



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.12.30

(21) Номер заявки
201071170

(22) Дата подачи заявки
2009.04.22

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) 1'-ЗАМЕЩЁННЫЕ КАРБАНУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

(31) 61/047,263; 61/139,449

(32) 2008.04.23; 2008.12.19

(33) US

(43) 2011.08.30

(86) PCT/US2009/041447

(87) WO 2009/132135 2009.10.29

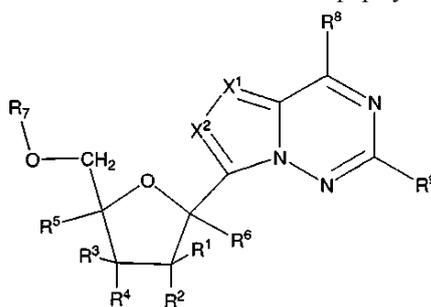
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Баглер Томас, Чо Эзоп, Ким Чонг Ю.,
Саундерс Оливер Л., Чжан Лицзюнь,
Пэрриш Джей (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A-2008005542
WO-A-02057287
WO-A-0056734
WO-A-2008141079
WO-A-2008089105

(57) В настоящем изобретении предложены соединения общей формулы I



Формула I

или их фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. В частности, предложены пирроло[1,2-f][1,2,4]триазинил-, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазинил-, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазинил- и [1,2,4]триазоло[4,3-f][1,2,4]-триазинилнуклеозиды, а также нуклеозидфосфаты и пролекарства указанных соединений, причем положение 1' сахара в составе нуклеозида является замещенным. Предложены также способ лечения вирусной инфекции и способ ингибирования полимеразы вируса гепатита С (ВГС) путем введения соединений формулы I. Предложенные соединения, композиции и способы подходят для лечения вирусных инфекций, вызываемых Flaviviridae, в частности инфекций, вызываемых вирусом гепатита С.

Область изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, обладающим противовирусной активностью, в частности к нуклеозидам, обладающим активностью против инфекций, вызываемых *Flaviviridae*, более конкретно к ингибиторам РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С.

Уровень техники

Вирусы, принадлежащие к семейству *Flaviviridae*, включают по меньшей мере три отличимых рода - *pestiviruses*, *flaviviruses* и *hepaciviruses* (Calisher, et al., *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). В то время как *pestiviruses* вызывают многие экономически значимые болезни животных, например вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус классической чумы свиней (CSFV), холеру свиней и пограничную болезнь овец (BDV), их вклад в заболевания у людей менее изучен (Moennig, V., et al., *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). *Flaviviruses* являются причиной таких важных заболеваний человека, как лихорадка денге и желтая лихорадка, в то время как *hepaciviruses* вызывают инфекции, обусловленные вирусом гепатита С, у людей. Другие важные вирусные инфекции, вызываемые вирусами семейства *Flaviviridae*, включают вирус Западного Нила (WNV), вирус японского энцефалита (JEV), вирус клещевого энцефалита, вирус Кунджин, вирус энцефалита долины Муррея, вирус энцефалита Сент-Луис, омскую геморрагическую лихорадку и вирус Зика. В совокупности инфекции, вызываемые вирусами семейства *Flaviviridae*, являются причиной значительной смертности, заболеваемости и экономических потерь во всем мире. Таким образом, существует необходимость в разработке эффективных способов лечения вирусных инфекций, вызываемых *Flaviviridae*.

Вирус гепатита С (ВГС) является главной причиной хронических заболеваний печени во всем мире (Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000), поэтому современные противовирусные исследования во многом направлены на разработку более совершенных способов лечения хронических инфекционных заболеваний, вызываемых ВГС, у людей (Di Besceglie A.M. and Bacon B.R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon C.P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Обзор ряда способов лечения ВГС приведен в работе Vumock et al. в *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) является одной из наиболее хорошо изученных мишеней для разработки новых агентов для лечения ВГС. Полимераза NS5B представляет собой мишень для ингибиторов на ранних стадиях клинических испытаний с участием людей (Sommadossi J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Эти ферменты подробно изучены на биохимическом и структурном уровнях, включая скрининговые исследования для идентификации селективных ингибиторов (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Биохимические мишени, такие как NS5B, имеют важное значение при разработке способов лечения ВГС, поскольку ВГС не реплицируется в лабораторных условиях, и существуют трудности, связанные с разработкой клеточных исследований и доклинических систем исследований на животных.

В настоящее время существует, главным образом, два противовирусных соединения - рибавирин, являющийся нуклеозидным аналогом, и интерферон- α (IFN), которые используют для лечения вызываемых ВГС хронических инфекций у людей. Взятый в отдаленности рибавирин не эффективен для снижения уровней вирусной РНК, обладает значительной токсичностью, при этом известно, что рибавирин вызывает анемию. Сообщалось, что комбинация IFN и рибавирина эффективна для контроля течения хронического гепатита С (Scott L.J., et al. *Drugs* 2002, 62, 507-556), но стойкое улучшение наблюдалось менее чем у половины пациентов, получавших данное лечение. Другие заявки на патент, в которых предложено применение нуклеозидных аналогов для лечения вирусного гепатита С, включают WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO 2008/089105 и WO 2008/141079, однако дополнительных способов лечения инфекций, вызываемых ВГС, до сих пор не появилось. Таким образом, существует острая потребность в лекарственных препаратах, обладающих улучшенными противовирусными и фармакокинетическими свойствами и повышенной активностью в отношении предотвращения развития резистентности ВГС, улучшенной биодоступностью при пероральном приеме, повышенной эффективностью, пониженными нежелательными побочными эффектами и более длительным периодом полувыведения *in vivo* (De Francesco, R., et al. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16).

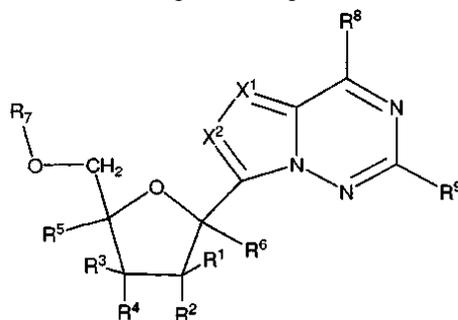
Некоторые рибозиды нуклеиновых оснований пирроло[1,2-f][1,2,4]триазина, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазина, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазина и [1,2,4]триазоло[4,3-f][1,2,4]триазина описаны в *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1984, 2, 229-38; WO 2000/056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 20, 2929-2936 и *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Однако не было показано, что данные соединения подходят для лечения ВГС. Babu Y.S. в публикациях WO 2008/089105 и WO 2008/141079 предложены рибозиды нуклеиновых оснований пирроло[1,2-f][1,2,4]триазина, обладающие противовирусной активностью и активностью против ВГС и RdRp.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения, подавляющие вирусы семейства *Flaviviridae*.

Изобретение также включает соединения, ингибирующие полимеразы нуклеиновых кислот вируса, в частности РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) ВГС, но не полимеразы нуклеиновых кислот клетки. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения инфекций, вызываемых Flaviviridae, у человека и других животных.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложено соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

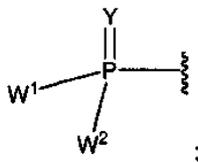
каждый R^2 и R^4 независимо представляет собой OR^a , или R^2 и R^4 совместно представляют собой $-O(CO)O-$ или $-O(C(CH_3)_2)O-$;

каждый R^3 и R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN , (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкинил;

каждый R^a независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_6) алкинил, (C_6-C_{14}) арил (C_1-C_6) алкил или $-C(=O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H или

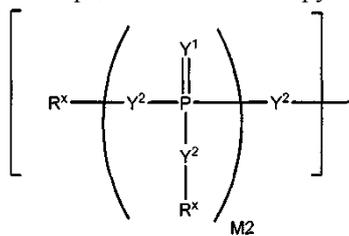


Y представляет собой O;

W^1 и W^2 совместно представляют собой $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$;

либо один из W^1 или W^2 вместе с либо R^3 , либо R^4 представляет собой $-Y^3-$, а другой из W^1 или W^2 представляет собой формулу Ia;

либо каждый из W^1 и W^2 независимо представляет собой группу формулы Ia



Формула Ia,

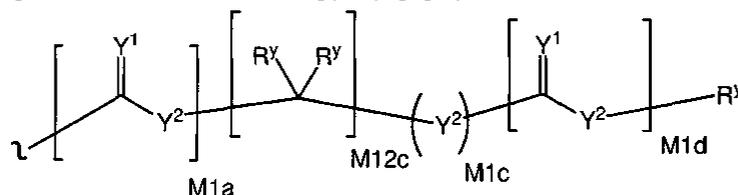
где каждый Y^1 представляет собой O;

каждый Y^2 независимо от других представляет собой связь, O, CR_2 , NR или S;

каждый Y^3 независимо от других представляет собой O, S или NR;

M_2 равен 0, 1 или 2;

каждый R^x представляет собой H или группу формулы



где каждый M_{1a} , M_{1c} и M_{1d} независимо от других равен 0 или 1;

M_{12c} равен 0, 1 или 2;

каждый R^y независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{14}) арил, замещенный (C_6-C_{14}) арил или пиридинил;

каждый R независимо от других представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 каждый X¹ или X² независимо от других представляет собой C-R¹⁰ или N;
 R⁸ представляет собой NR¹¹R¹², -S(O)_n(C₁-C₆)алкил, OR¹¹, SR¹¹ или 4,4'-диметокситритиламино-
 группу;

каждый n независимо равен 0, 1 или 2;

R⁹ представляет собой H, NR¹¹R¹², OR¹¹, SR¹¹ или 4,4'-диметокситритиламиногруппу;

R¹⁰ представляет собой H;

каждый R¹¹ или R¹² независимо от других представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил;

при этом замещение означает, что один или более атомов водорода, каждый независимо, замещен заместителем, отличным от водорода, представляющим собой -X, -R^b, =O, -OR^b, где каждый X независимо от других представляет собой галоген, и каждый R^b независимо от других представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₄)арил или (C₁-C₆)алкил, замещенный от 1 до 3 (C₆-C₁₄)арильными группами.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и все рацематы, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы и аморфные формы указанных соединений.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены новые соединения формулы I, обладающие активностью против инфекций, вызываемых вирусами Flaviviridae. Не желая быть связанными конкретной теорией, полагают, что соединения согласно изобретению могут ингибировать вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу и, таким образом, подавлять репликацию вируса. Они подходят для лечения пациентов-людей, зараженных человеческим вирусом, например вирусом гепатита С.

Согласно еще одному аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложен комбинированный фармацевтический агент, содержащий:

а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из интерферонов, аналогов рибавирина, ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов NS5a, ингибиторов α-глюкозидазы 1, ингибиторов циклофилина, гепатопротекторов, нуклеозидных ингибиторов ВГС и других лекарственных препаратов для лечения ВГС.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложен способ лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом, выбранным из группы, включающей вирус денге, вирус желтой лихорадки, вирус Западного Нила, вирус японского энцефалита, вирус клещевого энцефалита, вирус Кунджин, вирус энцефалита долины Муррей, вирус энцефалита Сент-Луис, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус вирусной диареи крупного рогатого скота, вирус Зика и вирус гепатита С, путем введения субъекту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложен способ лечения ВГС у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

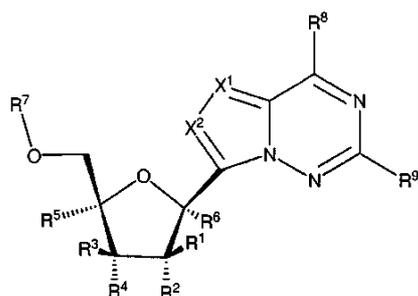
Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложен способ лечения ВГС у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения инфекции, вызываемой ВГС, у зараженного животного, включающий введение указанному животному (т.е. лечение указанного животного) комбинированной фармацевтической композиции или состава, содержащих эффективное количество соединения формулы I и второе соединение, обладающее свойствами, направленными против ВГС.

Подробное описание иллюстративных вариантов реализации

В данном разделе приведено подробное описание со ссылками на конкретные варианты реализации изобретения, примеры которых нашли отражение в прилагаемом описании, структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение описано применительно к конкретным приведенным вариантам реализации, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено указанными вариантами реализации. Напротив, подразумевается, что изобретение включает все альтернативные варианты, модификации и эквиваленты, которые находятся в рамках настоящего изобретения.

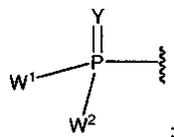
Согласно еще одному аспекту соединения формулы I представлены формулой II



Формула II

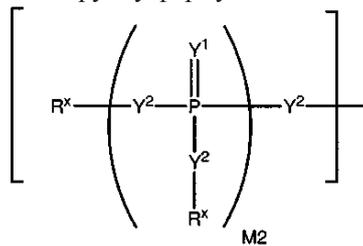
или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения, где

- R^1 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;
- каждый R^2 и R^4 независимо представляет собой OR^a , или R^2 и R^4 совместно представляют собой $-O(CO)O-$ или $-O(C(CH_3)_2)O-$;
- каждый R^3 и R^5 представляет собой H;
- R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN , (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкинил;
- каждый R^a независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_6) алкинил, (C_6-C_{14}) арил (C_1-C_6) алкил или $-C(=O)R^{11}$;
- R^7 представляет собой H или



Y представляет собой O;

W^1 и W^2 совместно представляют собой $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$, либо один из W^1 или W^2 вместе с либо R^3 , либо R^4 представляет собой $-Y^3-$, а другой из W^1 и W^2 представляет формулу Ia; либо каждый из W^1 и W^2 независимо от другого представляет собой группу формулы Ia



Формула Ia,

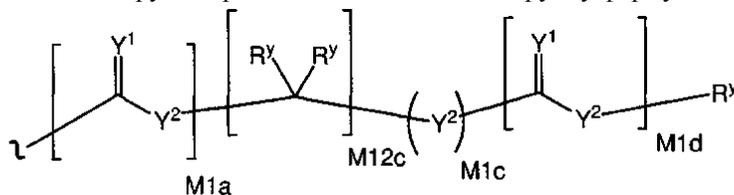
где каждый Y^1 представляет собой O;

каждый Y^2 независимо от других представляет собой связь, O, CR_2 , NR или S;

каждый Y^3 независимо от других представляет собой O, S или NR;

M_2 равен 0, 1 или 2;

каждый R^x независимо от других представляет собой H или группу формулы



где каждый M_{1a} , M_{1c} и M_{1d} независимо от других равен 0 или 1;

M_{12c} равен 0, 1 или 2;

каждый R^y независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{14}) арил, замещенный (C_6-C_{14}) арил или пиридинил;

каждый R независимо от других представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

X^2 представляет собой $C-R^{10}$, и каждая группа X^1 независимо представляет собой $C-R^{10}$ или N;

R^8 представляет собой $NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n(C_1-C_6)$ алкил, OR^{11} , SR^{11} или 4,4'-диметокситритиламиногруппу;

каждый n независимо равен 0, 1 или 2;

R^9 представляет собой H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} , SR^{11} или 4,4'-диметокситритиламиногруппу;

R^{10} представляет собой H;

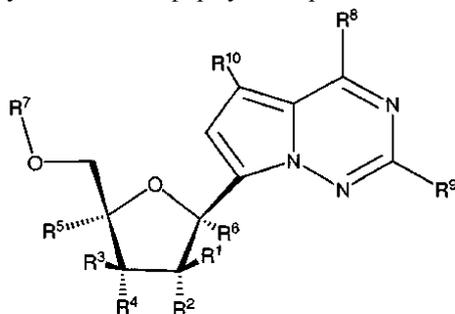
каждый R^{11} или R^{12} независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_6-C_{14}) арил $(C_1-$

реализации X^2 представляет собой С-Н. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой С-Н. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой С- R^{10} и X^2 представляет собой СН. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой С-Н и X^2 представляет собой СН. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой CR^{10} и R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN, метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой CR^{10} ; X^2 представляет собой СН; R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN, метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой CR^{10} ; X^2 представляет собой СН; R^1 представляет собой Н или метил; R^3 представляет собой Н; каждый R^2 и R^4 представляет собой OR^a и R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN, метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой С- R^{10} ; X^2 представляет собой СН; R^1 представляет собой Н или метил; каждый R^3 и R^5 представляет собой Н; каждый R^2 и R^4 представляет собой OR^a ; R^6 представляет собой метил, гидроксиметил, N_3 или CN. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой N, R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN, метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой СН; а R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN, метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой СН; R^1 представляет собой Н или метил; R^3 представляет собой Н; каждый R^2 и R^4 представляет собой OR^a ; R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN, метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой СН; R^1 представляет собой Н или метил; каждый R^3 и R^5 представляет собой Н; каждый R^2 и R^4 представляет собой OR^a ; R^6 представляет собой метил, гидроксиметил, N_3 или CN.

