,4, 6,7 Гц, 2H), 0,84 (д, J=6,7 Гц, 6H). PX-МС: МС m/z=418,1 (M+1).

20 Приклад 18: ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(((бензилокси)(гідрокси)фосфорил)окси)метил)-4-іміно-3,4-дигідропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилнеопентилкарбонат (сполука 18)

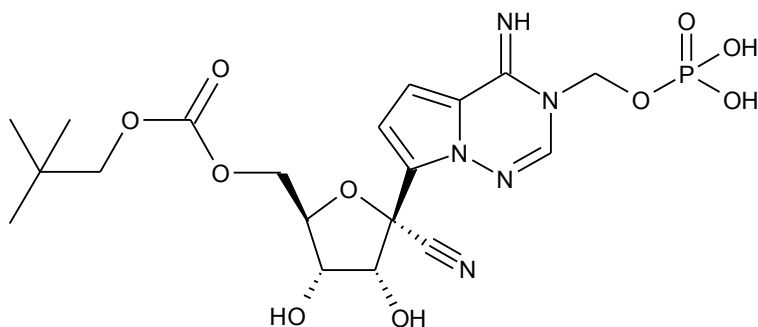


Сполука 18

25 До розчину сполуки 3 (750 мг, 1,9 ммоль) та йодиду натрію (832 мг, 5,6 ммоль) в ацетоні (20 мл) повільно додавали дибензилхлорметилфосфат (1813 мг, 5,6 ммоль) в ацетоні (5 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 48 год. Після завершення реакції розчинники відганяли, завантажували залишок на колонку для флеш-хроматографії та елюювали

30 дихлорметаном і метанолом як елюентами з отриманням сполуки 18: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=4,1 Гц, 3H), 7,16 (д, J=4,5 Гц, 4H), 6,96 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,66 (д, J=12,0 Гц, 2H), 5,17 (т, J=14,2 Гц, 1H), 4,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,71 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=12,2, 2,7 Гц, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,19 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=6,8, 4,9 Гц, 1H), 3,76 (д, J=3,4 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H). ³¹P-ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ -1,89 (дт, J=15,2, 7,9 Гц). PX-МС: МС m/z=606,1 (M+1)

Приклад 19: ((2R,3S,4R,5R)-5-ціано-3,4-дигідрокси-5-(4-іміно-3-((фосфонокси)метил)-3,4-дигідропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метилнеопентилкарбонат (сполука 19)



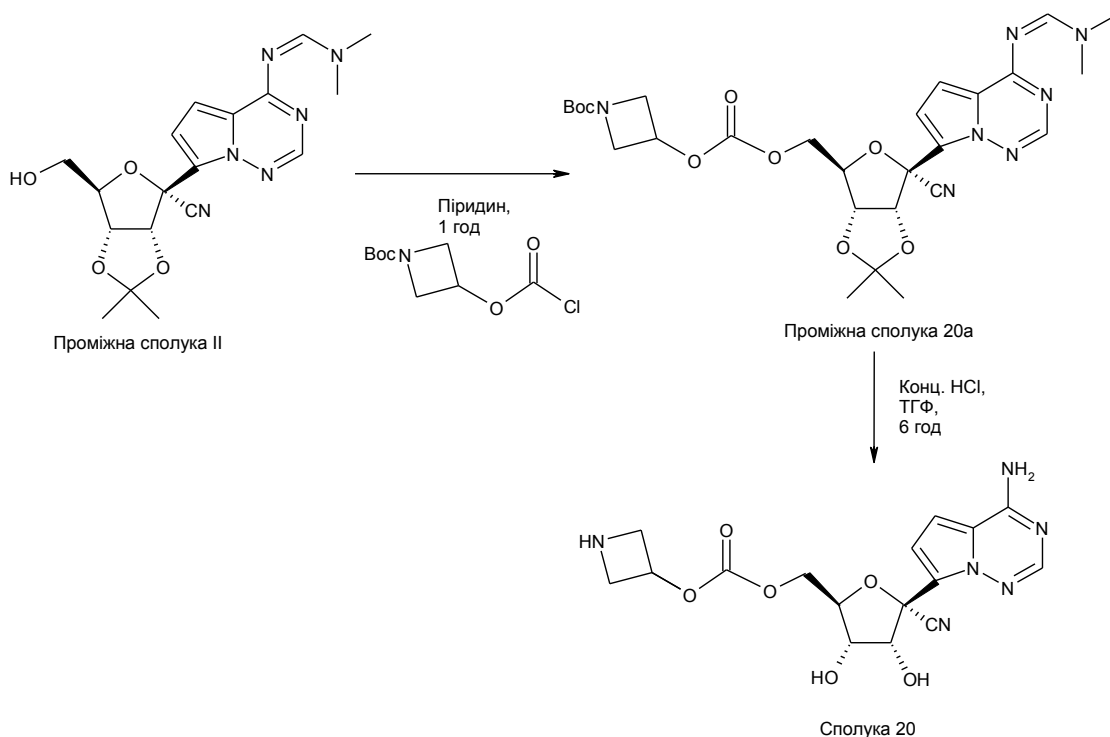
Сполука 19

5

До розчину сполуки 18 (350 мг, 0,58 ммоль) в етанолі додавали 5 % паладій на вуглеці (30 мг) і перемішували в атмосфері водню з балона протягом 48 год. Реакцію зупиняли, фільтрували шляхом промивання етилацетатом і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням 0,1 % розчину TFA в ацетонітрилі та 0,1 % розчину TFA у воді як елюентів з отриманням сполуки 19 у вигляді трифторацетатної (TFA) солі. Сполука 19: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (с, 1H), 7,48 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 1H), 6,97 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J=10,7$ Гц, 2H), 4,88-4,65 (м, 1H), 4,56 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,47-4,33 (м, 1H), 4,27 (ddd, $J=7,3, 5,1, 2,6$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=12,1, 5,1$, 1H), 3,83-3,65 (м, 2H), 0,86 (с, 9H); ^{31}P -ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) δ -0,30 (т, $J=10,6$ Гц). РХ-МС: МС $m/z=516,2$ ($M+1$).

15

Приклад 20: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилазетидин-3-ілкарбонат (сполука 20)



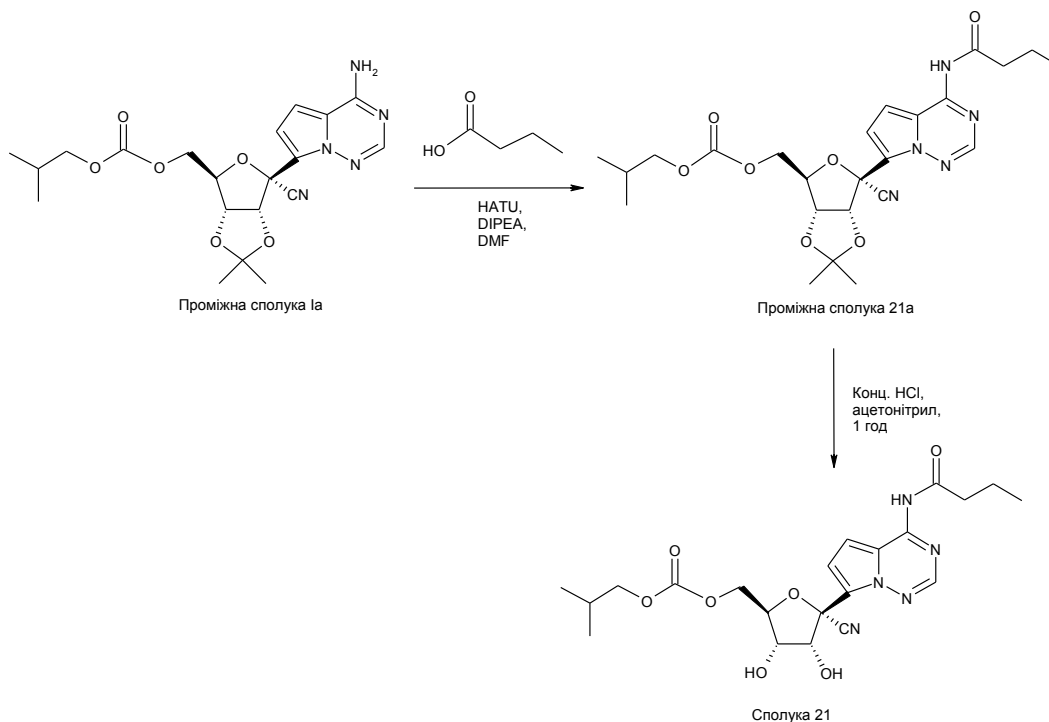
20

Сполуку 20 синтезували, як описано в прикладі 4, починаючи з трет-бутил-3-((хлоркарбоніл)окси)азетидин-1-карбоксилату замість ізопропілхлорформіату. Після нейтралізації органічний шар відокремлювали, а водний шар концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням 0,1 % розчину TFA в ацетонітрилі та 0,1 % розчину TFA у воді як елюентів з отриманням сполуки 20 у вигляді солі TFA. Проміжна сполука

25

20а: трет-бутил-3-((((3аR,4R,6R,6aR)-6-ціано-6-(4-(((Z)-
(диметиламіно)метиленаміно)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурос[3,4-
d][1,3]діоксол-4-іл)метокси)карбонілокси)азетидин-1-карбоксилат. РХ-МС: МС m/z=586,3 (M+1).
Сполука 20: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,03 (д, J=39,0 Гц, 1H), 7,94
(с, 1H), 6,97 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,18 (тт, J=6,9, 5,1 Гц, 1H), 4,71 (д, J=5,0 Гц,
1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,27 (тд, J=6,7, 6,0, 3,1 Гц, 6H), 3,98-3,91 (м, 1H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц,
ДМСО-d₆) δ -74,34. РХ-МС: МС m/z=391,2 (M+1)

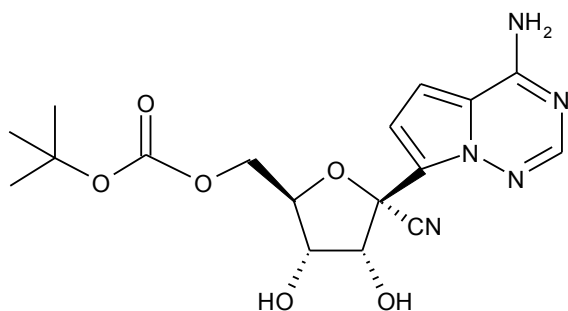
Приклад 21: [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-(бутаноїламіно)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилізобутилкарбонат (сполука 21)



До розчину масляної кислоти (490 мг, 5,6 ммоль) і HATU (1767 мг, 4,6 ммоль) у DMF (5 мл) додавали проміжну сполуку 1a (2000 мг, 4,6 ммоль), а потім діізопропілетиламін (599 мг, 4,6 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 48 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл), промивали водою (5 мл) і соляним розчином (10 мл), сушили та концентрували з отриманням [(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-(бутаноїламіно)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]-4-ціано-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл]метилізобутилкарбонату, проміжної сполуки 21a. PX-MS: MS m/z=502,2 (M+1).

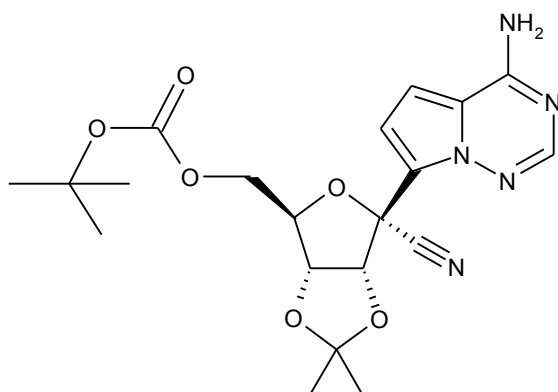
До розчину проміжної сполуки 21a (1550 мг, 3,1 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали концентровану HCl (1,4 мл, 15 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл), нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, відокремлювали органічний шар, промивали водою та соляним розчином, сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 21. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,28 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,43 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,45 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=11,7, 2,4 Гц, 1H), 4,34-4,14 (м, 2H), 3,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,86 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,14 (квд, J=7,4, 4,2 Гц, 2H), 1,88 (дт, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 1,63 (п, J=7,3 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,7 Гц, 6H). PX-MC: MC m/z=462,1 (M+1).

Приклад 22: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил-трет-бутилкарбонат (сполука 46)



Етап 1. Проміжна сполука 22a - ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил-трет-бутилкарбонат

5



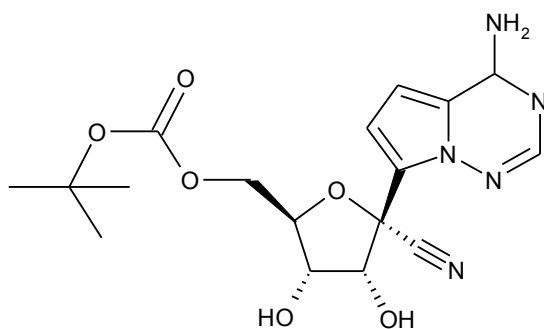
Проміжна сполука 22a

До розчину (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-(гідроксиметил)-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонітрилу (проміжна сполука I, 3,0 г, 9,1 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонату (2,17 г, 10 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали каталітичний DMAP і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів з отриманням проміжної сполуки 22a. РХ-МС: МС m/z: 432,0 (M+1).

10

Етап 2. Сполука 46 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил-трет-бутилкарбонат

15



Сполука 46

До розчину ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил-трет-бутилкарбонату (проміжна сполука 22a, 3,2 г, 7,4 ммоль) у ТГФ (30 мл) за температури 0 °С додавали концентровану HCl (3,1 мл, 37 ммоль). Через ~ 10 хв реакційну суміш доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 6 год.

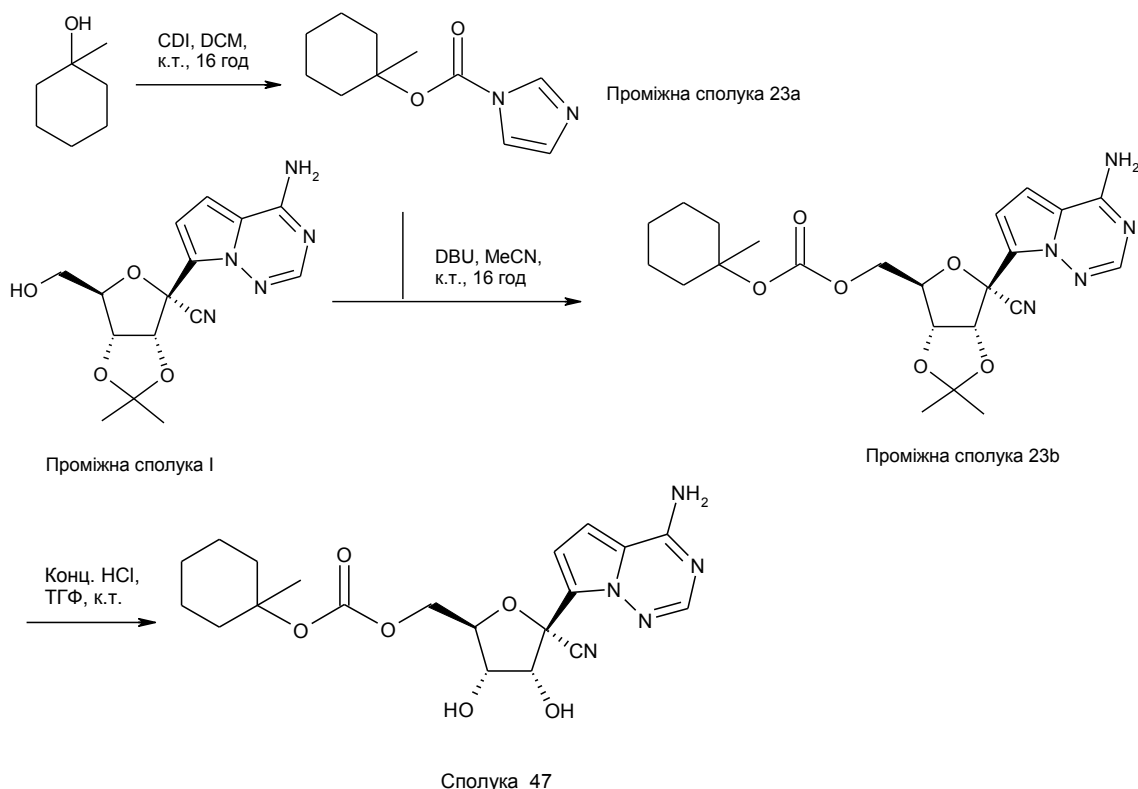
20

Реакційну суміш розводили етилацетатом і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃, органічні речовини відокремлювали та промивали водою, соляним розчином, сушили та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з

25

використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 46. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 2H), 6,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=6,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 4,20 (тд, $J=6,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=11,8, 6,0$ Гц, 1H), 3,92 (тд, $J=6,3, 5,1$ Гц, 1H), 1,41 (с, 9H). РХ-МС: МС m/z : 392,0 ($M+1$).

Приклад 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47)



Етап 1. Проміжна сполука 23a

1-Метилциклогексанол (2 мл, 16,1 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (3,91 г, 24,1 ммоль) у дихлорметані (DCM) (53 мл) за температури 0 °С, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш переносили в ділильну воронку, двічі промивали водою, сушили над MgSO_4 та концентрували. Кількісний вміст проміжної сполуки 23a визначали за допомогою ЯМР і використовували її без додаткового очищення.

Етап 2. Проміжна сполука 23b

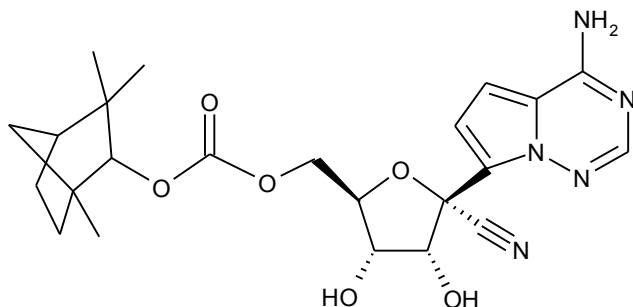
Проміжну сполуку 23a (2,21 г, 10,6 ммоль) і проміжну сполуку I (3,2 г, 9,66 ммоль) розчиняли в MeCN (27 мл) за кімнатної температури, після чого обробляли за допомогою 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (0,29 мл, 1,93 ммоль). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Двофазну суміш тричі екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищену проміжну сполуку 23b використовували без додаткового очищення, з розрахунком кількісного виходу. РХ-МС: МС m/z 494,1 ($M+23$).

Етап 3. Сполука 47 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат

Розчин проміжної сполуки 23b (3,62 г, 1 ммоль) у ТГФ (77 мл) за 0 °С обробляли концентрованою HCl (6 мл, 72,6 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до к. т. та перемішували протягом 6,5 год. Отриману суміш підлужнювали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, тричі екстрагували за допомогою EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , а потім концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 47. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17-7,68 (м, 3H), 7,04-6,87 (м, 1H), 6,85-6,78 (м, 1H), 6,40-6,27 (м, 1H), 5,51-

5,32 (м, 1H), 4,77-4,56 (м, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,26-4,07 (м, 2H), 3,99-3,88 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,55-1,13 (м, 11H). PX-МС: МС m/z: 454,1 (M+23).

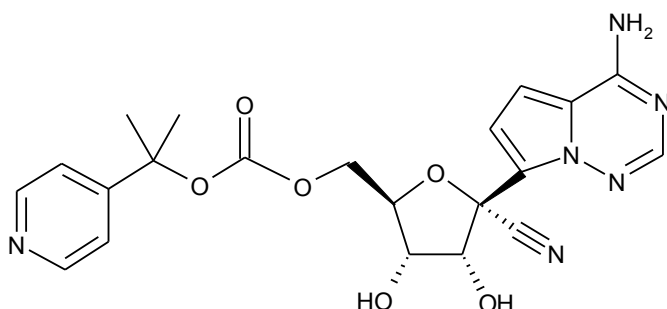
Приклад 24: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)карбонат (сполука 48)



Сполука 48

Сполуку 48 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 47 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонату), замінюючи 1-метилциклогексанол на фенхіловий спирт (рацемічна суміш). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,85-6,76 (м, 1H), 6,36 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=5,9, 4,8 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,16 (т, J=3,1 Гц, 1H), 3,99-3,86 (м, 1H), 1,72-1,53 (м, 4H), 1,50-1,34 (м, 1H), 1,17 (дт, J=10,1, 2,1 Гц, 1H), 1,05 (с, 7H), 0,71 (с, 3H). PX-МС: МС m/z: 472,1 (M+1).

Приклад 25: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-(піридин-4-іл)пропан-2-іл)карбонат (сполука 49)

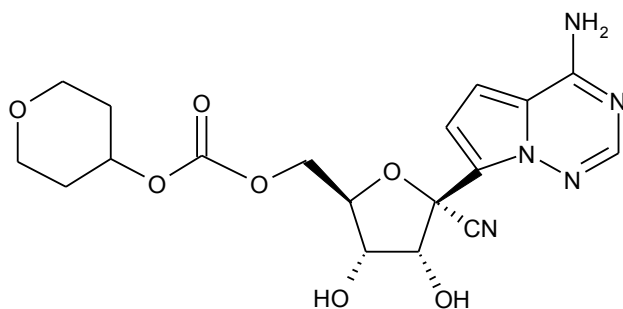


Сполука 49

Сполука 49

Сполуку 49 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 47 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-(піридин-4-іл)пропан-2-іл)карбонату), замінюючи 1-метилциклогексанол на 2-(піридин-4-іл)пропан-2-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53-8,42 (м, 2H), 7,93 (с, 3H), 7,31-7,19 (м, 2H), 6,93 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,6, 2,7 Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, 1H), 1,69 (д, J=2,8 Гц, 6H). PX-МС: МС m/z: 455,1 (M+1)

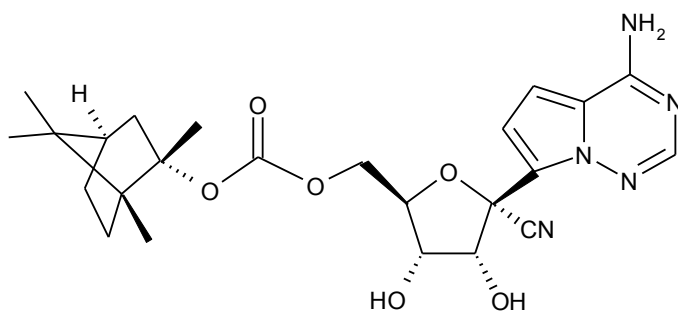
Приклад 26: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбонат (сполука 50)



Сполука 50

Сполуку 50 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 5 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 тетрагідро-2H-піран-4-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80
 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,49-4,38 (м, 1H),
 4,29-4,17 (м, 2H), 3,95 (кв, J=5,9 Гц, 1H), 3,78 (дкв, J=12,5, 4,4 Гц, 2H), 3,45 (тдд, J=9,0, 4,5, 3,0
 Гц, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 2H). PX-MC: MC m/z: 420,01 (M+1).

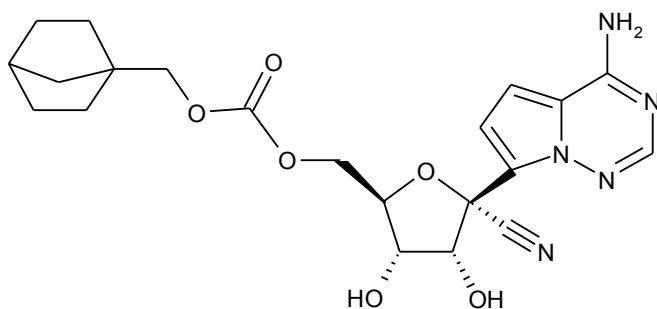
10 Приклад 27: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-
 іл)карбонат (сполука 51)



Сполука 51

15 Сполуку 51 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 (+)-борнеол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі й отриману проміжну сполуку
 20 27а використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. PX-MC: MC m/z: 567,3
 (M+1). Сполуку 51 очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15 % MeOH/DCM). ¹H-
 ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,35 (д,
 J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,73 (ддд, J=9,9, 3,4, 1,9 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H),
 4,45 (дд, J=11,4, 2,3 Гц, 1H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,94 (тд, J=6,2, 4,9 Гц, 1H), 2,34-2,21 (м, 1H), 1,82
 25 (ддд, J=13,0, 9,2, 4,2 Гц, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,30 (тт, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 1,20 (ддд, J=11,3, 9,2,
 4,3 Гц, 1H), 0,99 (дд, J=13,7, 3,4 Гц, 1H), 0,87 (с, 3H), 0,85 (с, 3H), 0,82 (с, 3H). PX-MC: MC m/z:
 471,98 (M+1).

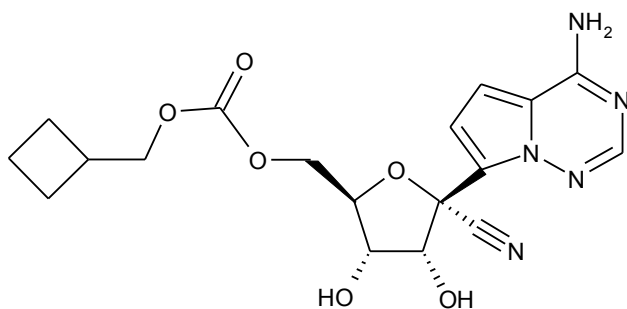
Приклад 28: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(біцикло[2.2.1]гептан-1-ілметил)карбонат (сполука 52)



Сполука 52

Сполуку 52 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 5 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 біцикло[2.2.1]гептан-1-ілметанол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі та
 проміжну сполуку використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. РХ-
 10 МС: МС m/z: 444,10 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,79
 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,42 (д,
 J=9,0 Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 4H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 2,19 (дд, J=5,3, 3,6 Гц, 1H), 1,63-1,52 (м,
 2H), 1,43 (тт, J=13,2, 3,1 Гц, 2H), 1,31-1,12 (м, 6H).

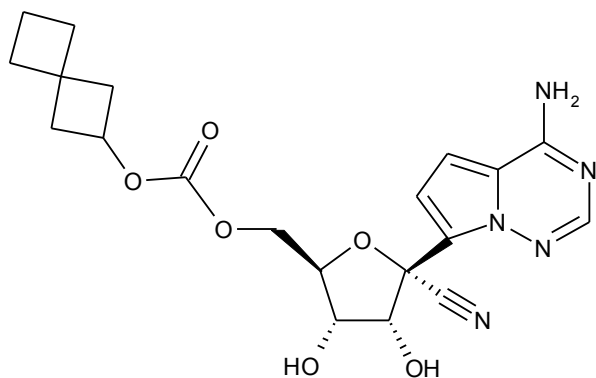
Приклад 29: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(циклобутилметил)карбонат (сполука 53)



Сполука 53

Сполуку 53 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 20 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 циклобутилметанол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі та проміжну сполуку
 використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. РХ-МС: МС m/z: 404,10
 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H),
 6,33 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,67 (т, J=3,5 Гц, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 4,05 (д, J=6,7
 25 Гц, 2H), 3,93 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,79-1,68 (м,
 2H).

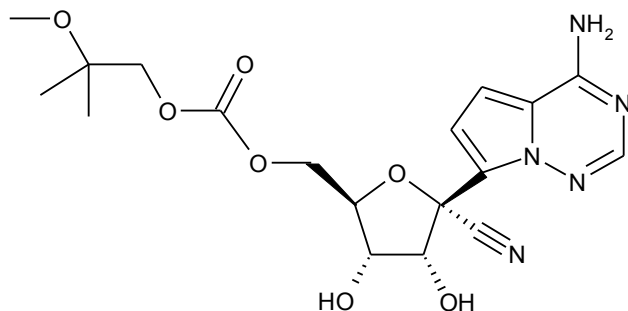
Приклад 30: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилспіро[3,3]гептан-2-ілкарбонат (сполука 29)



Сполука 29

Сполуку 29 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 5 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 спіро[3,3]гептан-2-ол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі та проміжну сполуку
 використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. РХ-МС: МС m/z: 430,10
 (M+1). 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H),
 6,31 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,77-4,64 (м, 2H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,28-4,11 (м, 2H),
 10 3,93 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 2,44-2,33 (м, 2H), 2,02-1,87 (м, 6H), 1,85-1,72 (м, 2H).

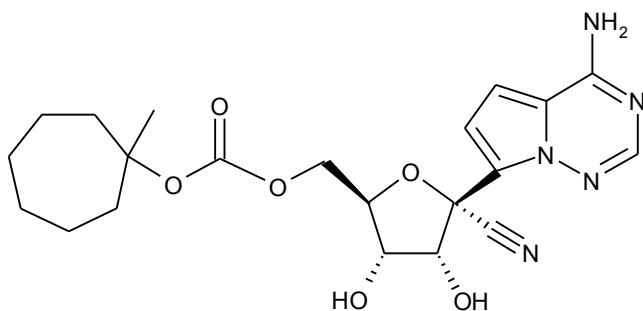
Приклад 31: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-метокси-2-метилпропіл)карбонат (сполука 54)



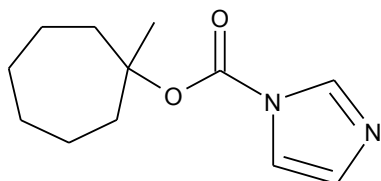
Сполука 54

Сполуку 54 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 15 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 2-метокси-2-метилпропан-1-ол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі та
 20 проміжну сполуку використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. РХ-МС:
 МС m/z: 422,10 (M+1). 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д,
 J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,47-4,37
 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 4,00 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,94 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 1,11 (с, 6H).

Приклад 32: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 25 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогептил)карбонат (сполука 55)



Етап 1. Проміжна сполука 32a - 1,1-метилциклогептил-1H-імідазол-1-карбоксилат



Проміжна сполука 32a

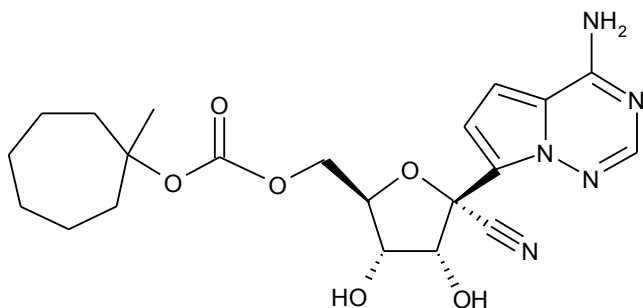
5

Суміш 1-метилциклогептан-1-олу (0,272 мл, 1,95 ммоль), 1,1'-карбонілдіімідазолу (474 мг, 2,92 ммоль) і гідроксиду калію (5,47 мг, 0,0975 ммоль) у толуолі (10,0 мл) нагрівали до 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили за допомогою DCM і двічі промивали за допомогою H₂O. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Кількісний вміст проміжної сполуки 32a визначали за допомогою ЯМР і використовували її без додаткового очищення.

10

Етап 2. Сполука 55 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогептил)карбонат

15



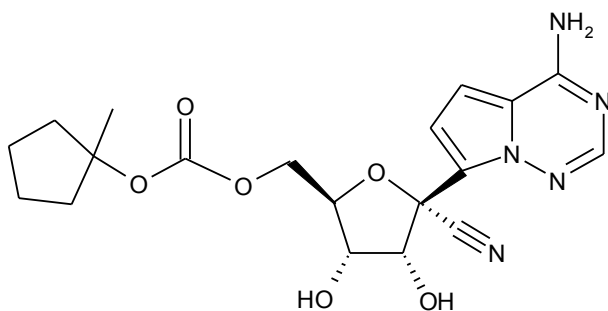
Сполука 55

Сполуку 55 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогептил)карбонат синтезували аналогічно процедурам етапів 2 й 3 прикладу 23, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонату (сполука 47), замінюючи проміжну сполуку 23a на проміжну сполуку 32a. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,65 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,20 (тд, J=6,2, 2,8 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=11,9, 5,7 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=6,9, 5,7 Гц, 1H), 2,01 (дт, J=15,0, 7,9 Гц, 2H), 1,79-1,60 (м, 2H), 1,58-1,45 (м, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,42-1,31 (м, 2H). PX-МС: МС m/z: 446,1 (M+1).

20

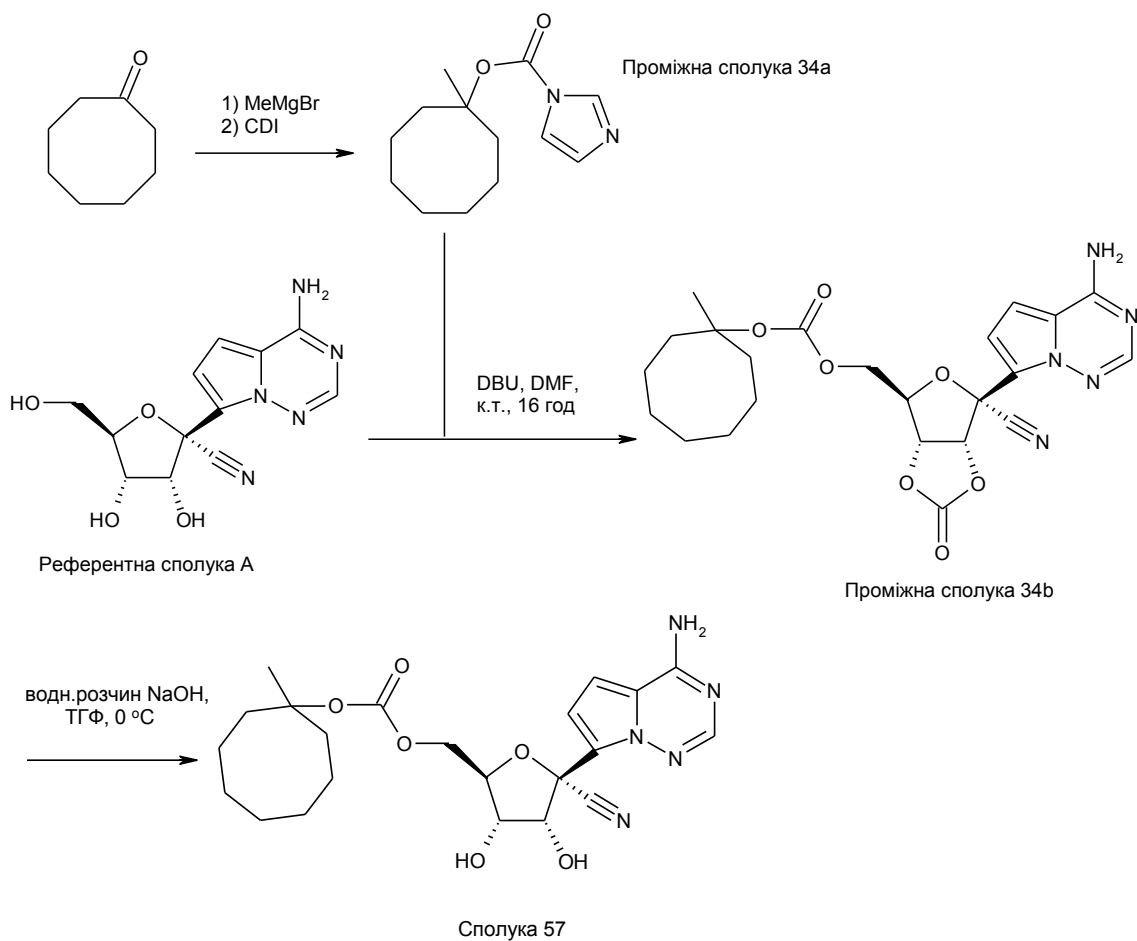
25

Приклад 33: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклопентил)карбонат (сполука 56)



Сполука 55

Сполука 56 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклопентил)карбонат синтезували аналогічно до процедури синтезу сполуки 55 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклопентил)карбонату, замінюючи 1-метилциклопентан-1-ол на 1-метилциклопентан-1-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 4,20 (тд, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=11,8, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (кв, J=5,8 Гц 1H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,63 (ттд, J=13,5, 9,1, 8,4, 3,8 Гц 6H), 1,50 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 418,1 (M+1). Приклад 34: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклооктил)карбонат (сполука 57)



Етап 1. Проміжна сполука 34а

Перемішуваний розчин циклооктанону (10,5 мл, 79,7 ммоль) у діетиловому етері (181 мл) охолоджували до 0 °С, потім обробляли за допомогою MeMgBr (3 М у діетиловому етері, 79,7 ммоль, 239 ммоль). Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 16

год., а потім охолоджували до 0 °С і гасили додаванням по краплях насиченого водного розчину хлориду амонію. Органічний шар відокремлювали, і водний шар тричі екстрагували за допомогою діетилового етеру. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , концентрували, та неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням гексанів і етилацетату як елюентів з отриманням 1-метилциклооктанолу.

1-Метилциклооктанол (3,0 г, 21,1 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (5,1 г, 31,6 ммоль) у DCM (69 мл) за 0 °С, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш переносили в ділительну воронку, двічі промивали водою, сушили над MgSO_4 та концентрували. Проміжну сполуку 34a використовували без додаткового очищення.

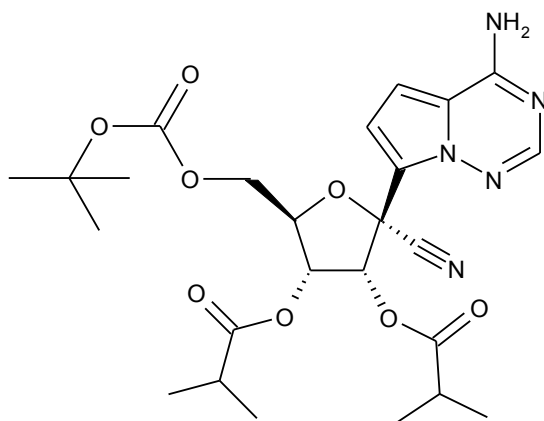
Етап 2. Проміжна сполука 34b

Перемішуваний розчин референтної сполуки А (1,0 г, 3,43 ммоль) і проміжної сполуки 34a (1,78 г, 7,55 ммоль) у DMF (17 мл) за кімнатної температури обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,1 мл, 0,69 ммоль). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш тричі екстрагували з використанням гексанів:EtOAc 1: 1 і сушили об'єднані органічні шари над MgSO_4 , концентрували. Залишковий DMF видаляли шляхом азеотропної перегонки з гептанами. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й етилацетату як елюентів з отриманням проміжної сполуки 34b. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,18-7,92 (м, 3H), 6,96 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,47 (дд, $J=7,6$, 3,9 Гц, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,33 (дд, $J=12,0$, 4,0 Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=12,0$, 5,9 Гц, 1H), 1,98 (кв, $J=9,7$, 8,5 Гц, 2H), 1,72 (дд, $J=15,0$, 7,8 Гц, 2H), 1,40 (с, 13H).

Етап 3. Сполука 57 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклооктил)карбонат

Перемішуваний розчин проміжної сполуки 34b (374 мг, 0,77 ммоль) у ТГФ (30,8 мл) охолоджували до 0 °С та обробляли водним розчином NaOH (616 мг, 15,4 ммоль, у 30,8 мл H_2O). Через 30 хвилин реакційну суміш підкислювали насиченим водним розчином хлориду амонію та органічний шар відокремлювали. Водний шар тричі екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 57. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,92 (с, 1H), 6,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J=11,9$, 2,9 Гц, 1H), 4,23-4,16 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,75 (дт, $J=13,9$, 8,7 Гц, 2H), 1,48 (д, $J=40,7$ Гц, 13H).

Приклад 35: ((2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)-2-ціанотетрагідрофуран-3,4-дііл-біс(2-метилпропаноат) (сполука 58)

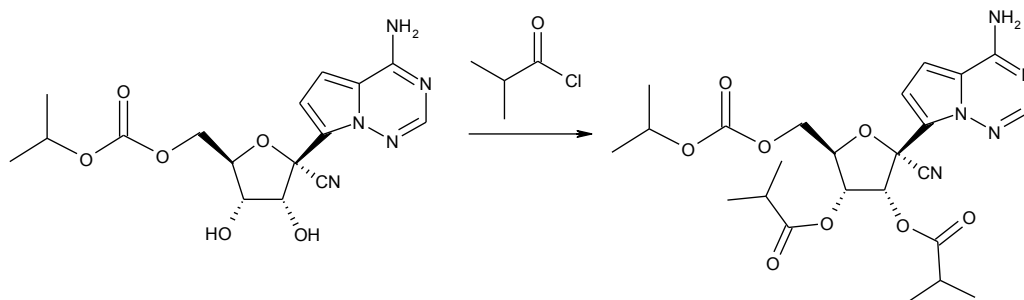


Сполука 58

До розчину [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил-трет-бутилкарбонату (сполука 46, 1,00 г, 2,56 ммоль) у DCM додавали триетиламін (2,79 мл, 20,4 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і по краплях окремими частинами додавали ізобутирилхлорид, поки не спостерігалось повне

перетворення вихідного матеріалу (загалом використовували 3,0 екв.). Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 58. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14-7,95 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,94 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,40 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,57 (кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J=12,2$, 3,5 Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=12,1$, 5,2 Гц, 1H), 2,70-2,53 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,22-1,02 (м, 12H). РХ-МС: МС m/z : 532,0 ($M+1$).

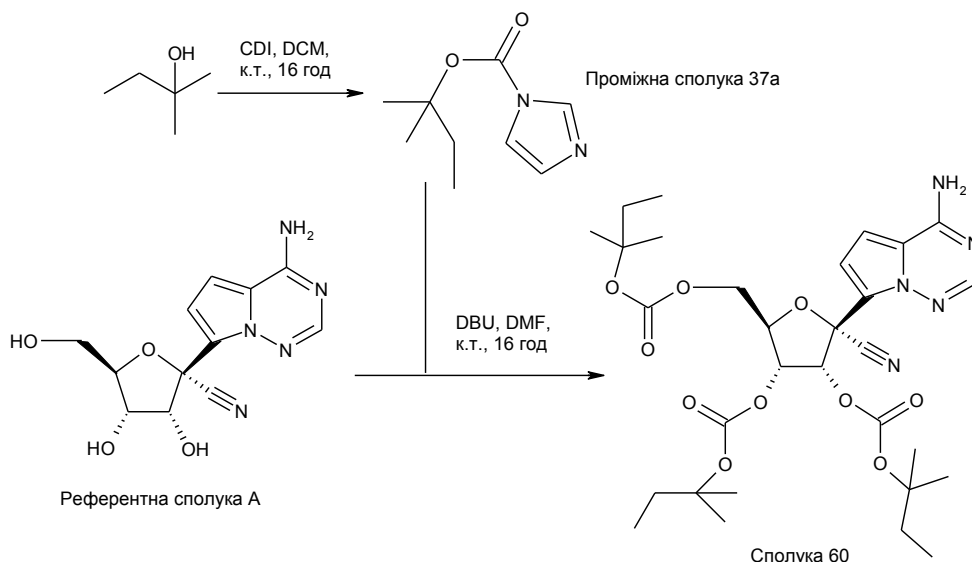
Приклад 36: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-дііл-біс(2-метилпропаноат) (сполука 59)



Сполука 59

До ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату (сполука 4) (800 мг, 2,27 ммоль) та N,N'-дисукцинімідилкарбонату (133 мг, 0,52 ммоль) у DCM (1 мл) додавали 2-метилпропаноїлхлорид (497 мг, 4,66 ммоль) за температури 0 °С. Через 10 хвилин реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH у DCM) з отриманням сполуки 59. РХ-МС: МС m/z : 518,2 ($M+1$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,93 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,42 (дд, $J=5,8$, 4,1 Гц, 1H), 4,72 (п, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,59 (дт, $J=5,0$, 3,7 Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=12,1$, 3,5 Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=12,1$, 5,1 Гц, 1H), 2,60 (ддкв, $J=13,9$, 11,3, 7,0 Гц, 2H), 1,22-1,12 (м, 12H), 1,10 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

Приклад 37: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((трет-пентилокси)карбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діілди-трет-пентил-біс(карбонат) (сполука 60)



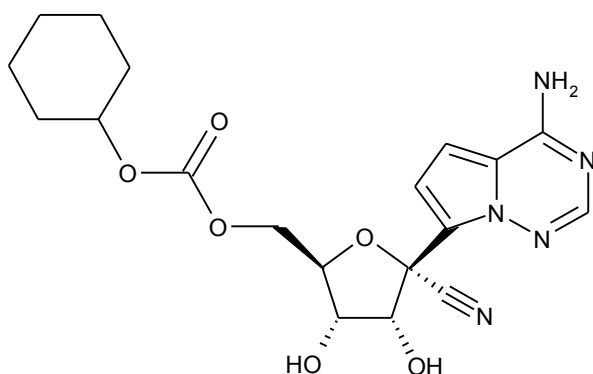
Етап 1. Проміжна сполука 37а

2-Метил-2-бутанол (1,0 мл, 9,13 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (2,22 г, 13,7 ммоль) у DCM (30 мл) за 0 °С, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш переносили в ділільну воронку, двічі промивали водою, сушили над MgSO_4 та концентрували. Проміжну сполуку 37а використовували без додаткового очищення.

Етап 2. Сполука 60

Перемішуваний розчин референтної сполуки А (210 мг, 0,721 ммоль) і проміжної сполуки 37а (657 мг, 3,6 ммоль) у DMF (2 мл) за кімнатної температури обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (22 мг, 0,144 ммоль). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш тричі екстрагували з використанням гексанів:EtOAc 1: 1 і сушили об'єднані органічні шари над MgSO_4 , концентрували. Залишковий DMF видаляли шляхом азеотропної перегонки з гептанами. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням гексанів та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 60. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,24 (с, 3H), 7,25 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,50 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,93-4,73 (м, 1H), 4,70 (дд, $J=12,3, 3,3$ Гц, 1H), 4,56 (дд, $J=12,3, 4,9$ Гц, 1H), 2,18-1,85 (м, 6H), 1,71-1,66 (м, 12H), 1,64-1,61 (м, 6H), 1,25-0,93 (м, 9H). РХ-МС: МС $m/z=656,2$ (M+23).

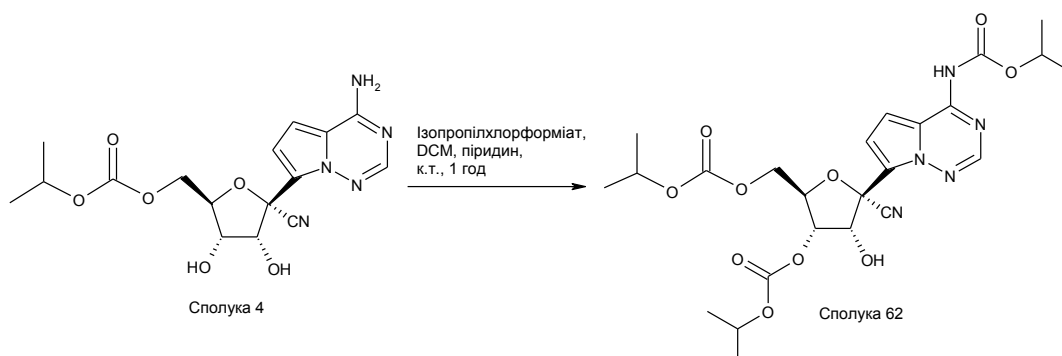
Приклад 38: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклогексилкарбонат (сполука 35)



Сполука 35

Сполуку 35 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на циклогексанол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=6,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,52 (ддт, $J=12,7, 8,7, 3,8$ Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,93 (тд, $J=6,2, 4,9$ Гц, 1H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 2H), 1,52-1,15 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z 418,0 (M+1).

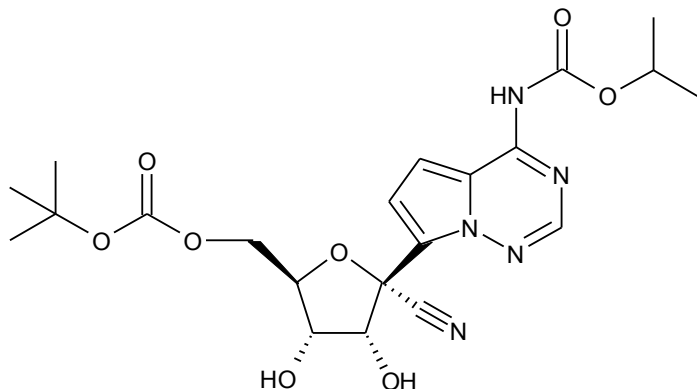
Приклад 39: ізопропіл-(7-((2R,3R,4S,5R)-2-ціано-3-гідрокси-4-((ізопропоксикарбоніл)окси)-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 62)



До розчину ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату, сполука 4 (1300 мг, 3,4 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали піридин (0,4 мл, 5,0 ммоль). Потім суміш обробляли ізопропілхлорформіатом (8,5 мл, 1,0 М в толуолі, 8,5 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою,

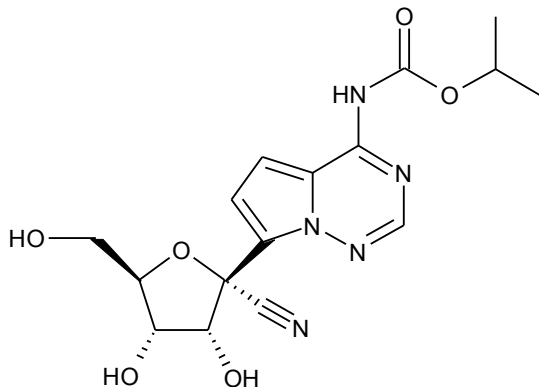
соляним розчином, сушили над MgSO_4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 62. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,89 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,05 (д, $J=4,9$ Гц, 1H) 6,85 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,05-4,95 (м, 3H), 4,84-4,71 (м, 2H), 4,60-4,35 (м, 2H), 4,30-4,26 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 18H). PX-МС: МС m/z : 550,02 ($M+1$).

Приклад 40: ізопропіл-(7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)-2-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 63)



Сполука 63

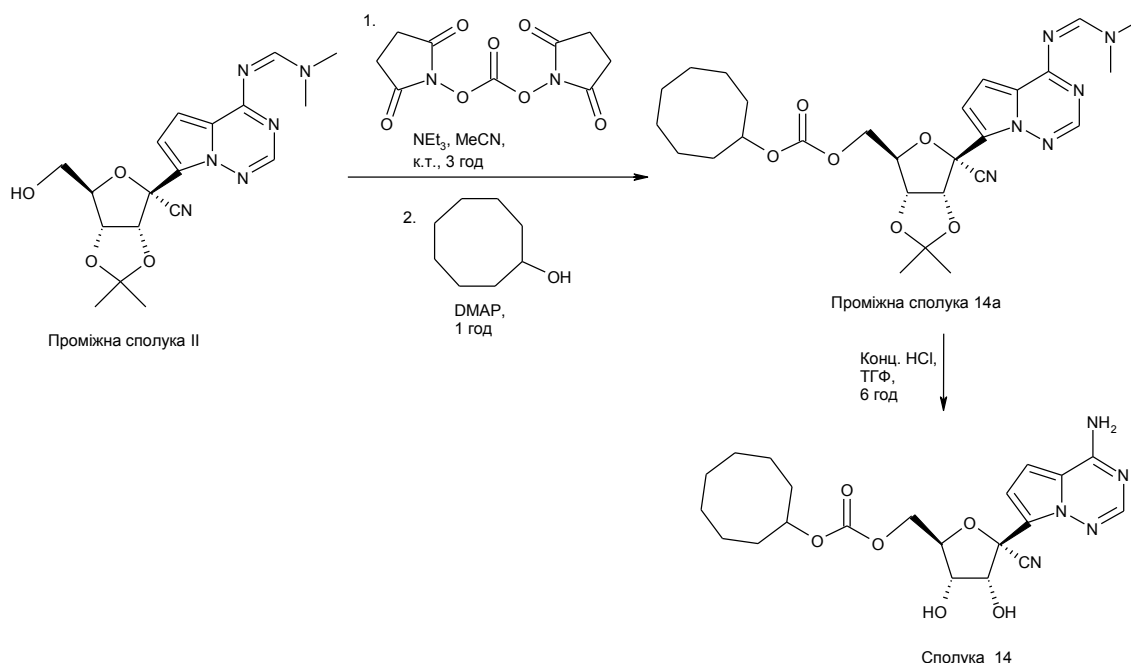
До розчину ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил-трет-бутилкарбонату (проміжна сполука 22a, 1,9 г, 4,6 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (16 мл) додавали піридин (0,56 мл, 6,9 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали ізопропілхлорформіат (5,5 мл 1 н.розчину толуолу, 5,5 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш розводили DCM/водою, двічі екстрагували за допомогою DCM, об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт, ізопропіл-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)-4-ціано-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат, розчиняли у ТГФ (14 мл) і додавали концентровану HCl (1,9 мл, 23 ммоль, 5,0 екв.) за температури 0°C . Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 5 годин, після чого гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Реакційну суміш розводили EtOAc /водою, двічі екстрагували за допомогою EtOAc , об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-75 % EtOAc/DCM). PX-МС: МС m/z : 478,10 ($M+1$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,32 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,98 (п, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=11,9$, 2,9 Гц, 1H), 4,23 (тд, $J=6,2$, 2,8 Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=11,9$, 5,7 Гц, 1H), 3,92 (кв. $J=5,9$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,31 (д, $J=6,3$ Гц, 6H).



Відповідну 5'-гідроксильну сполуку, ізопропіл-(7-((2R,3R,4S,5R)-2-ціано-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат, також виділяли

як продукт реакції видалення захисних груп, зазначеної вище. PX-MC: MC m/z: 378,10 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,82 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,30 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,20 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,98 (п, J=6,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,61 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,07 (дт, J=5,6, 3,9 Гц, 1H), 3,95 (кв, J=5,4 Гц, 1H), 3,71-3,58 (м, 1H), 3,51 (дт, J=12,2, 5,0 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Приклад 41. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонат (сполука 14; альтернативний синтез)



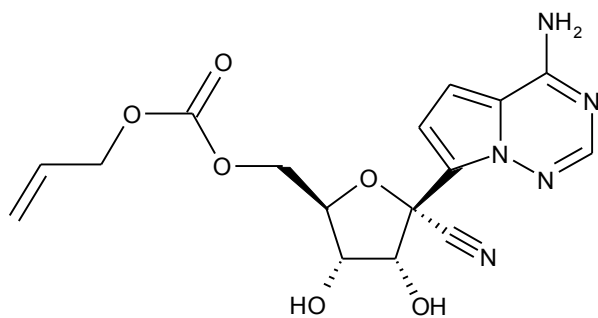
Етап 1. Проміжна сполука 14a

До суміші N'-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-6-(гідроксиметил)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-N,N'-дисукцинімідилкарбонату (133 мг, 0,52 ммоль) у MeCN (1 мл) додавали триетиламін (0,14 мл, 1,0 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 годин, після чого додавали циклооктанол (0,21 мл, 1,6 ммоль), а потім суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою, соляним розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Проміжну сполуку 14a використовували без додаткового очищення. PX-MC: MC m/z: 541,0 (M+1).

Етап 2. Сполука 14 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонат

Проміжну сполуку 14a (140 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,5 мл), обробляли концентрованою HCl (0,43 мл, 5,2 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом, нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, відокремлювали органічний шар, промивали водою, соляним розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 14. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (ддд, J=10,9, 7,2, 4,6 Гц, 2H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,25-4,13 (м, 2H), 3,98-3,89 (м, 1H), 1,83-1,38 (м, 14H). PX-MC: MC m/z: 446,0 (M+1).

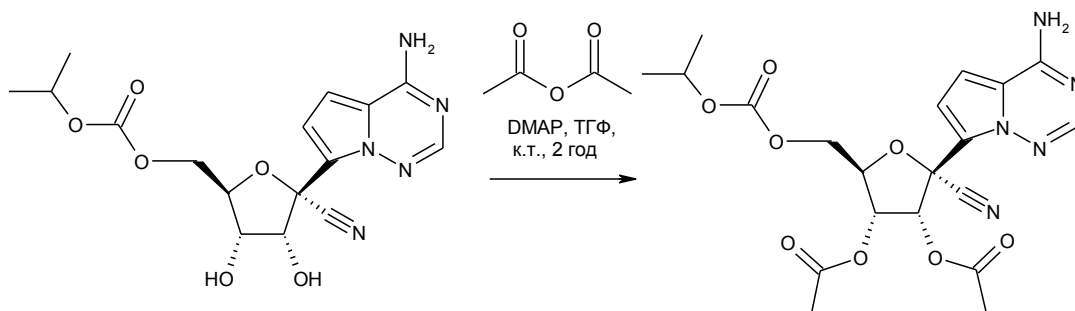
Приклад 42: аліл-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил)карбонат (сполука 64)



Сполука 64

До розчину N'-[7-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-ціано-6-(гідроксиметил)-2,2-диметил-6,6a-дигідро-3aH-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-N, N-диметилформамідину (проміжна
 5 сполука II, 150 мг, 0,39 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали алілхлорформіат (1170 мг, 9,7 ммоль), потім піридин (0,78 мл, 9,7 ммоль), після чого суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою, потім соляним розчином, після чого об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розводили ТГФ (2 мл), охолоджували до 0°C і додавали концентровану HCl (0,32 мл, 3,9 ммоль). Суміш перемішували
 10 протягом ночі, забезпечуючи нагрівання до кімнатної температури. Потім суміш розводили етилацетатом, нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 , відокремлювали органічні речовини та промивали водою, а потім соляним розчином. Органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Потім залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки
 15 64. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,92 (ддт, $J=17,2, 10,5, 5,5$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,37-5,20 (м, 2H), 4,68 (дд, $J=6,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,60 (дт, $J=5,6, 1,4$ Гц, 2H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,28-4,19 (м, 2H), 3,94 (д, $J=5,6$ Гц, 1H). РХ-МС: МС m/z : 376,0 ($M+1$).

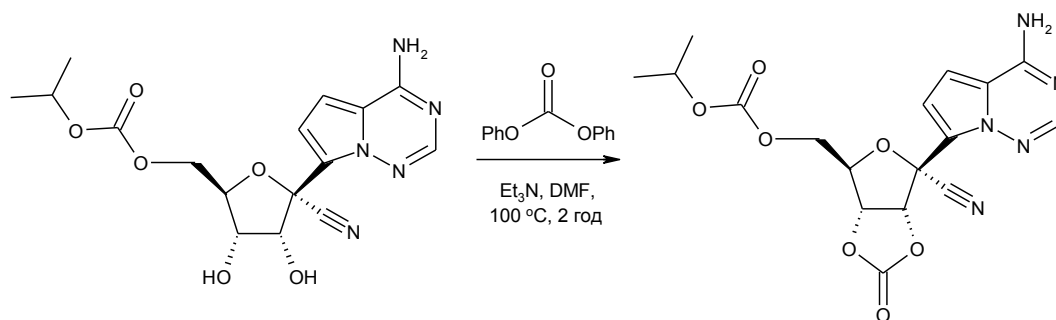
Приклад 43: ((2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діілдіацетат (сполука 65)



Сполука 65

До суміші ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату, сполука 4, (200 мг, 0,53 ммоль) та оцтового ангідриду (129 мг, 0,60 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (9,7 мг, 0,08 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 30 хвилин. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою, соляним розчином, сушили над
 30 MgSO_4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 65. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (шир. с, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,95 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,39 (дд, $J=5,9, 4,8$ Гц, 1H), 4,73 (гепт, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,60 (тд, $J=4,9, 3,2$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=12,1, 3,3$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=12,2, 5,2$ Гц, 1H), 2,12 (с, 6H), 1,21-1,18 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z : 462,03 ($M+1$).

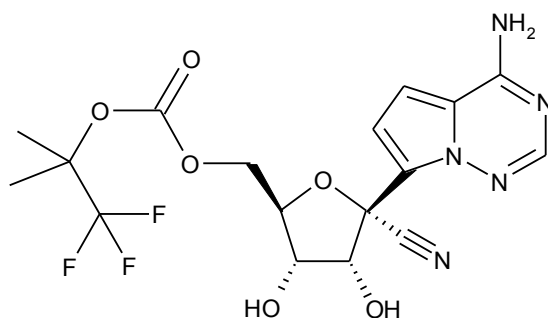
Приклад 44: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-оксотетрагідрофуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 66)



Сполука 66

До суміші ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату, сполука 4, (189 мг, 0,5 ммоль) та дифенілкарбонату (129 мг, 0,60 ммоль) у DMF (3,6 мл) додавали триетиламін (0,07 мл, 0,5 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °C і перемішували протягом 2 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою, соляним розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 66. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (шир. с, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,99-6,89 (м, 2H), 6,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,49 (дд, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,42 (дд, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=12,0, 5,7 Гц, 1H) 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z: 404,01 (M+1).

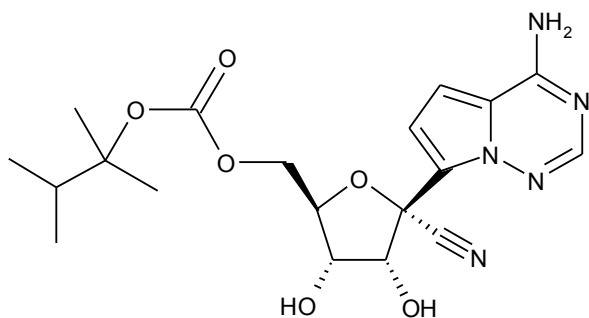
Приклад 45: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)карбонат (сполука 67)



Сполука 67

Сполуку 67 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 1,1,1-трифтор-2-метил-2-пропанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (с, 1H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,67-1,60 (м, 6H). PX-МС: МС m/z: 446,1 (M+1).

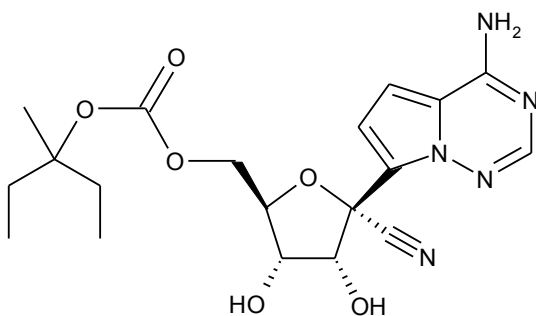
Приклад 46: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2,3-диметилбутан-2-іл)карбонат (сполука 68)



Сполука 68

Сполуку 68 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 2,3-диметил-2-бутанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04-7,68 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,6 Гц 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,64 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 3,91 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 2,20-2,03 (м, 1H), 1,35 (с, 6H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 6H). PX-МС: МС m/z: 442,1 (M+23).

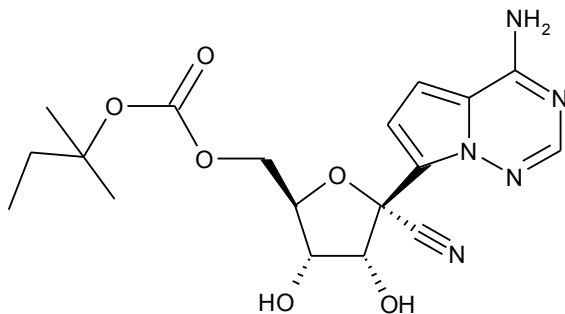
Приклад 47: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(3-метилпентан-3-іл)карбонат (сполука 69)



Сполука 69

Сполуку 69 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 3-метил-3-пентанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08-7,77 (м, 3H), 6,91 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,36 (дд, J=11,7, 2,8 Гц, 2H), 4,21 (тд, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 1,93-1,61 (м, 4H), 1,33 (с, 3H), 0,85-0,74 (м, 6H). PX-МС: МС m/z: 442,1 (M+23).

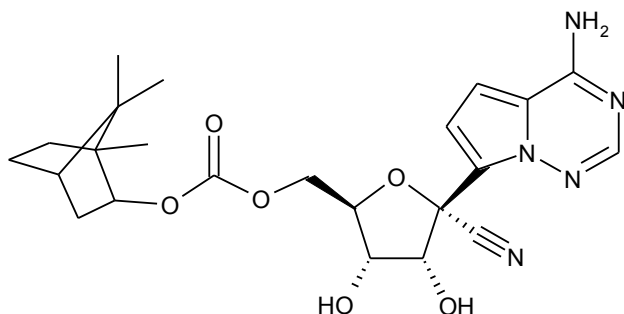
Приклад 48: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил-трет-пентилкарбонат (сполука 70)



Сполука 70

Сполуку 70 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 2-метил-2-бутанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01-7,74 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 4,35 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 4,20 (тд, J=6,2, 2,8 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=11,7, 5,9 Гц, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,37 (с, 6H), 0,83 (т, J=7,5 Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z: 406,1 (M+1).

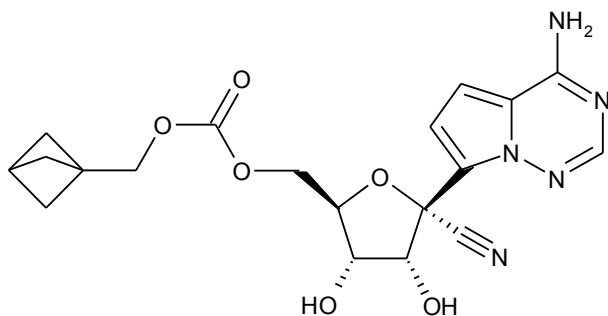
Приклад 49: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)карбонат (сполука 71)



Сполука 71

Сполуку 71 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на ізоборнеол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10-7,70 (м, 3H), 6,89 (дд, J=4,6, 1,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=5,9, 4,5 Гц, 1H), 6,36 (дд, J=5,9, 1,3 Гц, 1H), 5,39 (дд, J=5,9, 1,4 Гц, 1H), 4,61 (ддд, J=5,9, 4,8, 3,0 Гц, 1H), 4,51-4,38 (м, 2H), 4,27-4,13 (м, 2H), 3,97-3,87 (м, 1H), 1,83-1,57 (м, 4H), 1,51 (тт, J=10,2, 3,0 Гц, 1H), 1,16-1,01 (м, 2H), 0,93 (д, J=3,7 Гц, 3H), 0,87-0,76 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z: 472,1 (M+1).

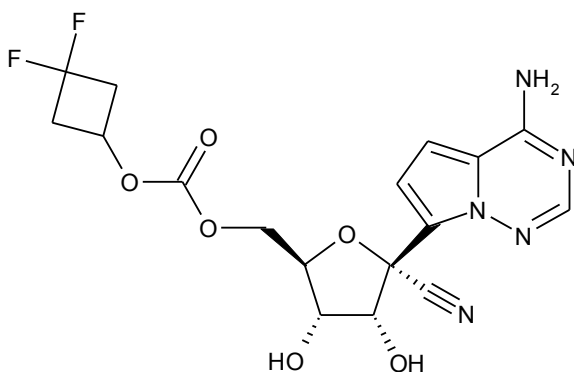
Приклад 50: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(біцикло[1.1.1]пентан-1-ілметил)карбонат (сполука 72)



Сполука 72

Сполуку 72 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на біцикло[1.1.1]пентан-1-ілметанол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі, та отриману проміжну сполуку використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. РХ-МС: МС m/z: 416,00 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,67 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,4, 4,6 Гц, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 2,49 (с, 1H), 1,72 (с, 6H).

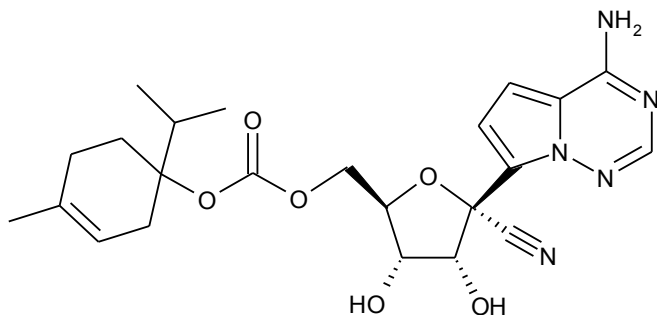
Приклад 51: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(3,3-дифторциклобутил)карбонат (сполука 73)



Сполука 73

Сполуку 73 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на 3,3-дифторциклобутан-1-ол. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі, та отриману проміжну сполуку використовували безпосередньо на етапі видалення захисних груп. РХ-МС: МС m/z: 425,90 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,85 (дддд, J=12,2, 7,6, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,50-4,37 (м, 1H), 4,33-4,17 (м, 2H), 3,96 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 3,06 (ддддд, J=19,3, 11,9, 7,4, 5,3, 2,5 Гц, 2H), 2,84-2,64 (м, 2H).

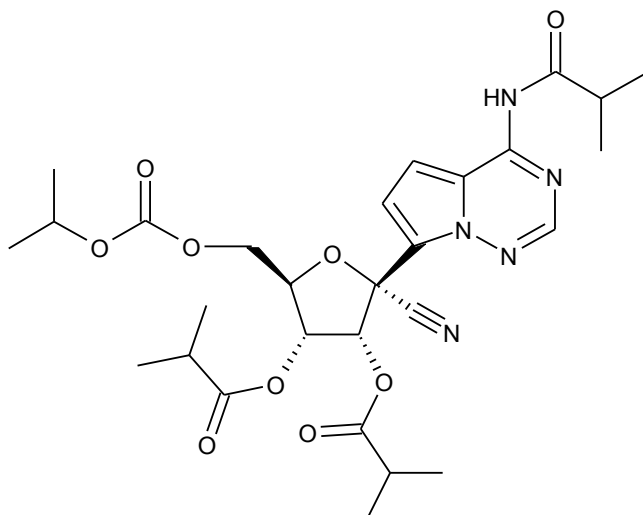
Приклад 52: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-ізопропіл-4-метилциклогекс-3-ен-1-іл)карбонат (сполука 74)



Сполука 74

Сполуку 74 синтезували аналогічно сполуці прикладу 32, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогептил)карбонат (сполука 55), замінюючи 1-метилциклогептан-1-ол на 4-карвоментенол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (с, 3H), 6,90 (дд, J=4,5, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=4,5, 3,4 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=5,9, 1,0 Гц, 1H), 5,23 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,64 (дт, J=7,6, 5,7 Гц, 1H), 4,38-4,25 (м, 1H), 4,24-4,09 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 1H), 2,55 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 2,36-2,12 (м, 3H), 1,87 (с, 2H), 1,68-1,55 (м, 4H) 0,89-0,78 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z: 472,1 (M+1).