Согласно еще одному варианту реализации формулы II каждый R^8 независимо представляет собой $NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n(C_1-C_6)$ алкил, OR^{11} или SR^{11} . Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждый R^8 независимо представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} . Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^1 представляет собой Н или метил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^9 представляет собой Н или $NR^{11}R^{12}$. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} , R^9 представляет собой Н или $NR^{11}R^{12}$ и R^1 представляет собой Н или метил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой NH_2 и R^9 представляет собой Н или галоген. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой NH_2 , R^9 представляет собой Н и R^1 представляет собой Н или метил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 и R^9 представляет собой NH_2 . Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 и R^9 представляет собой NH_2 и R^1 представляет собой Н или метил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 и R^9 представляет собой NH_2 . Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой OH и R^9 представляет собой NH_2 . Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой OH, R^9 представляет собой NH_2 , а R^1 представляет собой Н или метил.

Согласно еще одному варианту реализации формулы II каждая группа R^{10} независимо представляет собой, Н, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} или SR^{11} . Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^{10} представляет собой Н, галоген, CN или возможно замещенный гетероарил.

Согласно еще одному аспекту соединения формулы I представлены формулой III



Формула III

или фармацевтически приемлемой солью указанных соединений; где

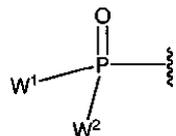
R^1 представляет собой Н или CH_3 ;

каждая группа R^2 и R^4 независимо представляет собой OR^a ;

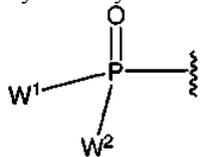
или R^2 и R^4 совместно представляют собой $-O(CO)O-$;

каждая группа R^3 и R^5 представляет собой Н;

представляет собой



Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^7 представляет собой

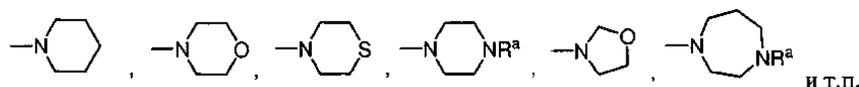


и R^1 представляет собой H.

Согласно еще одному варианту реализации формулы III каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил, OR^{11} или SR^{11} . Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} . Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^1 представляет собой H. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^1 представляет собой метил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^9 представляет собой H или $NR^{11}R^{12}$. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^9 представляет собой H или $NR^{11}R^{12}$, а R^1 представляет собой H. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 независимо от других представляет собой $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или SR^{11} и R^9 представляет собой H или $NR^{11}R^{12}$, а R^1 представляет собой метил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой NH_2 и R^9 представляет собой H. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой NH_2 , R^9 представляет собой H, а R^1 представляет собой H. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой NH_2 , R^9 представляет собой H, а R^1 представляет собой метил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 и R^9 представляет собой NH_2 . Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 и R^9 представляет собой NH_2 , а R^1 представляет собой H. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^8 и R^9 представляет собой NH_2 , R^1 представляет собой метил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой OH и R^9 представляет собой NH_2 . Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой OH , R^9 представляет собой NH_2 , а R^1 представляет собой H. Согласно еще одному предпочтительному аспекту этого варианта реализации R^8 представляет собой OH , R^9 представляет собой NH_2 , а R^1 представляет собой метил.

Согласно еще одному варианту реализации формулы III каждая группа R^{10} независимо от других представляет собой H. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN , метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^{10} представляет собой H и R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN , метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации R^{10} представляет собой H и R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN , метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации R^3 представляет собой H; каждая группа R^2 и R^4 представляет собой OR^a ; а R^6 представляет собой OR^a , N_3 , CN , метил, замещенный метил или этинил. Согласно еще одному аспекту этого варианта реализации каждая группа R^3 и R^5 представляет собой H; каждая группа R^2 и R^4 представляет собой OR^a и R^6 представляет собой метил, гидроксиметил, N_3 или CN .

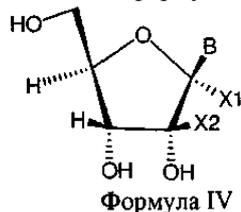
Согласно одному варианту реализации формул I-III R^{11} или R^{12} независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или арил (C_1-C_6) алкил. Согласно еще одному варианту реализации R^{11} и R^{12} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, при этом любой атом углерода в указанном гетероциклическом кольце может быть заменен на -O-, -S- или $-NR^a$ -. Таким образом, в качестве неограничивающего примера фрагмент $-NR^{11}R^{12}$ может быть представлен следующими гетероциклами:



Согласно еще одному варианту реализации формул I-III группа R^6 , R^{11} или R^{12} независимо от других представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_6) алкил, причем указанные (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинил или арил (C_1-C_6) алкил независимо друг от друга возможно замещены одним или более

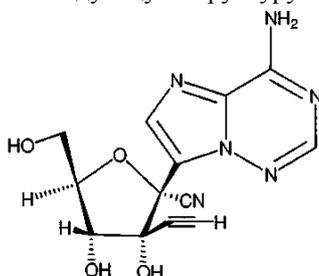
гало, гидрокси или OR^a . Таким образом, в качестве неограничивающего примера R^6 , R^{11} или R^{12} могут представлять собой такие группы, как $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$ и т.п.

Согласно еще одному варианту реализации соединения формулы I, II или III перечислены ниже в табличном формате (табл. 6) как соединения общей формулы IV



где X1 и X2 представляют собой заместители, присоединенные к тетрагидрофуранильному кольцу, как указано в табл. 1-2 ниже; B представляет собой пурин, как указано в табл. 4 ниже; а X3 представляет собой кольцо в составе пуринового основания B, как указано в табл. 3 ниже.

Место присоединения рибозного структурного ядра обозначено в каждой из структур X1, X2 и B. Место присоединения пуринового структурного ядра обозначено в каждой из структур X3. Каждая структура в табл. 1-4 представлена алфавитно-цифровым "кодом". Каждая структура соединения формулы IV, таким образом, может быть обозначена в табличной форме путем сочетания "кода", представляющего каждый структурный фрагмент с помощью следующего синтаксиса: X1.X2.X3.B. Так, например, X1a.X2c.X3a.B1 представляет собой следующую структуру:



Структуры X1

Код	Структура
X1a	CN
X1b	CH ₃
X1c	N ₃
X1d	CH ₂ OH

Таблица 1

Структуры X2

Код	Структура
X2a	H
X2b	CH ₃
X2c	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{ } \\ \text{H} \end{array}$

Таблица 2

Структуры X3

Код	Структура
X3a	-N=
X3b	-CH=

Таблица 3

Структуры В

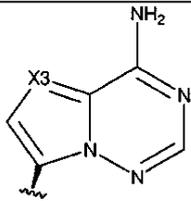
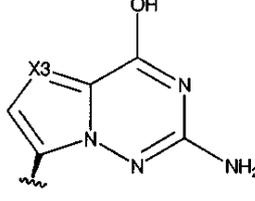
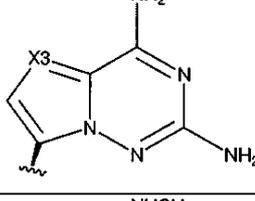
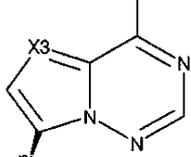
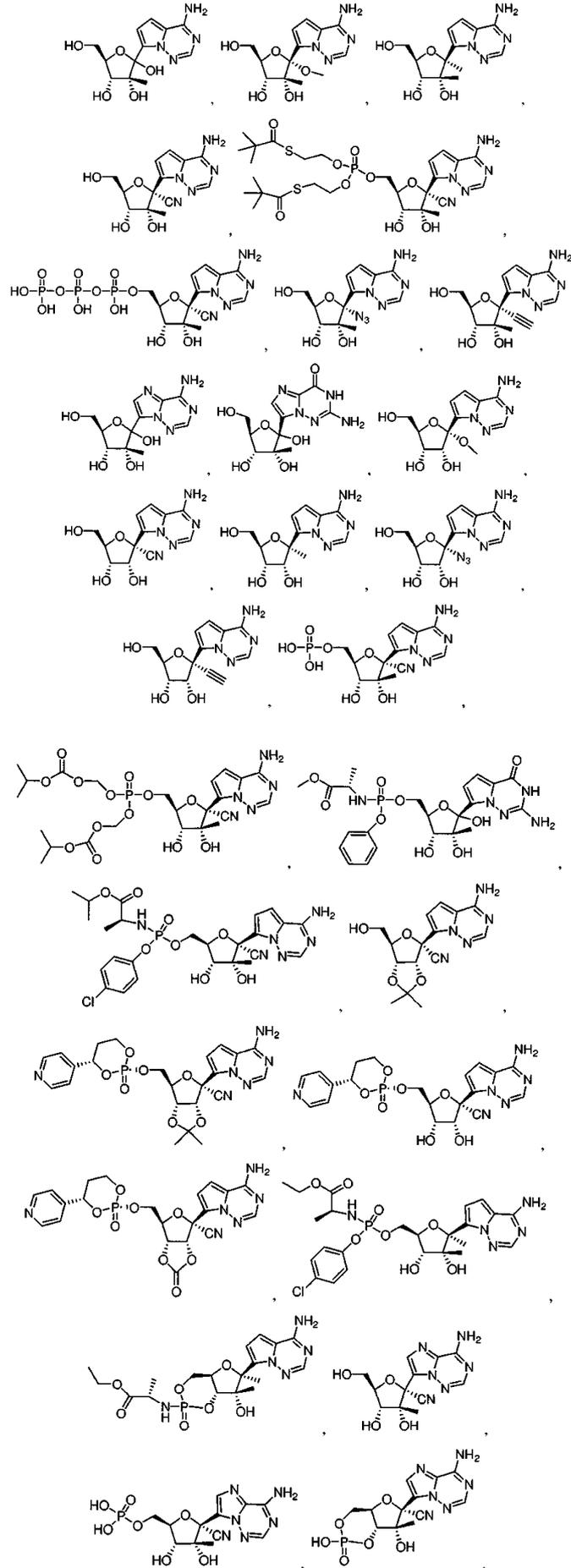
Код	Структура
B1	
B2	
B3	
B4	

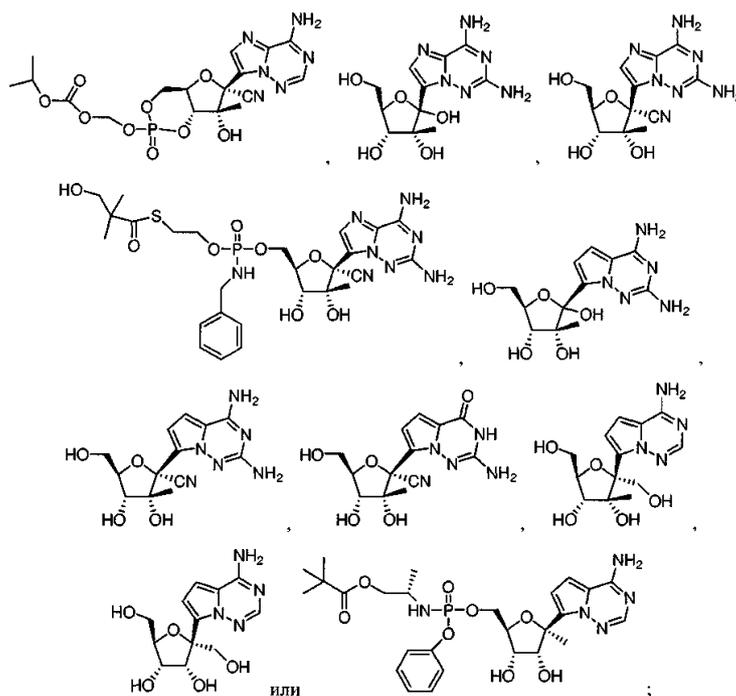
Таблица 6

Список соединений формулы IV

X1a.X2b.X3a.B1, X1a.X2b.X3a.B2, X1a.X2b.X3a.B3, X1a.X2b.X3a.B4, X1a.X2b.X3b.B1, X1a.X2b.X3b.B2, X1a.X2b.X3b.B3, X1a.X2b.X3b.B4, X1b.X2a.X3a.B1, X1b.X2a.X3a.B2, X1b.X2a.X3a.B3, X1b.X2a.X3a.B4, X1b.X2a.X3b.B1, X1b.X2a.X3b.B2, X1b.X2a.X3b.B3, X1b.X2a.X3b.B4, X1b.X2b.X3a.B1, X1b.X2b.X3a.B2, X1b.X2b.X3a.B3, X1b.X2b.X3a.B4, X1b.X2b.X3b.B1, X1b.X2b.X3b.B2, X1b.X2b.X3b.B3, X1b.X2b.X3b.B4, X1c.X2a.X3a.B1, X1c.X2a.X3a.B2, X1c.X2a.X3a.B3, X1c.X2a.X3a.B4, X1c.X2a.X3b.B1, X1c.X2a.X3b.B2, X1c.X2a.X3b.B3, X1c.X2a.X3b.B4, X1c.X2b.X3a.B1, X1c.X2b.X3a.B2, X1c.X2b.X3a.B3, X1c.X2b.X3a.B4, X1c.X2b.X3b.B1, X1c.X2b.X3b.B2, X1c.X2b.X3b.B3, X1c.X2b.X3b.B4, X1d.X2a.X3a.B1, X1d.X2a.X3a.B2, X1d.X2a.X3a.B3, X1d.X2a.X3a.B4, X1d.X2a.X3b.B1, X1d.X2a.X3b.B2, X1d.X2a.X3b.B3, X1d.X2a.X3b.B4.

Согласно еще одному варианту реализации формулы I-III представляют собой соединения, выбранные из группы, состоящей из





или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Определения

В настоящем описании подразумевается, что следующие термины и фразы имеют следующие значения, если не указано иное.

При использовании в настоящем описании торговых наименований заявители подразумевают, что продукт, торговое наименование которого упоминается, и активный(е) фармацевтический(е) ингредиент(ы) продукта с этим торговым наименованием включены в настоящее описание.