Приклад 53: (2R,3R,4R,5R)-2-ціано-2-(4-ізобутирамідопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-дііл-біс(2-метилпропаноат) (сполука 75)

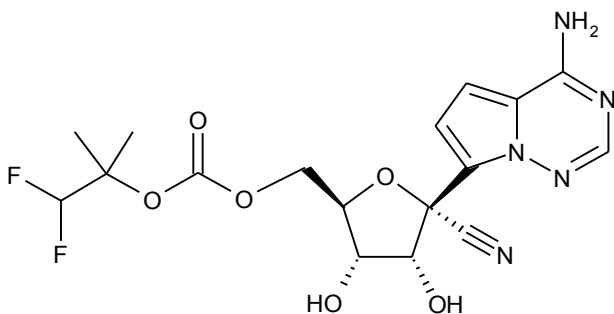


Сполука 75

Сполуку 75 синтезували аналогічно сполуці прикладу 36: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f[1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-

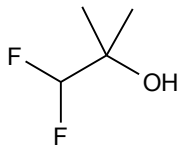
5 (((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-дііл-біс(2-метилпропаноат) (сполука 59), використовуючи 4,0 екв. 2-метилпропаноїлхлориду замість 2,1 екв. ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,97 (с, 1H), 7,12 (шир. с, 1H), 6,92 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,59 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,30 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,59-5,50 (м, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,66-4,61 (м, 1H), 4,56-4,37 (м, 3H), 2,77-2,57 (м, 2H), 1,35-1,18 (м, 24H). PX-МС: 1,15 хв, МС m/z: 588,2 (M+1).

10 Приклад 54: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-іл)карбонат (сполука 76)



Сполука 76

15 Етап 1. Проміжна сполука 54a - 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



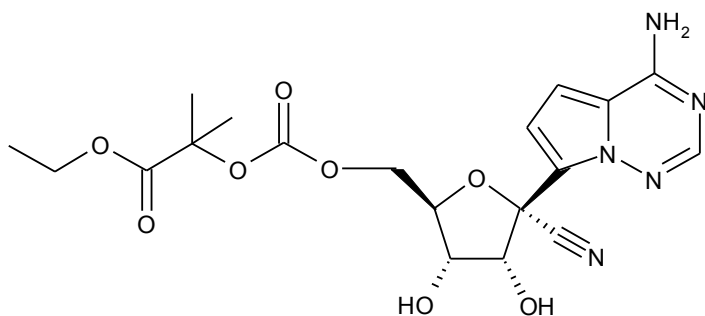
Проміжна сполука 54a

До суміші 1,1-дифторпропан-2-ону (0,172 мл, 2,13 ммоль) у діетиловому етері (2 мл) за - 10 °С (соляна баня) по краплях додавали MeMgBr (3,00 моль/л, 0,851 мл, 2,55 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі, забезпечуючи нагрівання до кімнатної температури. Потім суміш розводили діетиловим етером і гасили за допомогою 2 М HCl. Розподіляли між водою та етером, шари розділяли та водну фазу екстрагували додатковою кількістю етеру. Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок використовували без додаткового очищення.

Етап 2. Сполука 76

Сполуку 76 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонату (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (проміжна сполука 54a). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,16 (т, J=55,5 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,93 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 1,46 (д, J=1,7 Гц, 6H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ від -132,88 до -133,31 (м). РХ-МС: МС m/z: 428,0 (M+1).

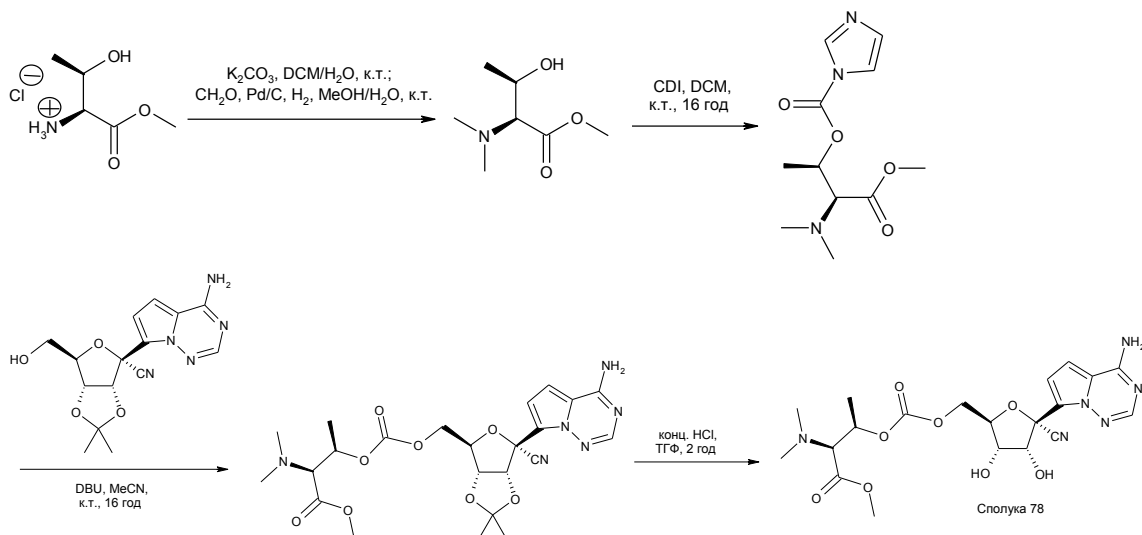
Приклад 55: Етил-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат (сполука 77)



Сполука 77

Сполуку 77 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на етил-2-гідрокси-2-метилпропаноат. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,31-4,20 (м, 2H), 4,16-4,05 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 1,51 (д, J=1,8 Гц, 6H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H). РХ-МС: 0,68 хв, МС m/z: 450,0 (M+1).

Приклад 56: метил-О-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N, N-диметил-L-треонінат (сполука 78)



Етап 1: метилдиметил-L-треонінат

Інтенсивно перемішуваний розчин гідрохлориду метилового естеру L-треоніну (2 г, 11,8 ммоль) у DCM: H₂O (2: 1, 50 мл) обробляли карбонатом калію за кімнатної температури. Після безперервного 15-хвилинного перемішування два шари розділяли та водний шар екстрагували з використанням DCM (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та обережно концентрували. Отриманий вільний амін розчиняли в MeOH (20 мл), потім додавали формальдегід (37 мас. % у воді, 5,3 мл, 70,8 ммоль) і Pd/C (5 мас. %, 3,02 г, 1,42 ммоль).

Реакційний апарат заповнювали H_2 , потім інтенсивно перемішували протягом 72 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат обережно концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і гексанів як елюентів з отриманням необхідного третинного аміну.

Етап 2. (2R,3S)-3-(диметиламіно)-4-метокси-4-оксобутан-2-іл-1H-імідазол-1-карбоксилат
Розчин 1,1'-карбонілдіімідазолу (691 мг, 4,26 ммоль), перемішуваний у DCM (9,5 мл), обробляли третинним аміном (458 мг, 2,84 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури, потім переносили до ділильної воронки та промивали за допомогою H_2O (10 мл $\times$ 2). Органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували. Отриманий неочищений карбамат використовували безпосередньо без додаткового очищення.

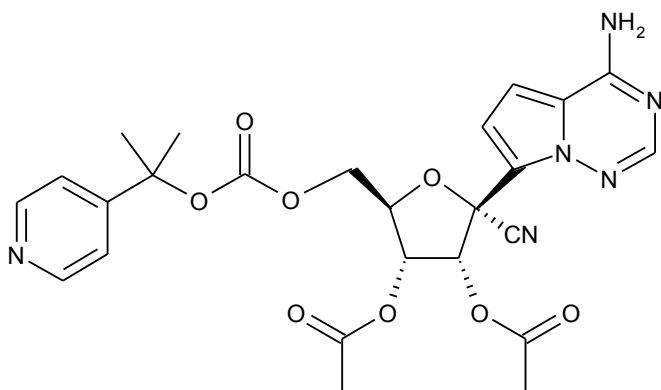
Етап 3. Метил-O-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метокси)карбоніл)-N, N-диметил-L-треонінат

Перемішуваний розчин нуклеозиду (700 мг, 2,11 ммоль) і карбамату (593 мг, 2,32 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,06 мл, 0,423 ммоль) за кімнатної температури, потім залишали перемішуватися протягом 16 год. Отриманий розчин гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл), а потім екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували. Отриманий неочищений карбонат використовували безпосередньо без додаткового очищення.

Етап 4. Сполука 78 - метил-O-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N, N-диметил-L-треонінат

Перемішуваний розчин карбонату (652 мг, 1,26 ммоль) у ТГФ (13 мл) обробляли концентрованою HCl (1,04 мл, 12,6 ммоль) за кімнатної температури. Отриманий розчин перемішували протягом 2 год., потім гасили насиченим розчином бікарбонату натрію до припинення виділення газу. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл $\times$ 3), об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів з отриманням кінцевого 5'-карбонатного аналога нуклеозиду, сполуки 78. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,03-4,93 (м, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 4,42 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,32-4,17 (м, 2H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z : 479,1 (M+1).

Приклад 57: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-((((2-піридин-4-іл)пропан-2-іл)окси)карбоніл)оксиметил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіацетат (сполука 79)



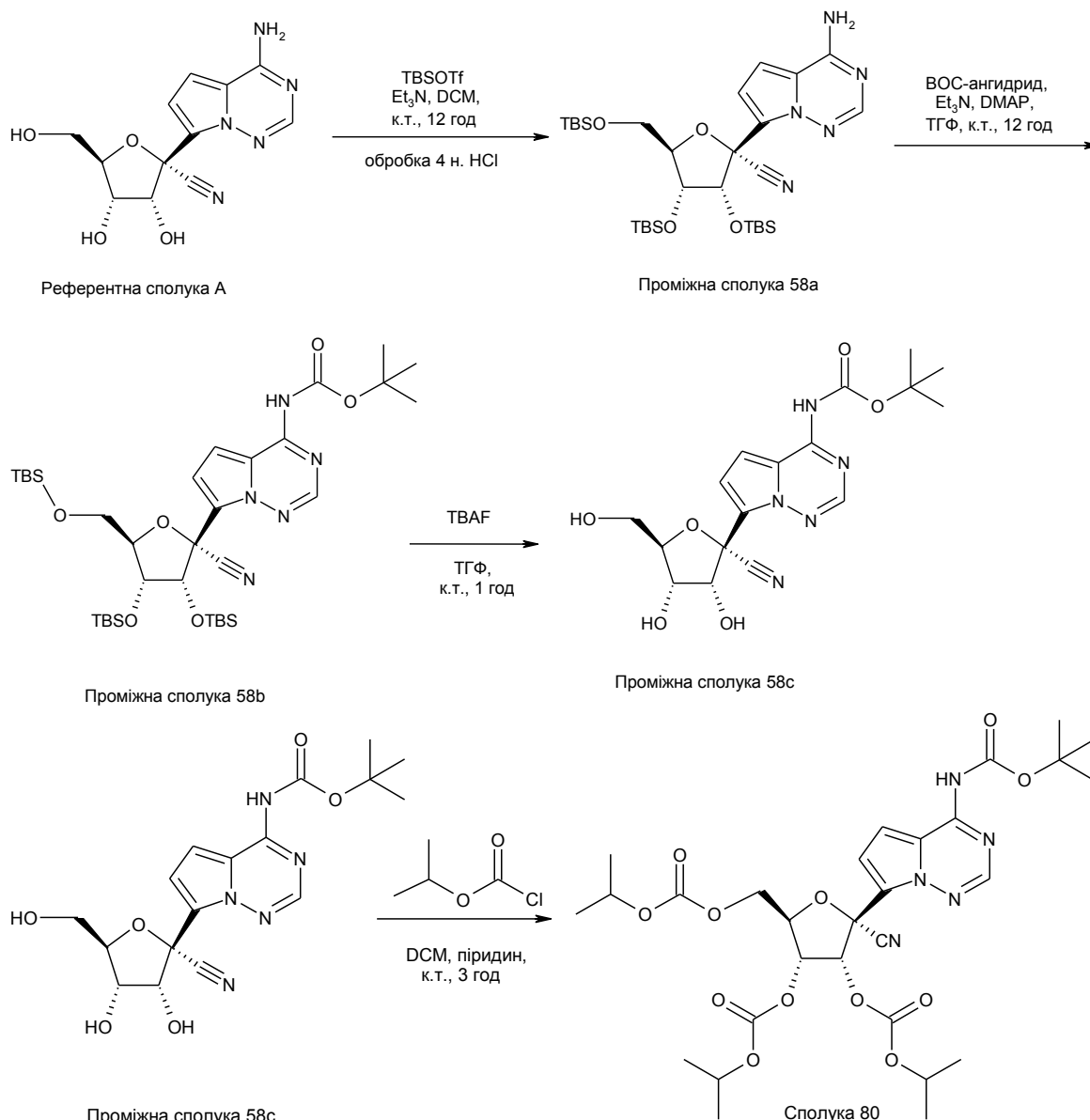
Сполука 79

Сполуку 79 синтезували аналогічно (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)оксиметил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіацетату (сполука 65), замінюючи

((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 4) на ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-піридин-4-іл)пропан-2-іл)карбонат (сполука 49). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,49-8,42 (м, 2H), 8,07 (шир. с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,97 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,40 (дд, $J=6,0$, 4,8 Гц, 1H), 4,57 (тд, $J=5,0$, 3,2 Гц, 1H), 4,41

(дд, J=12,2, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=12,2, 5,1 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,64 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 539,02 (M+1).

Приклад 58: трет-бутил-(7-((2R,3R,4R,5R)-2-ціано-3,4-біс((ізопропоксикарбоніл)окси)-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 80)



Етап 1. Проміжна сполука 58a

До розчину (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-карбонітрилу, референтної сполуки А (1000 мг, 3,4 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали триетиламін (7,7 мл, 55 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого додавали трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (9,5 мл, 41 ммоль), і суміш перемішували за к. т. протягом 12 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали 4 н. водним розчином HCl, соляним розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням гексанів та етилацетату як елюентів з отриманням проміжної сполуки 58a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (шир. с, 2H), 7,86 (с, 1H), 6,95-6,85 (м, 2H), 5,44 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 4,03 (дд, J=10,8, 8,0 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=10,9, 5,0 Гц, 1H), 0,94 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,76 (с, 9H), 0,13 (с,

3H), 0,10 (с, 3H), 0,08 (с, 3H), 0,07 (с, 3H), -0,14 (с, 3H), -0,54 (с, 3H). PX-MC: MC m/z: 634,23 (M+1).

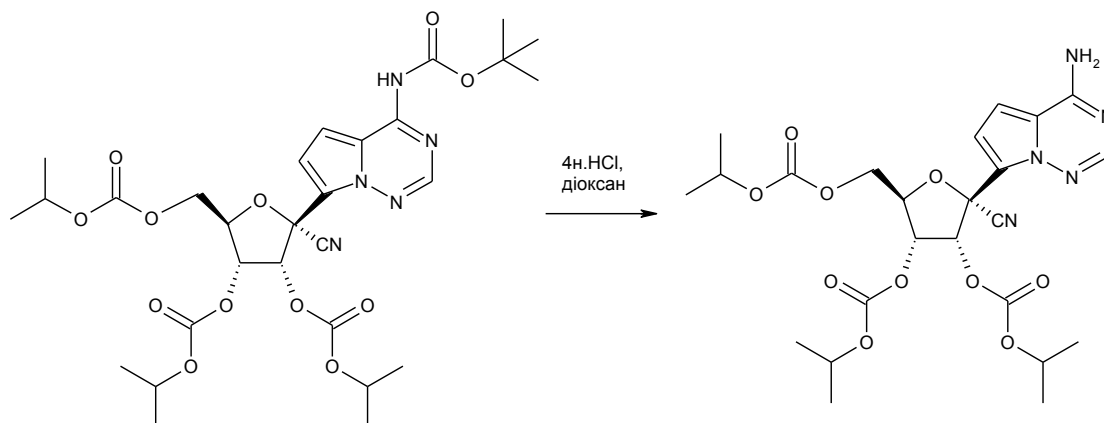
Етап 2. Проміжна сполука 58с

До суміші проміжної сполуки 58а (1000 мг, 1,6 ммоль) і Вос-ангідриду (350 мг, 1,6 ммоль) у ТГФ (16 мл) додавали триетиламін (0,23 мл, 1,6 ммоль), а потім 4-диметиламінопіридин (98 мг, 0,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 12 годин, а потім розводили етилацетатом, промивали водою, соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Проміжну сполуку 58b безпосередньо розчиняли в ТГФ (1,2 мл), обробляли фторидом тетра-н-бутиламонію (0,74 мл, 1,0 М у ТГФ, 0,74 ммоль) і перемішували за к. т. протягом 1 години. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів з отриманням проміжної сполуки 58с. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,61 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,20 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,91 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,66-4,51 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 1,53 (с, 9H). PX-MC: MC m/z: 391,788 (M+1).

Етап 3. Сполука 80

До розчину проміжної сполуки 58с (50 мг, 0,13 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали піридин (0,05 мл, 0,64 ммоль). Потім до суміші додавали ізопропілхлорформіат (0,52 мл, 1,0 М у толуолі, 0,52 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою, соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 80. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,73 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,96 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,39-5,28 (м, 1H), 4,87-4,59 (м, 4H), 4,48 (дд, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,31-1,09 (м, 18H). PX-MC: MC m/z: 649,80 (M+1).

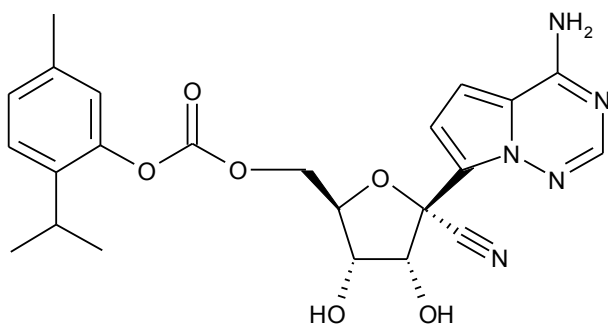
Приклад 59: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-дидіізопропіл-біс(карбонат) (сполука 81)



30

До сполуки 80 (57 мг, 0,09 ммоль) додавали 4 н. HCl у діоксані (0,76 мл, 3,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, органічний шар відділяли, промивали водою, соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 81. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,07 (шир. с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,99 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=6,0, 5,0 Гц, 1H), 4,86-4,66 (м, 3H), 4,61 (тд, J=5,0, 3,2 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=12,2, 3,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=12,2, 5,1 Гц, 1H), 1,30-1,16 (м, 18H). PX-MC: MC m/z: 549,95 (M+1).

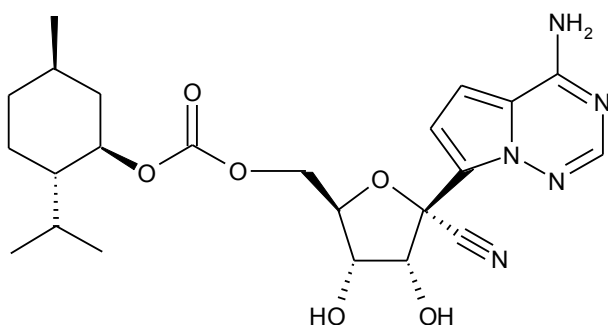
Приклад 60: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-ізопропіл-5-метилфеніл)карбонат (сполука 82)



Сполука 82

Сполуку 82 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на 2-ізопропіл-5-метилфенол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15-7,89 (м, 3H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,91-6,90 (м, 1H), 6,85 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,70 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,59-4,52 (м, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,10 (дд, J=6,9, 2,7 Гц, 6H). РХ-МС: 0,86 хв, МС m/z: 468,0 (M+1).

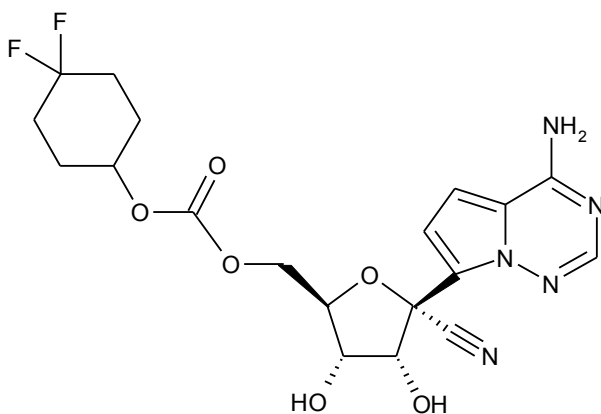
Приклад 61: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил)карбонат (сполука 83)



Сполука 83

Сполуку 83 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексан-1-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05-7,86 (м, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (т, J=3,9 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,48-4,37 (м, 2H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 2,00-1,77 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,52-1,28 (м, 2H), 1,10-0,95 (м, 2H), 0,91-0,78 (м, 7H), 0,78-0,67 (м, 3H). РХ-МС: 0,94 хв, МС m/z: 474,0 (M+1).

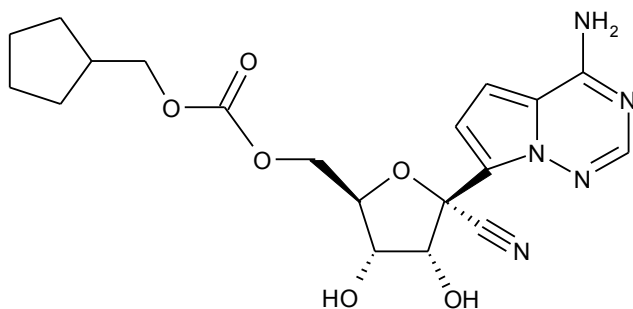
Приклад 62: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(4,4-дифторциклогексил)карбонат (сполука 84)



Сполука 84

Сполуку 84 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 5 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 4,4-дифторциклогексанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08-7,76 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц,
 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,76 (ткв, J=6,0, 2,7 Гц,
 1H), 4,68 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,29-4,16 (м, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 2,04-
 1,82 (м, 6H), 1,82-1,67 (м, 2H). РХ-МС: МС m/z 453,9 (M+1).

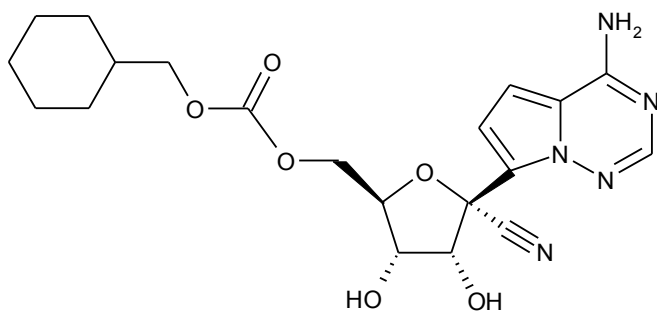
10 Приклад 63: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(циклопентилметил)карбонат (сполука 85)



Сполука 85

15 Сполуку 85 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-
 f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату
 (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на
 циклопентилметанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д,
 J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,45-4,36
 20 (м, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,95 (дд, J=9,8, 6,3 Гц, 3H), 2,14 (г, J=7,5 Гц, 1H), 1,75-1,62 (м, 2H),
 1,61-1,42 (м, 4H), 1,21 (дкв, J=11,0, 6,8 Гц, 2H). РХ-МС: МС m/z 418,0 (M+1).

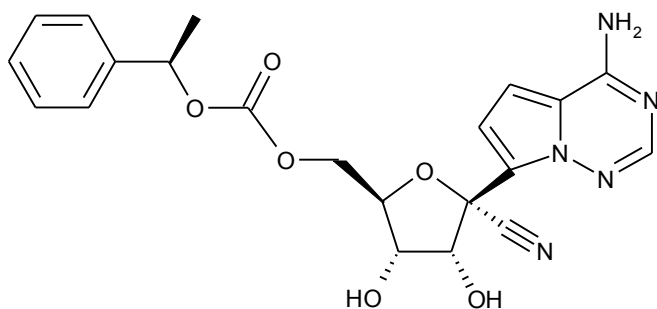
Приклад 64: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(циклогексилметил)карбонат (сполука 86)



Сполука 86

Сполуку 86 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на циклогексилметанол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03-7,75 (м, 3H), 6,90 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=6,0$, 4,9 Гц, 1H), 4,47-4,34 (м, 1H), 4,28-4,14 (м, 2H), 3,93 (кв, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,72-1,51 (м, 6H), 1,28-1,03 (м, 3H), 1,00-0,82 (м, 2H). PX-MC: MC m/z 432,0 ($M+1$).

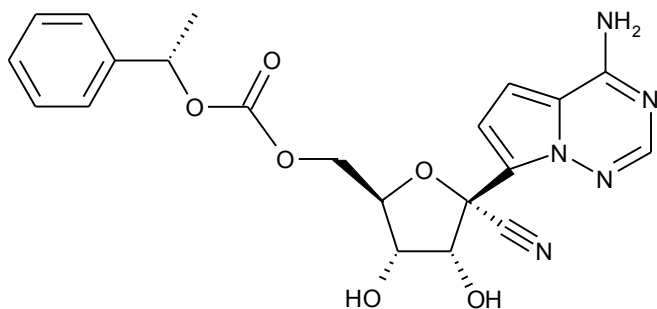
Приклад 65: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((R)-1-фенілетил)карбонат (сполука 87)



Сполука 87

Сполуку 87 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на (1R)-1-фенілетанол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03-7,74 (м, 3H), 7,39-7,26 (м, 5H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,67 (кв, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=6,0$, 4,9 Гц, 1H), 4,43 (дд, $J=11,4$, 2,4 Гц, 1H), 4,27-4,13 (м, 2H), 3,92 (тд, $J=6,2$, 5,0 Гц, 1H), 1,51 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). PX-MC: MC m/z 439,9 ($M+1$).

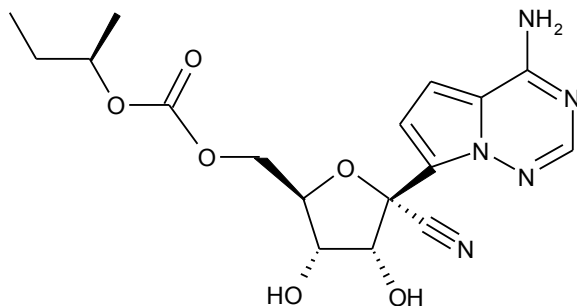
Приклад 66: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((S)-1-фенілетил)карбонат (сполука 88)



Сполука 88

Сполуку 88 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на (1S)-1-фенілетанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04-7,79 (м, 3H), 7,41-7,25 (м, 5H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,67 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,41-4,30 (м, 1H), 4,23 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z 440,0 (M+1).

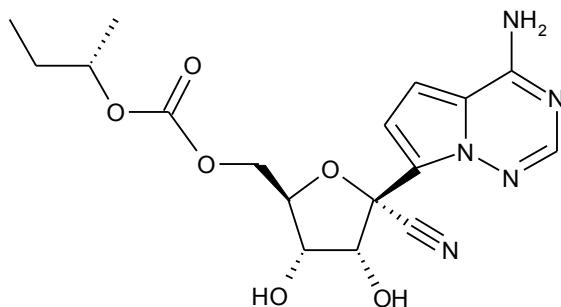
Приклад 67: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((R)-сек-бутил)карбонат (сполука 89)



Сполука 89

Сполуку 89 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на (2R)-бутан-2-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,75 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,59 (г, J=6,2 Гц, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 4,26-4,15 (м, 2H), 3,93 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,54 (дтд, J=13,3, 7,4, 3,0 Гц, 2H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z 392,0 (M+1).

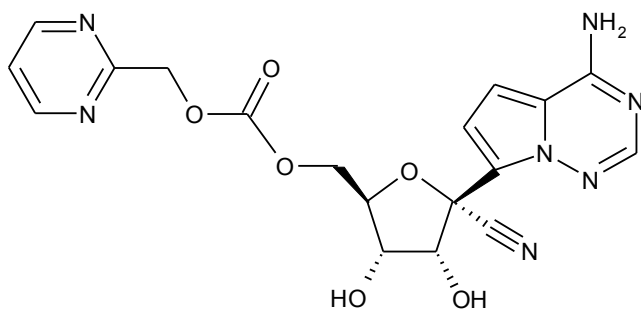
Приклад 68: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((S)-сек-бутил)карбонат (сполука 90)



Сполука 90

Сполуку 90 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на (2S)-бутан-2-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03-7,78 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,59 (п, J=6,2 Гц, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,93 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,61-1,47 (м, 2H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,86 (т, J=7,5 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z 392,0 (M+1).

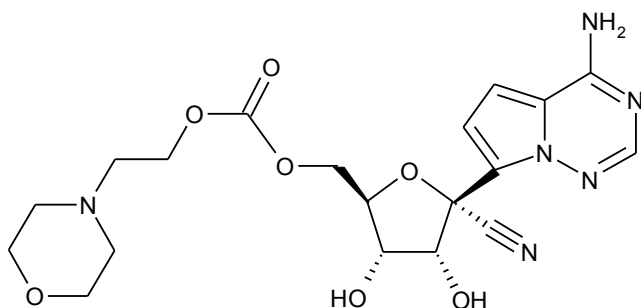
Приклад 69: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(піримідин-2-ілметил)карбонат (сполука 91)



Сполука 91

Сполуку 69 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на піримідин-2-ілметанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,05-7,74 (м, 3H), 7,46 (т, J=4,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,70 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,50-4,36 (м, 1H), 4,33-4,19 (м, 2H), 3,97 (кв, J=5,7 Гц, 1H). PX-MC: MC m/z 427,9 (M+1).

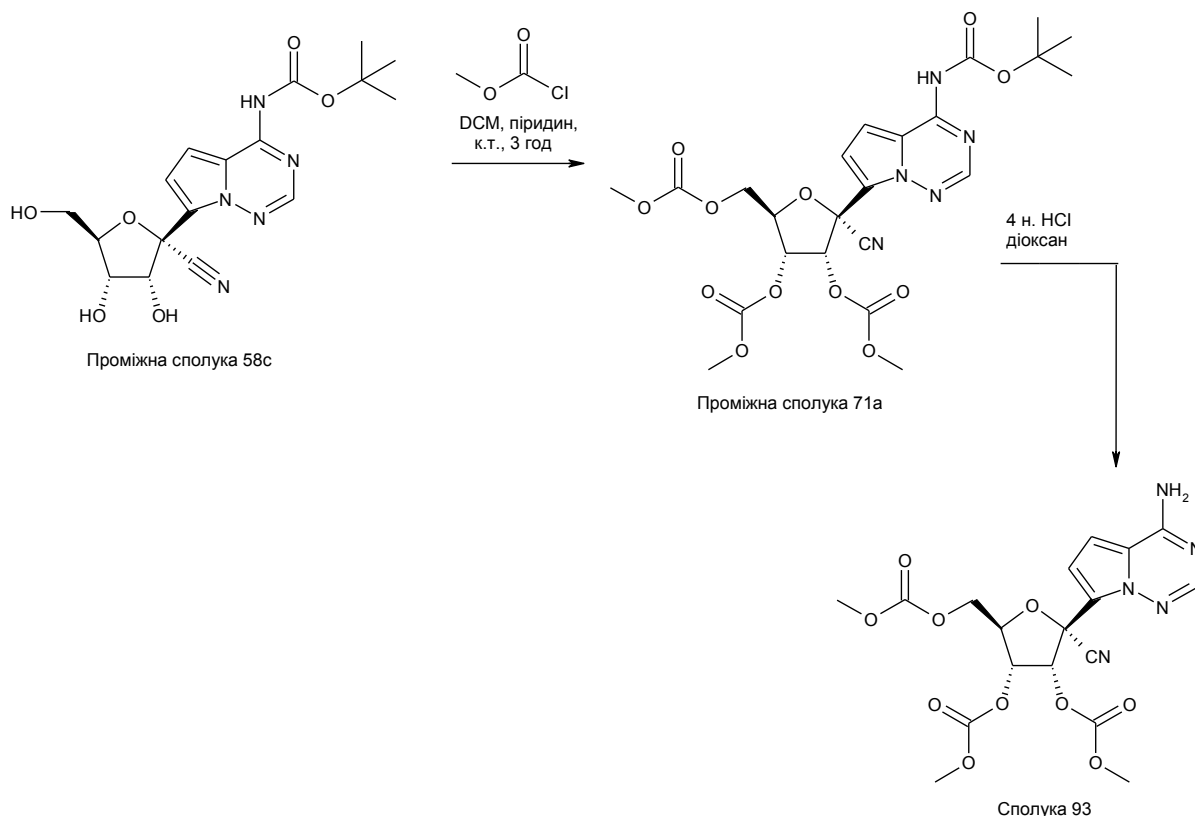
Приклад 70: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-морфоліноетил)карбонат (сполука 92)



Сполука 92

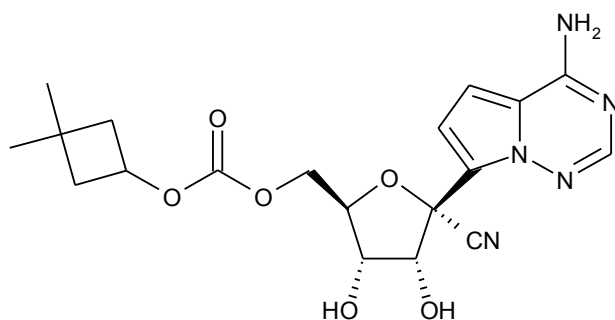
Сполуку 92 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на 4-(2-гідроксіетил)морфолін. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06-7,78 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 2H), 4,27-4,20 (м, 2H), 4,20-4,15 (м, 2H), 3,94 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 4H), 2,53 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,41-2,34 (м, 4H). PX-MC: MC m/z: 449,1 (M+1).

Приклад 71: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((метоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діїлдиметил-біс(карбонат) (сполука 93)



До розчину проміжної сполуки 58с (50 мг, 0,13 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали піридин (0,05 мл, 0,64 ммоль). Потім до суміші додавали метилхлорформіат (0,04 мл, 0,52 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою, соляним розчином, сушили над MgSO_4 та концентрували з отриманням проміжної сполуки 71а. До неочищеної проміжної сполуки 71а додавали 4 н. HCl у діоксані (0,76 мл, 3,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, органічний шар відділяли, промивали водою, соляним розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 93. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (шир. с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,95 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,38 (дд, $J=6,0$, 4,1 Гц, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 4,49 (дд, $J=12,1$, 3,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, $J=12,1$, 5,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,69 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z : 466,03 ($M+1$).

Приклад 72: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1- f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(3,3-диметилциклобутил)карбонат (сполука 31)

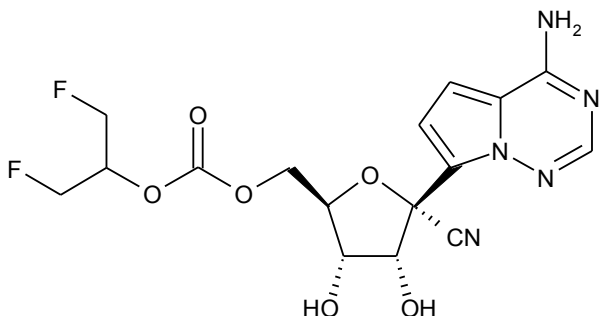


Сполука 31

Сполуку 31 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1- f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату

(сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на 3,3-диметилциклобутан-1-ол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,92 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,69 (дд, $J=6,1$, 4,9 Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 4,27-4,15 (м, 2H), 3,94 (кв, $J=5,8$ Гц, 1H), 2,23-2,11 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,12 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z : 418,02 ($M+1$).

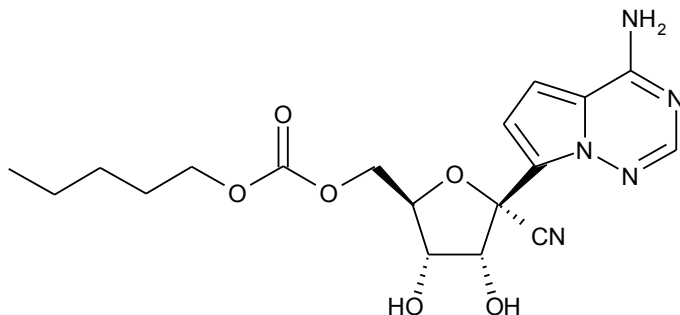
Приклад 73: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1,3-дифторпропан-2-іл)карбонат (сполука 94)



Сполука 94

Сполуку 94 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на 1,3-дифторпропан-2-ол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,44 (шир. с, 1H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,72-4,62 (м, 3H), 4,59-4,55 (м, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,96 (м, 1H). РХ-МС: МС m/z : 414,13 ($M+1$).

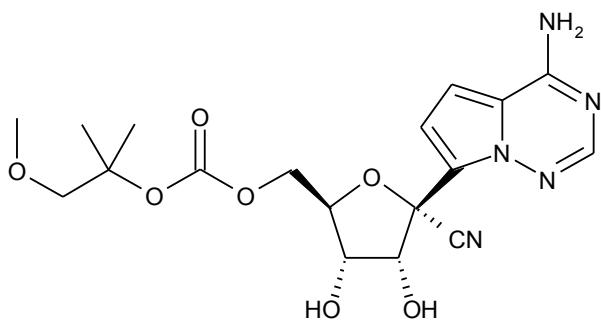
Приклад 74: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилпентилкарбонат (сполука 27)



Сполука 27

Сполуку 27 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, використовуючи 2-етапну процедуру та замінюючи циклооктанол на пентан-1-ол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,93 (с, 3H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J=6,1$, 5,0 Гц, 1H), 4,53-4,31 (м, 1H), 4,29-4,14 (м, 2H), 4,07 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,94 (кв, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,70-1,48 (м, 2H), 1,42-1,18 (м, 4H), 0,90-0,84 (м, 3H). РХ-МС: МС m/z : 406,04 ($M+1$).

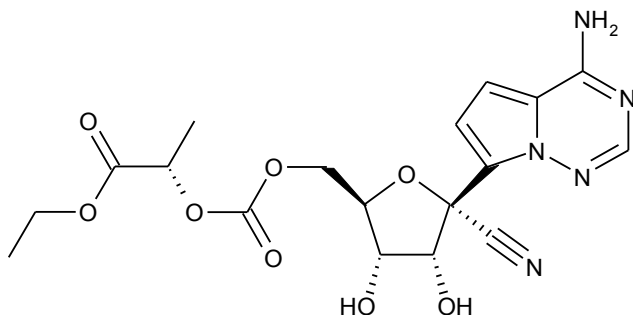
Приклад 75: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)карбонат (сполука 96)



Сполука 96

Сполуку 96 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонату (сполука 47) у прикладі 23, замінюючи 1-метилциклогексанол на 1-метокси-2-метилпропан-2-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,7, 2,8 Гц, 1H), 4,22 (тд, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=11,7, 6,1 Гц, 1H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,37 (с, 6H). PX-МС: МС m/z: 421,90 (M+1).

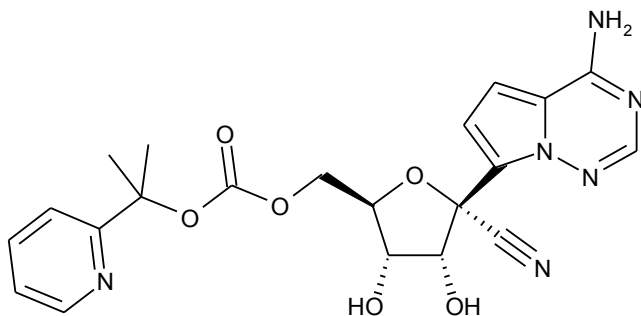
Приклад 76: етил-(S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)пропаноат (сполука 97)



Сполука 97

Сполуку 97 синтезували аналогічно сполуці прикладу 14: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонат (сполука 14), замінюючи циклооктанол на етил-(S)-(-)-лактат. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,97 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,70 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,33-4,21 (м, 2H), 4,16 (квд, J=7,2, 2,9 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z: 436,04 (M+1).

Приклад 77: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил[1-метил-1-(2-піридил)етил]карбонат (сполука 98)

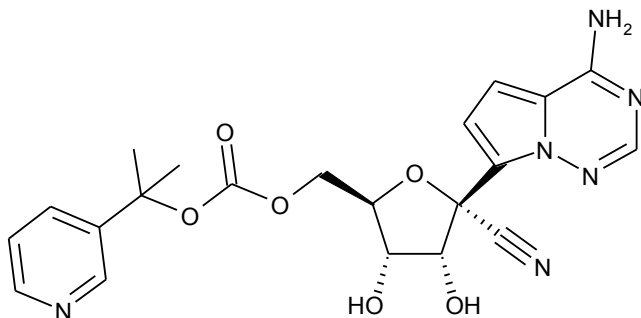


Сполука 98

Сполуку 98 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-

амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 2-(2-піридил)пропан-2-ол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (ддд, $J=4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,03-7,85 (м, 3H), 7,75 (тд, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,38 (дт, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,28 (ддд, $J=7,6, 4,8, 1,1$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=11,8, 2,8$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 4,12 (дд, $J=11,8, 6,0$ Гц, 1H), 3,93 (кв, $J=5,7$ Гц, 1H), 1,71 (с, 6H). PX-МС: МС $m/z=455,1$ ($M+1$).

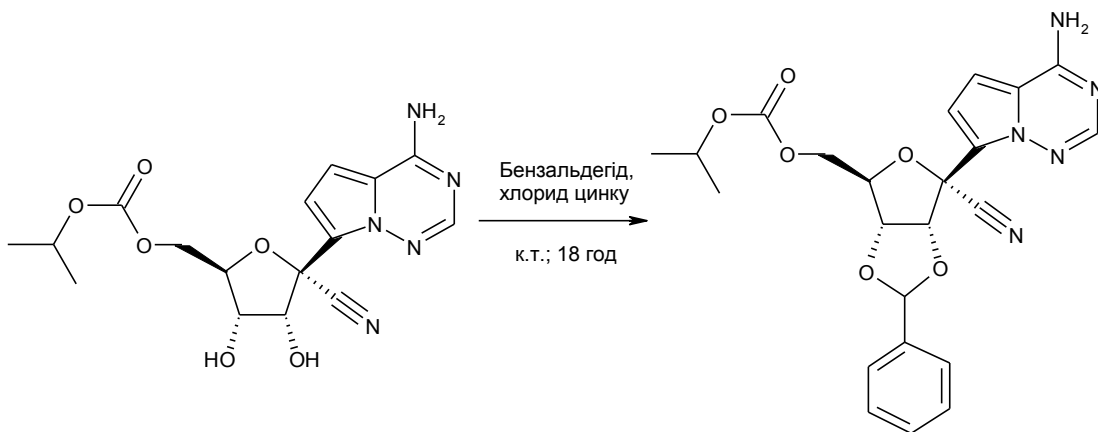
Приклад 78: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил[1-метил-1-(3-піридил)етил]карбонат (сполука 99)



Сполука 99

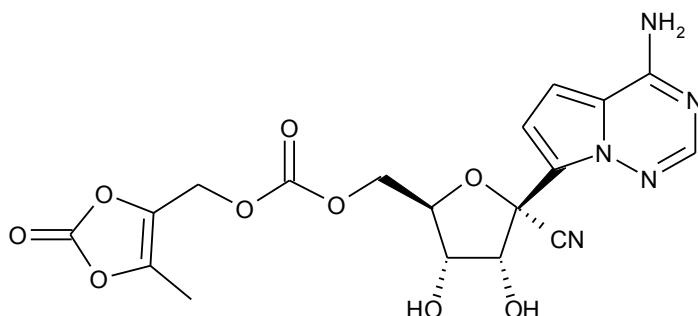
Сполуку 99 синтезували аналогічно сполуці прикладу 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат (сполука 47), замінюючи 1-метилциклогексанол на 2-(3-піридил)пропан-2-ол. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55-8,46 (м, 1H), 8,03-7,82 (м, 3H), 7,80-7,65 (м, 1H), 7,35 (дд, $J=8,0, 4,7$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,78-4,62 (м, 1H), 4,32 (дд, $J=11,7, 2,8$ Гц, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,13 (дд, $J=11,7, 6,0$ Гц, 1H), 3,92 (кв, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,75 (с, 6H). PX-МС: МС $m/z=455,1$ ($M+1$).

Приклад 79: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-4-ціано-2-феніл-6,6a-дигідро-3aH-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-6-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 100)



До розчину [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату, сполуки 4, (100 мг, 0,27 ммоль) і бензальдегіду (84 мг, 0,8 ммоль) в ацетонітрилі додавали хлорид цинку (36 мг, 0,27 ммоль) і перемішували за к. т. протягом 18 год. Після цього реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином NaHCO_3 та насиченим соляним розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували у вакуумі та очищали за допомогою колонкової хроматографії з елюванням етилацетатом у гексані (0-50 %) з отриманням бажаного продукту сполуки 100. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (с, 3H), 7,69 (дд, $J=6,8, 2,9$ Гц, 2H), 7,47 (дд, $J=5,0, 1,8$ Гц, 3H), 6,93 (дд, $J=4,6, 0,8$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,55 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,04 (дд, $J=6,8, 3,4$ Гц, 1H), 4,69 (квд, $J=7,4, 6,3, 4,3$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=11,8, 4,2$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=11,8, 6,2$ Гц, 1H), 1,18 (дд, $J=7,7, 6,3$ Гц, 6H); PX-МС: МС $m/z=466,2$ ($M+1$)

Приклад 80: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил)карбонат (сполука 26)



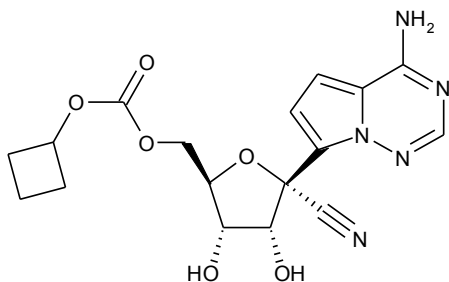
5

Сполуку 26 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 4-(гідроксиметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,69 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,48-4,39 (м, 1H), 4,33-4,21 (м, 2H), 3,95 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H). PX-МС: МС m/z: 448,09 (M+1).

10

Приклад 81: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклобутилкарбонат (сполука 37)

15

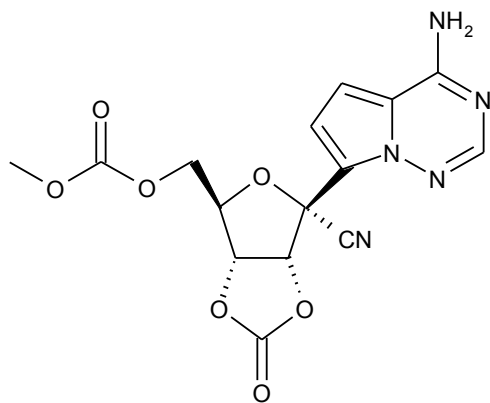


Сполуку 37 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на циклобутанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,88-4,76 (м, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 4,25-4,12 (м, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 2,32-2,20 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,73 (дддд, J=10,9, 9,9, 7,2, 2,7, 1,4 Гц, 1H), 1,62-1,47 (м, 1H). PX-МС: МС m/z: 390,00 (M+1)

20

Приклад 82: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-оксотетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилметилкарбонат (сполука 127)

25

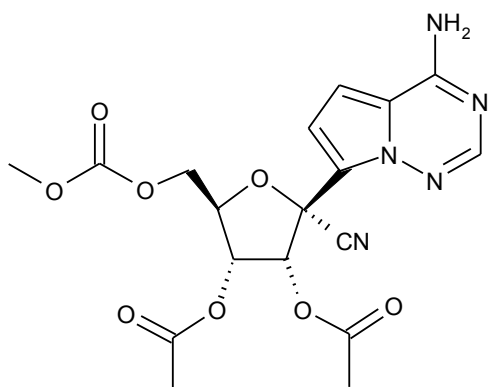


30

Сполуку 127 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-

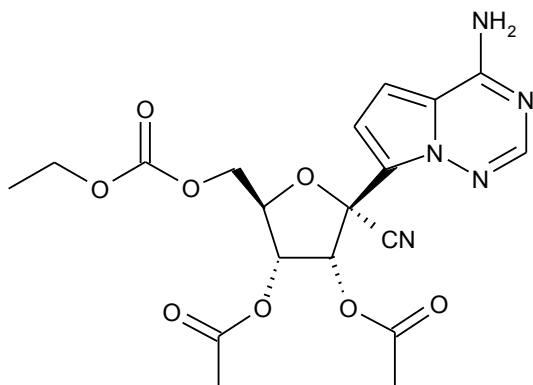
амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-оксотетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізопропілкарбонату (сполука 66) у прикладі 44, замінюючи ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 4) на ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилметилкарбонат (сполука 5). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (шир. с, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,96 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,50 (дд, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 4,81 (дт, J=5,7, 4,0 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=12,0, 3,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=12,0, 5,7 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 376,04 (M+1).

Приклад 83: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((метоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіацетат (сполука 128)



Сполуку 128 синтезували аналогічно процедурі синтезу (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіацетату (сполука 65) у прикладі 43, замінюючи ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 4) на ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилметилкарбонат (сполука 5). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 (шир. с, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,94 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,07 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=5,9, 4,5 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=4,7, 3,2 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=12,1, 3,2 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=12,1, 5,0 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 434,02 (M+1).

Приклад 84: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((етоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіацетат (сполука 129)

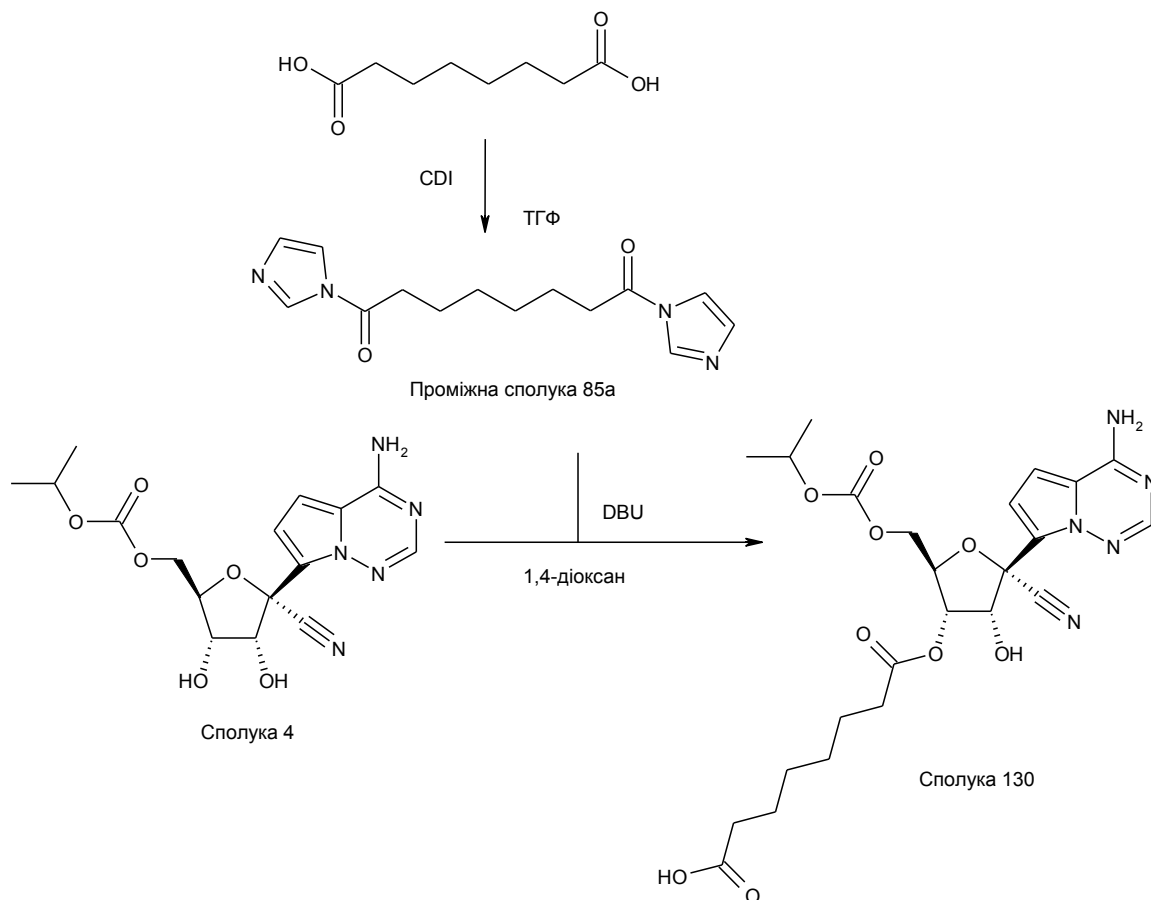


Сполуку 129 синтезували аналогічно процедурі синтезу (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіацетату (сполука 65) у прикладі 43, замінюючи ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 4) на ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилетилкарбонат (сполука 6). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (с, 3H), 6,95 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=6,0, 4,6 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=4,9, 3,2 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=12,2, 3,2 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=12,2, 5,1 Гц, 1H),

4,14-4,06 (м, 2H), 2,12 (д, J=1,5 Гц, 6H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z: 447,99 (M+1).

Приклад 85: 8-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-4-гідрокси-2-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)-8-оксооктанова кислота (сполука 130)

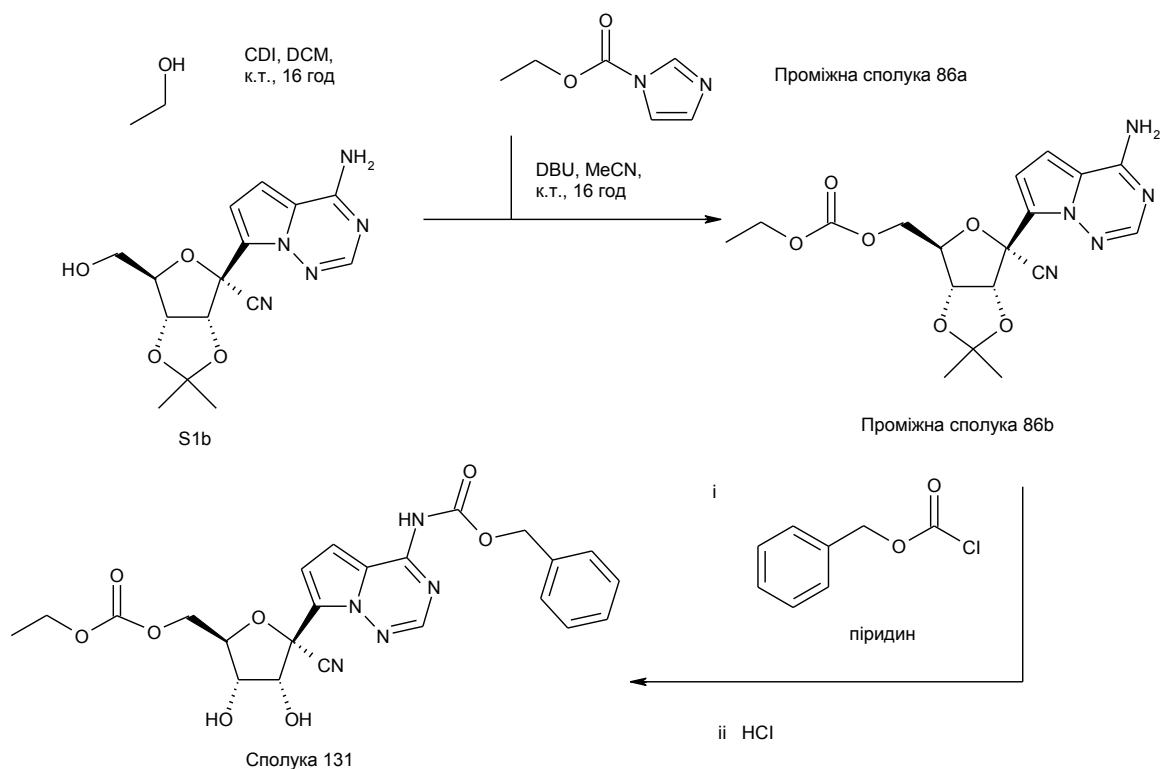
5



До перемішаного розчину коркової кислоти (2,0 г, 11 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (5,0 г, 31 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Проміжна сполука 85a випадала в осад у вигляді твердої речовини білого кольору, яку потім фільтрували та сушили на повітрі.

До суспензії проміжної сполуки 85a (604 мг, 2,2 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (100 мл) додавали (сполуку 4) (755 мг, 2,0 ммоль) за кімнатної температури за інтенсивного перемішування. У реакційне середовище додавали каталіз І, 8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (3 краплі) і здійснювали реакцію суміші за 80 °С протягом 15-20 годин. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою, соляним розчином, сушили над MgSO_4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з використанням води й ацетонітрилу як елюентів з отриманням сполуки 130. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,98 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 3H), 6,93 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,84 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,12 (т, J=5,1 Гц, 1H), 5,04 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,78-4,69 (м, 1H), 4,46 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=12,0, 3,6 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=11,8, 5,6 Гц, 1H), 2,38 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,18 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,58 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,48 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,29 (дкв, J=14,2, 8,3, 7,3 Гц, 4H), 1,21 (т, J=6,1 Гц, 6H). РХ-МС: МС m/z: 534,06 (M+1).

Приклад 86: бензил-(7-((2R,3R,4S,5R)-2-ціано-5-(((етоксикарбоніл)окси)метил)-3,4-дигідротетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 131)

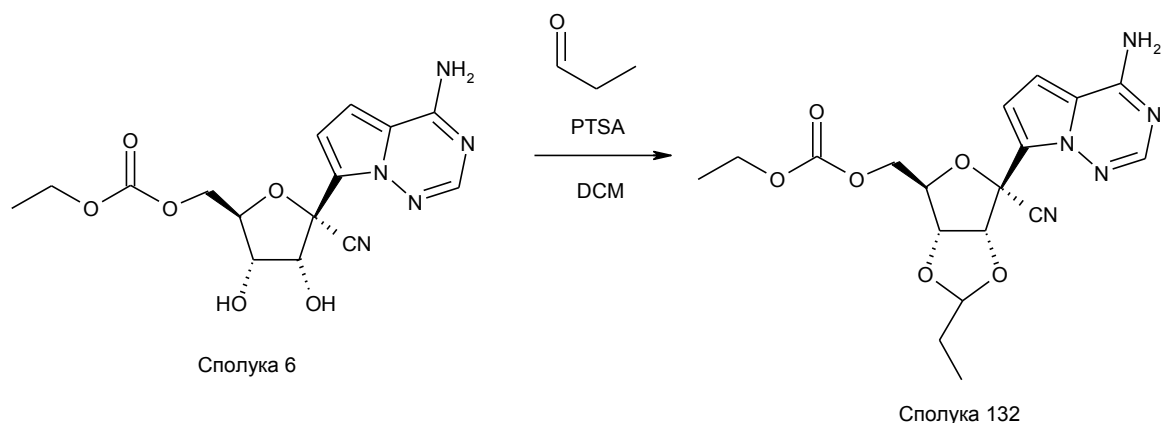


Етанол (1,46 мл, 25 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (6,08 г, 37,5 ммоль) у DCM (80 мл) за 0 °С, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш переносили в ділительну воронку, двічі промивали водою, сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Проміжну сполуку 86а використовували без додаткового очищення.

Проміжну сполуку 86а (1,40 г, 10,0 ммоль) і S1b (3,0 г, 9,0 ммоль) розчиняли в MeCN (27 мл) за кімнатної температури, після чого послідовно обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,27 мл, 1,81 ммоль). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Двофазну суміш тричі екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Неочищену проміжну сполуку 86b використовували без додаткового очищення, з розрахунком кількісного виходу.

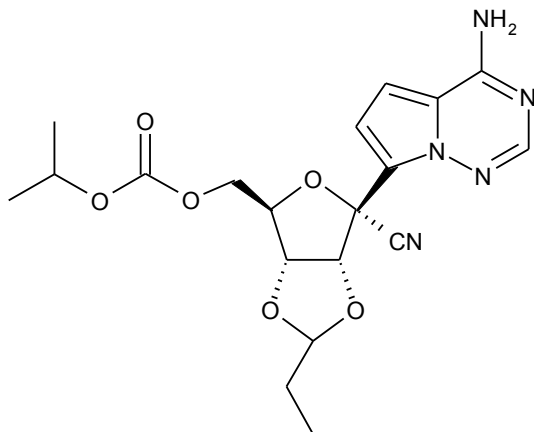
До розчину проміжної сполуки 86b (4,0 г, 10 ммоль) у DCM (100 мл) за 0 °С додавали піридин (2,46 мл, 30 ммоль), а потім бензилхлорформат (6,1 мл, 18 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до к. т. і перемішували протягом ночі. Після цього реакційну суміш промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та органічний шар концентрували. Потім неочищений продукт безпосередньо обробляли 4 н. HCl в 1,4-діоксані (24 мл) за к. т. протягом ночі. Далі отриману суміш підлужнювали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ і потім концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 131. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,04 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 3H), 7,32 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,46 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,67 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,31-4,17 (м, 2H), 4,11 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z: 497,99 (M+1).

Приклад 87: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-етилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилетилкарбонат (сполука 132)



Пропіональдегід (1,6 мл, 22 ммоль) і сполуку 6 (1080 мг, 3,0 ммоль) додавали до DCM (30
 5 мл). В умовах крижаної бані до реакційної суміші додавали п-метилбензолсульфонову кислоту (PTSA, 1131 мг, 2,0 ммоль) і перемішували протягом 10 хв. Після цього реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш вливали в насичений розчин NaHCO_3 й екстрагували за допомогою DCM DCM. Розчин аміаку в етанолі додавали до органічного шару та концентрували з отриманням неочищеної олії. Потім
 10 неочищену олію розчиняли в етилацетаті та промивали соляним розчином. Після цього органічний шар сушили та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів з отриманням сполуки 132. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,01 (шир. с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,92 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,17 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,87 (дд, $J=6,6$, 3,0 Гц, 1H), 4,59 (дт, $J=6,9$, 3,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=11,8$, 4,1 Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=11,8$, 5,9 Гц, 1H), 4,06 (квд, $J=7,1$, 1,4 Гц, 2H), 1,86 (квд, $J=7,5$, 4,8 Гц, 2H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,99 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z : 403,98 ($M+1$).

Приклад 88: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-етилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 133)

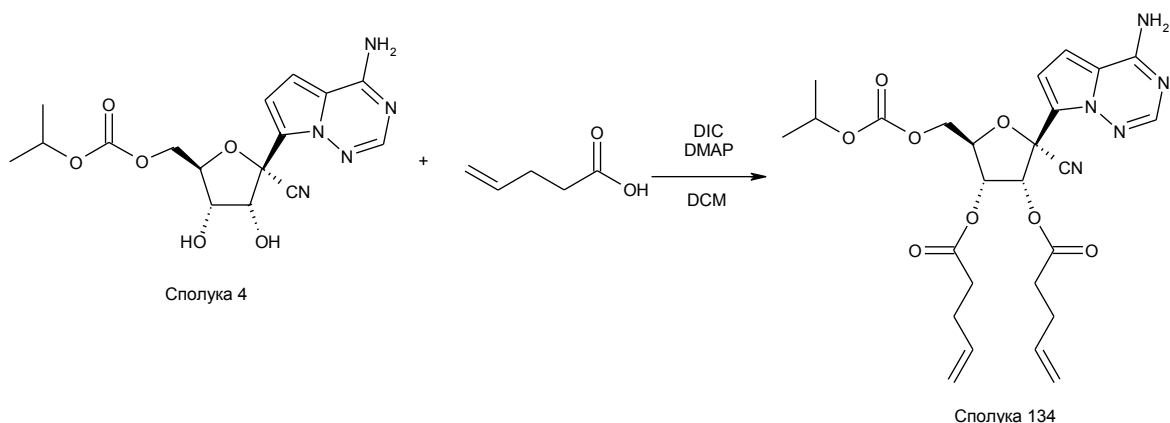


20

Сполуку 133 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-етилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилетилкарбонату (сполука 132) у прикладі 87, замінюючи ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилетилкарбонат (сполука 6) на ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 4). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,96 (с, 3H), 6,92 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,17 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,87 (дд, $J=6,6$, 3,0 Гц, 1H), 4,69 (гепт, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,59 (дт, $J=6,7$, 3,8 Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,8$, 4,2 Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=11,7$, 6,1 Гц, 1H), 1,86 (квд, $J=7,5$, 4,8 Гц, 2H), 1,19 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,17 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,99 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z : 418,02 ($M+1$).

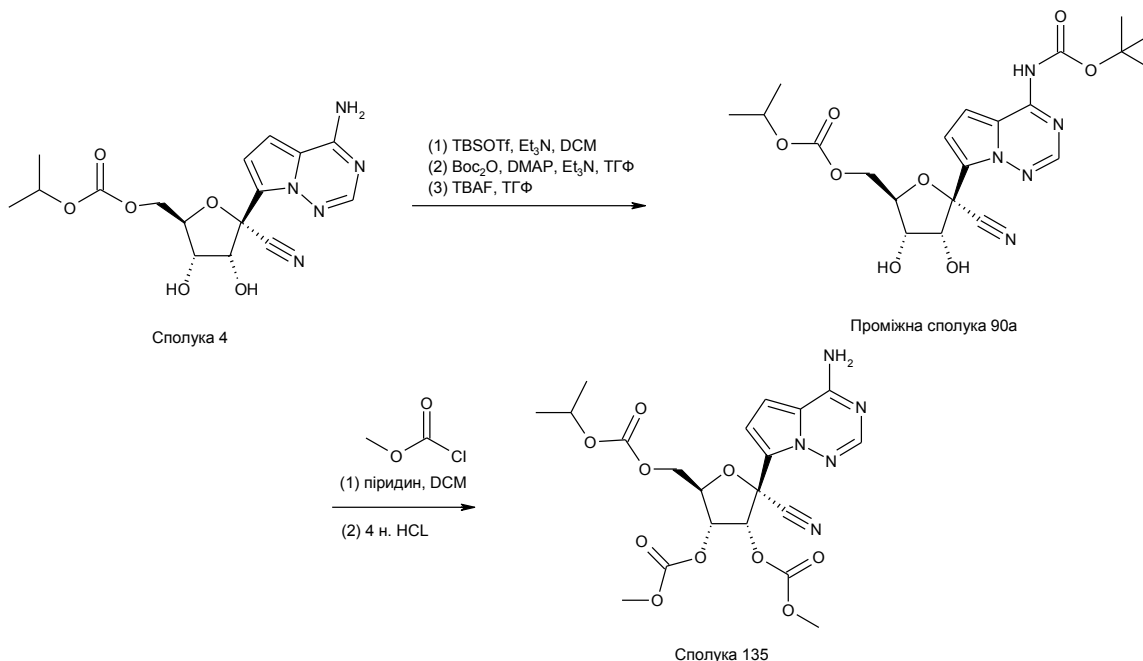
30

Приклад 89: ((2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-дигідроксипент-4-еноат) (сполука 134)



До суспензії ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату (сполука 4) (377 мг, 1,0 ммоль) у DCM (5 мл) додавали 4-пентенову кислоту (200 мг, 2,0 ммоль), *N,N'*-діізопропілкарбодіїмід (DIC, 252 мг, 2,0 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (61 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім реакційну суміш вливали в насичений розчин NaHCO_3 та тричі екстрагували за допомогою DCM. Після цього органічні шари об'єднували, сушили, концентрували та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 134. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (с, 3H), 6,94 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,82 (дддт, $J=25,0, 16,7, 10,3, 6,3$ Гц, 2H), 5,43 (дд, $J=5,9, 4,4$ Гц, 1H), 5,14-4,91 (м, 4H), 4,73 (гепт, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,60 (кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,46 (дд, $J=12,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=12,1, 5,2$ Гц, 1H), 2,61-2,51 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,41-2,24 (м, 4H), 1,22-1,18 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z : 542,07 ($M+1$).