В настоящем описании термины "соединение согласно изобретению" или "соединение формулы I" означают соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Сходным образом, по отношению к промежуточным продуктам, поддающимся выделению, фраза "соединение формулы (номер)" означает соединение этой формулы и его фармацевтически приемлемые соли.

"Алкил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные атомы углерода или атомы углерода цикла. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C₁-C₂₀ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C₁-C₈ алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁-C₆ алкил). Примеры подходящих алкильных групп, в числе прочего, включают метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, н-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr, изопропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) и октил (-(CH₂)₇CH₃).

"Алкокси" означает группу, характеризующуюся формулой -O-алкил, в которой алкильная группа, соответствующая определению выше, присоединена к основной молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C₁-C₂₀ алкокси), от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C₁-C₁₂ алкокси) или от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁-C₆ алкокси). Примеры подходящих алкоксигрупп, в числе прочего, включают метокси (-O-CH₃ или -OMe), этокси (-OCH₂CH₃ или -OEt), трет-бутокси (-O-C(CH₃)₃ или -OtBu) и т.п.

"Галогеналкил" представляет собой алкильную группу, соответствующую определению выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменены на атомы галогена. Алкильная часть галогеналкильной группы может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C₁-C₂₀ галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C₁-C₁₂ галогеналкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁-C₆ алкил). Примеры подходящих галогеналкильных групп, в числе прочего, включают -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ и т.п.

"Алкенил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные атомы углерода или атомы углерода цикла, содержащий по меньшей мере один участок ненасыщения, т.е. углерод-углеродную sp² двойную связь. Например, алкенильная группа может включать от 2 до 20 ато-

мов углерода (т.е. C₂-C₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂-C₈ алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂-C₆ алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп, в числе прочего, включают этилен или винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), циклопентенил (-C₅H₇) и 5-гексенил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Алкинил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные атомы углерода или атомы углерода цикла, содержащий по меньшей мере один участок ненасыщения, т.е. углерод-углеродную sp тройную связь. Например, алкинильная группа может включать от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂-C₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂-C₈ алкинил) или от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂-C₆ алкинил). Примеры подходящих алкинильных групп, в числе прочего, включают ацетиленовую группу (-C≡CH), пропаргил (-CH₂C≡CH) и т.п.

"Алкилен" относится к насыщенному разветвленному, или неразветвленному, или циклическому углеводороду, содержащему два одновалентных радикальных центра, образованных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода в исходном алкане. Например, алкиленовая группа может включать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиленовые радикалы, в числе прочего, включают метилен (-CH₂-), 1,1-этил (-CH(CH₃)-), 1,2-этил (-CH₂CH₂-), 1,1-пропил (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропил (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропил (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и т.п.

"Алкенилен" относится к ненасыщенному разветвленному, или неразветвленному, или циклическому углеводороду, содержащему два одновалентных радикальных центра, образованных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода в исходном алкене. Например, алкениленовая группа может включать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкениленовые радикалы, в числе прочего, включают 1,2-этилен (-CH=CH-).

"Алкинилен" относится к ненасыщенному разветвленному, или неразветвленному, или циклическому углеводороду, содержащему два одновалентных радикальных центра, образованных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода в исходном алкине. Например, алкиниленовая группа может включать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиниленовые радикалы, в числе прочего, включают ацетилен (-C≡C-), пропаргил (-CH₂C≡C-) и 4-пентинил (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Амино" относится, главным образом, к азотсодержащему радикалу, который может рассматриваться как производное аммиака, формулы -N(X)₂, где каждый X независимо от других представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил и т.д. Гибридизация атома азота представляет собой приблизительно sp³. Неограничивающие виды amino включают -NH₂, -N(алкил)₂, -NH(алкил), -N(карбоциклил)₂, -NH(карбоциклил), -N(гетероциклил)₂, -NH(гетероциклил), -N(арил)₂, -NH(арил), -N(алкил)(арил), -N(алкил)(гетероциклил), -N(карбоциклил)(гетероциклил), -N(арил)(гетероарил), -N(алкил)(гетероарил) и т.д. Термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой. Неограничивающие примеры аминогрупп включают -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(бензил), -N(бензил)₂ и т.д. Замещенный алкиламино в общем случае относится к алкиламиногруппам, соответствующим определению выше, в которых к атому азота в составе amino присоединен по меньшей мере один замещенный алкил, соответствующий определению выше. Неограничивающие примеры замещенных алкиламино включают -NH(алкилен-C(O)-OH), -NH(алкилен-C(O)-O-алкил), -N(алкилен-C(O)-OH)₂, -N(алкилен-C(O)-O-алкил)₂ и т.д.

"Арил" означает ароматический углеводород, образованный удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может включать от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Типичные арильные группы, в числе прочего, включают радикалы, образованные из бензола (например, фенил), замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т.п.

"Арилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно с концевым или sp³-атомом углерода, заменен на арильный радикал. Типичные арилалкильные группы, в числе прочего, включают бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкильная группа может включать от 6 до 20 атомов углерода, например алкильный фрагмент, содержащий 1-6 атомов углерода, и арильный фрагмент, содержащий 6-14 атомов углерода.

"Арилалкенил" относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно с концевым или sp³-атомом углерода, а также с sp²-атомом углерода, заменен на арильный радикал. Арильная часть арилалкенила может включать, например, любую из арильных групп, описанных в настоящем документе, а алкенильная часть арилалкенила может включать, например, любую из алкенильных групп, описанных в настоящем документе. Арилалкенильная группа может включать от 6 до 20 атомов углерода, например алкенильный фрагмент, содержащий 1-6 атомов углерода, и арильный фрагмент, содержащий 6-14 атомов углерода.

"Арилалкинил" относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно с концевым или sp^3 -атомом углерода, а также с sp -атомом углерода, заменен на арильный радикал. Арильная часть арилалкинила может включать, например, любую из арильных групп, описанных в настоящем документе, а алкинильная часть арилалкинила может включать, например, любую из алкинильных групп, описанных в настоящем документе. Арилалкинильная группа может включать от 6 до 20 атомов углерода, например алкинильный фрагмент, содержащий 1-6 атомов углерода, и арильный фрагмент, содержащий 6-14 атомов углерода.

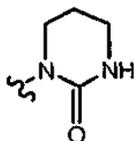
Термин "замещенный" по отношению к алкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, алкокси, гетероциклилу, гетероарилу, карбоциклилу и т.д., например "замещенный алкил", "замещенный алкилен", "замещенный арил", "замещенный арилалкил", "замещенный гетероциклил" и "замещенный карбоциклил", означает алкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероциклил, карбоциклил соответственно, в которых один или более атомов водорода независимо друг от друга заменены на заместители, отличные от водорода. Типичные заместители, в числе прочего, включают $-X$, $-R^b$, $-O$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(OSR^b)$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, где каждый X независимо от других представляет собой галоген: F, Cl, Br или I; а каждый R^b независимо от других представляет собой H, алкил, арил, арилалкил, гетероцикл, или защитную группу, или фрагмент пролекарства. Алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые группы также могут быть замещены аналогичным образом. Если не указано иное, при использовании термина "замещенный" в отношении таких групп, как арилалкил, которые содержат два или более фрагмента, подходящих для замещения, заместители могут присоединяться к арильному фрагменту, алкильному фрагменту или к обоим указанным фрагментам.

Термин "пролекарство" в настоящем описании относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему в результате самопроизвольной(ых) химической(их) реакции(й), химической(их) реакции(й), катализируемой(ых) ферментом, фотолиза и/или метаболической(их) химической(их) реакции(й) образует лекарственное вещество, т.е. активный ингредиент. Таким образом, пролекарство представляет собой ковалентно модифицированный аналог или латентную форму терапевтически активного соединения.

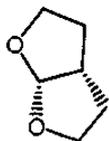
Специалисту в данной области техники очевидно, что заместители и другие фрагменты соединений формул I-III следует выбирать таким образом, чтобы полученное соединение являлось достаточно стабильным для применения в фармацевтических целях и могло быть включено в состав приемлемо стабильной фармацевтической композиции. Соединения формул I-III, обладающие такой стабильностью, рассматривают как находящиеся в рамках настоящего изобретения.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатом, такой как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, который присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы, соответственно, являются алкоксигруппой (например, $-OCH_3$ и т.д.), амином (например, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и т.д.) или тиоалкильной группой (например, $-SCH_3$). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы соответственно являются простым алкиловым эфиром (например, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ и т.д.), алкиламином (например, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и т.д.) или алкиловым простым тиоэфиром (например, $-CH_2-S-CH_3$). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы, соответственно, являются гидроксиалкильной группой (например, $-CH_2CH_2-OH$), аминоалкильной группой (например, $-CH_2NH_2$) или алкилтиольной группой (например, $-CH_2CH_2-SH$). Например, гетероалкильная группа может включать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. C_1 - C_6 гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, включающую 1-6 атомов углерода.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" в настоящем описании включает, например, но не ограничиваясь ими, гетероциклы, описанные в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности в гл. 1, 3, 4, 6, 7 и 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 по настоящее время), в частности в тт. 13, 14, 16, 19, и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одном из конкретных вариантов реализации изобретения "гетероцикл" включает "карбоцикл", соответствующий определению в настоящем описании, в котором один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода заменены на гетероатом (например, O, N или S). Термины "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" включают насыщенные кольца, частично ненасыщенные кольца и ароматические кольца (т.е. гетероароматические кольца). Замещенные гетероциклилы включают, например, гетероциклические кольца, замещенные любым из заместителей, описанных в настоящем документе, включая карбонильные группы. Неограничивающий пример карбонилзамещенного гетероциклила представляет собой



Неограничивающие примеры гетероциклов включают пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиофенил с окисленной серой, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталиенил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азоцинил, триазинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантинил, 2Н-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолинил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-индазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4аН-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, изатиноил и бис-тетрагидрофуранил



В качестве неограничивающего примера гетероциклы, присоединенные через атом углерода, присоединены по положению 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положению 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положению 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положению 2, 3, 5 или 6 пиразина, положению 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиюфурана, тиюфена, пиррола или тетрагидропиррола, положению 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, положению 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положению 2 или 3 азиридина, положению 2, 3 или 4 азетидина, положению 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положению 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. В основном гетероциклы, присоединенные через атом углерода, включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

В качестве неограничивающего примера гетероциклы, присоединенные через атом азота, присоединены по положению 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, положению 2 изоиндола или изоиндолина, положению 4 морфолина и положению 9 карбазола или β-карболина. В основном гетероциклы, присоединенные через атом азота, включают 1-азиридил, 1-азетедил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

"Гетероциклилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, заменен на гетероциклический радикал (т.е. гетероциклилалкиленовый фрагмент). Типичные гетероциклилалкилы включают, в числе прочего, гетероциклил- CH_2 -, 2-(гетероциклил)этан-1-ил и т.п., где "гетероциклильная" часть включает любую из вышеописанных гетероциклических групп, включая описанные в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Для специалиста в данной области техники также понятно, что гетероциклическая группа может быть присоединена к алкильной части гетероциклилалкила посредством углерод-углеродной связи или связи углерод-гетероатом, при условии, что полученная группа является химически стабильной. Гетероциклилалкильная группа включает 3-20 атомов углерода, например алкильный фрагмент арилалкильной группы, содержащий 1-6 атомов углерода, и гетероциклический фрагмент, содержащий 2-14 атомов углерода. Неограничивающие примеры гетероциклилалкилов включают 5-членные серо-, кислород- и/или азотсодержащие гетероциклы, такие как тиазолилметил, 2-тиазолилэтан-1-ил, имидазолилметил, оксазолилметил, тиадиазолилметил и т.д., 6-членные серо-, кислород- и/или азотсодержащие гетероциклы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил, пиразинилметил и т.д.

"Гетероциклилалкенил" относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, заменен на гетероциклический радикал (т.е. гетероциклилалкениленовый фрагмент). Гетероциклическая часть гетероциклилалкенильной группы включает любую из гетероциклических групп, описанных в настоящем документе, включая описанные в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкенильная часть гетеро-

циклизированной группы включает любую из алкенильных групп, описанных в настоящем документе. Для специалиста в данной области техники также понятно, что гетероциклическая группа может быть присоединена к алкенильной части гетероциклизированного алкенила посредством углерод-углеродной связи или связи углерод-гетероатом при условии, что полученная группа является химически стабильной. Гетероциклизированная группа включает 4-20 атомов углерода, например алкенильная часть гетероциклизированной группы содержит 1-6 атомов углерода, а гетероциклический фрагмент содержит 2-14 атомов углерода.

"Гетероциклизированный алкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, а также с sp -атомом углерода, заменен на гетероциклизированный радикал (т.е. гетероциклизированный алкильный фрагмент). Гетероциклическая часть гетероциклизированной группы включает любую из гетероциклических групп, описанных в настоящем документе, включая описанные в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкильная часть гетероциклизированной группы включает любую из алкильных групп, описанных в настоящем документе. Для специалиста в данной области техники также понятно, что гетероциклизированная группа может быть присоединена к алкильной части гетероциклизированного алкила посредством углерод-углеродной связи или связи углерод-гетероатом при условии, что полученная группа является химически стабильной. Гетероциклизированная группа включает 4-20 атомов углерода, например алкильная часть гетероциклизированной группы содержит 2-6 атомов углерода, а гетероциклизированный фрагмент содержит 2-14 атомов углерода.

"Гетероарил" относится к ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатом в кольце. Неограничивающие примеры подходящих гетероатомов, которые могут входить в ароматическое кольцо, включают кислород, серу и азот. Неограничивающие примеры гетероарильных колец включают все ароматические кольца, перечисленные в определении "гетероцикла", включая пиридинил, пирролил, оксазолил, индолил, изоиндолил, пуринил, фуранил, тиенил, бензофуранил, бензотиофенил, карбазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, хинолил, изохинолил, пиридазил, пиримидил, пиразил и т.д.

"Карбоцикл" или "карбоциклил" относится к насыщенному (т.е. циклоалкильному), частично ненасыщенному (например, циклоалкенильному, циклоалкадиенильному и т.д.) или ароматическому кольцу, содержащему 3-7 атомов углерода в случае моноциклической структуры, 7-12 атомов углерода в случае бициклической структуры и до примерно 20 атомов углерода в случае полициклической структуры. Моноциклические карбоциклы содержат 3-7 кольцевых атомов, как правило, 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат 7-12 кольцевых атомов, например, образующих бицикло[4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] систему, либо 9 или 10 кольцевых атомов, образующих бицикло[5,6] или [6,6] систему, или спиро конденсированных колец. Неограничивающие примеры моноциклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил и фенил. Неограничивающие примеры бициклических карбоциклов включают нафтил, тетрагидронафталин и декалин.

"Карбоциклилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, заменен на карбоциклический радикал, соответствующий описанию в настоящем документе. Типичные неограничивающие примеры карбоциклилалкильных групп включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил.

"Арилгетероалкил" относится к гетероалкилу, соответствующему определению в настоящем документе, в котором атом водорода (который может быть присоединен к атому углерода или гетероатому) заменен на арильную группу, соответствующую определению в настоящем документе. Арильная группа может быть присоединена к атому углерода гетероалкильной группы или к гетероатому гетероалкильной группы при условии, что полученная арилгетероалкильная группа представляет собой химически стабильный фрагмент. Например, арилгетероалкильная группа может отвечать общим формулам -алкилен-О-арил, -алкилен-О-алкилен-арил, -алкилен-NH-арил, -алкилен-NH-алкилен-арил, -алкилен-S-арил, -алкилен-S-алкилен-арил и т.д. Кроме того, любая из алкиленовых групп в общих формулах может быть дополнительно замещена любым из заместителей, указанных или приведенных в качестве примера в настоящем документе.

"Гетероарилалкил" относится к алкильной группе, соответствующей определению в настоящем документе, в которой атом водорода заменен на гетероарильную группу, соответствующую определению в настоящем документе. Неограничивающие примеры гетероарилалкилов включают CH_2 -пиридинил, $-CH_2$ -пирролил, $-CH_2$ -оксазолил, $-CH_2$ -индолил, $-CH_2$ -изоиндолил, $-CH_2$ -пуринил, $-CH_2$ -фуранил, $-CH_2$ -тиенил, $-CH_2$ -бензофуранил, $-CH_2$ -бензотиофенил, $-CH_2$ -карбазолил, $-CH_2$ -имидазолил, $-CH_2$ -тиазолил, $-CH_2$ -изоксазолил, $-CH_2$ -пиразолил, $-CH_2$ -изотиазолил, $-CH_2$ -хинолил, $-CH_2$ -изохинолил, $-CH_2$ -пиридазил, $-CH_2$ -пиримидил, $-CH_2$ -пиразил, $-CH(CH_3)$ -пиридинил, $-CH(CH_3)$ -пирролил, $-CH(CH_3)$ -оксазолил, $-CH(CH_3)$ -индолил, $-CH(CH_3)$ -изоиндолил, $-CH(CH_3)$ -пуринил, $-CH(CH_3)$ -фуранил, $-CH(CH_3)$ -тиенил, $-CH(CH_3)$ -бензофуранил, $-CH(CH_3)$ -бензотиофенил, $-CH(CH_3)$ -карбазолил, $-CH(CH_3)$ -имидазолил, $-CH(CH_3)$ -тиазолил, $-CH(CH_3)$ -изоксазолил, $-CH(CH_3)$ -пиразолил, $-CH(CH_3)$ -изотиазолил, $-CH(CH_3)$ -

хинолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -изохинолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пиридазил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пиримидил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пирозил и т.д.

Термин "возможно замещенный" по отношению к конкретному фрагменту в составе соединения формул I-III (например, возможно замещенная арильная группа) относится к группе, в которой все заместители представляют собой атомы водорода или в которой один или более атомов водорода могут быть заменены на заместители, такие как перечисленные в рамках определения термина "замещенный".

Термин "возможно заменен" по отношению к конкретному фрагменту в составе соединения формул I-III (например, атомы углерода указанного (C_1 - C_8)алкила возможно заменены на $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - или $-\text{NR}^{\text{a}}$ -) означает, что одна или более метиленовых групп (C_1 - C_8)алкила могут быть заменены на 0, 1, 2 или более указанных групп (например, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -или $-\text{NR}^{\text{a}}$ -).

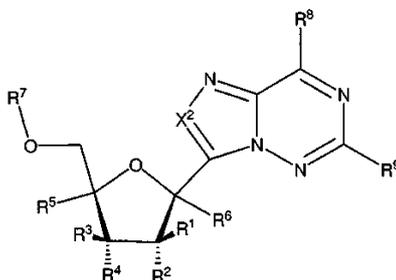
"Неконцевой(ые) атом(ы) углерода" по отношению к алкильному, алкенильному, алкинильному, алкиленовому, алкениленовому или алкиниленовому фрагменту относится к атомам углерода в составе указанного фрагмента, расположенным между первым атомом углерода в составе фрагмента и последним атомом углерода в составе фрагмента. Таким образом, в качестве неограничивающего примера в алкильной группе $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$ или алкиленовой группе $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ атомы C^* следует рассматривать как неконцевые атомы углерода.

"Линкер" или "мостик" означает химический фрагмент, содержащий ковалентную связь или цепь атомов. Линкеры включают повторяющиеся звенья алкилокси (например, полиэтиленокси, ПЭГ, полиметиленокси) и алкиламинозвенья (например, полиэтиленамино, JeffamineTM); и эфиры и амиды двухосновных кислот, включая сукцинат, сукцинамид, дигликолят, малонат и капроамид.

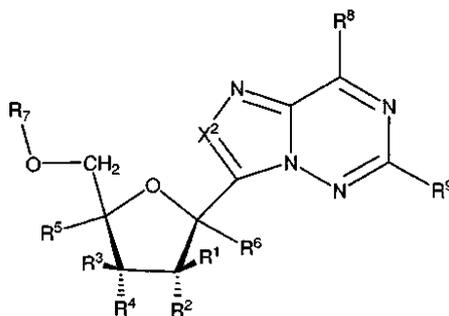
Такие термины, как "присоединенный через кислород", "присоединенный через азот", "присоединенный через углерод", "присоединенный через серу" или "присоединенный через фосфор", означают, что если связь между двумя фрагментами может быть образована через более чем один тип атомов в составе фрагмента, то эта связь между фрагментами образуется через указанный атом. Например, аминокислота, присоединенная через азот, будет присоединена через атом азота в составе аминокислоты, а не атом кислорода или углерода в составе аминокислоты.

Если не указано иное, в настоящем описании подразумевается, что валентность атомов углерода в соединениях формул I-III равна четырем. В случае некоторых изображений химических структур, где атомы углерода не имеют достаточного количества присоединенных переменных для обеспечения валентности, равной четырем, следует считать, что оставшиеся заместители при атоме углерода, необходимые для обеспечения валентности, равной четырем, являются атомами водорода.

Например,



означает то же, что и



"Защитная группа" относится к группе в составе соединения, которая экранирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химическая субструктура защитной группы меняется в широких пределах. Одна из функций защитной группы заключается в том, что указанная группа выступает в качестве промежуточного соединения при синтезе исходного лекарственного вещества. Химические защитные группы и стратегия введения/удаления защитных групп хорошо известны в данной области техники. См. "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Защитные группы часто используют для экранирования реакционной способности определенных функциональных групп, для более эффективного протекания целевых химических реакций, например образования и разрыва химических связей поочередно и в заданном по-

рядке. Защита функциональных групп в соединении, помимо реакционной способности защищенной функциональной группы, изменяет и другие физические свойства, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые могут быть измерены с помощью распространенных аналитических инструментов. Химически защищенные промежуточные соединения как таковые могут быть биологически активны или неактивны.

Соединения также могут проявлять измененные, и, в некоторых случаях, улучшенные свойства *in vitro* и *in vivo*, например прохождение через мембраны клеток и устойчивость к ферментативному разложению или секвестрации. В этом качестве защищенные соединения с заданным терапевтическим эффектом можно отнести к пролекарствам. Еще одна функция защитной группы состоит в превращении исходного лекарственного препарата в пролекарство, в результате чего исходное лекарство высвобождается в результате превращения пролекарства *in vivo*. Поскольку активные пролекарства могут всасываться эффективнее, чем исходное лекарство, пролекарства могут обладать большей активностью *in vivo*, чем исходное лекарство. Защитные группы удаляются либо *in vitro*, в случае химических промежуточных соединений, либо *in vivo*, в случае пролекарств. В случае химических промежуточных соединений не столь важно, чтобы конечные продукты, образующиеся после удаления защитной группы, например спирты, были приемлемы с физиологической точки зрения, хотя в общем случае более желательно, чтобы продукты были фармакологически безопасны.

"Фрагмент пролекарства" означает неустойчивую функциональную группу, которая отделяется от активного ингибиторного соединения во время метаболизма в организме, внутри клеток, путем гидролиза, ферментативного расщепления или за счет некоторых других процессов (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Ферменты, способные осуществлять механизм ферментативной активации фосфонатных пролекарственных соединений согласно изобретению, включают, в числе прочего, амидазы, эстеразы, микробные ферменты, фосфолипазы, холинэстеразы и фосфатазы. Фрагменты пролекарств можно использовать для повышения растворимости, всасывания и липофильности с целью оптимизации доставки лекарственного препарата, биодоступности и эффективности.

Фрагмент пролекарства может включать активный метаболит или лекарство как таковое.

Типичные фрагменты пролекарств включают чувствительные к гидролизу или лабильные ацилоксиметилловые эфиры $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ и ацилоксиметилловые карбонаты $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, где R^{30} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{20} арил или замещенный C_6 - C_{20} арил. Ацилоксиалкиловые эфиры использовали в качестве пролекарств для карбоновых кислот и затем для фосфатов и фосфонатов Faquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; также патенты США 4816570, 4968788, 5663159 и 5792756. В некоторых соединениях согласно изобретению фрагмент пролекарства является частью фосфатной группы. Ацилоксиалкиловый эфир можно использовать для доставки фосфорных кислот через клеточные мембраны и для увеличения пероральной биодоступности. Близкий вариант ацилоксиалкилового эфира, алкоксикарбонилалкиловый эфир (карбонат), также может повышать пероральную биодоступность в качестве фрагмента пролекарства в соединениях, входящих в состав комбинаций согласно изобретению. Типичным ацилоксиметилловым эфиром является пивалоилоксиметокси, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -. Типичным ацилоксиметилкарбонатным фрагментом пролекарства является пивалоилоксиметилкарбонат, (POC)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ -.

Фосфатная группа может представлять собой фосфатный фрагмент пролекарства. Фрагмент пролекарства может быть чувствительным к гидролизу, например, в числе прочего, включать пивалоилоксиметилкарбонатную POC или POM группу. Как вариант, фрагмент пролекарства может быть чувствителен к ферментативному расщеплению, как в случае лактатного эфира или фосфонамидатного эфира.

Сообщалось о способности ариловых эфиров с фосфорсодержащими группами, особенно феноловых эфиров, улучшать пероральную биодоступность (DeLambert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Также описаны феноловые эфиры, содержащие эфир карбоновой кислоты в орто-положении по отношению к фосфату (Khampei and Tongse, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Сообщалось, что бензиловые эфиры образуют исходную фосфоновую кислоту. В некоторых случаях заместители в орто- или пара-положении могут ускорять гидролиз. Аналоги бензила с ацилированным фенолом или алкилированным фенолом могут за счет действия ферментов, например эстераз, оксидаз и т.д., образовывать фенольное соединение, которое, в свою очередь, подвергается расщеплению по бензильной связи С-О с получением фосфорной кислоты и промежуточного хинонметида. Примеры пролекарств этого класса описаны Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2345; Brook et al. WO 91/19721. Описаны и другие бензильные пролекарства, содержащие группу, содержащую эфир карбоновой кислоты, присоединенную к метилу бензильной группы (Glazier et al. WO 91/19721). Сообщалось о тиосодержащих пролекарствах, которые можно применять для внутриклеточной доставки фосфонатных лекарств. Эти предшественники сложных эфиров содержат этилтиогруппу, в которой тиольная группа либо этерифицирована ацильной группой, либо объединена с еще одной тиольной группой с образованием дисульфида. Дегидратация или восстановление дисульфида приводит к образованию свободного серосодержащего промежуточного соединения, которое далее разлагается до фосфорной кислоты и эписульфида (Puech et al. (1993) Antiviral

Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Также описаны циклические эфиры фосфоновых кислот как пролекарства фосфорсодержащих соединений (Erion et al., патент США 6312662).

Следует отметить, что все энантиомеры, диастереомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы и псевдополиморфы соединений, подпадающих под формулу I, формулу II или формулу III, и их фармацевтически приемлемые соли находятся в рамках настоящего изобретения. Все смеси таких энантиомеров и диастереомеров находятся в рамках настоящего изобретения.

Соединение формул I-III и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде различных полиморфных или псевдополиморфных модификаций. В настоящем описании кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в виде различных кристаллических структур. Кристаллический полиморфизм может являться следствием различий в кристаллической упаковке (полиморфизм упаковки) или различий упаковки между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм). В настоящем описании кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в виде различных кристаллических структур. Псевдополиморфные модификации согласно настоящему изобретению могут существовать вследствие различий в кристаллической упаковке (псевдополиморфизм упаковки) или различий упаковки между различными конформерами одной и той же молекулы (конформационный псевдополиморфизм). Настоящее изобретение включает все полиморфные и псевдополиморфные модификации соединений формул I-III и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение формул I-III и его фармацевтически приемлемые соли также могут существовать в виде аморфного твердого вещества. В настоящем описании аморфное твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором отсутствует дальний порядок расположения атомов в твердом веществе. Это определение также применимо, если размер кристалла равен 2 нм или менее. Добавки, включая растворители, можно использовать для получения аморфных форм согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение включает все аморфные формы соединений формул I-III и их фармацевтически приемлемых солей.

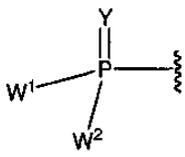
Выбранные заместители, входящие в состав соединений формул I-III, представлены в рекурсивной степени. В данном контексте "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может повторять еще один такой же заместитель. Вследствие рекурсивной природы таких заместителей, теоретически, в любом заданном варианте реализации может быть представлено большое количество соединений. Например, R^x включает заместитель R^y . R^y может являться R . R может являться W^3 . W^3 может являться W^4 , а W^4 может являться R или включать заместители, включающие R^y . Для специалиста в области медицинской химии понятно, что общее число таких заместителей достаточно ограничено ввиду требуемых свойств целевого соединения. Такие свойства в качестве неограничивающего примера включают физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или $\log P$, потребительские свойства, такие как активность в отношении заданной мишени, и практические свойства, такие как простота синтеза.

Как неограничивающий пример, W^3 и R^y представляют собой рекурсивные заместители в определенных вариантах реализации. Обычно каждый рекурсивный заместитель может независимо встречаться 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 раз в конкретном варианте реализации. В более характерном случае каждый рекурсивный заместитель может независимо встречаться 12 раз или реже в конкретном варианте реализации. В еще более характерном случае каждый рекурсивный заместитель может независимо встречаться 3 раза или реже в конкретном варианте реализации. Например, W^3 будет встречаться от 0 до 8 раз, R^y будет встречаться от 0 до 6 раз в конкретном варианте реализации. В еще более характерном случае W^3 будет встречаться от 0 до 6 раз, а R^y будет встречаться от 0 до 4 раз в конкретном варианте реализации.

Рекурсивные заместители являются одним из целевых аспектов настоящего изобретения. Для специалиста в области медицинской химии понятна универсальность таких заместителей. Степень, в которой рекурсивные заместители представлены в варианте реализации изобретения, определяет общее количество таких заместителей, как указано выше.

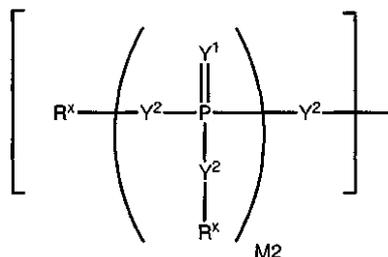
"Около", используемый применительно к количеству, включает указанную величину и имеет значение, определяемое контекстом (например, включает в себе степень ошибки, связанной с измерением конкретного количественного значения).