Приклад 90: ((2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діілдиметил-біс(карбонат) (сполука 135)

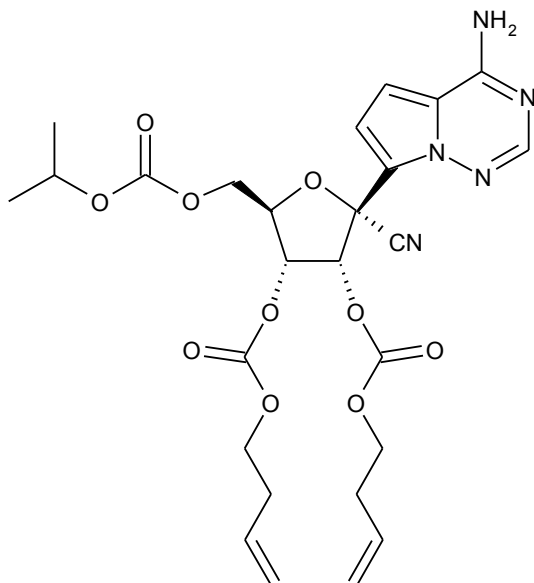


До розчину ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату (сполука 4) (1,1 г, 3,0 ммоль) у дихлорметані (35 мл) додавали триетиламін (4,2 мл, 30 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого додавали трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (4,8 мл, 21 ммоль). Після цього суміш перемішували за к. т. протягом 12 годин. Після завершення реакції

реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали 4 н. водним розчином HCl і соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Потім неочищений продукт розчиняли в 30 мл ТГФ із подальшим додаванням Вос-ангідриду (2,0 г, 9 ммоль), триетиламіну (2,1 мл, 15 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (367 мг, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 12 годин, а потім розводили етилацетатом, промивали водою, соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Після цього концентрований залишок розчиняли в ТГФ (30 мл), обробляли фторидом тетра-н-бутиламонію (13 мл, 1,0 М у ТГФ, 13 ммоль) і перемішували за к. т. протягом 3 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували з отриманням проміжної сполуки 90а. РХ-МС: МС m/z: 477,71 (M+1).

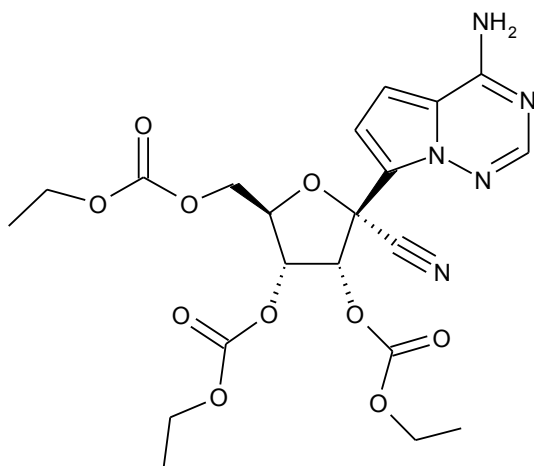
До розчину проміжної сполуки 90а (111 мг, 0,23 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали піридин (0,1 мл, 1,2 ммоль). Потім до суміші додавали метилхлорформіат (0,08 мл, 0,1 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою, соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Потім до залишку додавали 4 н. HCl у діоксані (1 мл, 4 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом і нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли, промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 135. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,08 (шир. с, 2H), 8,00 (с, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H) 6,89 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=6,3, 5,0 Гц, 1H), 4,84-4,77 (м, 1H), 4,63 (тд, J=5,5, 3,0 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=12,3, 3,0 Гц, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,28-1,20 (м, 6H). РХ-МС: МС m/z: 493,98 (M+1).

Приклад 91: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлди(бут-3-ен-1-іл)-біс(карбонат) (сполука 136)



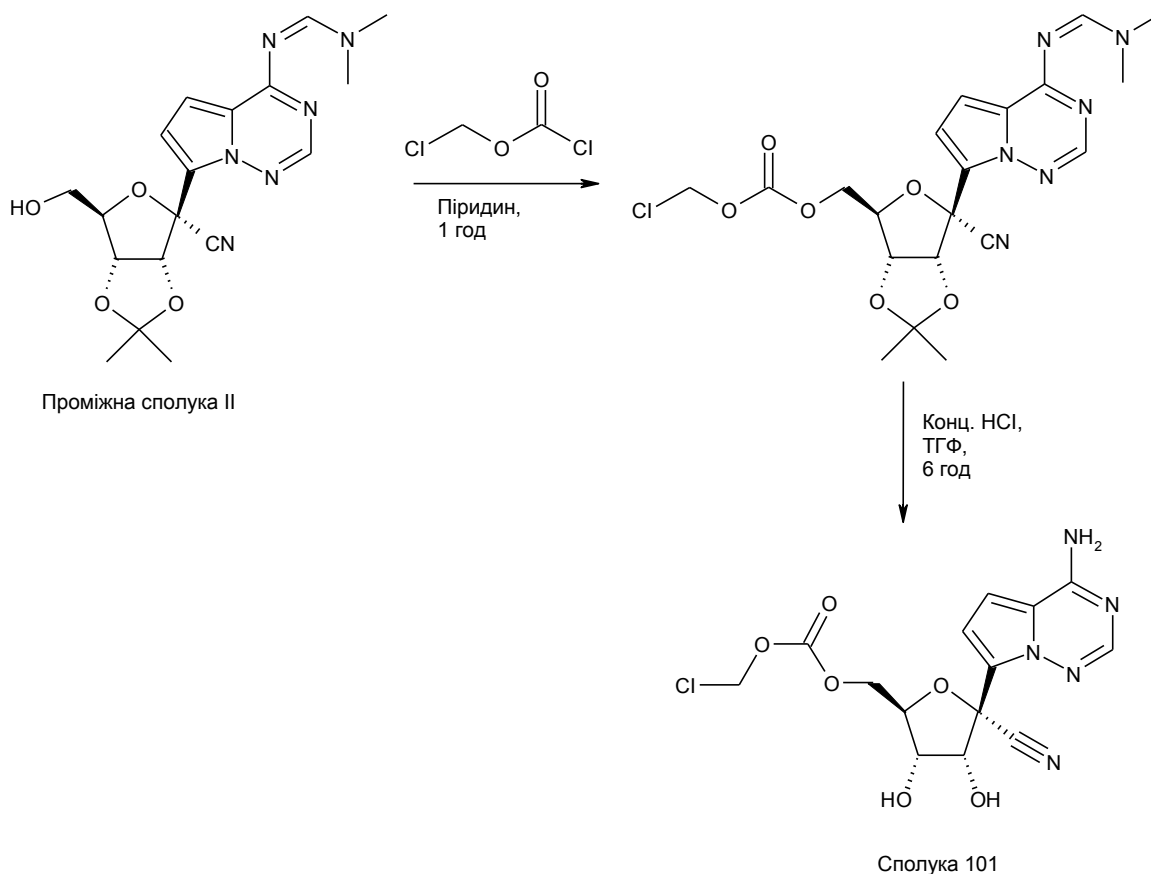
Сполуку 136 синтезували аналогічно процедурі синтезу (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдиметил-біс(карбонату) (сполука 135) у прикладі 90, замінюючи метилхлорформіат на 3-бутенілхлорформіат. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,08 (шир. с, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 5,92 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,48-5,36 (м, 3H), 4,73 (п, J=6,3 Гц, 1H), 4,56-4,44 (м, 4H), 4,28 (дд, J=12,3, 5,1 Гц, 1H), 4,10 (дкв, J=10,9, 5,9 Гц, 2H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,39-2,28 (м, 2H), 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,18 (д, J=6,2 Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z: 546,02 (M+1).

Приклад 92: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((етоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-диїлдіетил-біс(карбонат) (сполука 106)



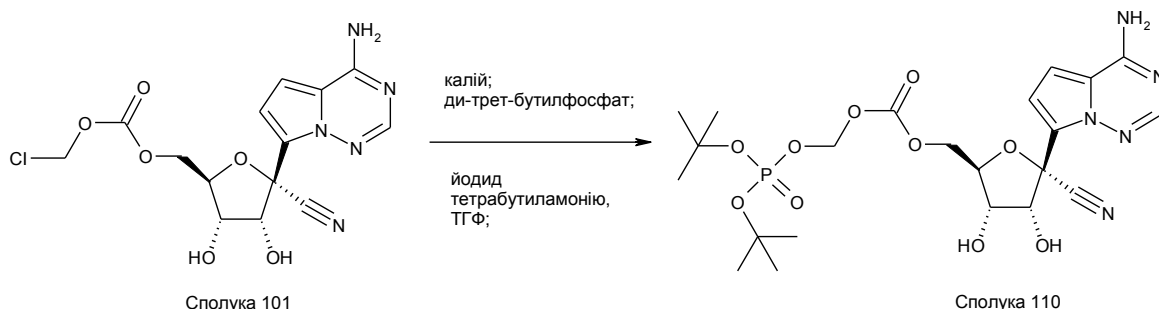
Сполуку 106 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 81, замінюючи ізопропілхлорформіат на етилхлорформіат. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (шир. с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,95 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,36 (дд, $J=6,0$, 4,5 Гц, 1H), 4,65 (тд, $J=4,7$, 3,3 Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=12,2$, 3,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, $J=12,2$, 5,0 Гц, 1H), 4,18 (квд, $J=7,1$, 5,2 Гц, 4H), 4,10 (квд, $J=7,1$, 1,9 Гц, 2H), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,19 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z : 507,96 ($M+1$).

Приклад 93: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(хлорметил)карбонат (сполука 101)



Сполуку 101 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 4 в прикладі 4, починаючи з хлорметилхлорформіату замість ізопропілхлорформіату. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,00-5,82 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,69 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,52 (дд, $J=11,9$, 2,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=11,9$, 5,9 Гц, 1H), 4,27 (тд, $J=6,2$, 2,8 Гц, 1H), 3,95 (т, $J=5,9$ Гц, 1H). РХ-МС: МС m/z : 384,1 ($M+1$).

Приклад 94: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)карбонат (сполука 110)

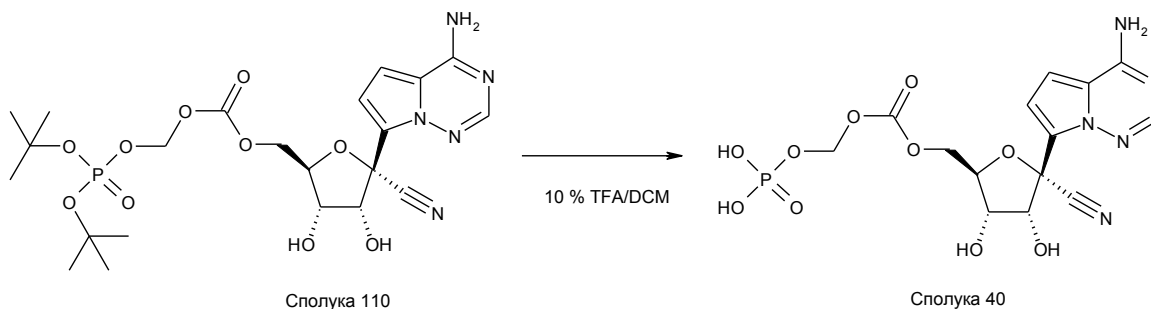


5

До розчину сполуки 101 (200 мг, 0,52 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали йодид тетрабутиламонію (77 мг, 0,21 ммоль), а потім ди-трет-бутилфосфат калію (259 мг, 1 ммоль) і нагрівали за 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розводили дихлорметаном, промивали водою та соляним розчином, сушили й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням ацетонітрилу/води як елюентів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 110. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,51 (д, J=13,6 Гц, 2H), 4,69 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,38-4,20 (м, 2H), 4,03-3,89 (м, 1H), 1,43-1,35 (м, 18H). PX-МС: МС m/z=446,0 (M-112, видалення захисних груп).

15

Приклад 95: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((фосфоноокси)метил)карбонат (сполука 40)



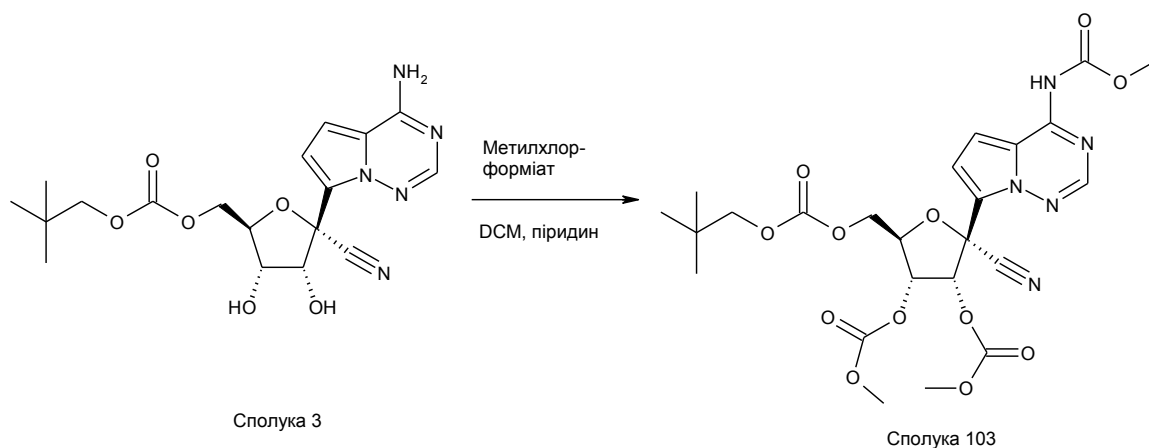
20

Розчин сполуки 110 (100 мг, 0,18 ммоль) у 10 мл 10 % TFA/DCM перемішували за к. т. протягом 2 год. Після вичерпання вихідного матеріалу розчинники відганяли, а залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням ацетонітрилу (0,1 % TFA) і води (0,1 % TFA) як елюентів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 40 у вигляді солі TFA. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25-9,10 (м, 2H), 8,22 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J=13,6 Гц, 2H), 5,87 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,67-5,57 (м, 1H), 5,55-5,40 (м, 2H), 5,21-5,09 (м, 1H). PX-МС: МС m/z=446,0 (M+1)

25

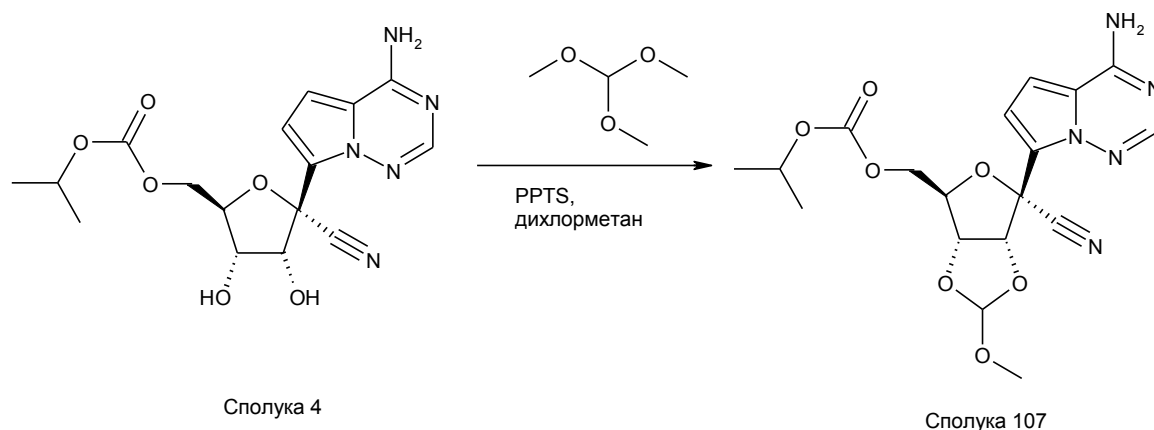
Приклад 96: метил-(7-((2R,3R,4R,5R)-2-ціано-3,4-біс((метоксикарбоніл)окси)-5-(((неопентилокси)карбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 103)

30



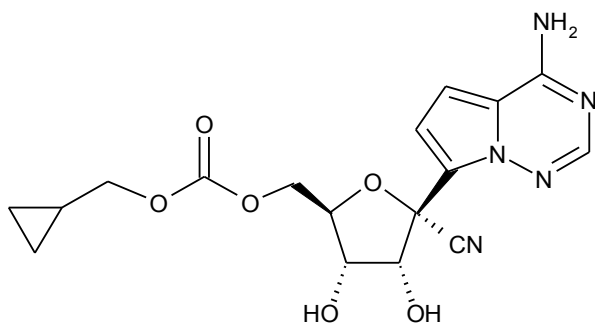
До розчину сполуки 3 (100 мг, 0,25 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали метилхлорформіат (250 мг, 1,25 ммоль), а потім піридин (0,1 мл). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Після вичерпання вихідного матеріалу суміш розводили DCM, промивали водою, соляним розчином, концентрували й очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc/DCM як елюентів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 103. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,35 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,39 (дд, $J=5,8$, 4,2 Гц, 1H), 4,72 (тд, $J=4,6$, 3,2 Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=12,2$, 3,2 Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=12,2$, 4,9 Гц, 1H), 3,78 (д, $J=2,8$ Гц, 9H), 3,75 (с, 2H), 0,86 (с, 9H). PX-МС: МС $m/z=522,1$ ($M+1$).

Приклад 97: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-6-ціано-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилізопропілкарбонат (сполука 107)



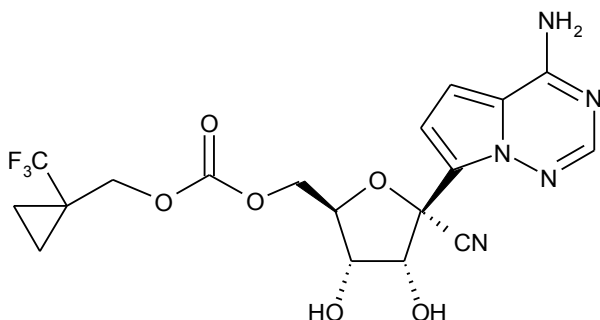
До розчину сполуки 4 (100 мг, 0,27 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали триметилортоформіат (84 мг, 0,87 ммоль), а потім п-толуолсульфонат піридинію (PPTS) (67 мг, 0,27 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали бікарбонатом, водою та соляним розчином, сушили й очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату та дихлорметану як елюентів. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (с, 4H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,40 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,04 (дд, $J=7,0$, 4,8 Гц, 1H), 4,72 (п, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,65 (дт, $J=6,9$, 4,5 Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,8$, 4,4 Гц, 1H), 4,11 (дд, $J=11,8$, 6,9 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,20 (дд, $J=6,2$, 2,4 Гц, 6H). PX-МС: МС $m/z=420,1$ ($M+1$)

Приклад 98: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(циклопропілметил)карбонат (сполука 125)



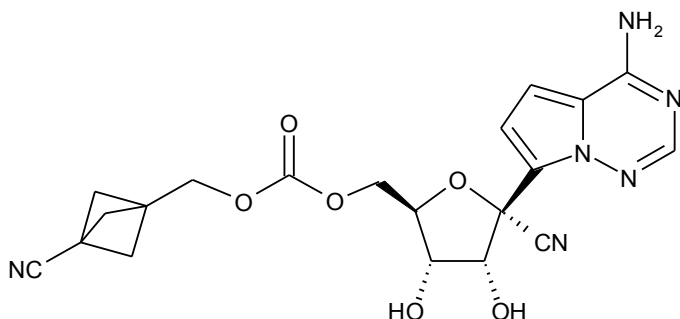
Сполуку 125 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на циклопропілметанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,28-4,14 (м, 2H), 3,93 (дд, J=9,9, 6,3 Гц, 3H), 1,18-1,03 (м, 1H), 0,57-0,48 (м, 2H), 0,33-0,23 (м, 2H). РХ-МС: МС m/z: 390,0 (M+1).

Приклад 99: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-(трифторметил)циклопропіл)метил)карбонат (сполука 120)



Сполуку 120 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (1-(трифторметил)циклопропіл)метанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,48-4,39 (м, 1H), 4,31-4,20 (м, 4H), 3,93 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 1,10-1,04 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -68,66. РХ-МС: МС m/z: 457,90 (M+1).

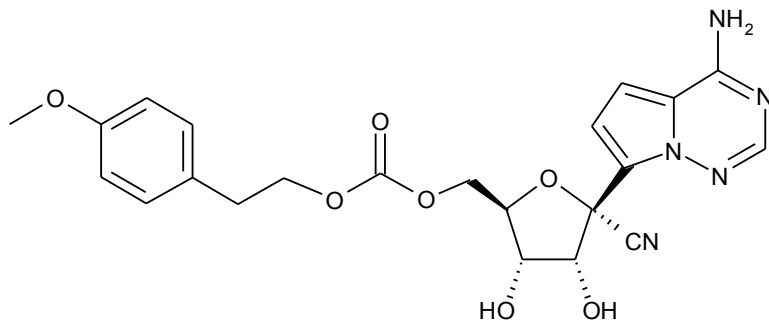
Приклад 100: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((3-ціанобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)карбонат (сполука 121)



Сполуку 121 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 3-(гідроксиметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонітрил. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,73-4,64 (м, 1H), 4,47-4,34 (м, 1H), 4,29-4,15 (м, 2H), 4,08 (с, 2H),

3,93 (т, J=5,5 Гц, 1H), 2,20 (с, 6H). МС m/z: 440,97 (M+1)

Приклад 101: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(4-метоксифенетил)карбонат (сполука 112)



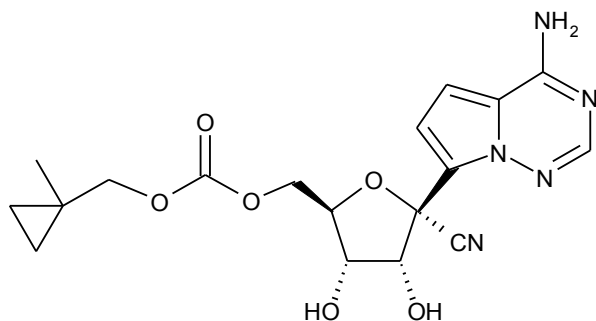
5

Сполуку 112 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 2-(4-метоксифеніл)етан-1-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 7,56-7,03 (м, 2H), 6,93 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,89-6,83 (м, 2H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=9,8, 4,4 Гц, 1H), 4,23 (тд, J=6,0, 5,0, 3,5 Гц, 4H), 3,93 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,85 (т, J=6,8 Гц, 2H). РХ-МС: МС m/z: 470,04 (M+1).

10

Приклад 102: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-метилциклопропіл)метил)карбонат (сполука 114)

15

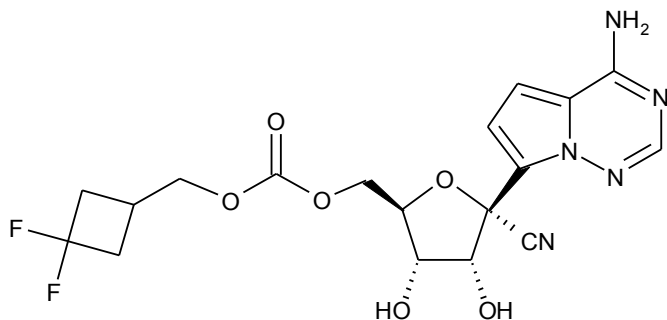


Сполуку 114 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (1-метилциклопропіл)метанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 4,29-4,15 (м, 2H), 3,87-3,97 (м, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,55-0,43 (м, 2H), 0,43-0,26 (м, 2H). РХ-МС: МС m/z: 403,97 (M+1).

20

Приклад 103: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((3,3-дифторциклобутил)метил)карбонат (сполука 115)

25

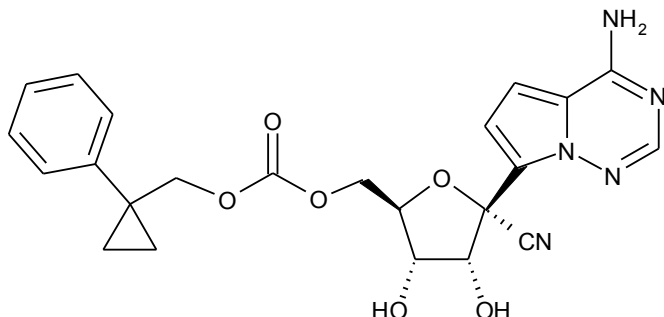


30

Сполуку 115 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (3,3-дифторциклобутил)метанол. ¹H-

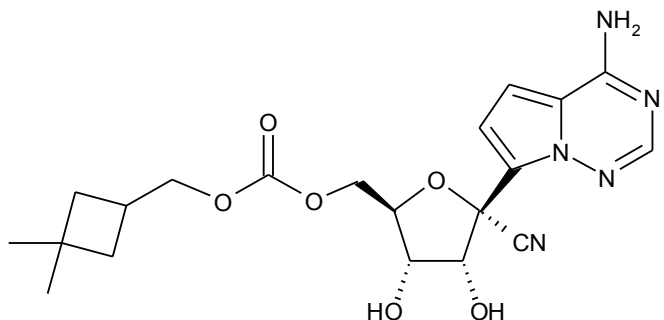
ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 2H), 4,15 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,95 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,49-2,32 (м, 3H). РХ-МС: МС m/z: 440,06 (M+1).

5 Приклад 104: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-фенілциклопропіл)метил)карбонат (сполука 116)



10 Сполуку 116 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (1-фенілциклопропіл)метанол. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92 (с, 3H), 7,30 (д, J=4,3 Гц, 4H), 7,20 (дт, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 4H), 3,91 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 1,03-0,94 (м, 2H), 0,94-0,83 (м, 2H). РХ-МС: МС m/z: 466,01 (M+1).

15 Приклад 105: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((3,3-диметилциклобутил)метил)карбонат (сполука 117)



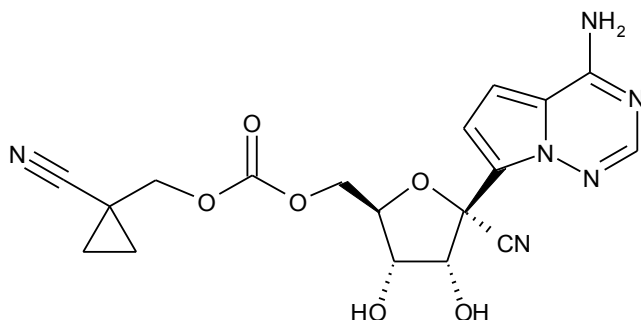
20

Сполуку 117 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (3,3-диметилциклобутил)метанол. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 4,04 (д, J=6,7 Гц, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 2,50-2,44 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,57-1,52 (м, 2H), 1,12 (с, 3H), 1,04 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 432,02 (M+1).

25

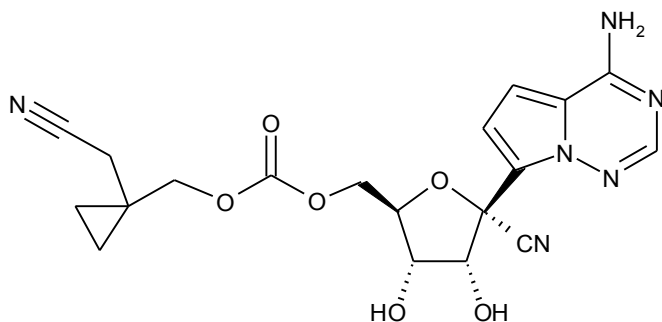
Приклад 106: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-ціаноциклопропіл)метил)карбонат (сполука 118)

30



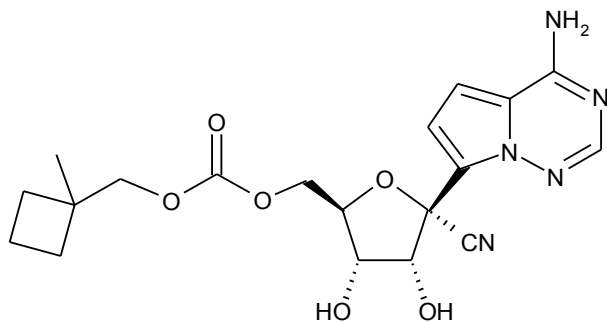
Сполуку 118 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 1-(гідроксиметил)циклопропан-1-карбонітрил. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=9,6, 5,1 Гц, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,97 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 1,39-1,32 (м, 2H), 1,22-1,13 (м, 2H). PX-МС: МС m/z: 415,11 (M+1).

Приклад 107: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-ціанометил)циклопропіл)метилкарбонат (сполука 119)



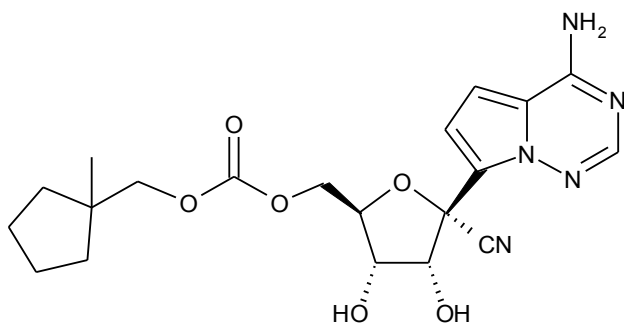
Сполуку 119 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 2-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)ацетонітрил. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,95 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 2,68 (с, 2H), 0,73-0,66 (м, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H). PX-МС: МС m/z: 429,15 (M+1).

Приклад 108: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-метилциклобутил)метилкарбонат (сполука 122)



Сполуку 122 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (1-метилциклобутил)метанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 4,29-4,18 (м, 2H), 4,03-3,90 (м, 3H), 1,94-1,76 (м, 4H), 1,72-1,60 (м, 2H), 1,11 (с, 3H). PX-МС: МС m/z: 418,04 (M+1).

Приклад 109: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1-метилциклопентил)метилкарбонат (сполука 123)



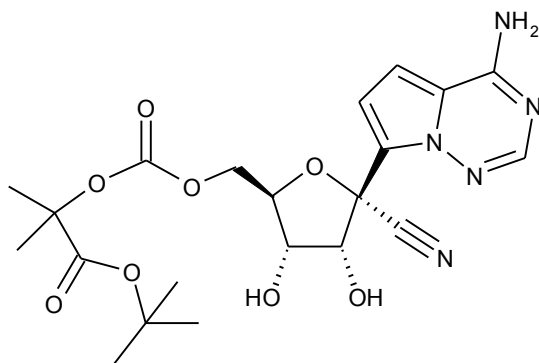
Сполуку 123 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на (1-метилциклопентил)метанол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 4,29-4,18 (м, 2H), 4,00-3,84 (м, 3H), 1,63-1,56 (м, 4H), 1,51-1,44 (м, 2H), 1,32-1,24 (м, 2H), 0,98 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 432,06 (M+1).

Приклад 110: ізопропіл-(7-((2R,3R,4S,5R)-2-ціано-3,4-дигідрокси-5-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамат (сполука 137)



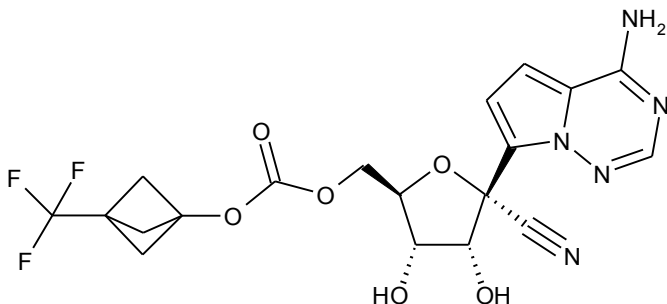
До розчину ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилізопропілкарбонату (сполука 4) (1300 мг, 3,4 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали піридин (0,4 мл, 5,0 ммоль). До суміші додавали ізопропілхлорформіат (3,4 мл, 1,0 М у толуолі, 3,4 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою та соляним розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 137. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,42-7,20 (м, 1H), 7,00 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,43 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,46 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,00-4,97 (м, 1H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,67 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 4,27 (тд, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=11,7, 5,8 Гц, 1H), 3,95 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,32-1,21 (м, 12H). РХ-МС: МС m/z: 464,02 (M+1).

Приклад 111: трет-бутил-2-[[((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метоксикарбонілокси]-2-метилпропаноат (сполука 138)



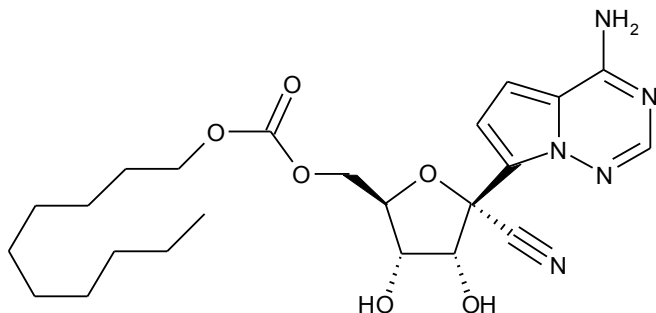
Сполуку 138 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонату (сполука 47) у прикладі 23, замінюючи 1-метилциклогексанол на трет-бутил-2-гідрокси-2-метилпропаноат та очищаючи за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням колонки C18, води й ацетонітрилу з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81-8,30 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,14-7,02 (м, 1H), 6,96-6,83 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,48-4,34 (м, 1H), 4,34-4,19 (м, 2H), 4,00-3,82 (м, 1H), 3,45-3,28 (м, 1H), 1,55-1,29 (м, 15H). РХ-МС: МС m/z: 478,1 (M+1).

Приклад 112: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил[3-(трифторметил)-1-біцикло[1.1.1]пентаніл]карбонат (сполука 139)



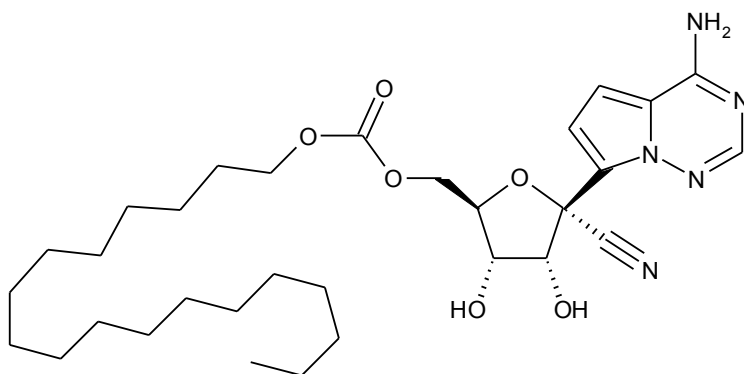
Сполуку 139 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонату (сполука 47) у прикладі 23, замінюючи 1-метилциклогексанол на 3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-ол та очищаючи за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01-7,78 (м, 3H), 6,92 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 3,96 (кв, J=5,5 Гц, 1H), 2,41 (с, 6H). РХ-МС: МС m/z: 470,0 (M+1).

Приклад 113: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилдецилкарбонат (сполука 124)



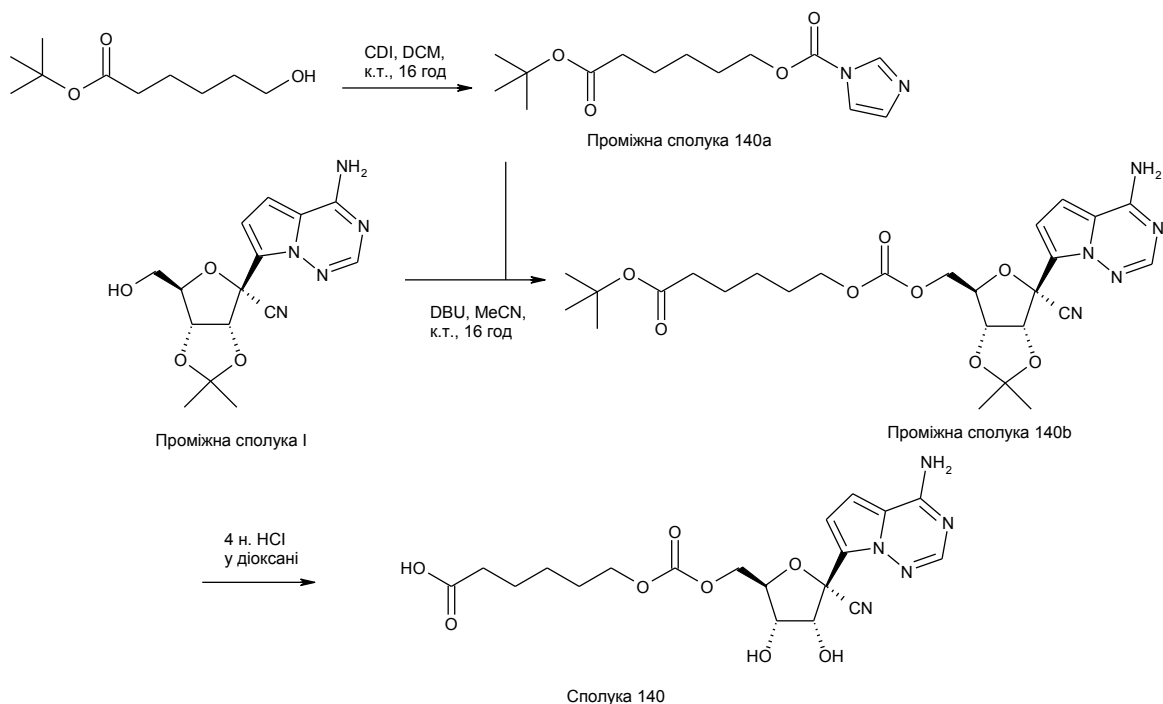
Сполуку 124 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 1-деканол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 4,07 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,25 (м, 16H), 0,97-0,73 (м, 3H). РХ-МС: МС m/z 476,20 (M+1).

Приклад 114: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилоктадецилкарбонат (сполука 126)



Сполуку 126 синтезували аналогічно процедурі синтезу ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилциклооктилкарбонату (сполука 14) у прикладі 41, замінюючи циклооктанол на 1-октадеканол. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,04-7,74 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 4,05 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 1,66-1,49 (м, 2H), 1,32-1,14 (м, 32H), 0,91-0,78 (м, 3H).

Приклад 115: 6-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)гексанова кислота (сполука 140)

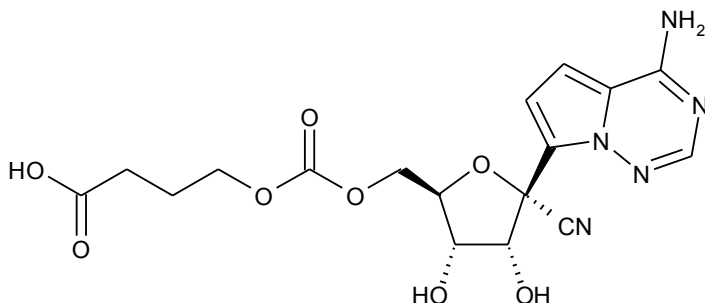


трет-Бутил-6-гідроксигексаноат (584 мг, 3,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (0,754 г, 4,65 ммоль) у DCM (10 мл) за к. т., і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Після цього реакційну суміш поміщали в ділільну воронку, двічі промивали водою, сушили над MgSO_4 та концентрували з отриманням проміжної сполуки 140a, яку безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

До розчину проміжної сполуки 140a (870 мг, 3,1 ммоль) у MeCN (8 мл) додавали проміжну сполуку I (928 мг, 2,8 ммоль) за кімнатної температури з подальшим додаванням 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (85,3 мг, 0,56 ммоль). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Двофазну суміш тричі екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , концентрували з отриманням проміжної сполуки 140b, яку безпосередньо обробляли 4 н. HCl у діоксані (14 мл) протягом ночі. Після цього реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ із використанням (ACN+0,1 % TFA/вода + 0,1 % TFA) з

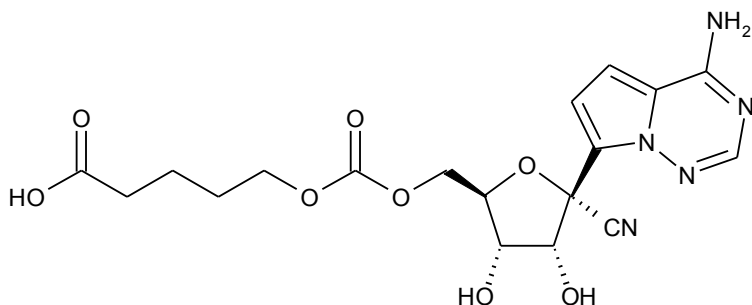
отриманням сполуки 140 у вигляді солі TFA. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,99 (шир. с, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 8,27 (шир. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,85 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,34 (шир. с, 2H), 4,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 4,07 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,94 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,21 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,63-1,48 (м, 4H), 1,37-1,27 (м, 2H). PX-МС: МС m/z : 449,98 (вільна основа, $M+1$).

Приклад 116: 4-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)бутанова кислота (сполука 141)



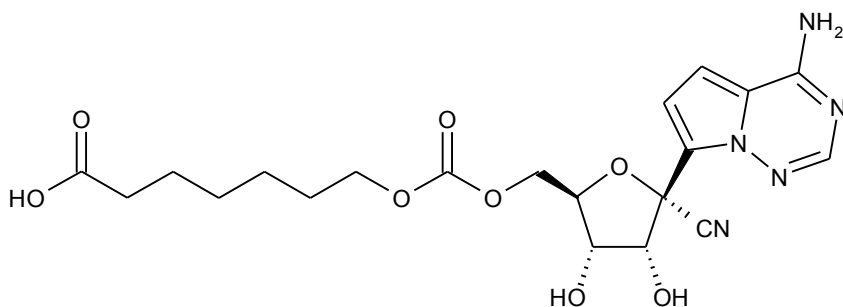
Сполуку 141 у вигляді солі TFA синтезували аналогічно процедурі синтезу 6-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)гексанової кислоти (сполука 140) у прикладі 115, замінюючи трет-бутил-6-гідроксигексаноат на трет-бутил-4-гідроксибутаноат. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (шир. с, 3H), 9,09 (шир. с, 1H), 8,84 (шир. с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,20 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=11,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,29-4,20 (м, 2H), 4,10 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,94 (дд, $J=6,3$, 4,9 Гц, 1H), 2,30 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,83 (п, $J=6,9$ Гц, 2H). PX-МС: МС m/z : 421,99 ($M+1$).

Приклад 117: 5-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)пентанова кислота (сполука 142)



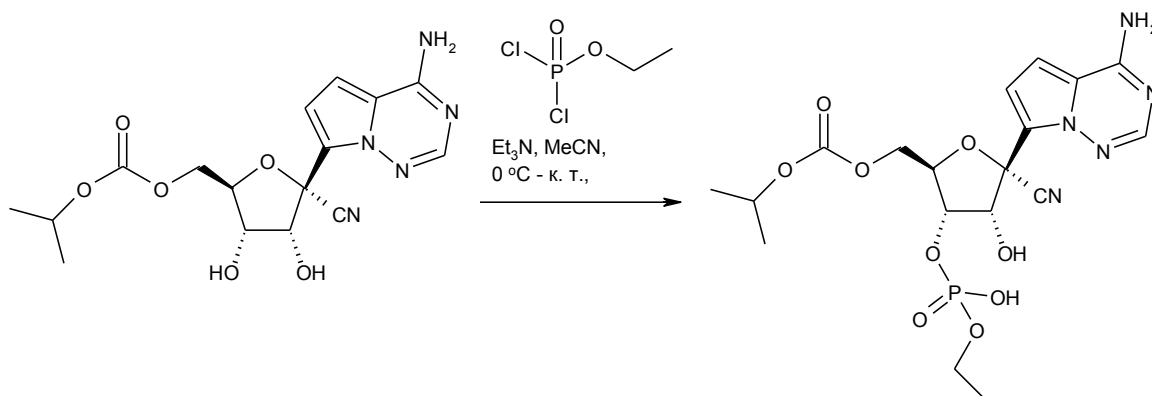
Сполуку 142 у вигляді солі TFA синтезували аналогічно процедурі синтезу 6-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)гексанової кислоти (сполука 140) у прикладі 115, замінюючи трет-бутил-6-гідроксигексаноат на трет-бутил-5-гідроксипентаноат. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,94 (шир. с, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 8,29 (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,07 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,33 (шир. с, 2H), 4,65 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=10,1$ Гц, 2H), 4,08 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,94 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,25 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,65-1,50 (м, 4H). PX-МС: МС m/z : 435,99 ($M+1$).

Приклад 118: 7-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)окси)гептанова кислота (сполука 143)



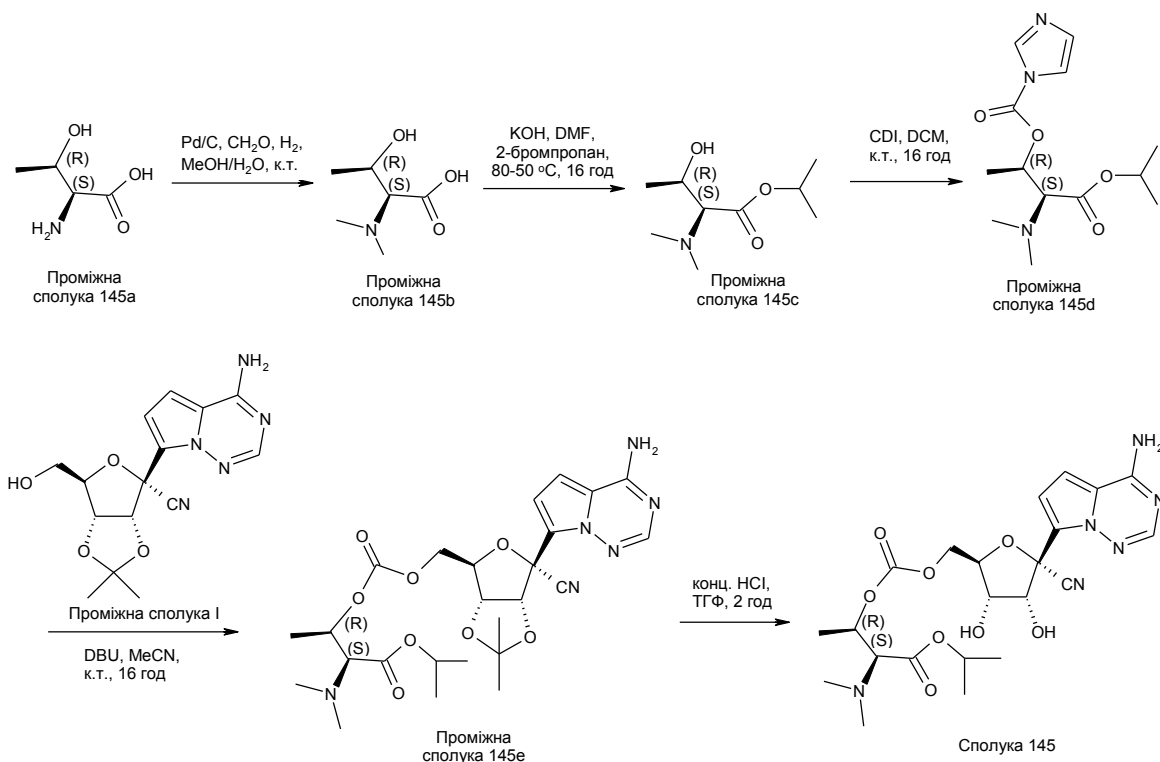
Сполуку 143 у вигляді солі TFA синтезували аналогічно процедурі синтезу 6-
 5 (((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбонілокси)гексанової кислоти (сполука 140) у
 прикладі 115, замінюючи трет-бутил-6-гідроксигексаноат на трет-бутил-7-гідроксигептаноат. ¹H-
 ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,62 (шир. с, 1H), 8,38 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,08 (д, J=4,5 Гц,
 1H), 6,86 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,26 (шир. с, 3H), 4,66 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,28-4,18 (м,
 2H), 4,06 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,94 (дд, J=6,3, 4,9 Гц, 1H), 2,20 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,62-1,44 (м, 4H),
 10 1,29 (г, J=3,2 Гц, 4H). РХ-МС: МС m/z: 464,02 (M+1).

Приклад 119: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3-
 [етокси(гідрокси)фосфорил]окси-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилізопропілкарбонат
 (сполука 144)



Перемішуваний розчин [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-
 20 дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилізопропілкарбонату (сполука 4) (100 мг, 0,265 ммоль) і
 триетиламіну (0,2 мл, 1,46 ммоль) у MeCN (2,6 мл) за 0 °С обробляли етилдихлорфосфатом
 (0,04 мл, 0,32 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш
 гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (3 мл) та екстрагували за допомогою
 EtOAc (5 мл×3). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували, неочищений
 залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням колонки C18
 25 та ацетонітрилу й води як елюентів з отриманням сполуки 144. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ
 8,06-7,79 (м, 3H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 1H), 4,83-4,68 (м, 2H), 4,45-4,31 (м, 2H), 4,25-
 4,13 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 2H), 1,15-1,03 (м, 3H). РХ-МС: МС: m/z 486,0 (M+1).

Приклад 120: ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-іл)-5-
 30 ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноат
 (сполука 145)



5

Розчин L-треоніну (проміжна сполука 145a, 5 г, 42 ммоль) у MeOH (70 мл) обробляли формальдегідом (37 мас. % у воді, 18,7 мл, 252 ммоль) і Pd/C (5 мас. % на вуглєці, 10,7 г, 5,04 ммоль). Реакційний апарат заповнювали H₂, після чого реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 72 год. Отриману суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували до сухого залишку з отриманням бажаного N-метильованого L-треоніну (проміжна сполука 145b).

Розчин проміжної сполуки 145b (2 г, 13,6 ммоль) у DMF (136 мл) обробляли KOH (762 мг, 13,6 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 4 год. Отриманий розчин охолоджували до 50 °C, потім додавали 2-бромпропан (1,4 мл, 14,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Отриману білу суспензію охолоджували до кімнатної температури, додавали H₂O (150 мл), а потім екстрагували діетиловим етером (100 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою H₂O (100 мл×3), сушили над MgSO₄ та обережно концентрували з отриманням N-диметил-O-iPr-L-треоніну (проміжна сполука 145c). Цей продукт безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

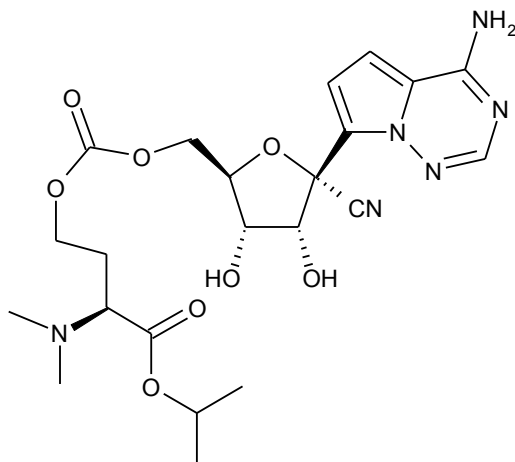
Розчин 1,1'-карбонілдіімідазолу (2,4 г, 14,7 ммоль) у DCM (35 мл) обробляли проміжною сполукою 145c (1,86 г, 9,82 ммоль), після чого залишали перемішуватися протягом 16 год. Отриманий розчин промивали H₂O (50 мл×2), органічний шар сушили над MgSO₄, потім концентрували до сухого залишку з отриманням бажаного карбамату. Цей продукт безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Розчин проміжної сполуки I (1,5 г, 4,53 ммоль) і проміжної сполуки 145d у MeCN (16 мл) обробляли 1,8-діабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (138 мг, 0,905 ммоль), після чого перемішували протягом 16 год. Отриманий розчин жовтого кольору гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄ та концентрували до сухого залишку. Отриману неочищену проміжну сполуку 145e використовували на наступному етапі без додаткового очищення, з розрахунком кількісного виходу.

Розчин неочищеної проміжної сполуки 145e (2,48 г, 4,53 ммоль) у THF (45 мл) обробляли концентрованою HCl (3,74 мл, 45,3 ммоль), після чого перемішували протягом 2 годин, а потім гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію до досягнення основного стану. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл×3), об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, після чого концентрували до сухого залишку. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням дихлорметану й метанолу як елюентів з отриманням сполуки 145. ¹H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14-7,75 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,97 (dp, J=12,6,

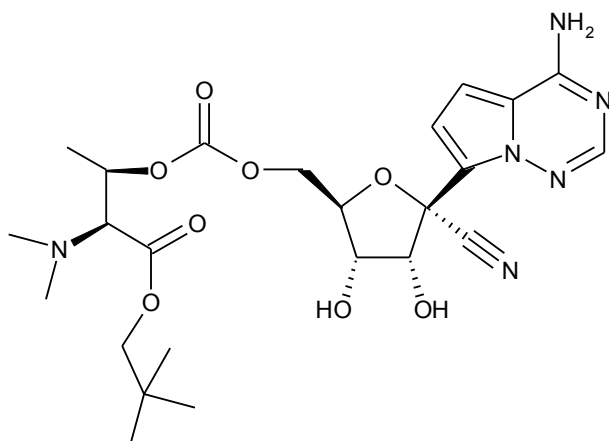
6,5 Гц, 2H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 4,02-3,84 (м, 1H), 3,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 6H), 1,34-1,02 (м, 9H). PX-MC: MC m/z: 507,2 (M+1).

Приклад 121: ізопропіл-(2S)-4-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноат (сполука 146)



Сполуку 146 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи L-треонін на L-гомосерин. ¹H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05-7,78 (м, 3H), 6,91 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,94 (п, J=6,3 Гц, 1H), 4,74-4,64 (м, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 4,12 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,93 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,25-1,16 (м, 6H). PX-MC: MC m/z: 507,1 (M+1).

Приклад 122: неопентил-О-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N,N-диметил-L-треонінат (сполука 147)



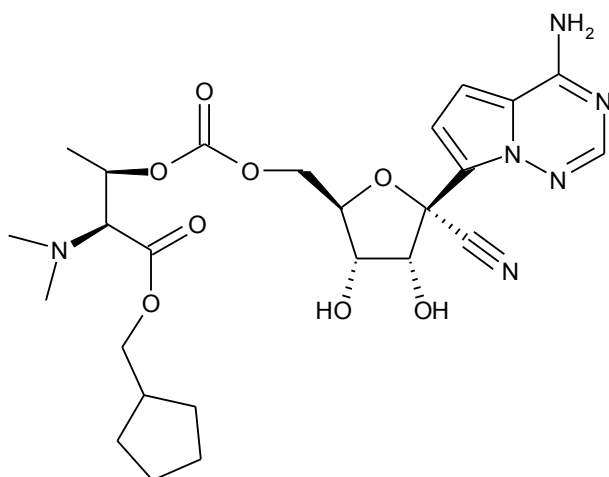
20

Сполуку 147 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи 2-бромпропан на 1-бром-2,2-диметилпропан, та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням 10 мМ водного розчину форміату амонію та ацетонітрилу як елюентів. ¹H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,97-7,80 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,38 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 4,65 (дд, J=5,8, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,38 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 3,92 (дд, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (кв, J=10,5 Гц, 2H), 3,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,90 (д, J=13,0 Гц, 9H). PX-MC: MC m/z: 535,5 (M+1).

30

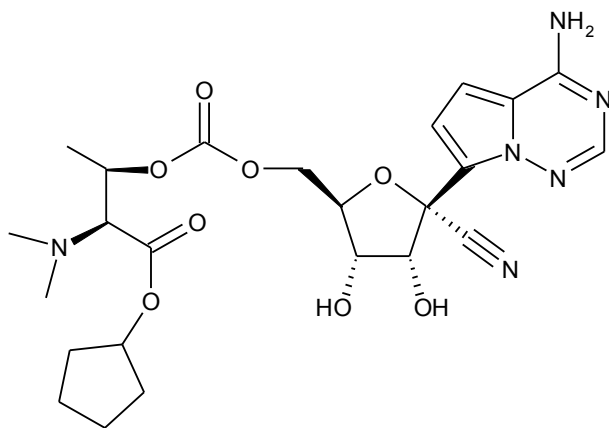
Приклад 123: (2S,3R)-циклопентилметил-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбонілокси)-2-

(диметиламіно)бутаноат (сполука 148)



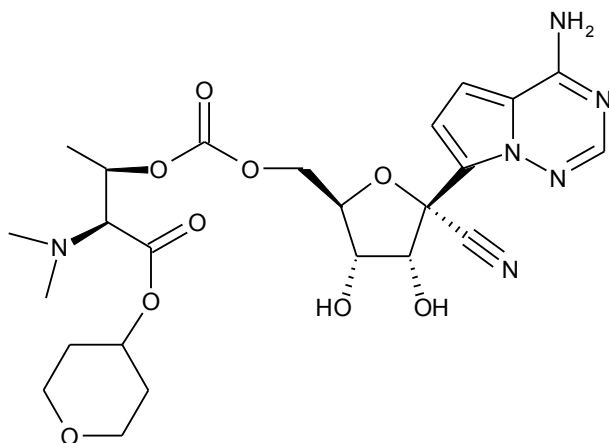
5 Сполуку 148 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метоксикарбонілокси)-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи 2-
 10 бромпропан на (бромметил)циклопентан та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням 10 мМ водного розчину формиату амонію та ацетонітрилу як елюентів. ¹H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 3H), 6,89 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,55-6,40 (м, 1H), 5,60-5,45 (м, 1H), 5,03-4,92 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,95 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,93-3,85 (м, 1H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,08 (с, 1H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,20-1,13 (м, 2H). РХ-МС: МС m/z: 547,4 (M+1).

15 Приклад 124: циклопентил-О-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N,N-диметил-L-треонінат (сполука 149)



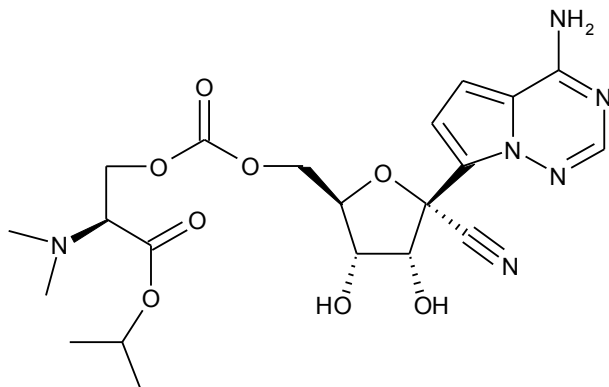
20 Сполуку 149 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метоксикарбонілокси)-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи 2-
 25 бромпропан на бромциклопентан та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням 10 мМ водного розчину формиату амонію та ацетонітрилу як елюентів. ¹H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,99-7,80 (м, 3H), 6,89 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,37 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,98 (дд, J=7,9, 6,4 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=5,6, 5,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=14,2, 5,2 Гц, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 3,91 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,27 (д, J=7,9 Гц, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, >99,5 % 4H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,4 Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z: 533,4 (M+1).

30 Приклад 125: тетрагідро-2H-піран-4-іл-О-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N,N-диметил-L-треонінат (сполука 150)



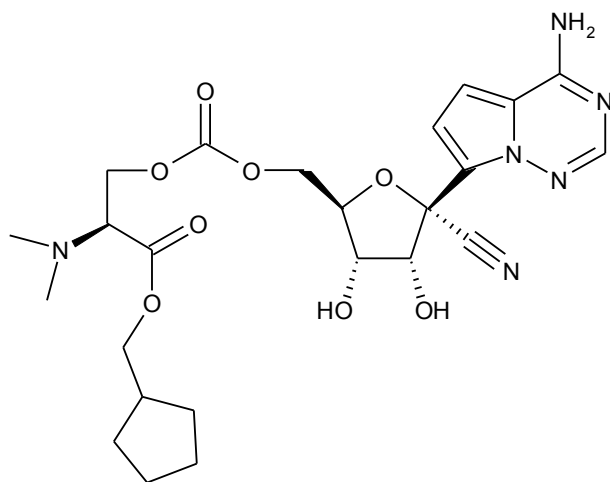
Сполуку 150 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи 2-бромпропан на 4-бромтетрагідропіран та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням 10 мМ водного розчину форміату амонію та ацетонітрилу як елюентів. ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,99-7,82 (м, 3H), 6,90 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,97-4,92 (м, 1H), 4,64 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 3,91 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,80-3,66 (м, 2H), 3,49-3,37 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z: 549,4 (M+1).

Приклад 126: ізопропіл-О-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N,N-диметил-L-серинат (сполука 151)



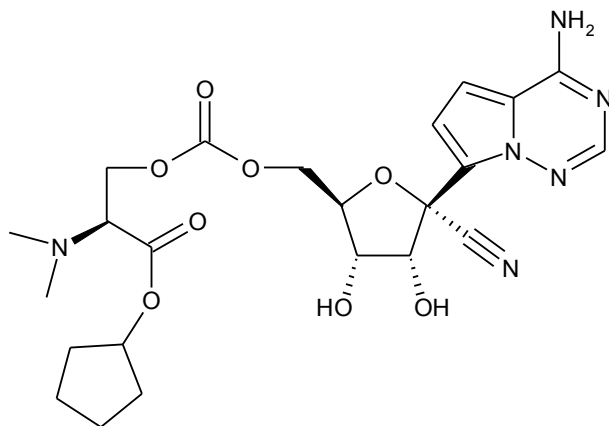
Сполуку 151 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи L-треонін на L-серин та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням розчину 0,1 % об./об. трифтороцтової кислоти у воді та ацетонітрилу як елюентів з отриманням відповідної солі TFA. ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,24-8,01 (м, J=61,2 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,96 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,39 (шир. с, 1H), 5,58-5,36 (м, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,72-4,63 (м, 3H), 4,59 (шир. с, 1H), 4,43 (дд, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 4,25 (тд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=6,6, 5,0 Гц, 1H), 2,83 (с, J=29,0 Гц, 6H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,13 (д, J=6,2 Гц, 3H). РХ-МС: МС m/z: 493,4 (M+1).

Приклад 127: циклопентилметил-О-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N,N-диметил-L-серинат (сполука 152)



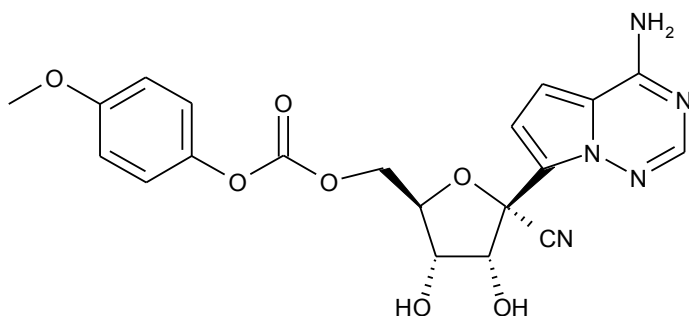
Сполуку 152 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи L-треонін на L-серин і 2-бромпропан на (бромметил)циклопентан та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням розчину 0,1 % об./об. трифтороцтової кислоти у воді та ацетонітрилу як елюентів з отриманням відповідної солі TFA. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,21-7,98 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,41 (шир. с, 1H), 5,40 (шир. с, 1H), 4,72-4,57 (м, 4H), 4,43 (дд, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 2H), 4,15-4,08 (м, 1H), 4,03 (дд, J=10,6, 7,0 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=6,6, 5,0 Гц, 1H), 2,83 (с, J=15,1 Гц, 6H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, J=13,0, 8,1 Гц, 2H), 1,53-1,36 (м, 4H), 1,21-1,10 (м, 2H). PX-МС: МС m/z: 533,5 (M+1).

Приклад 128: цикlopентил-О-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метокси)карбоніл)-N,N-диметил-L-серинат (сполука 153)



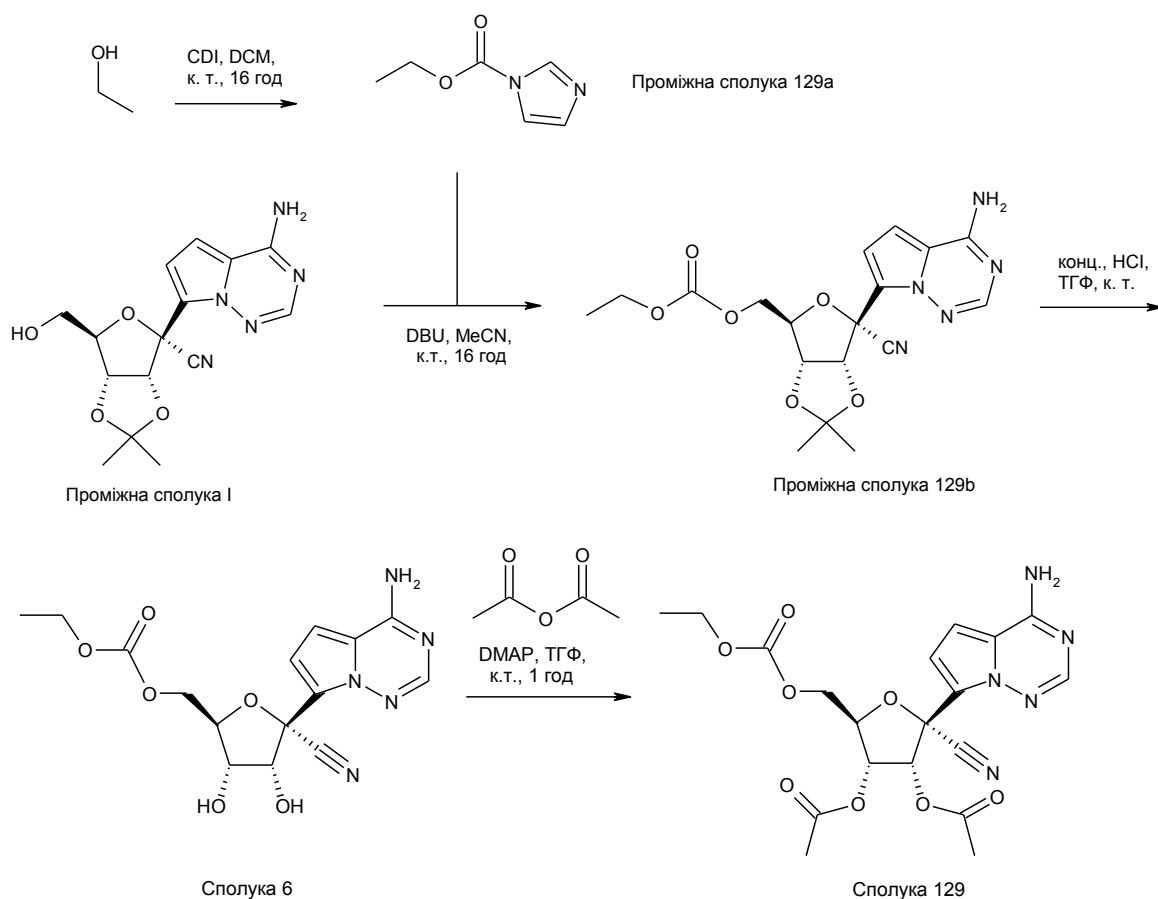
Сполуку 153 синтезували аналогічно процедурі синтезу ізопропіл-(2S,3R)-3-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метоксикарбонілокси]-2-(диметиламіно)бутаноату (сполука 145) у прикладі 120, замінюючи L-треонін на L-серин і 2-бромпропан на бромциклопентан та очищаючи за допомогою ВЕРХ із використанням розчину 0,1 % об./об. трифтороцтової кислоти у воді та ацетонітрилу як елюентів з отриманням відповідної солі TFA. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36-8,04 (м, J=54,1 Гц, 2H), 7,97 (с, 1H), 6,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,42 (шир. с, 1H), 5,42 (шир. с, 1H), 5,26-5,18 (м, 1H), 4,74-4,56 (м, 4H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,33-4,21 (м, 2H), 3,91 (дд, J=6,1, 5,2 Гц, 1H), 2,84 (с, J=13,1 Гц, 6H), 1,90-1,41 (м, 8H). PX-МС: МС m/z: 519,3 (M+1).

Приклад 129: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(4-метоксифеніл)карбонат (сполука 111)



Сполуку 111 синтезували аналогічно процедурі синтезу [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилізопропілкарбонату (сполука 4) у прикладі 4, замінюючи ізопропілхлорформіат на 4-метоксифенілкарбонохлоридат.
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (с, 3H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 3H), 6,82 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,36 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,56-4,46 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 4,00 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H). РХ-МС: МС m/z: 441,93 (M+1)

Приклад 130. (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-ціано-5-(((етоксикарбоніл)окси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діїлдіацетат (сполука 129)



Етанол (1 екв.) додавали до перемішаного розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (1,5 екв.) у DCM (1 М відносно 1,1'-карбонілдіімідазолу) за к. т., і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Після цього реакційну суміш переносили в ділільну воронку, двічі промивали водою, сушили над MgSO₄ та концентрували з отриманням проміжної сполуки 129a, яку безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

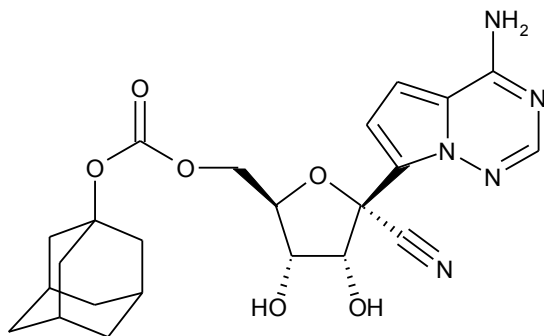
До розчину проміжної сполуки 129a (1,1 екв.) у MeCN (0,4 М відносно проміжної сполуки 129a) додавали проміжну сполуку I (1 екв.) за кімнатної температури з подальшим додаванням 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (0,2 екв.). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год., а потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Двофазну суміш тричі екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над

MgSO₄ та концентрували з отриманням проміжної сполуки 129b, яку безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

До розчину проміжної сполуки 129b (1 екв.) у ТГФ (1,2 М відносно проміжної сполуки 129b) за к. т. повільно додавали конц. HCl (5 екв.) протягом десяти хвилин. Після цього реакційну суміш перемішували протягом 6,5 год. Отриману суміш підлужнювали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, тричі екстрагували за допомогою EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, а потім концентрували. Неочищений продукт повторно розчиняли в етанолі й загальний об'єм доводили до приблизно 7 мл/г. Утворення суспензії спостерігали за к. т., після чого повільно додавали гептан (7 мл/г). Суспензію струшували протягом ночі, а потім тверді речовини фільтрували та промивали сумішшю етанолу (1,5 мл/г) і гептану (1,5 мл/г). Тверді речовини сушили у вакуумі з отриманням сполуки 6 (вихід 73 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (шир. с, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=6,1, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=10,3, 4,1 Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 4,11 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (кв, J=5,8 Гц, 1H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z: 363,9 (M+23).