Соединения формул I-III могут содержать фосфатную группу в качестве R^7 , которая может быть фрагментом пролекарства

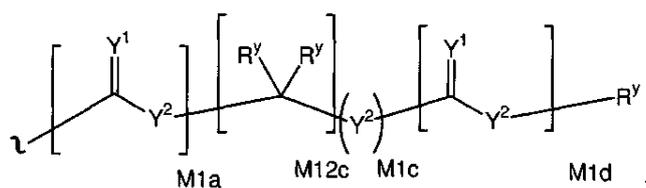


где каждая из групп Y или Y^1 независимо от других представляет собой O ; W^1 и W^2 совместно представляют собой $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; либо одна из групп W^1 или W^2 вместе с R^3 либо R^4 представляет собой $-Y^3-$, а другая из групп W^1 или W^2 представляет собой формулу Ia; либо каждая из групп W^1 и W^2 независимо от

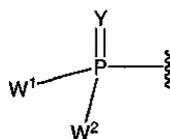
другой является группой формулы Ia



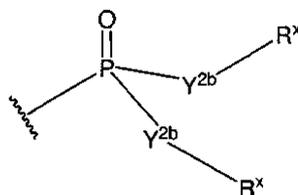
где каждая из групп Y^2 независимо от других представляет собой связь, O, CR_2 , NR или S;
каждая из групп Y^3 независимо от других представляет собой O, S или NR;
M2 равен 0, 1 или 2;
каждая из групп R^y независимо от других представляет собой H, R;
каждая из групп R^x независимо от других представляет собой R^y , защитную группу или отвечает формуле



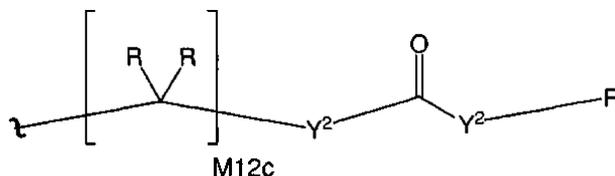
где M1a, M1c и M1d независимо друг от друга равны 0 или 1;
M12c равен 0, 1 или 2;
каждая из групп R представляет собой H, (C_1 - C_6) алкил, замещенный (C_1 - C_6) алкил, C_6 - C_{14} арил, замещенный C_6 - C_{14} арил, арилалкил или защитную группу.
Варианты реализации



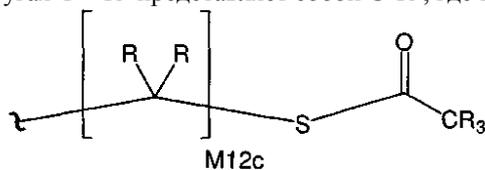
в соединениях формул I-III включают такие субструктуры, как



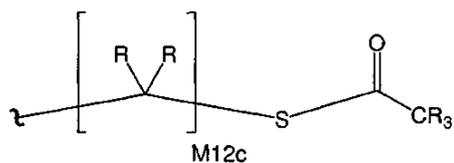
где каждая группа Y^{2b} независимо от других представляет собой O или N(R). Согласно предпочтительному аспекту данного варианта реализации каждая группа Y^{2b} представляет собой O и каждая группа R^x независимо от других представляет собой



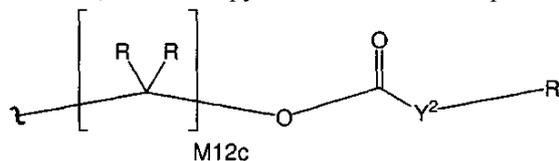
где M12c равен 1 или 2, и каждая группа Y^2 независимо от других представляет собой связь, O, CR_2 или S. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации одна из групп Y^{2b} - R^x представляет собой NH(R), а другая Y^{2b} - R^x представляет собой O- R^x , где R^x представляет собой



где M12c равен 2. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации каждая группа Y^{2b} представляет собой O, а каждая группа R^x независимо представляет собой

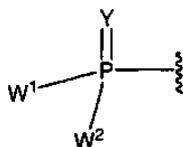


где M12c равен 2. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации каждая группа Y^{2b} представляет собой O, а каждая группа R^x независимо представляет собой

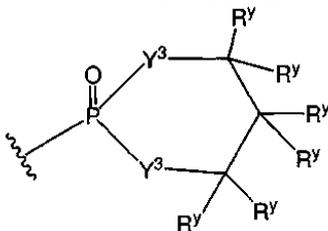


где M12c равен 1, а Y представляет собой связь, O или CR_2 .

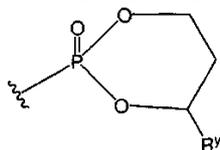
Другие варианты реализации



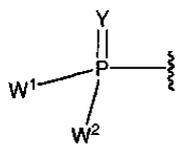
в составе соединений формул I-III включают такие субструктуры, как



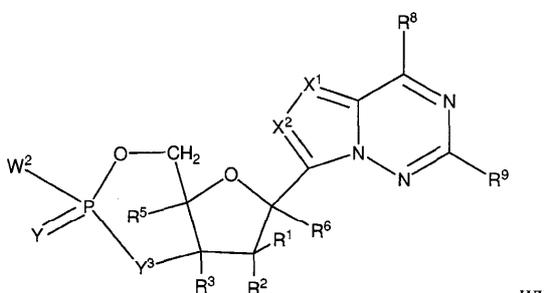
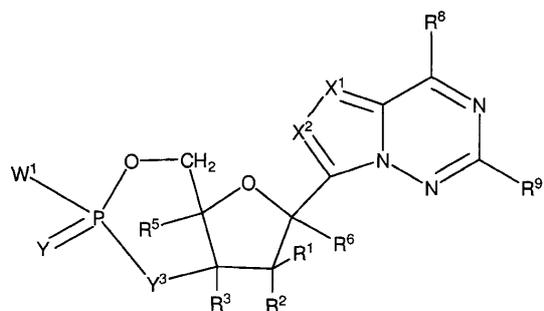
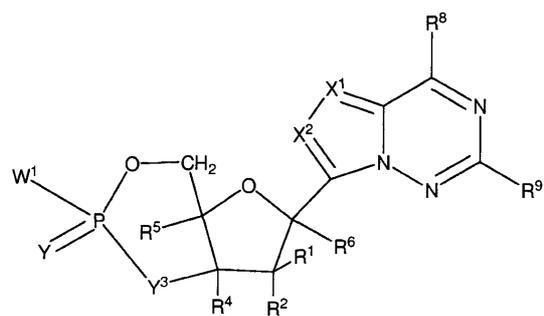
где каждая группа Y^3 независимо от других представляет собой O или $N(R)$. Согласно предпочтительному аспекту данного варианта реализации каждая группа Y^3 представляет собой O. Согласно предпочтительному аспекту данного варианта реализации субструктура представляет собой



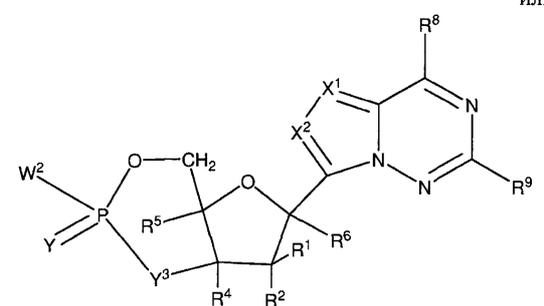
Еще один вариант реализации



в составе соединений формул I-III включает субструктуры, где одна из групп W^1 или W^2 совместно с R^3 или R^4 представляет собой $-Y^3-$, а другая группа W^1 или W^2 представляет собой формулу Ia. Такой вариант реализации представлен соединением формулы Ib, выбранным из

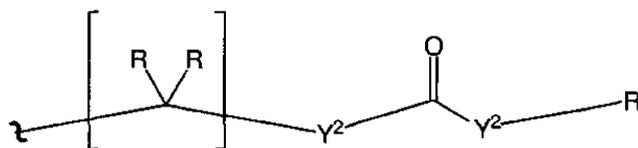


или



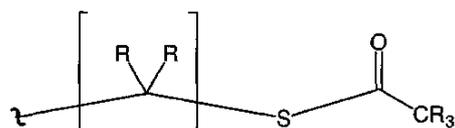
Формула Ib

Согласно предпочтительному аспекту варианта реализации формулы Ib каждая группа Y и Y³ представляет собой O. Согласно еще одному предпочтительному аспекту варианта реализации формулы Ib W¹ или W² представляет собой Y^{2b}-R^x, каждая группа Y, Y³ и Y^{2b} представляет собой O, а R^x представляет собой



M12c

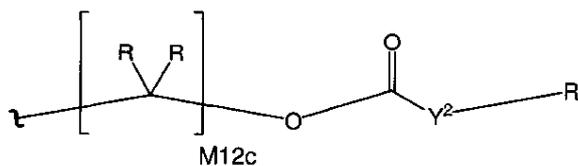
где M12c равен 1, 2 или 3, и каждая группа Y² независимо от других представляет собой связь, O, CR₂ или S. Согласно еще одному предпочтительному аспекту варианта реализации формулы Ib W¹ или W² представляет собой Y^{2b}-R^x; каждая группа Y, Y³ и Y^{2b} представляет собой O, а R^x представляет собой



M12c

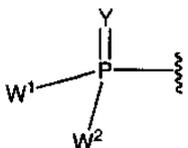
где M12c равен 2. Согласно еще одному предпочтительному аспекту варианта реализации формулы Ib

W^1 или W^2 представляет собой $Y^{2b}-R^x$; каждая группа Y , Y^3 и Y^{2b} представляет собой O , а R^x представляет собой

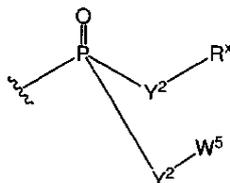


где $M12c$ равен 1, и Y^2 представляет собой связь, O или CR_2 .

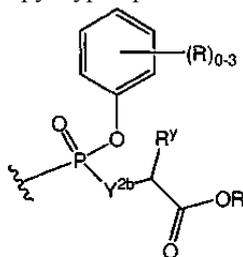
Еще один вариант реализации



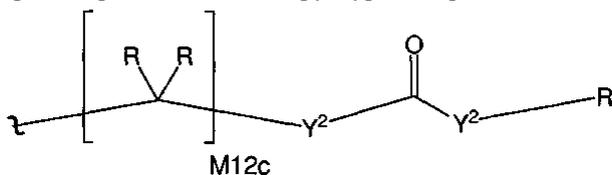
в соединениях формул I-III включает субструктуру



где W^5 представляет собой карбоцикл, например фенил или замещенный фенил. Согласно еще одному аспекту данного варианта реализации субструктура представляет собой

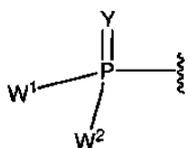


где Y^{2b} представляет собой O или $N(R)$, и фенильный карбоцикл замещен 0-3 группами R . Согласно еще одному аспекту данного варианта реализации подструктуры R^x представляет собой

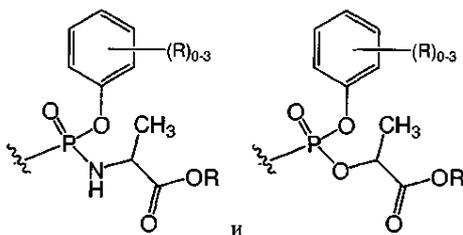


где $M12c$ равен 1, 2 или 3, и каждая группа Y^2 независимо от других представляет собой связь, O , CR_2 или S .

Еще один вариант реализации

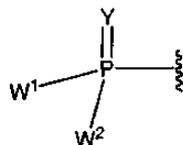


в соединениях формул I-III включает субструктуры

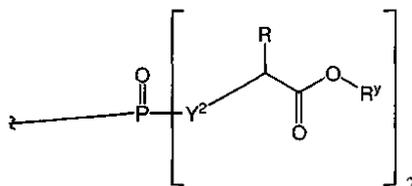


Хиральный атом углерода в аминокислотных и лактатных фрагментах может быть в R - или S -конфигурации, или вещество может представлять собой рацемическую смесь.

Еще одним вариантом реализации

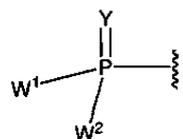


формул I-III является субструктура

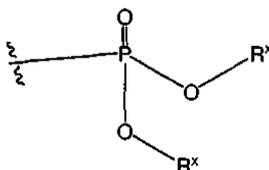


где каждая группа Y^2 независимо от других представляет собой -O- или -NH-. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации R^y представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации R^y представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_8) алкил, а R представляет собой CH_3 . Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации R^y представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил; R представляет собой CH_3 , а каждая из групп Y^2 представляет собой -NH-. Согласно предпочтительному аспекту данного варианта реализации W^1 и W^2 независимо представляют собой присоединенные через азот природные аминокислоты или эфиры природных аминокислот. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации W^1 и W^2 независимо представляют собой природные 2-гидроксикарбоновые кислоты или эфиры природных 2-гидроксикарбоновых кислот, где кислота или эфир присоединены к P через 2-гидроксигруппу.

Еще одним вариантом реализации

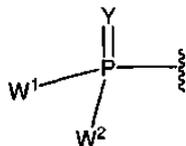


в формуле I, II или III является субструктура

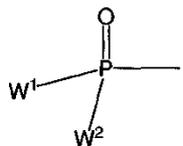


В одном предпочтительном аспекте данного варианта реализации каждая группа R^x независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. Согласно еще одному предпочтительному аспекту данного варианта реализации каждая группа R^x независимо представляет собой C_6-C_{14} арил или замещенный C_6-C_{14} арил.

Еще одним вариантом реализации



в формулах I-III является субструктура



где W^1 и W^2 независимо выбраны из одной из формул в табл. 20.1-20.37 и табл. 30.1 ниже. Переменные, указанные в табл. 20.1-20.37 (например, W^{23} , R^{21} и т.д.) относятся только к табл. 20.1-20.37, если не указано иное.

Переменные, указанные в табл. 20.1-20.37 имеют следующие определения:

каждая группа R^{21} независимо представляет собой H или (C_1-C_8) алкил;

каждая группа R^{22} независимо представляет собой H, R^{21} , R^{23} или R^{24} , где каждая группа R^{24} независимо замещена 0-3 R^{23} ;

каждая группа R^{23} независимо представляет собой R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} или R^{23d} при условии, что если R^{23} присоединена к гетероатому, то R^{23} представляет собой R^{23c} или R^{23d} ;

каждая группа R^{23a} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, -CN, N_3 или $-NO_2$;

каждая группа R^{23b} независимо представляет собой Y^{21} ;

каждая группа R^{23c} независимо представляет собой $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждая группа R^{23d} независимо представляет собой $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждая группа R^{2x} независимо представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, арил, гетероарил; или две R^{2x} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, при этом любой атом углерода в указанном гетероциклическом кольце может быть заменен на -O-, -S- или $-NR^{21}$ -; и при этом один или более неконцевых атомов углерода в составе каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть заменены на -O-, -S- или $-NR^{21}$ -;

каждая группа R^{24} независимо представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил или (C_2-C_8) алкинил;

каждая группа R^{25} независимо представляет собой R^{24} , где каждая группа R^{24} замещена 0-3 группами R^{23} ;

каждая группа R^{25a} независимо представляет собой (C_1-C_8) алкилен, (C_2-C_8) алкенилен или (C_2-C_8) алкинилен, при этом любой из указанных (C_1-C_8) алкилена, (C_2-C_8) алкенилена или (C_2-C_8) алкинилена замещен 0-3 группами R^{23} ;

каждая группа W^{23} независимо представляет собой W^{24} или W^{25} ;

каждая группа W^{24} независимо представляет собой R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ или $-SO_2W^{25}$;

каждая группа W^{25} независимо представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где W^{25} независимо замещена 0-3 группами R^{22} ; и

каждая группа Y^{21} независимо представляет собой O или S.

Таблица 20.1

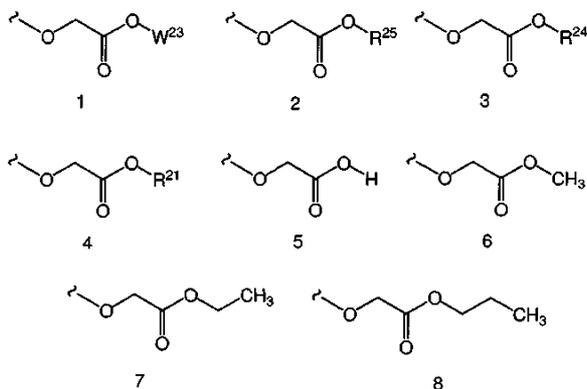


Таблица 20.2

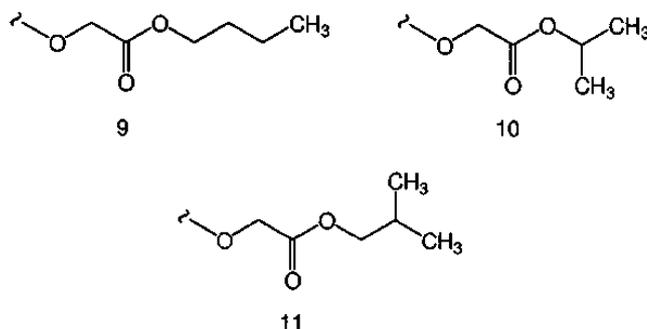


Таблица 20.3

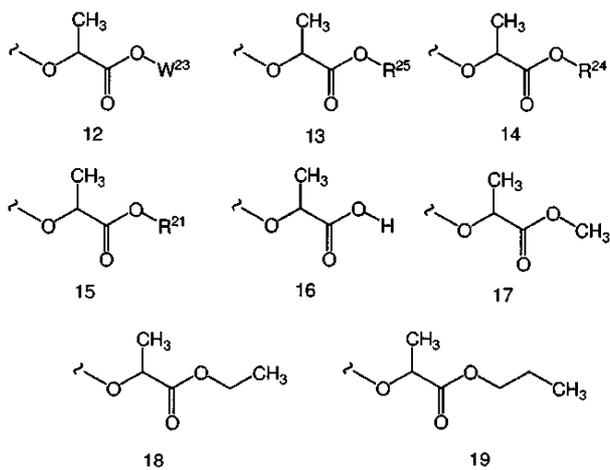


Таблица 20.4

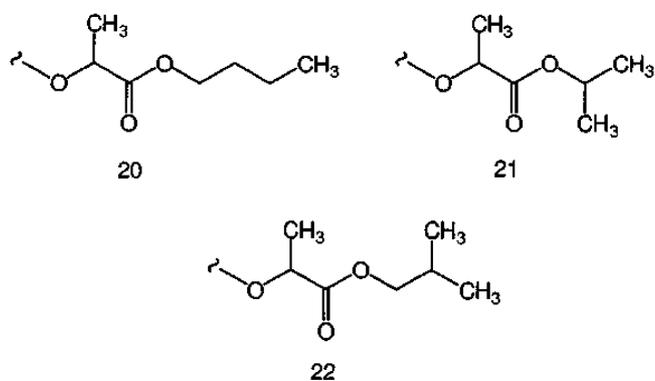


Таблица 20.5

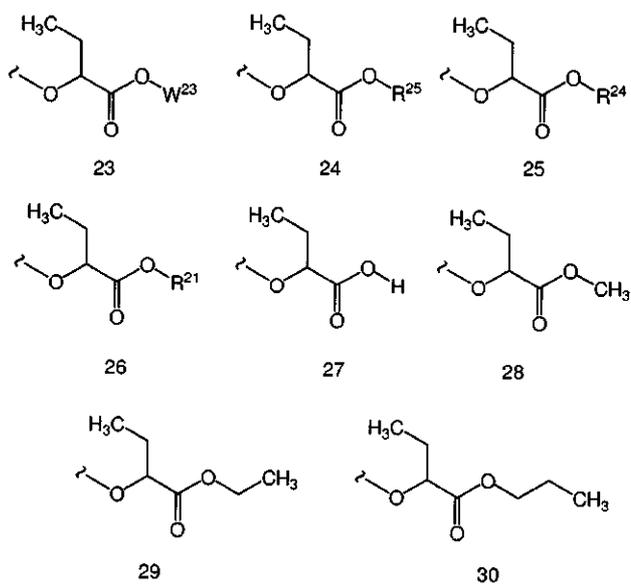


Таблица 20.6

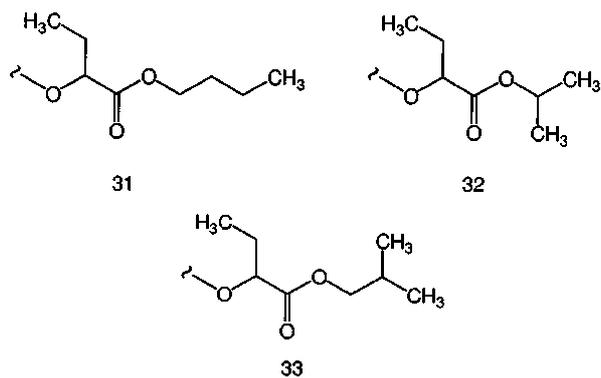


Таблица 20.7

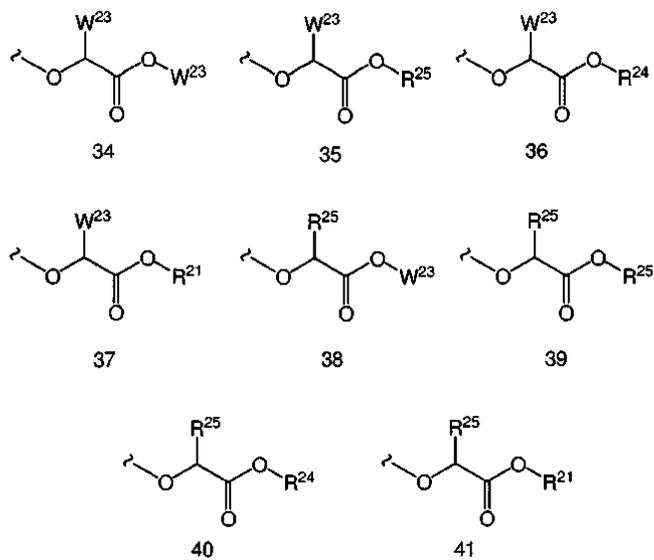


Таблица 20.8

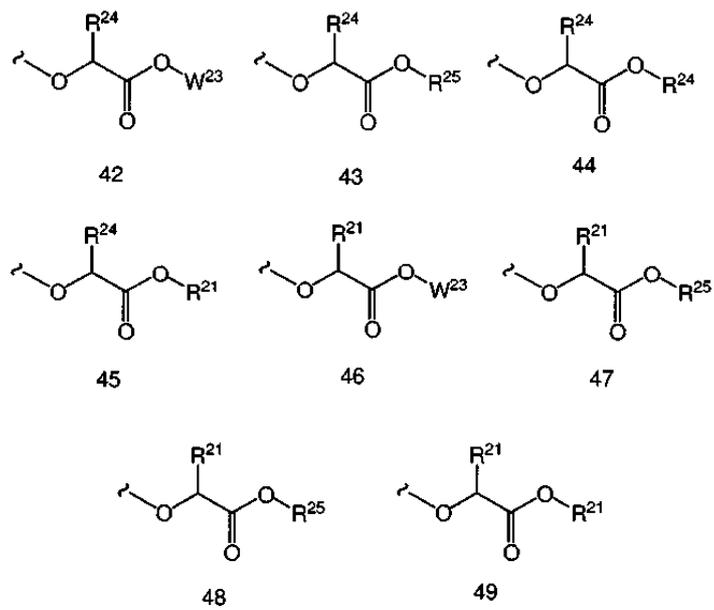


Таблица 20.9

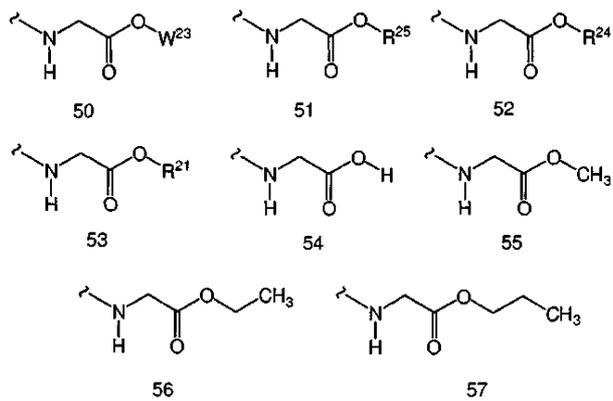


Таблица 20.10

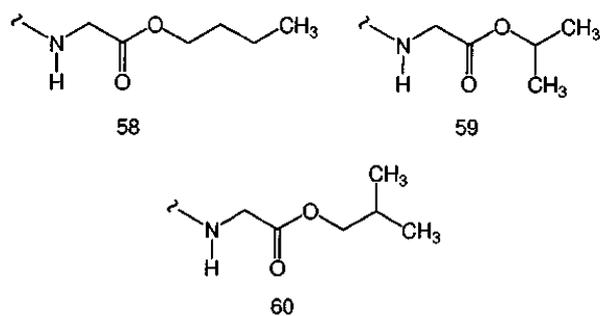


Таблица 20.11

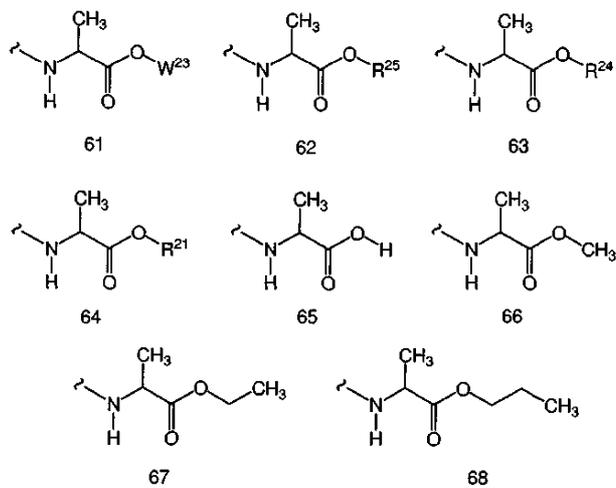


Таблица 20.12

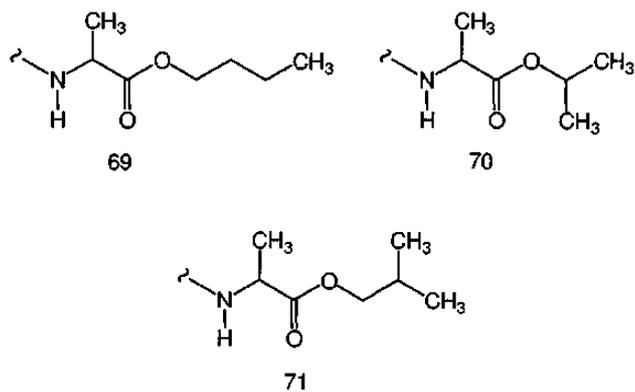


Таблица 20.13

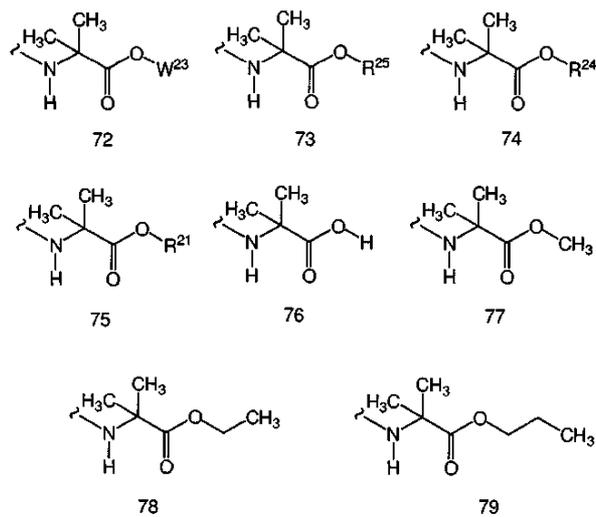


Таблица 20.14

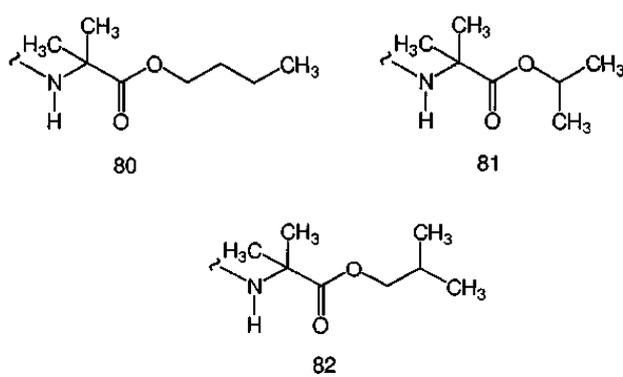


Таблица 20.15

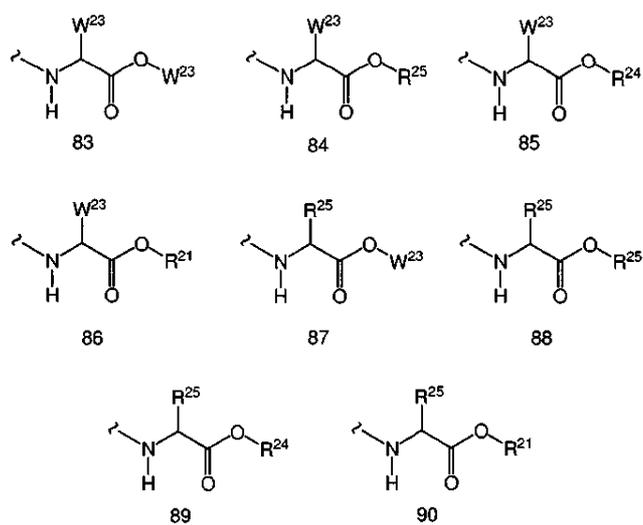


Таблица 20.16

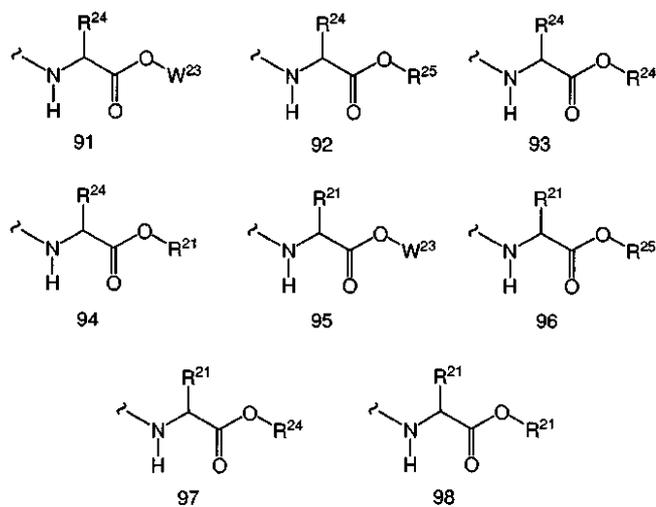


Таблица 20.17

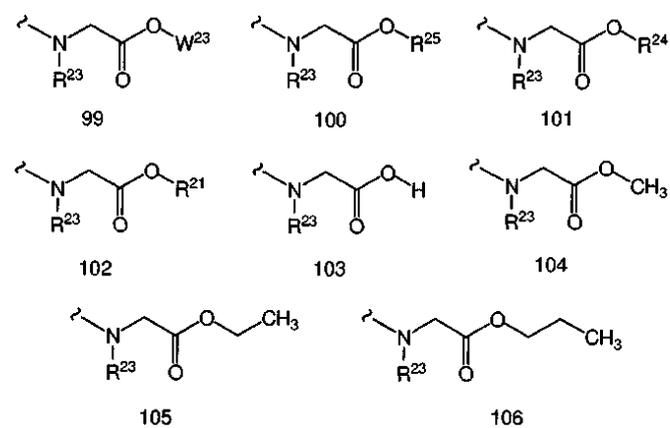


Таблица 20.18

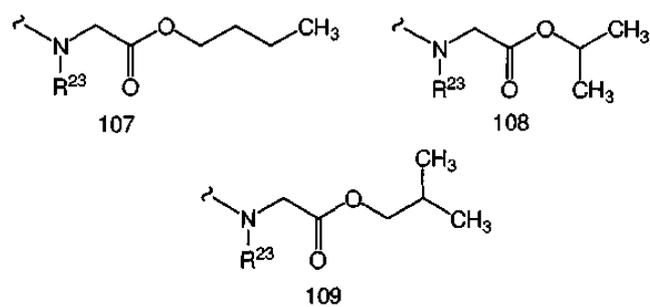


Таблица 20.19

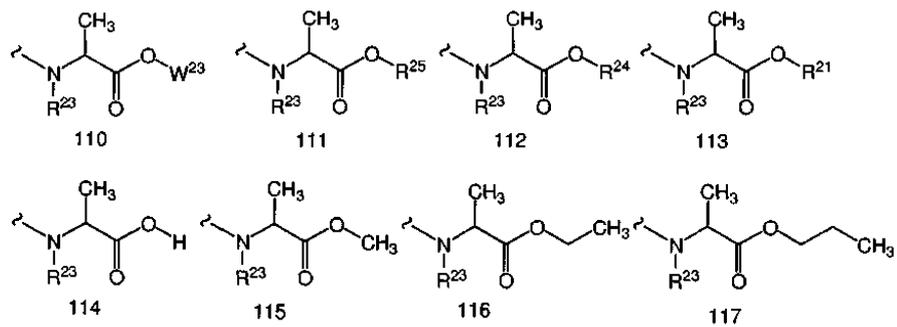


Таблица 20.20

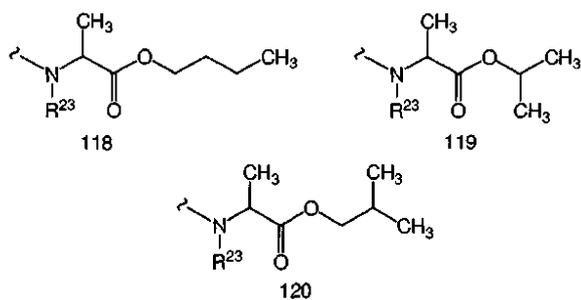


Таблица 20.21

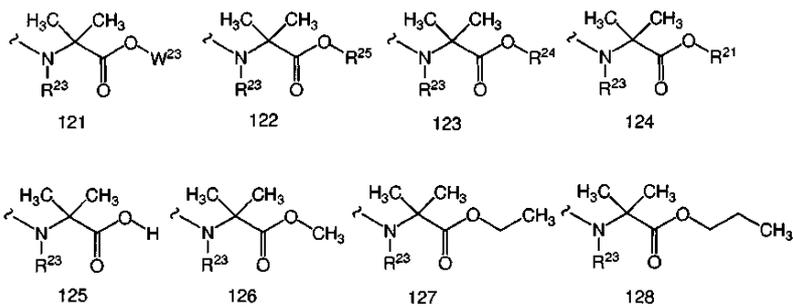


Таблица 20.22

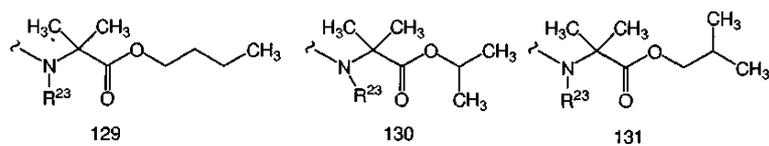


Таблица 20.23

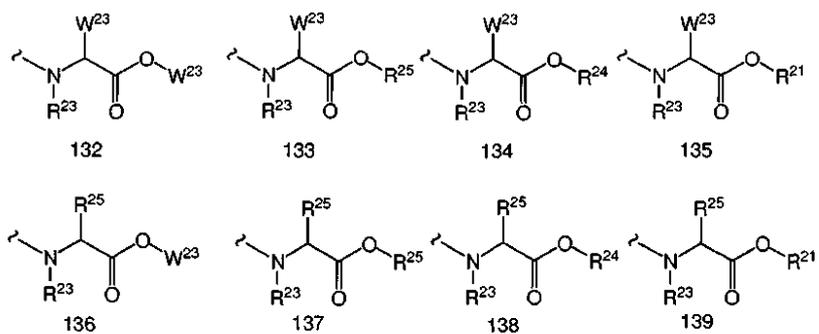


Таблица 20.24

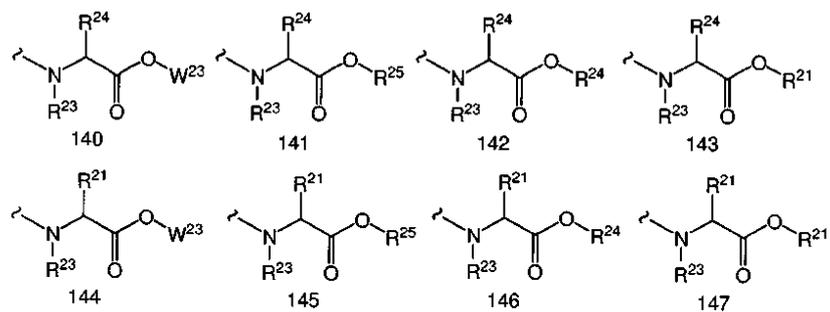


Таблица 20.25

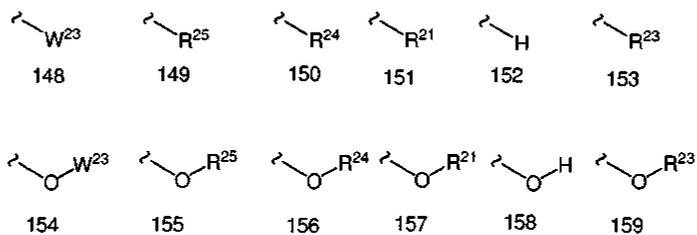


Таблица 20.26

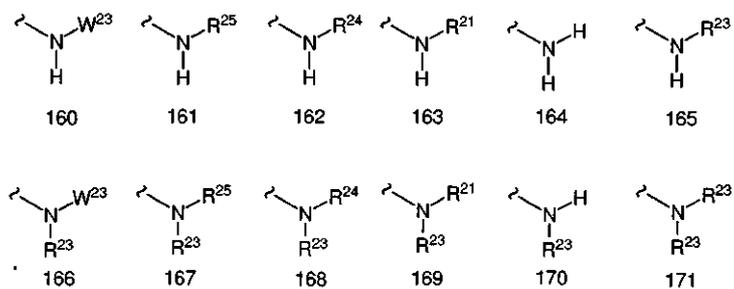


Таблица 20.27

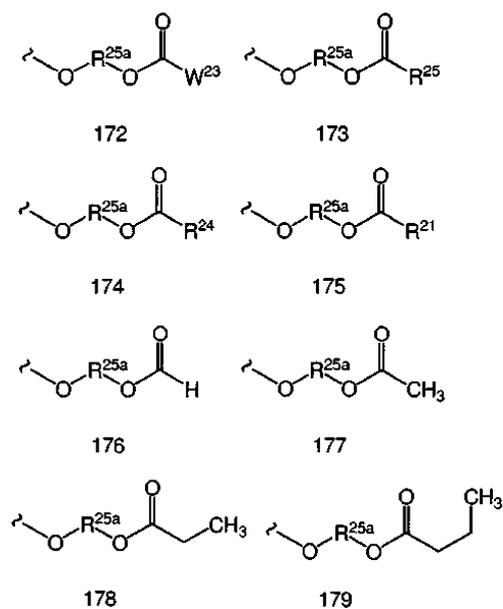


Таблица 20.28

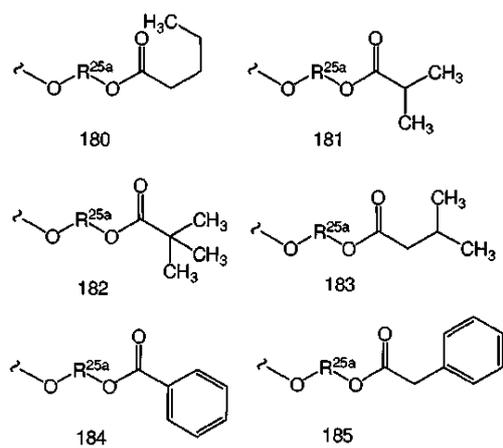


Таблица 20.29

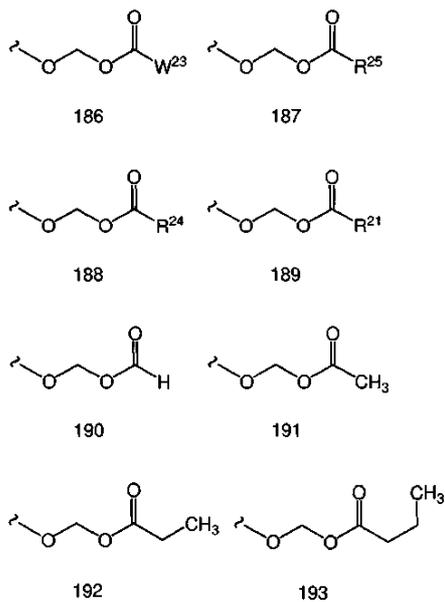


Таблица 20.30

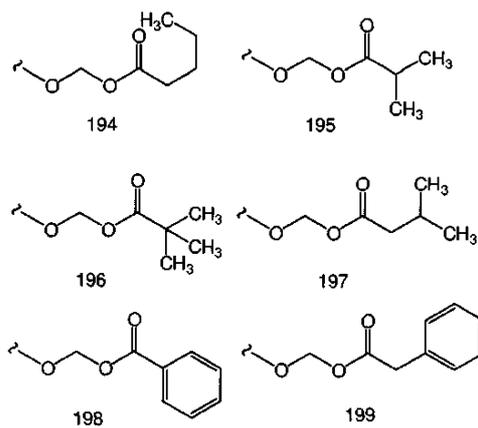


Таблица 20.31

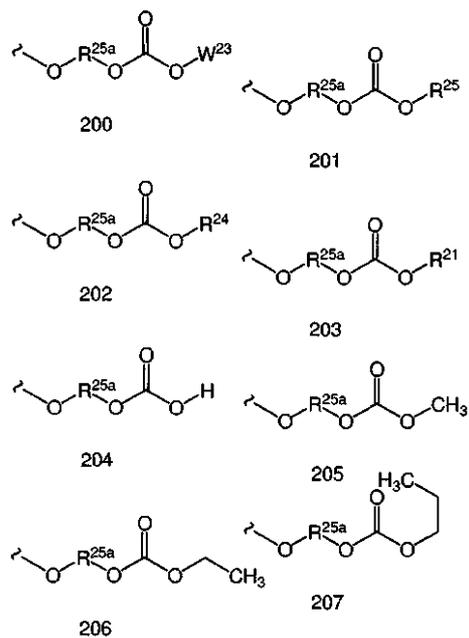


Таблица 20.32

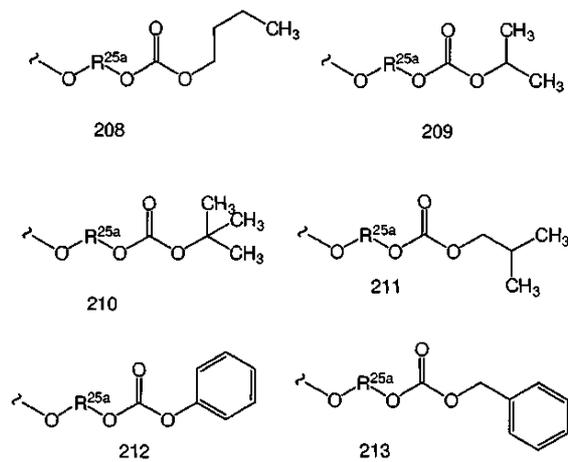


Таблица 20.33

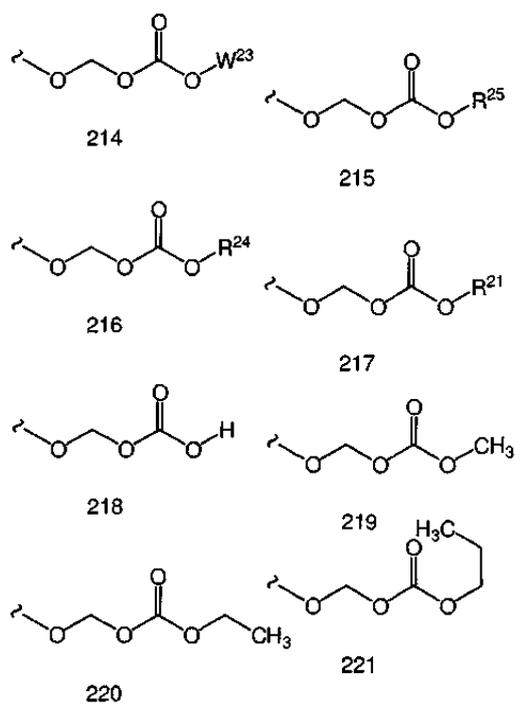


Таблица 20.34

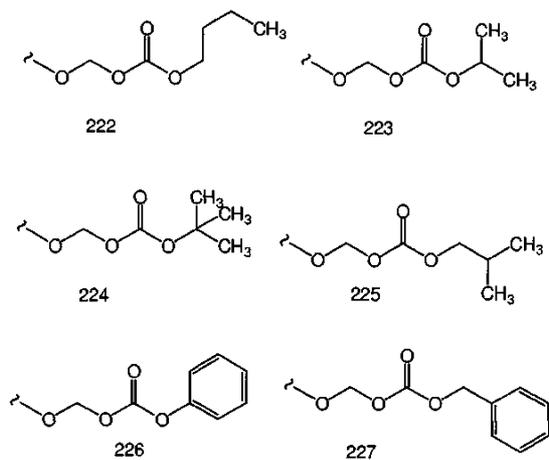


Таблица 20.35

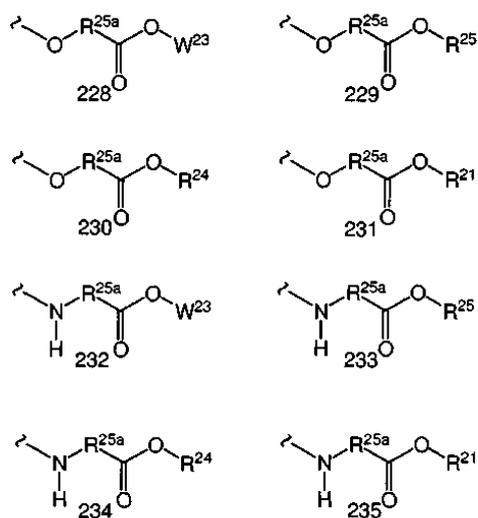


Таблица 20.36

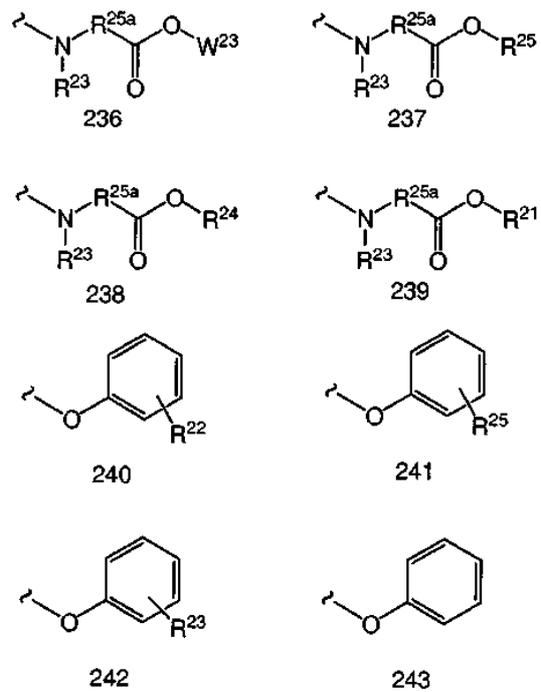
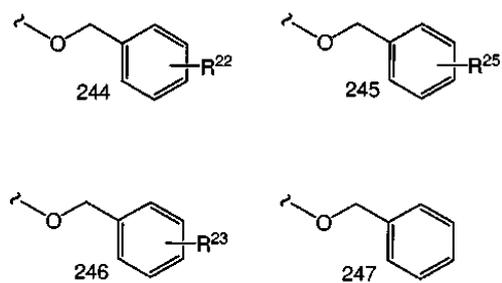
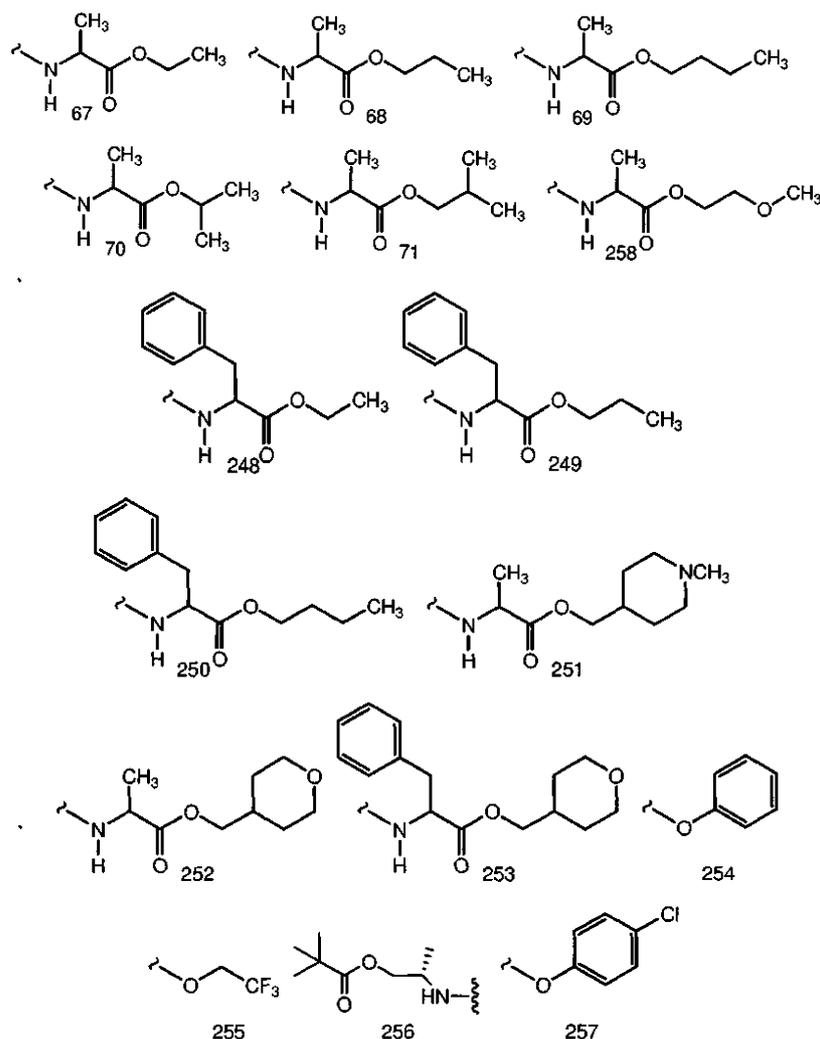


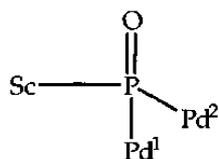
Таблица 20.37





Фосфатные варианты реализации соединений формул I-IV

В качестве неограничивающего примера фосфатные варианты реализации формул I-IV могут быть представлены общей формулой MBF



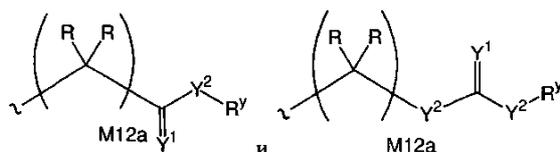
MBF

Каждый вариант реализации MBF представлен как замещенное ядро (Sc). Sc описано в формулах А-Г табл. 1.1 ниже, где Sc представляет собой общую формулу соединения формулы I, формулы II или формулы III, а место присоединения к $-P(O)Pd^1Pd^2$ обозначено волнистой линией.

Список соединений MBF

A.254.67, A.254.68, A.254.69, A.254.70, A.254.71, A.254.258, A.254.248, A.254.249, A.254.250, A.254.251, A.254.252, A.254.253, B.254.67, B.254.68, B.254.69, B.254.70, B.254.71, B.254.258, B.254.248, B.254.249, B.254.250, B.254.251, B.254.252, B.254.253, C.254.67, C.254.68, C.254.69, C.254.70, C.254.71, C.254.258, C.254.248, C.254.249, C.254.250, C.254.251, C.254.252, C.254.253, D.254.67, D.254.68, D.254.69, D.254.70, D.254.71, D.254.258, D.254.248, D.254.249, D.254.250, D.254.251, D.254.252, D.254.253, E.254.67, E.254.68, E.254.69, E.254.70, E.254.71, E.254.258, E.254.248, E.254.249, E.254.250, E.254.251, E.254.252, E.254.253, F.254.67, F.254.68, F.254.69, F.254.70, F.254.71, F.254.258, F.254.248, F.254.249, F.254.250, F.254.251, F.254.252, F.254.253, G.254.67, G.254.68, G.254.69, G.254.70, G.254.71, G.254.258, G.254.248, G.254.249, G.254.250, G.254.251, G.254.252, G.254.253, A.255.67, A.255.68, A.255.69, A.255.70, A.255.71, A.255.258, A.255.248, A.255.249, A.255.250, A.255.251, A.255.252, A.255.253, B.255.67, B.255.68, B.255.69, B.255.70, B.255.71, B.255.258, B.255.248, B.255.249, B.255.250, B.255.251, B.255.252, B.255.253, C.255.67, C.255.68, C.255.69, C.255.70, C.