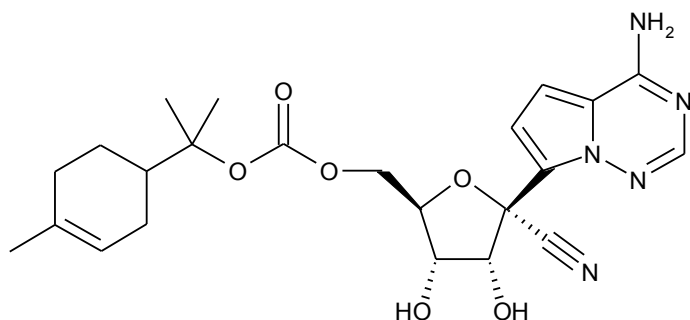
До суміші сполуки 6 (1 екв.) та оцтового ангідриду (2 екв.) у ТГФ (0,5 М відносно сполуки 6) додавали 4-диметиламінопіридин (0,15 екв.). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою й соляним розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та етилацетату як елюентів з отриманням сполуки 129. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (шир. с, 3H), 6,95 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=6,0, 4,6 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=4,9, 3,2 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=12,2, 3,2 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=12,2, 5,1 Гц, 1H), 4,14-4,06 (м, 2H), 2,12 (д, J=1,5 Гц, 6H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H). PX-МС: МС m/z: 447,99 (M+1).

Приклад 131: (3S,5S,7S)-адамантан-1-іл-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил)карбонат (сполука 154)



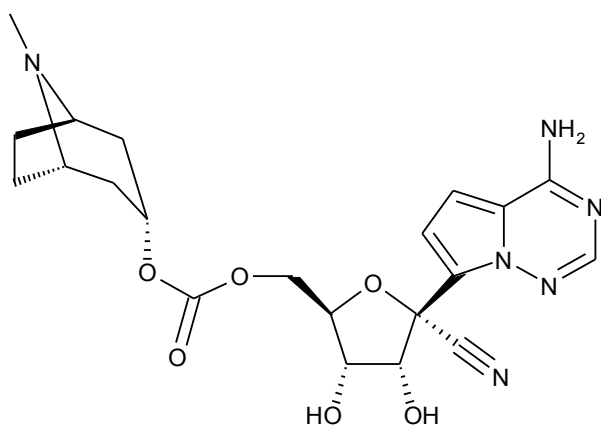
Сполуку 154 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 47 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат) у прикладі 23, замінюючи 1-метилциклогексанол на 1-адамантол. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11-7,63 (м, 3H), 6,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,75-4,60 (м, 1H), 4,35 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,19 (тд, J=6,1, 2,9 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 1H), 2,16-2,09 (м, 4H), 2,03-1,92 (м, 6H), 1,65-1,48 (м, 6H). PX-МС: МС m/z: 492,1 (M+23).

Приклад 132: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-іл)пропан-2-іл)карбонат (сполука 155)



Сполуку 155 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 55 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогептил)карбонату в прикладі 32, замінюючи 1-метилциклогептан-1-ол на 2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-іл)пропан-2-ол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,36-5,28 (м, 1H), 4,65 (дд, J=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 4,20 (тд, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=11,8, 5,8 Гц, 1H), 3,92 (кв, J=5,7 Гц, 1H), 2,02-1,67 (м, 6H), 1,64-1,56 (м, 3H), 1,37 (д, J=11,8 Гц, 6H), 1,28-1,13 (м, 1H). РХ-МС: МС m/z: 472,1 (M+1).

Приклад 133: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил((1R,3r,5S)-8-метил-8-азабікло[3,2,1]октан-3-іл)карбонат (сполука 156)



Сполуку 156 синтезували аналогічно процедурі синтезу сполуки 47 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил(1-метилциклогексил)карбонат) у прикладі 23, замінюючи 1-метилциклогексанол на тропін, і очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану, метанолу й триетиламіну. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 3H), 6,91 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,73 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,62 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,48-4,34 (м, 1H), 4,29-4,15 (м, 2H), 3,93 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,98 (дд, J=8,1, 4,2 Гц, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H). РХ-МС: МС m/z: 459,1 (M+1).

Приклад А: 384-лунковий аналіз РСВ-Luc5 у клітинах НЕР-2

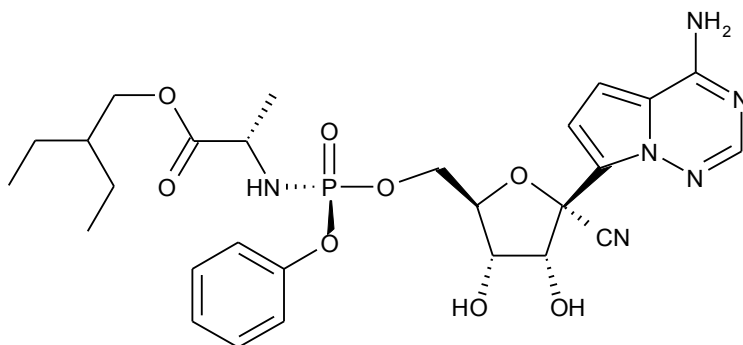
Клітинну лінію НЕР-2 купували в АТСС (м. Манассас, штат Вірджинія, кат. № CCL-23) і підтримували в мінімальному збагаченому середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM) (Corning, м. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, кат. № 15-018CM) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (ФБС) (Hyclone, м. Логан, штат Юта, кат. № SH30071-03) і 1X пеніциліну-стрептоміцину-L-глутаміну (Corning, м. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, кат. № 30-009-CI). Клітини пасували 2 рази на тиждень для підтримки субконфлюентних щільностей і використовували для експериментів на пасажі 5-20. Рекombінантний респіраторно-синцитіальний вірус із люциферазою (PCV-Luc5) (>1×10⁷ TCID₅₀/мл) купували у Microbiologics (м. Сент-Клауд, штат Мінесота). Вірусну реплікацію визначали в клітинах НЕР-2 наведеним нижче способом.

Сполуки готують у 100 % ДМСО у 384-лункових поліпропіленових планшетах (Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна, кат. № 784201) з 8 сполуками на планшет у згрупованих повторах по 4 за 10 серійно розведених концентрацій (1: 3). Серійно розведені сполуки переносили на планшети Echo з низьким мертвим об'ємом (Labcyte, м. Санта-Кларита, штат

Каліфорнія, кат. № LP-0200).

Досліджувані сполуки наносили на 384-лункові планшети для аналізу (Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна, кат. № 781091) по 200 нл на лунку. Клітини HEp-2 збирали й суспендували в DMEM (з додаванням 10 % ФБС і 1X пеніциліну-стрептоміцину-L-глутаміну) та висівали на планшети для аналізу з попередньо нанесеною сполукою в кількості 4000 клітин на лунку в 30 мкл. Віруси PCV-Luc5 розводили в DMEM (з додаванням 10 % ФБС і 1X пеніциліну-стрептоміцину-L-глутаміну) у кількості 200 000 інфекційних одиниць (ІО) на мл, і додавали їх по 10 мкл на лунку в планшети для аналізу, які містили клітини й сполуки, для досягнення показника множинності інфекції (MOI) = 0,5. Планшети для аналізу інкубували протягом 3 діб за 37 °C та 5 % CO₂. Наприкінці інкубації готували реагент One-Glo (Promega, м. Медісон, штат Вісконсин, кат. № E6120). Планшети для аналізу та реагент One-Glo врівноважували до кімнатної температури протягом щонайменше 15 хвилин. Додавали по 40 мкл реагенту One-Glo на лунку й інкубували планшети за кімнатної температури протягом 15 хвилин, після чого зчитували сигнал люмінесценції на багаторежимному планшет-рідері EnVision (Perkin Elmer, м. Волтем, штат Массачусетс). Як позитивний контроль використовували ремдесивір, а як негативний контроль - ДМСО. Значення нормалізували до позитивного та негативного контролів (як 0 % і 100 % реплікації відповідно), та дані апроксимували з використанням нелінійного регресійного аналізу з застосуванням інструменту Gilead для визначення залежності "доза - відповідь". Після цього для кожної сполуки визначали показник EC50 як концентрацію, яка на 50 % знижувала вірусну реплікацію.

Ремдесивір:



Приклад В: 384-лунковий аналіз SARS-CoV2-NLuc у клітинах A549-hACE2

Клітинну лінію A549-hACE2 підтримували в мінімальному збагаченому середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM) (Corning, м. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, кат. № 15-018CM), з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (ФБС) (Hyclone, м. Логан, штат Юта, кат. № SH30071-03), 1X пеніциліну-стрептоміцину-L-глутаміну (Corning, м. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, кат. № 30-009-CI) і 10 мкг/мл бластицидину (Life Technologies Corporation, м. Карлсбад, штат Каліфорнія, кат. № A11139-03). Клітини пасували 2 рази на тиждень для підтримки субконфлюентних щільностей і використовували для експериментів на пасажах 5-20. Реконбінантний вірус SARS Coronavirus 2 з NanoLuc (SARS-CoV2-NLuc) отримували від медичного відділення Техаського університету (м. Галвестон, штат Техас). Вірусну реплікацію визначали в клітинах A549-hACE2 наведеним нижче способом.

Сполуки готують у 100 % ДМСО у 384-лункових поліпропіленових планшетах (Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна, кат. № 784201) з 8 сполуками на планшет у згрупованих повторах по 4 за 10 серійно розведених концентрацій (1: 3). Серійно розведені сполуки переносили на планшети Echo з низьким мертвим об'ємом (Labcyte, м. Саннівейл, штат Каліфорнія, кат. № LP-0200).

Досліджувані сполуки наносили на 384-лункові планшети для аналізу (Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна, кат. № 781091) по 200 нл на лунку за допомогою акустичного дозатора Echo (Labcyte, м. Саннівейл, штат Каліфорнія). Клітини A549-hACE2 збирали й суспендували в DMEM (з додаванням 2 % ФБС і 1X пеніциліну-стрептоміцину-L-глутаміну) та висівали на планшети для аналізу з попередньо нанесеною сполукою в кількості 10 000 клітин на лунку в 30 мкл. Вірус SARS-CoV2-NLuc розводили в DMEM (з додаванням 2 % ФБС і 1X пеніциліну-стрептоміцину-L-глутаміну) у кількості 350 000 інфекційних одиниць (ІО) на мл, і додавали їх по 10 мкл на лунку в планшети для аналізу, які містили клітини й сполуки, для досягнення показника MOI=0,35. Планшети для аналізу інкубували протягом 2 діб за 37 °C та 5 % CO₂. Наприкінці інкубації готували реагент Nano-Glo (Promega, м. Медісон, штат Вісконсин, кат. №

N1150). Планшети для аналізу та реагент Nano-Glo врівноважували до кімнатної температури протягом щонайменше 15 хвилин. Додавали по 40 мкл реагенту Nano-Glo на лунку й інкубували планшети за кімнатної температури протягом 15 хвилин, після чого зчитували сигнал люмінесценції на багаторежимному планшет-рідері EnVision (Perkin Elmer, м. Волтем, штат Массачусетс). Як позитивний контроль використовували ремдесивір, а як негативний контроль - ДМСО. Значення нормалізували до позитивного та негативного контролів (як 0 % і 100 % реплікації відповідно), та дані апроксимували з використанням нелінійного регресійного аналізу з застосуванням інструменту Gilead для визначення залежності "доза - відповідь". Після цього для кожної сполуки визначали показник EC₅₀ як концентрацію, яка на 50 % знижувала вірусну реплікацію.

Приклад С: 384-лунковий аналіз PCB-Luc5 у клітинах NHBE

Нормальні клітини бронхіального епітелію людини (NHBE) купували в компанії Lonza (м. Вокерсвілл, штат Меріленд, кат. № CC2540) і підтримували в середовищі для вирощування клітин бронхіального епітелію BEGM BulletKit (Lonza CC-3170).

Клітини розморожували, розмножували й використовували для експериментів на пасажі 2. Рекombінантний респіраторно-синцитіальний вірус із люциферазою (PCB-Luc5) (>1×10⁷ інфекційних одиниць/мл (ІО/мл), що визначається за TCID₅₀) купували в Microbiologics (м. Сент-Клауд, штат Міннесота). Вірусну реплікацію визначали в клітинах NHBE наведеним нижче способом.

Сполуки готують у 100 % ДМСО у 384-лункових поліпропіленових планшетах (Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна, кат. № 784201) з 8 сполуками на планшет у згрупованих повторях по 4 за 10 серійно розведених концентрацій (1:3). Серійно розведені сполуки переносили на планшети Echo з низьким мертвим об'ємом (Labcyte, м. Саннівейл, штат Каліфорнія, кат. № LP-0200).

Досліджувані сполуки наносили на 384-лункові планшети для аналізу (Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна, кат. № 781091) по 200 нл на лунку. Клітини NHBE збирали й суспендували в середовищі для вирощування клітин бронхіального епітелію BEGM BulletKit і висівали на планшети для аналізу з попередньо нанесеною сполукою в кількості 5000 клітин на лунку в 30 мкл. Вірус PCB-Luc5 розводили в середовищі для вирощування клітин бронхіального епітелію BEGM у кількості 500 000 інфекційних одиниць (ІО) на мл, і додавали їх по 10 мкл на лунку в планшети для аналізу, які містили клітини й сполуки, для досягнення MOI=1. Планшети для аналізу інкубували протягом 3 діб за 37 °C та 5 % CO₂. Наприкінці інкубації готували реагент One-Glo (Promega, м. Медісон, штат Вісконсин, кат. № E6120). Планшети для аналізу та реагент One-Glo врівноважували до кімнатної температури протягом щонайменше 15 хвилин. Додавали по 40 мкл реагенту One-Glo на лунку й інкубували планшети за кімнатної температури протягом 15 хвилин, після чого зчитували сигнал люмінесценції на багаторежимному планшет-рідері EnVision (Perkin Elmer, м. Волтем, штат Массачусетс). Як позитивний контроль використовували ремдесивір, а як негативний контроль - ДМСО. Значення нормалізували до позитивного та негативного контролів (як 0 % і 100 % реплікації відповідно), та дані апроксимували з використанням нелінійного регресійного аналізу з застосуванням інструменту Gilead для визначення залежності "доза - відповідь". Після цього для кожної сполуки визначали показник EC₅₀ як концентрацію, яка на 50 % знижувала вірусну реплікацію.

Приклад D: показник CC₅₀ у клітинах MT4

Цитотоксичність сполук визначали в неінфікованих клітинах за допомогою реагенту для визначення життєздатності клітин аналогічно тому, як це було описано вище для інших типів клітин (Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65). Клітини HEP-2 (1,5×10³ клітин/лунку) і MT-4 (2×10³ клітин/лунку) висівали в 384-лункові планшети й інкубували з відповідним середовищем, яке містило 3-кратно серійно розведену сполуку в діапазоні від 15 нМ до 100 000 нМ. Клітини культивували протягом 4-5 діб за 37 °C. Після інкубації клітинам давали відстоятися до 25 °C і визначали життєздатність клітин шляхом додавання реагенту для визначення життєздатності Cell-Titer Glo. Суміш інкубували протягом 10 хвилин і кількісно визначали сигнал люмінесценції за допомогою планшет-рідера Envision. Необроблені клітини та клітини, оброблені 2 мкМ пуроміцином (Sigma, м. Сент-Луїс, штат Міссурі), слугують контролем 100 % і 0 % життєздатності клітин відповідно. Відсоток життєздатності клітин розраховували для кожної концентрації досліджуваної сполуки відносно 0 % і 100 % контролів, і за допомогою нелінійної регресії визначали показник CC₅₀ як концентрацію сполуки, яка знижує життєздатність клітин на 50 %.

Таблиця D1

Приклад	Сполука №	EC ₅₀ (нМ) для РСВ в клітинах Нер2	EC ₅₀ (нМ) для РСВ в клітинах NHBE	EC ₅₀ (нМ) для SARS-CoV2	CC ₅₀ (мкМ) для клітин MT4
Приклад 1	1	422	2184	1871	>46 443
Приклад 2	2	6608	9599	>50 000	>50 000
Приклад 3	3	545	1597	796	>50 000
Приклад 4	4	606	774	2672	>50 000
Приклад 5	5	2903	3550	13 227	>50 000
Приклад 6	6	1115	1008	4416	>50 000
Приклад 7	7	416	1341	915	47 440
Приклад 8	8	301	1838	1014	>50 000
Приклад 9	9	784	1809	2276	>50 000
Приклад 10	10	3965	2990	14 065	>50 000
Приклад 11	11	4940	2920	20 589	>50 000
Приклад 12	12	659	1584	2349	>50 000
Приклад 13	13	444	1533	1249	39 140
Приклад 14	14	350	380	1557	>50 000
Приклад 15	15	530	900	1236	>50 000
Приклад 16	16	1151	981	2570	27 787
Приклад 17	17	412	1902	814	>50 000
Приклад 18	18	2872	12 124	12 375	>50 000
Приклад 19	19	1241	5402	7701	>50 000
Приклад 20	20	2019	4354	8985	>50 000
Приклад 21	21	2383	2253	12 903	>50 000

Таблиця D2

Приклад №	Сполука №	EC ₅₀ (нМ) для РСВ в клітинах Нер2	EC ₅₀ (нМ) для РСВ в клітинах NHBE	EC ₅₀ (нМ) для SARS-CoV2	CC ₅₀ (мкМ) для клітин MT4
Приклад 22	46	2324	1182	4297	>50 000
Приклад 23	47	2331	1476	3358	>50 000
Приклад 24	48	2348	167	14 195	25 480
Приклад 25	49	>50 000	17 653	14 251	>50 000
Приклад 26	50	1916	1371	20 444	>50 000
Приклад 27	51	2140	727	7834	38 296
Приклад 28	52	100	919	574	38 813
Приклад 29	53	98	833	662	>50 000
Приклад 30	29	109	1305	835	>50 000
Приклад 31	54	587	1015	5691	>50 000
Приклад 32	55		1336	2895	>50 000
Приклад 33	56	1262	1212	2521	>50 000
Приклад 34	57		2451	2291	>50 000
Приклад 35	58	1359	1067	2241	27 077
Приклад 36	59	786	811	4164	>50 000
Приклад 37	60		1582	2685	32 945
Приклад 38	35	650,55	1007	1907,3	>50 000
Приклад 39	62	>50 000	5000	5000	>50 000
Приклад 40	63		41 618	>50 000	>50 000
Приклад 42	64		2656,4	4205,4	>50 000
Приклад 43	65	1080,1	184,94	3639,6	>50 000
Приклад 44	66	847,01	499,24	3207,5	>50 000
Приклад 45	67		1516,4	12832	>50 000
Приклад 46	68		1302,5	3134,8	>50 000
Приклад 47	69	1047	987,97	2830,7	>50 000

Таблиця D2

Приклад №	Сполука №	EC ₅₀ (нМ) для РСВ в клітинах Hep2	EC ₅₀ (нМ) для РСВ в клітинах NHBE	EC ₅₀ (нМ) для SARS-CoV2	CC ₅₀ (мкМ) для клітин MT4
Приклад 48	70	1721,9	2183,9	2813,1	>50 000
Приклад 49	71	3014,8	531,5	7821,4	47 754
Приклад 50	72	779,49	1823,9	1125,9	>50 000
Приклад 51	73	206,06	1104,6	1899,7	>50 000
Приклад 52	74		955,83	2401,3	>50 000
Приклад 53	75	1029,6	321,26	5061	>50 000
Приклад 54	76		3398,6	>50 000	>50 000
Приклад 55	77		>50 000	>50 000	>50 000
Приклад 56	78		3599,4	3579,7	>50 000
Приклад 57	79		>50 000	>50 000	>50 000
Приклад 58	80		2043,8	>50 000	>50 000
Приклад 59	81		996,33	24 444	48 302
Приклад 60	82		2410,6	1550,3	>50 000
Приклад 61	83		2322,7	24 534	20 973
Приклад 62	84	311,46	205,36	1540,3	>50 000
Приклад 63	85	165,82	776,15	416,99	>50 000
Приклад 64	86	371,12	1219,1	623,01	>50 000
Приклад 65	87	344,61	559,34	1052,8	>50 000
Приклад 66	88	381,87	70,228	1627,6	>50 000
Приклад 67	89	664,66	977,86	2689,6	>50 000
Приклад 68	90	248,91	180,43	1842,9	>50 000
Приклад 69	91	3641,3	5837,2	14745	>50 000
Приклад 70	92	1804,2	3044,8	5630,6	>50 000
Приклад 71	93		11 095	10 611	31 711
Приклад 72	31	321,66	802,6	1083,1	>50 000
Приклад 73	94	1018,6	922,57	3630,3	>50 000
Приклад 74	27	144,96	1007,7	657,85	>50 000
Приклад 75	96		>50 000		>50 000
Приклад 76	97		6158		
Приклад 77	98		8999		
Приклад 78	99		3153		
Приклад 79	100	>50 000	16 023		>50 000
Приклад 81	37		4746	3152	>50 000
Приклад 80	26	942	844	2389	>50 000
Приклад 82	127		5059,8	13 659	>50 000
Приклад 83	128		2038,1	7232	>50 000
Приклад 84	129		672,72	5831,3	>50 000
Приклад 85	130		2961,7	9042,9	>50 000
Приклад 86	131		4786,5	8260,1	>50 000
Приклад 87	132		>50 000	>50 000	>50 000
Приклад 88	133		>50 000	>50 000	>50 000
Приклад 89	134		1403,6	5134	>50 000
Приклад 90	135		>50 000	>50 000	>50 000
Приклад 91	136		2033	4695,8	>50 000
Приклад 92	106		1396	4560,4	>50 000

Таблиця D3

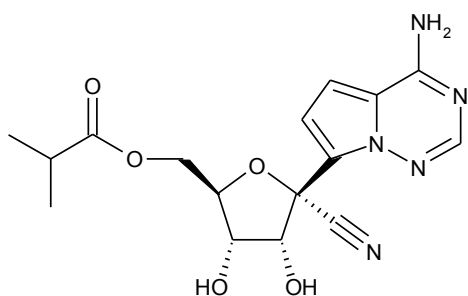
Приклад №	Сполука №	EC50 SARS CoV2 NanoLuc A549 384	EC50 PCB Fluc-NHBE 384 V2	EC50 PCB Fluc- Hep2 384 V2	CC50 MT4 384	DM logD
93	101	3208,9	1961,1	1844,5	>50 000	0,9
94	110		20 370	10 833	>50 000	1,7
95	40		3691,5	3552,2	>50 000	< 0,3
96	103	>50 000	17 666	20 673	>50 000	3,2
97	107	>50 000	>50 000	>50 000	>50 000	2,5
98	125	1789,8	645,07	219,77	>50 000	1,1
99	120	1412,7	1255,6	816,34	>50 000	1,6
100	121	7965,6	1556,7	1506	>50 000	1,1
101	112	2110,6	453,83	181,13	>50 000	1,8
102	114	1116,1	965,54	122,66	>50 000	1,5
103	115	1756,1	989,53	227,55	>50 000	1,4
104	116	822,27	864,47	320,84	>50 000	2,1
105	117	777,79	1376,3	493,91	>50 000	2,3
106	118	6803,9	1819,5	1763,4	>50 000	0,7
107	119	8824,9	2193,2	2204,4	>50 000	0,9
108	122	707,08	1044,3	289,92	>50 000	1,9
109	123	1161,1	1805,6	719,86	>50 000	2,2
110	137	>50 000	9519,7	>50 000	>50 000	2
111	138	21 191	>50 000		>50 000	2
112	139	808,09	1638,9		>50 000	2,2
113	124	1140,4	624,88	723,04	27 580,7	3,7
114	126	1608,8	517,37		27 659,6	>5,7
115	140	>50 000	>50 000		>50 000	< 0,3
116	141	>50 000	>50 000		>50 000	< 0,3
117	142	>50 000	>50 000		>50 000	< 0,3
118	143	35 388	>50 000		>50 000	< 0,3
119	144	>50 000	3056,6		>50 000	0,4
120	145	3484,7	3148,8		>50 000	1,85
121	146	7678,9	8252,4		>50 000	1,5
122	147	2849,4	2467,2		>50 000	2,5
123	148	2050,9	2104,7		>50 000	2,7
124	149	2420,7	2548		>50 000	2,2
125	150	2368,9	3075,3		>50 000	1,3
126	151	2756,1	2892,3		>50 000	1,3
127	152	1280,5	3633,4		>50 000	2,2
128	153	2673,9	3237,3		>50 000	1,7
129	111	3424,1	1298	220,04	>50 000	1,5
131	154	33 999	10 998	11 717	>50 000	2,6
133	156	31 442	49 847		>50 000	0,3
132	155	3186,1	1123,3	1566,7	>50 000	2,8

Приклад Е: фармакокінетичний аналіз на щурах

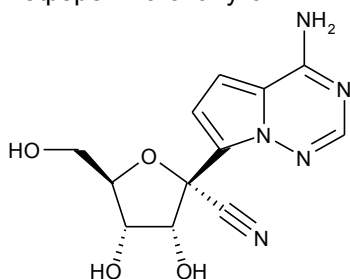
- 5 Референтну сполуку естеру, сполуки 1-4, сполуку 6 і сполуку 10 вводили дозами перорально через зонд самцям щурів лінії Sprague-Dawley (n=3/групу); референтну сполуку естеру в кількості 6 мг/кг у 2,5 % диметилсульфоксиді; 10 % Kolliphor HS-15; 10 % лабрасолу; 2,5 % пропіленгліколю та 75 % води, pH 2,5; сполуку 1 у кількості 6,7 мг/кг і сполуку 3 у кількості 7,0 мг/кг у 2,5 % диметилсульфоксиді; 10 % Kolliphor HS-15; 10 % лабрасолу; 2,5 % пропіленгліколю та 75 % води, pH 5,9; сполуку 2 в кількості 8,4 мг/кг у 10 % диметилсульфоксиді; 40 % Kolliphor HS-15; 40 % лабрасолу та 10 % пропіленгліколю, і 3-ю референтну сполуку естеру в кількості 6,7 мг/кг, сполуку 4 в кількості 6,5 мг/кг, сполуку 6 в кількості 6,2 мг/кг, сполуку 10 у кількості 6,8 мг/кг, сполуку 128 і сполуку 129 у кількості 75 мг/кг у 2,5 % диметилсульфоксиді; 10 % Kolliphor HS-15; 10 % лабрасолу; 2,5 % пропіленгліколю і 75 % води, pH 5,8. Зразки крові відбирали в
- 10

попередньо охолоджені пробірки для збору, які містили K2EDTA, та обробляли до отримання плазми в 10 часових точках у діапазоні від моменту до введення дози до 24 год. після введення. Зразки плазми піддавали осадженню білків 12,5-кратним об'ємом метанолу, перемішували вихровим способом і центрифугували. Супернатанти переносили й випарювали до сухого залишку в атмосфері азоту, та розчиняли в 5 % ацетонітрилі у воді. Розділення проводили на колонці Phenomenex Synergi Polar-RP, рухома фаза А - 10 мМ форміат амонію з 0,1 % мурашиної кислоти у воді, рухома фаза В - 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, зі ступінчастим лінійним градієнтом від 5 до 95 % рухомої фази В. Для вимірювання концентрацій референтної сполуки А, а також референтної сполуки естеру, 3-ї референтної сполуки естеру, сполук 1-4, сполуки 6, сполуки 10, сполуки 128 або сполуки 129 у плазмі використовували метод РХ-МС/МС. Дані для референтної сполуки А після перорального введення референтної сполуки естеру, 3-ї референтної сполуки естеру, сполук 1-4, сполуки 6, сполуки 10, сполуки 128 або сполуки 129 наведені в таблиці нижче.

Референтна сполука естеру:



Референтна сполука А:



Таблиця Е1

Сполука №	Пероральна доза мг/кг	Пероральна доза (референтна сполука А мг-екв)/кг	Референтна сполука А C _{max} (нМ)	Референтна сполука А AUC _{inf.} (нМ·год.)	Референтна сполука А F% ^a
Референтна сполука естеру	6	4,8	2100	7570	63,6
3-я референтна сполука естеру	6,7	5	4910	12 000	101
1	6,7	5	2760	9720	77,1
2	8,4	5	2000	8620	68,4
3	7,0	5	5330	12 200	96,6
4	6,5	5	5470	10 200	81,0
6	6,2	5	2130	7630	60,6
10	6,8	5	1790	6320	50,1
128	75	50,4	37 600	136 000	107
129	75	48,8	29 300	132 000	107

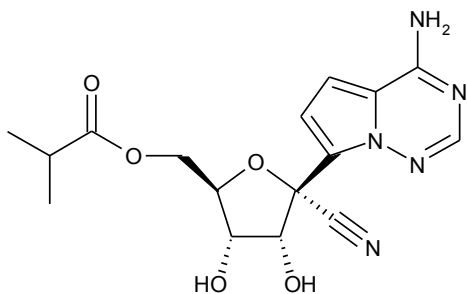
^a на основі дози референтної сполуки А в мг-екв/кг; з використанням даних для внутрішньовенного введення референтної сполуки А в дозі 1 мг/кг

Приклад F: фармакокінетичний аналіз на мавпах

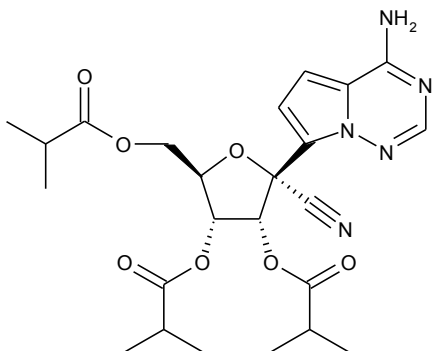
Референтну сполуку естеру, сполуки 1-4, сполуку 6 і сполуку 10 вводили дозами перорально

через зонд самцям мавп-резусів (n=3/групу); Референтну сполуку естеру в кількості 12,4 мг/кг у 2,5 % ДМСО; 10 % Kolliphor HS-15; 10 % лабрасолу; 2,5 % пропіленгліколю та 75 % води, pH 2,2; Сполуку 1 у кількості 13,4 мг/кг та сполуку 3 в кількості 13,9 мг/кг у 2,5 % ДМСО; 10 % Kolliphor HS-15; 10 % лабрасолу; 2,5 % пропіленгліколю і 75 % води; сполуку 2 в кількості 16,9 мг/кг у 10 % диметилсульфоксиді; 40 % Kolliphor HS-15; 40 % лабразолу і 10 % пропіленгліколю, а також сполуку 4 в кількості 13,0 мг/кг, сполуку 6 у кількості 12,5 мг/кг і сполуку 10 у кількості 13,5 мг/кг у 2,5 % диметилсульфоксиді; 10 % Kolliphor HS-15; 10 % лабрасолу; 2,5 % пропіленгліколю і 75 % води, pH 5,8. Зразки крові відбирали у попередньо охолоджені пробірки для збору, які містили K2EDTA з дихлофосом (кінцева концентрація 2 мМ із доданою кров'ю), та обробляли до отримання плазми в 10 часових точках у діапазоні від моменту до введення дози до 24 год. після введення дози. Зразки плазми піддавали осадженню білків 12,5-кратним об'ємом метанолу, перемішували вихровим способом і центрифугували. Супернатанти переносили й випарювали до сухого залишку в атмосфері азоту, та розчиняли в 5 % ацетонітрилі у воді. Розділення проводили на колонці Phenomenex Synergi Polar-RP, рухома фаза А - 10 мМ форміат амонію з 0,1 % мурашиної кислоти у воді, рухома фаза В - 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, зі ступінчастим лінійним градієнтом від 5 до 95 % рухомої фази В. Для вимірювання концентрацій референтної сполуки А, а також референтної сполуки естеру, сполук 1-4, сполуки 6 або сполуки 10 у плазмі використовували метод РХ-МС/МС. Дані для референтної сполуки А після перорального введення референтної сполуки естеру, сполук 1-4, сполуки 6 або сполуки 10 наведені в таблиці нижче.

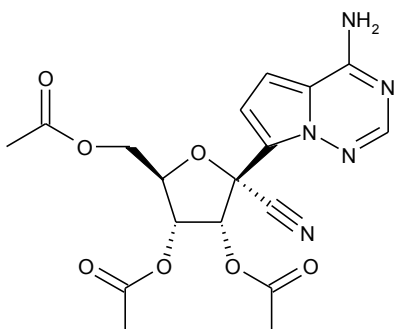
Референтна сполука естеру:



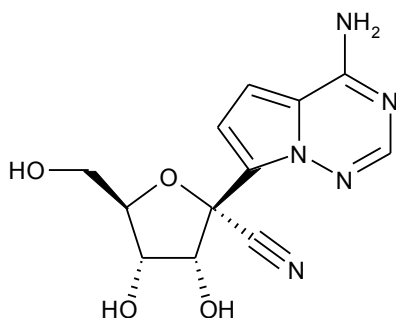
2-а референтна сполука естеру:



3-я референтна сполука естеру:



Референтна сполука А:



Таблиця F1

Сполука №:	Пероральна доза мг/кг	Пероральна доза (референтна сполука А мг-екв)/кг	Референтна сполука А C _{max} (нМ)	Референтна сполука А AUC _{inf.} (нМ·год.)	Референтна сполука А F% ^a
Референтна сполука естеру	12,4	10	4100	11 300	18,9
1	13,4	10	5770	21 900	36,4
2	16,9	10	1600	12 500	20,8
3	13,9	10	10 500	26 400	43,9
4	13,0	10	6650	25 700	42,8
6	12,5	10	7790	27 300	45,6
10	13,5	10	3300	11 600	19,3

^a на основі дози референтної сполуки А в мг-екв/кг; з використанням даних для внутрішньовенного введення референтної сполуки А в дозі 1 мг/кг. ФК для сполуки 4, сполуки 48, сполуки 97, сполуки 128, сполуки 129, сполуки 145, референтної сполуки естеру, 2-ї референтної сполуки естеру та 3-ї референтної сполуки естеру визначали в яванських макак за допомогою аналогічної процедури, описаної вище для макак-резусів.