255.71, C.255.258, C.255.248, C.255.249, C.255.250, C.255.251, C.255.252, C.255.253, D.255.67, D.255.68, D.255.69, D.255.70, D.255.71, D.255.258, D.255.248, D.255.249, D.255.250, D.255.251, D.255.252, D.255.253, E.255.67, E.255.68, E.255.69, E.255.70, E.255.71, E.255.258, E.255.248, E.255.249, E.255.250, E.255.251, E.255.252, E.255.253, F.255.67, F.255.68, F.255.69, F.255.70, F.255.71, F.255.258, F.255.248, F.255.249, F.255.250, F.255.251, F.255.252, F.255.253, G.255.67, G.255.68, G.255.69, G.255.70, G.255.71, G.255.258, G.255.248, G.255.249, G.255.250, G.255.251, G.255.252, G.255.253, A.67.67, A.68.68, A.69.69, A.70.70, A.71.71, A.258.258, A.248.248, A.249.249, A.250.250, A.251.251, A.252.252, A.253.253, B.67.67, B.68.68, B.69.69, B.70.70, B.71.71, B.258.258, B.248.248, B.249.249, B.250.250, B.251.251, B.252.252, B.253.253, C.67.67, C.68.68, C.69.69, C.70.70, C.71.71, C.258.258, C.248.248, C.249.249, C.250.250, C.251.251, C.252.252, C.253.253, D.67.67, D.68.68, D.69.69, D.70.70, D.71.71, D.258.258, D.248.248, D.249.249, D.250.250, D.251.251, D.252.252, D.253.253, E.67.67, E.68.68, E.69.69, E.70.70, E.71.71, E.258.258, E.248.248, E.249.249, E.250.250, E.251.251, E.252.252, E.253.253, F.67.67, F.68.68, F.69.69, F.70.70, F.71.71, F.258.258, F.248.248, F.249.249, F.250.250, F.251.251, F.252.252, F.253.253, G.67.67, G.68.68, G.69.69, G.70.70, G.71.71, G.258.258, G.248.248, G.249.249, G.250.250, G.251.251, G.252.252, G.253.253, A.256.257, B.256.257, C.256.257, D.256.257, E.256.257, F.256.257, G.256.257, A.256.254, B.256.254, C.256.254, D.256.254, E.256.254, F.256.254, G.256.254, A.256.250, B.256.250, C.256.250, D.256.250, E.256.250, F.256.250, G.256.250, A.256.69, B.256.69, C.256.69, D.256.69, E.256.69, F.256.69, G.256.69, A.256.71, B.256.71, C.256.71, D.256.71, E.256.71, F.256.71, G.256.71, A.256.255, B.256.255, C.256.255, D.256.255, E.256.255, F.256.255, G.256.255.

Варианты реализации R^x включают эфиры, карбаматы, карбонаты, тиоэфиры, амиды, тиоамиды и мочевиные группы



Любая ссылка на соединение согласно изобретению, описанное в настоящем документе, также включает ссылку на его физиологически приемлемую соль. Примеры физиологически приемлемых солей соединений согласно изобретению включают соли, образованные соответствующим основанием, таким как щелочной металл или щелочно-земельный металл (например, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} и Mg^{+2}), аммоний и NR_4^+ (где R соответствует определению в настоящем документе). Физиологически приемлемые соли по

атому азота или аминогруппе включают: (а) соли присоединения кислот, образованные неорганическими кислотами, например соляной кислотой, бромисто-водородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовыми кислотами, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.; (b) соли, образованные органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, изэтионовая кислота, лактобионовая кислота, дубильная кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфонокислота, бензолсульфонокислота, нафталиндисульфокислота, полигалактурионовая кислота, малоновая кислота, сульфосалициловая кислота, гликолевая кислота, 2-гидрокси-3-нафтоат, памоат, салициловая кислота, стеариновая кислота, фталевая кислота, миндальная кислота, молочная кислота, этансульфонокислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин, лейцин и т.п.; и (с) соли, образованные элементарными анионами, например хлором, бромом и йодом. Физиологически приемлемые соли соединения с гидроксогруппой включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NR_4^+ .

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений согласно изобретению должны быть физиологически приемлемы, т.е. они должны представлять собой соли, образованные физиологически приемлемой кислотой или основанием. Однако соли кислот или оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, также могут находить применение, например, при получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, образованы они физиологически приемлемой кислотой или основанием или нет, находятся в рамках настоящего изобретения.