5

Сполука №	Приклад №	Пероральна доза (референтна сполука А мг-екв)/кг	Референтна сполука А C _{max} (нМ)	Референтна сполука А AUC _{inf.} (нМ·год.)	Референтна сполука А F% ^a
4	4	25,5	14 900	74 800	47
48	24	31,3	8270	44 100	23
145	120	31,8	6510	25 200	13
97	76	28,2	10 900	44 500	25
128	83	26,5	20 500	78 900	48
129	84	25,2	32 200	90 200	58
Референтна сполука естеру	-	9,43	7570	21 800	37
2-а референтна сполука естеру	-	11,6	7830	34 300	48
3-я референтна сполука естеру	-	11,6	10 500	37 900	53

Приклад G: стабільність S9 у ШКТ

Дублікати аліквот досліджуваної сполуки або субстрату позитивного контролю (GS-7340) додавали до робочого розчину S9, розведеного 100 мМ фосфатно-сольовим буферним розчином, рН 7,4, для отримання концентрації білка 1,0 мг/мл. Метаболічні реакції S9 ініціювали додаванням субстратів до реакційної суміші S9 до кінцевої концентрації 2 мкМ. Через 0, 10, 20, 30, 60 і 120 хвилин аліквоти по 25 мл реакційної суміші переносили на планшети, які містили 225 мл розчину IS/Q. Після гасіння планшети центрифугували за 3000' g протягом 30 хвилин, і

10

аліквоти по 150 мкл кожного супернатанту розводили 150 мкл води. Аліквоти (10 мл) розведеного супернатанту аналізували на мас-спектрометрі Thermo Q-Exactive, як описано нижче.

5 Стабільність S9 у ШКТ - без фенілметилсульфонілфториду (PMSF): подібно до процедури, описаної вище, досліджувані сполуки інкубували за 2 мкМ з 1 мг/мл кишкових фракцій S9, що не містили PMSF. Зразки відбирають у 6 часових точках протягом 120-хвилинного експерименту та за допомогою мас-спектрометрії визначають зникнення вихідної сполуки та утворення референтної сполуки А.

10 Дані щодо стабільності в ШКТ для вибраних сполук представлені в таблиці K1 нижче та на Фіг. 1.

Приклад Н: стабільність плазми

15 Дублікати аліквот плазми нагрівали до 37 °С та ініціювали метаболічні реакції додаванням досліджуваної сполуки (6 мл 0,1 мМ робочого розчину ДМСО) або стандартного розчину для визначення стабільності плазми (GS-7340) для отримання кінцевої концентрації субстрату 2 мкМ. Через 0,05, 0,5, 1, 2, 3 і 4 год. аліквоти по 25 мл реакційної суміші переносили на планшети, які містили 225 мл розчину для гасіння IS/Q. Після гасіння планшети центрифугували за 3000 ´g протягом 30 хвилин, і 150 мкл супернатанту розводили 150 мкл води. Аліквоти (10 мл) розведеного супернатанту аналізували на мас-спектрометрі Thermo Q-Exactive, як описано нижче.

20 Приклад І: стабільність CES1/2

25 Досліджувані сполуки або субстрати позитивного контролю (озельтамівір для ферментів CES1 або прокаїн для CES2) інкубували з окремими препаратами Supersome (кінцева концентрація CES 1,5 мг/мл) у 0,1 М калій-фосфатному буферному розчині (рН 7,4) за температури 37 °С. Для ініціювання реакції додавали субстрати до кінцевої концентрації 2 мкМ. Кінцевий об'єм інкубації становив 250 мл. Аліквоти відбирали після інкубації протягом 0, 10, 30, 60 і 120 хв. Реакції зупиняли шляхом додавання IS/Q. Після осадження білків і центрифугування розводили 150 мл супернатанта рівним об'ємом води, після чого проводили аналіз методом РХ-МС. Для прокаїну 150 мл супернатанта сушили й розчиняли у 250 мл води. Всі зразки аналізували методом РХ-МС, а для кількісного визначення були використані значення PAR.

30 Приклад J: стабільність S9 у печінці

35 Дублікати аліквот досліджуваної сполуки або субстрату позитивного контролю (GS-7340) додавали до робочого розчину S9, розведеного 100 мМ калій-фосфатним буферним розчином, рН 7,4, для отримання концентрації білка 2,4 мг/мл. Метаболічні реакції S9 ініціювали додаванням субстратів до реакційної суміші S9 до кінцевої концентрації 2 мкМ. Через 2, 12, 25, 45, 65 і 90 хвилин аліквоти по 25 мл реакційної суміші переносили на планшети, які містили 225 мл розчину IS/Q. Після гасіння планшети центрифугували за 3000 ´g протягом 30 хвилин, і аліквоти по 150 мкл кожного супернатанту розводили 150 мкл води. Аліквоти (10 мл) розведеного супернатанту аналізували на мас-спектрометрі Thermo Q-Exactive, як описано нижче.

40 Приклад К: методи рідинної хроматографії/мас-спектроскопії для визначення стабільності S9 та стабільності плазми

45 Кількісне визначення досліджуваних сполук, референтної сполуки А (нуклеозидного метаболіту з аналізу стабільності S9) і контролів проводили за значеннями відношення площі піків (PAR) аналіту/внутрішнього стандарту, виміряними на мас-спектрометрі Thermo Q-Exactive, з'єднаному з BEPX Dionex UltiMate 3000 з автоматичним пробовідбірником Leap Technologies HTC PAL. Для аналізу досліджуваних сполук та референтної сполуки А використовували колонку Waters Acquity BEH C18 (розмір частинок 1,7 мкм, 2,1×50 мм). Для аналізу контролю (GS-7340) використовували колонку Thermo Hypersil GOLD (розмір частинок 1,9 мкм, 2,1×50 мм). Рухома фаза А складалася з 0,1 % (об./об.) мурашиної кислоти у воді. Рухома фаза В складалася з 0,1 % (об./об.) мурашиної кислоти в ацетонітрилі. Елюцію аналітів здійснювали серією лінійних градієнтів ацетонітрилу у воді, що містила 0,1 % (об./об.) мурашиної кислоти. Мас-спектрометр калібрували щотижня й використовували допуск на масу 5 ч/млн.

Таблиця К1

Приклад №	Сполука №	T1/2 для GIS9 людини	T1/2 для GIS9 людини без PMSF	СТА плазми людини, 37
1	1	112,79	1,45	28,434
2	2	156,56		344,3
3	3	81,045	0,8	82,745
4	4	252,67	0,903	107,92
5	5	789	74,831	1388,9
6	6	712,67	4,085	55,852
7	7	53,99		6,563
8	8	159,49	0,58	11,698
9	9	311,41		156,68
10	10	789		43,569
11	11	789		135,19
12	12	57,974		35,623
13	13	35,305		3
14	14	56,255	1,067	262,42
15	15	33,113		40,503
16	16	1,007		30,6
17	17			
18	18			
19	19	27,405		1584
20	20			
21	21			
22	46	439,12	144,53	553,13
23	47		151,4	1584
24	48		10,1	1584
25	49		521,7	1584
26	50		15,231	430,4
27	51		10,969	1366,8
28	52		0,655	85
29	53		0,636	13
30	29		0,617	139
31	54	692,28	4,325	108
32	55		0,596	75,665
33	56		16,5	77,644
34	57			317,5
35	58		1,191	1584
36	59	1,435	0,869	84,318
37	60		44,853	1584
38	35		0,593	139,6
39	62	31,066		488,7
40	63		181,47	1584
42	64		0,993	3
43	65		0,621	14,9
44	66		0,491	24,2
45	67		10,467	1177,1
46	68		46,06	266,43
47	69		48,7	294,49
48	70		72,972	1399,3
49	71		25,8	1584
50	72		0,623	31,1
51	73		0,588	70
52	74		30,32	205,11
53	75		0,884	277,1
54	76		38,86	1584

Таблиця К1

Приклад №	Сполука №	T1/2 для GIS9 людини	T1/2 для GIS9 людини без PMSF	СТА плазми людини, 37
55	77		792	383,67
56	78		72,07	336,23
57	79		0,681	17,837
58	80		0,847	604,23
59	81		0,688	195,87
60	82		2	193,22
61	83		12,1	1584
62	84		0,955	327,2
63	85		0,621	38,6
64	86		0,684	48,6
65	87		1,248	28,7
66	88		4,912	1584
67	89		0,59	188,5
68	90		0,591	169,9
69	91		41,971	285
70	92		237,8	139,9
71	93		1,017	28,444
72	31		0,857	32,4
73	94		1,13	105,4
74	113		0,605	35,4
75	96		789	1584
76	97		3,645	6,669
77	98		789	884,09
78	99		96,647	173,49
79	100			
80	26		0,487	33,7
81	37		0,589	53
82	127		0,957	12,071
83	128		0,59	9,735
84	129		0,623	3
85	130		1,586	409,28
86	131		2,64	150,92
87	132		0,624	12,304
88	133		0,623	73,357
89	134			65,405
90	135		0,653	96,462
91	136		1,013	463,08
92	106		0,66	30,917
98	125		0,582	12,2
99	120		0,605	38,7
100	121		1,583	107,7
101	112		1,774	28,8
102	114		1,212	26,8
103	115		0,581	41,2
104	116		0,63	26,4
105	117		0,616	86
106	118		4,115	59,4
107	119		2,982	40,7
108	122		0,637	34,1
109	123		0,615	96,5
110	137		8,055	676,3
112	139		1,368	150,07
113	124		0,744	192,3
114	126		97,584	79,1

Таблиця К1

Приклад №	Сполука №	T1/2 для GIS9 людини	T1/2 для GIS9 людини без PMSF	СТА плазми людини, 37
115	140		783,41	1322,1
116	141		789	902,37
117	142		789	1584
118	143		789	800,58
120	145		32,763	299,49
121	146		174,12	497,93
129	111	53,11	3,928	35
131	154		278,9	1584
133	156		789	248,79
132	155		77,5	1584

Приклад L: проникність CACO-2

- Попередньо висіяні клітини Caco-2 (клон C2BBe1) отримували від Sigma-Aldrich, Inc. (м. Атланта, штат Джорджія). Моношари клітин вирощували до злиття на покритих колагеном мікропористих полікарбонатних мембранах у 24-лункових планшетах для трансвел-аналізу протягом 21 доби. Буферним розчином для аналізу проникності в лунках-донорах був збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS), який містив 10 мМ HEPES і 15 мМ глюкози за pH 6,5 із 200 мкМ BNPP. У лунках-реципієнтах використовували буферний розчин HBSS, який містив 10 мМ HEPES і 15 мМ глюкози за pH 7,4, доповненої 1 % BSA. Після початкового врівноваження транспортним буферним розчином реєстрували величину трансепікального опору (TEER) для перевірки цілісності мембрани. Експеримент починали додаванням буферних розчинів, які містили досліджувані сполуки, по 200 мкл і 1000 мкл в апікальній і базолатеральній камерах відповідно. Через 0 та 2 години після введення дози відбирали 10 мкл із камери-донора та негайно розводили у 190 мкл 20 % метанолу. Через 1 та 2 години після введення дози відбирали 100 мкл розчину з камер-реципієнтів і негайно розводили в 100 мкл 20 % метанолу. Вилучений буферний розчин заміняли свіжим буферним розчином, і до всіх розрахунків застосовували поправку на вилучений матеріал. Кожну сполуку досліджували у 2 повторах в окремих лунках для кожної умови. Після цього всі зразки екстрагували за допомогою 400 мкл 100 % ацетонітрилу з внутрішнім стандартом для осадження білка. Клітини вносили з боку апікальної або базолатеральної камери для визначення прямої (A-B) і зворотної (B-A) проникності. Для дослідження неспецифічного зв'язування й нестабільності сполуки наприкінці експерименту кількісно визначали загальну кількість лікарського засобу та порівнювали її з кількістю матеріалу у вихідному дозувальному розчині для обчислення виходу у відсотках. Утворення вихідної сполуки (GS-441524; референтна сполука A) контролювали в лунках для аналізу, в які додавали проліки. Зразки аналізували методом PX-MS/MS.

Таблиця L1

Приклад №	Сполука №	DM Caco2, напрямок A-B	DM Caco2, напрямок B-A
1	1	0,275	3,853
2	2	1,17	8,69
3	3	1,23	9,8
4	4	0,545	5,29
5	5		
6	6	0,21	2,77
7	7	0,52	8,98
8	8		
9	9	0,39	5,17
10	10	0,08	1,39
11	11		
12	12	1,15	13,73
13	13	0,59	8,8
14	14	1,84	21,7
15	15	1,46	12

Таблиця L1

Приклад №	Сполука №	DM Caco2, напрямок А-В	DM Caco2, напрямок В-А
16	16		
17	17		
18	18		
19	19		
20	20		
21	21	1,36	8,33
22	46	0,76	10,66
23	47	1,68	11,38
24	48	6,19	12,52
25	49	0,13	3,48
26	50	0,13	2,76
27	51	4,35	17,19
28	52	6,95	13,04
29	53	2,34	10,58
30	29	1,91	12,29
31	54	0,25	3,8
32	55	0,38	1,89
33	56	0,35	1,83
34	57		
35	58	5,67	6,86
36	59	11,61	17,7
37	60	0,12	0,32
38	35	0,95	10,64
39	62	4,19	12,12
40	63	1,18	12,46
42	64	0,39	4,6
43	65	3,07	7,23
44	66		
45	67	0,99	9,76
46	68	0,98	7,09
47	69	1	4,74
48	70	0,88	6,91
49	71	4,02	13,65
50	72	2,52	10,69
51	73	0,48	4,69
52	74	3,25	9,88
53	75		
54	76	2,13	12,17
55	77	0,27	5,58
56	78	0,2	4,2
57	79	0,61	9,26
58	80	1,35	0,95
59	81	7,77	14,74
60	82	2,73	20,67
61	83	5,3	25,42
62	84	0,27	6,99
63	85		
64	86		
65	87	1,79	10,98
66	88	2,72	12,82
67	89		
68	90	0,9	7,41
69	91	0,02	0,5
70	92	0,07	0,48

Таблиця L1

Приклад №	Сполука №	DM Сасо2, напрямок А-В	DM Сасо2, напрямок В-А
71	93	1,2	8,3
72	31	0,68	13
73	94	0,13	2,19
74	113	5,21	13,91
75	96	0,09	4,05
76	97	0,04	2,15
77	98	0,02	5,65
78	99	0,11	2,47
79	100	11,73	22,71
80	26	0,07	0,36
81	37	0,5	7,54
82	127		
83	128	3,35	5,69
84	129	3,505	6,635
85	130	0,12	2,54
86	131	2,01	15,52
87	132	12,34	13,86
88	133	17,25	16,82
89	134		
90	135	3,87	18,05
91	136	4,33	5,7
92	106	4,975	9,5
99	120	0,77	8,35
100	121	0,08	4,15
101	112	2,53	15,81
102	114	2,07	11,26
103	115	0,91	8,32
104	116	4,18	17,53
105	117	6,18	10,53
106	118	0,07	1,67
107	119	0,07	1,91
109	123	3,18	9,88
110	137	0,98	11,37
112	139	0,99	12,98
113	124	0,08	7,35
114	126	0,01	0,03
115	140	0,04	0,12
116	141	0,05	0,08
117	142	0,02	0,07
120	145	0,2	8,475
121	146	0,06	7,15
129	111	0,625	11,22
131	154	2,08	14,67
133	156	0,12	0,13
132	155	3,06	10,35
Референтна сполука естеру		0,12	0,62
2-а референтна сполука естеру		11,97	6,74
3-я референтна сполука естеру		5,07	8,91
Референтна сполука А		0,12	1,52

Приклад М: термодинамічна розчинність у забуферному розчині з рН 7

Оцінювали розчинність сполук у воді протягом 24 год. Розчинність визначали за температури навколишнього середовища в 50 мМ фосфатно-буферному розчині з рН 7 з додаванням 150 мМ NaCl (для досягнення ізотонічності). Тверді речовини додавали до забуференого розчину в пробірках Eppendorf об'ємом 1,5 мл, перемішували вихровим способом протягом 1 хвилини, після чого струшували протягом 24 годин у струшувачі Eppendorf ThermoMixer C. Для визначення концентрації в розчині суспензії центрифугували протягом 15 хв за 15 000 об/хв. Супернатанти розводили до об'єму 1 мл сумішшю ацетонітрил: вода у співвідношенні 30:70 об./об. Усі розведені супернатанти аналізували методом УВЕРХ із використанням приладу Waters Acquity UPLC з УФ-детектором на основі фотодіодної матриці (ФДМ).

Таблиця М1

Розчинність зразкових і референтних сполук

Приклад №	Сполука №	рН 7 розч.
4	4	1,85
6	6	3,02
13	13	0,12
14	14	0,21
15	15	0,26
21	21	-
36	59	0,01
39	62	0,1
22	46	0,45
53	75	-
27	51	0,08
110	137	0,13
44	66	-
35	58	0,02
43	65	0,045
23	47	0,1
25	49	2,03
24	48	0,19
37	60	-
40	63	0,82
59	81	0,06
57	79	0,26
45	67	-
56	78	0,89
54	76	0,37
55	77	4,64
120	145	2,35
71	93	0,62
75	96	1,25
76	97	6,02
88	133	0,24
83	128	1,42
84	129	0,72
92	106	0,08
н/д	Референтна сполука естеру	0,96
н/д	2-а референтна сполука естеру	0,01
н/д	3-я референтна сполука естеру	1,38

Приклад N: стабільність у забуферених розчинах з рН 2 і рН 7

Оцінювали стабільність сполук у воді протягом 24 годин за 40 °С. Стабільність визначали в 50 мМ фосфатних буферних розчинах за рН 2 і рН 7 з додаванням 150 мМ NaCl (для досягнення ізотонічності). 3-5 мг твердих сполук додавали в сцинтиляційні флакони об'ємом 7 мл. У кожен флакон додавали ацетонітрил з отриманням робочого розчину 1 мг/мл. Робочі

розчини розводили до 50 мкг/мл у фосфатному буферному розчині з pH 2 або pH 7 до об'єму 1 мл. Для кожної сполуки та умов pH готували зразки по 50 мкг/мл у двох дублікатах. Один зразок поміщали на лоток для УВЕРХ за 40 °С для проведення аналізу, а другий зразок поміщали в термостат за 40 °С для зберігання. Підготовку зразків для кожної сполуки було зміщено на 40 хвилин, щоб врахувати час проведення УВЕРХ-аналізу.

Зразки в лотку для УВЕРХ аналізували методом УВЕРХ із використанням приладу Waters Acquity UPLC з УФ-детектором на основі PDA. Концентрацію вимірювали в часових точках 0, 3, 6, 9 і 12 год. Через 24 год. зразки, що зберігалися в термостаті за 40 °С, виймали й аналізували методом УВЕРХ.

Результати для зразкових сполук узагальнені в таблицях N1 і N2 нижче, а також представлені на Фіг. 2. На Фіг. 2 %AN означає %, нормалізований за площею. Тобто %AN - це площа піку сполуки відносно суми площ усіх піків на хроматограмі УВЕРХ. Наприклад, якщо було два піки, пік сполуки з площею 9 і ще один пік із площею 1, то %AN піку сполуки становив 90 %.

Таблиця N1

Стабільність зразкових та референтних сполук за pH 2

	Сполука 129 прикладу 84	Сполука 128 прикладу 83	3-я референтна сполука естеру	Сполука 59 прикладу 36	2-а референтна сполука естеру	Сполука 4 прикладу 4	Референтна сполука естеру
0 год.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,5	98,5
3 год.	98,4	98,3	96,3	100,0	100,0	98,3	97,8
6 год.	96,9	96,7	93,8	100,0	100,0	98,5	97,3
9 год.	95,5	95,2	91,5	100,0	98,3	98,4	96,7
12 год.	94,0	93,8	88,7	98,9	97,7	98,5	96,1
24 год.	89,4	89,3	82,1	97,9	96,2	98,3	94,4

Усі наведені значення являють собою значення %AN.

Таблиця N2

Стабільність зразкових та референтних сполук за pH 2 та pH 7

Сполука №	Стабільність за pH 2, 24 год., %AN	Стабільність за pH 7, 24 год., %AN
3-я референтна сполука естеру	82	79
4	98	97
6	100	100
13	98	97
14	97	97
15	98	97
21	0	92
46	4	8
47	1	3
48	100	99
49	97	94
51	98	97
58	2	7
59	98	93
60	0	0
62	61	10
63	3	0
65	90	80
66	2	0
67	95	91
75	0	-

Стабільність зразкових та референтних сполук за pH 2 та pH 7

Сполука №	Стабільність за pH 2, 24 год., %AN	Стабільність за pH 7, 24 год., %AN
76	92	91
77	98	95
78	90	0
79	88	77
81	100	98
93	94	75
96	96	95
97	98	85
106	100	91
128	89	78
129	89	78
133	95	98
137	80	97
145	93	0

Приклад О: фармакокінетичний аналіз на мавпах (тверда речовина/суспензія)

- Референтну сполуку естеру, сполуку 4, сполуку 128 і сполуку 129 вводили дозами перорально у вигляді таблеток самцям і/або самицям яванських макак (n=3/група) у кількості 100 мг-екв, фіксовану в 4 % кросповідоні; 1 % магнію стеарату й 45 % целюлози; 3-ю референтну сполуку естеру вводили перорально через зонд у вигляді суспензії в кількості 100 мг-екв, фіксовану в 1 % полоксамері 188; 99 % води; сполуки 13-15, сполуку 46, сполуки 48-49, сполуки 58-59, сполуки 62-63, сполуку 76, сполуку 79, сполуку 93 та сполуку 106 у кількості 100 мг-екв., фіксовану, і сполуку 65у кількості 20 мг-екв., фіксовану, вводили перорально через зонд у вигляді суспензії в 0,5 % метилцелюлози і 0,1 % полісорбату 80; 99,4 % води. Зразки крові відбирали у попередньо охолоджені пробірки для збору, які містили K2EDTA з дихлофосом (кінцева концентрація 2 мМ із доданою кров'ю), та обробляли до отримання плазми в 10 часових точках у діапазоні від моменту до введення дози до 24 год. після введення дози. Зразки плазми піддавали осадженню білків 12,5-кратним об'ємом метанолу, перемішували вихровим способом і центрифугували. Супернатанти переносили й випарювали до сухого залишку в атмосфері азоту, та розчиняли в 5 % ацетонітрилі у воді. Розділення проводили на колонці Phenomenex Synergi Polar-RP, рухома фаза А - 10 мМ форміат амонію з 0,1 % мурашиної кислоти у воді, рухома фаза В - 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, зі ступінчастим лінійним градієнтом від 5 до 95 % рухомої фази В. Для вимірювання концентрацій референтної сполуки А, а також референтної сполуки естеру, 3-ї референтної сполуки естеру, сполуки 4, сполук 13-15, сполуки 46, сполук 48-49, сполук 58-59, сполук 62-63, сполуки 65, сполуки 76, сполуки 79, сполуки 93, сполуки 106, сполуки 128 або сполуки 129 у плазмі використовували метод РХ-МС/МС. Дані для референтної сполуки А після перорального введення будь-якої зі сполук - референтної сполуки естеру, 3-ї референтної сполуки естеру, сполуки 4, сполук 13-15, сполуки 46, сполук 48-49, сполук 58-59, сполук 62-63, сполуки 65, сполуки 76, сполуки 79, сполуки 93, сполуки 106, сполуки 128 або сполуки 129 - наведені в таблиці нижче.

Таблиця О1

Дані ФК для зразкових і референтних сполук

Сполука №:	Пероральна доза мг/кг	Пероральна доза (мг-екв референтної сполуки А)	Референтна сполука А C_{max} (нМ)	Референтна сполука А $AUC_{inf.}$ (нМ·год.)	Референтна сполука А $F\%^a$
Референтна сполука естеру	29	100	5540	27100	18
3-я референтна сполука естеру	33	100	15 800	45 000	32
4	32	100	10 600	29 500	19
14	40	100	8640	50 000	27
65	8	20	4490	12 500	37
128	38	100	13 600	65 500	41
129	46	100	27 400	87 400	51

^a на основі дози референтної сполуки А в мг-екв/кг; з використанням даних для внутрішньовенного введення референтної сполуки А в дозі 1 мг/кг.

Таблиця О2

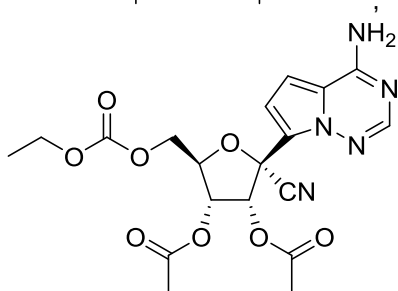
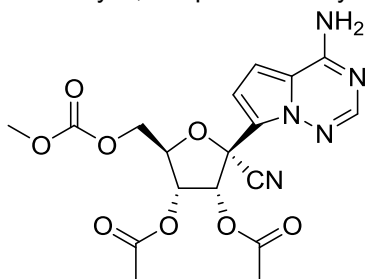
F% для додаткових зразкових сполук

Сполука №	F%, суспензія, яванська макака (якщо не зазначено інше)
13	10
15	18
46	30
48	12
49	6
58	6
59	5
62	18
63	12
76	34
79	8
93	47
106	13

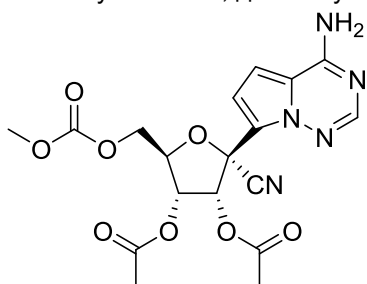
- Всі посилання, включаючи публікації, патенти та патентні документи, включені в цей документ шляхом посилання, ніби вони були включені окремо шляхом посилання. Цей винахід містить посилання на різні варіанти здійснення та способи. Однак слід розуміти, що можуть бути внесені численні варіації та модифікації, залишаючись у межах змісту та обсягу цього винаходу. Наведений опис виконаний із розумінням того, що його слід розглядати як приклад заявленого об'єкта винаходу й що він не призначений для обмеження формули винаходу, що додається, конкретними проілюстрованими варіантами здійснення.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

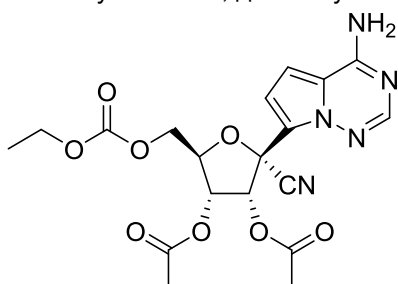
1. Сполука, вибрана з наступних сполук:



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, де сполука має формулу:



- або її фармацевтично прийнятна сіль.
3. Сполука за п. 1, де сполука має формулу:



- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль.
4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятну сіль і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, де фармацевтична композиція сформульована для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, перорального або інгаляційного введення.
6. Фармацевтична композиція за п. 4 або 5, де фармацевтична композиція сформульована для перорального введення.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-6 для застосування в лікуванні вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-6 для застосування в профілактиці вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.
11. Сполука для застосування за п. 7 або 8 або фармацевтична композиція для застосування за п. 9 або 10, яка призначена для перорального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, підшкірного або інгаляційного введення.
12. Сполука для застосування за п. 7 або 8 або фармацевтична композиція для застосування за п. 9 або 10, яка призначена для застосування із щонайменше одним додатковим терапевтичним або профілактичним агентом.
13. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 12, де зазначений додатковий терапевтичний або профілактичний агент являє собою молнупіравір, озельтамівір, нірматрелвір або ритонавір.
14. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою коронавірусну інфекцію.
15. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 14, де вірусна інфекція вибрана з групи, що складається із зоонозної коронавірусної інфекції; вірусної інфекції, викликаной вірусом, який має щонайменше 70 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2; вірусної інфекції, викликаной вірусом, який має щонайменше 80 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2; вірусної інфекції, викликаной вірусом, який має щонайменше 90 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2; вірусної інфекції, викликаной вірусом, який має щонайменше 95 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2; або вірусної інфекції, вибраної з групи, що складається з інфекції, спричиненої вірусом 229E, інфекції, спричиненої вірусом NL63, інфекції, спричиненої вірусом OC43, та інфекції, спричиненої вірусом HKU1.
16. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 14 або 15, де вірусна інфекція являє собою інфекцію SARS-CoV-2 (COVID-19).
17. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 14 або 15, де вірусна інфекція являє собою вірусну інфекцію SARS-CoV.
18. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 14 або 15, де вірусна інфекція являє собою вірусну інфекцію MERS-CoV.
19. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Pneumoviridae.
20. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 19, де вірусна інфекція, спричинена вірусом родини Pneumoviridae, являє собою інфекцію, спричинену респіраторно-синцитіальним вірусом, або інфекцію, спричинену метапневмовірусом людини.
21. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Picornaviridae.
22. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 21, де інфекція, спричинена вірусом родини Picornaviridae, вибрана з групи, що складається з ентеровірусної інфекції, інфекції, спричиненої вірусом Коксакі А, інфекції, спричиненої вірусом Коксакі В, інфекції, спричиненої ентеровірусом D68, інфекції, спричиненої ентеровірусом B69, інфекції, спричиненої ентеровірусом D70, інфекції, спричиненої ентеровірусом A71, інфекції, спричиненої поліовірусом, риновірусної інфекції людини (HRV), інфекції HRV-A, інфекції HRV-B та інфекції HRV-C.
23. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Flaviviridae.
24. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 23, де інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, вибрана з групи, що складається з вірусної інфекції, спричиненої вірусом лихоманки Денге, вірусної інфекції, спричиненої вірусом жовтої лихоманки, вірусної інфекції, спричиненої вірусом лихоманки Західного Нілу, кліщового енцефаліту, японського енцефаліту Куньджін, енцефаліту Сент-Луїс, енцефаліту долини Мюррея, Омської геморагічної лихоманки, вірусної діареї великої рогатої худоби, вірусної інфекції, спричиненої вірусом Зіка, та інфекції вірусного гепатиту С (ВГС).

25. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини *Filoviridae*.

26. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 25, де інфекція, спричинена вірусом родини *Filoviridae*, являє собою вірусну інфекцію Ебола або інфекцію, спричинену вірусом Марбург.

27. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою ортоміксовірусну інфекцію.

28. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 27, де вірусна інфекція вибрана з групи, що складається з інфекції, спричиненої вірусом грипу, інфекції, спричиненої вірусом грипу А, та інфекції, спричиненої вірусом грипу В.

29. Сполука для застосування за будь-яким із пп. 7, 8, 11-13 або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 9-13, де вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини *Paramyxoviridae*.

30. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 29, де вірусна інфекція вибрана з групи, що складається з інфекції, спричиненої вірусом парагрипу людини, вірусом Ніпа, вірусом Гендра, вірусом кору та вірусом епідемічного паротиту.

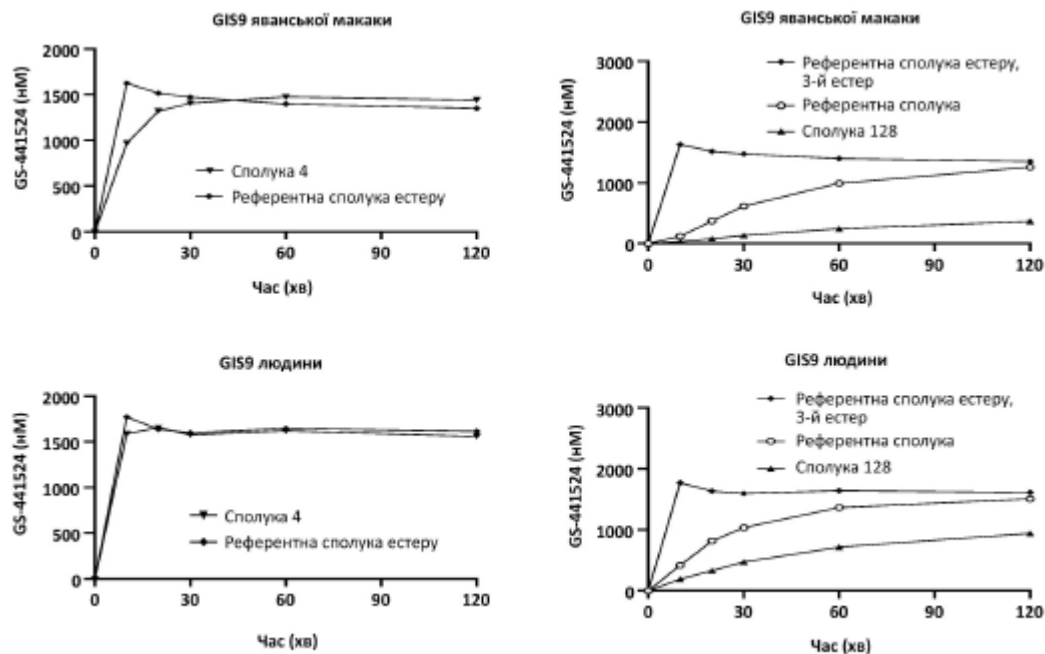
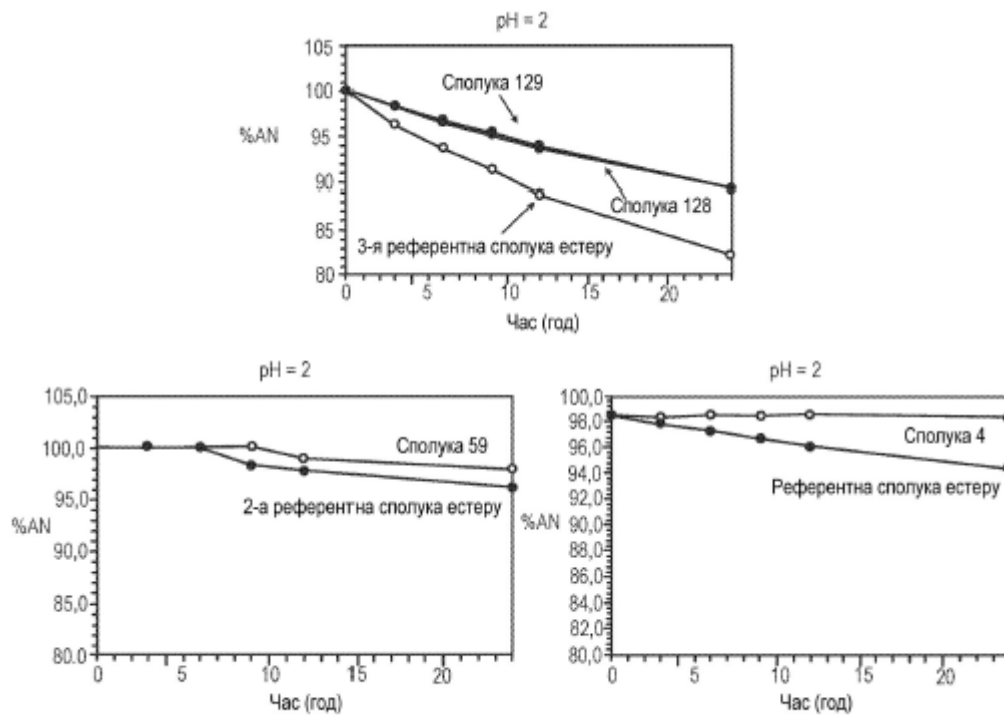


Fig. 1



Фіг. 2