В конечном итоге, следует понимать, что композиции согласно настоящему изобретению включают соединения согласно изобретению как в неионизированной форме, так и в цвиттер-ионной форме, и комбинации со стехиометрическими количествами воды в форме гидратов.

Соединения согласно изобретению, представленные формулами I-III, могут содержать хиральные центры, например хиральные атомы углерода или фосфора. Соединения согласно изобретению, таким образом, включают рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры. Кроме того, соединения согласно изобретению включают обогащенные или выделенные оптические изомеры по любому или по всем асимметричным хиральным атомам. Другими словами, хиральные центры, как видно из приведенных изображений, представлены в виде хиральных изомеров или рацемических смесей. И рацемические смеси, и смеси диастереоизомеров, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу, не содержащие сопутствующих энантиомеров или диастереомеров, находятся в рамках настоящего изобретения. Рацемические смеси разделяют на отдельные, по существу, оптически чистые изомеры с помощью широкоизвестных методик, таких как, например, разделение солей диастереоизомеров, образованных оптически активными вспомогательными веществами, например кислотами или основаниями, с последующим обратным превращением в оптически активные вещества. В большинстве случаев целевой оптический изомер синтезируют с помощью стереоспецифических реакций, используя в качестве исходного вещества соответствующий стереоизомер требуемого исходного вещества.

Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством не совпадать при наложении со своим зеркальным отображением, в то время как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые при наложении совпадают со своим зеркальным отображением.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но различаются расположением атомов или групп в пространстве.

"Диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами хиральности, молекулы которых не являются зеркальными отображениями друг друга. Диастереоизомеры имеют различные физические свойства, например температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционную способность. Смеси диастереоизомеров можно разделить с помощью аналитических методик с высокой степенью разделения, таких как электрофорез и хроматография.

"Энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются зеркальными отображениями друг друга, не совпадающими при наложении.

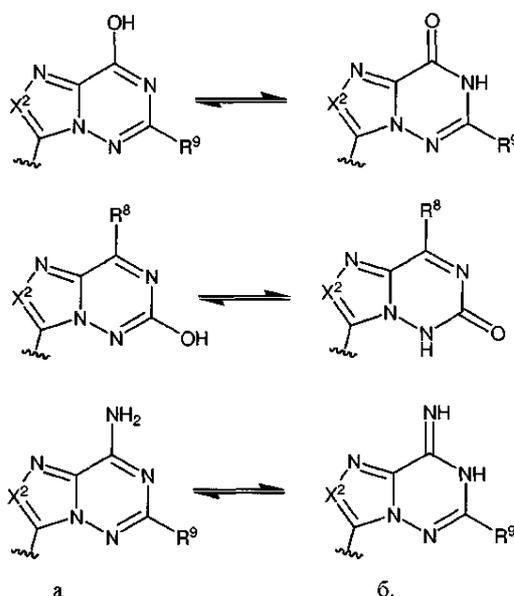
Стереохимические определения и обозначения, используемые в настоящем описании, в общем случае соответствуют приведенным в S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Многие органические соединения существуют в виде оптически активных форм, т.е. обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активных соединений для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального(ых) центра(ов) используют префиксы D и L или R и S. Префиксы d и l, D и L или (+) и (-) используют для обозначения знака поворота плоскополяризованного света соединением, при этом S, (-) или l означают, что соединение является левовращающим, в то время как соединением с префиксами R, (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры являются одинаковыми за исключением того, что они представляют собой зеркальные отражения друг

друга. Конкретный стереоизомер также можно рассматривать в качестве энантиомера, при этом смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом; указанная смесь может образовываться в случае, если в химической реакции или процессе отсутствуют стереоизбирательность или стереоспецифичность. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух типов энантиомеров, не обладающей оптической активностью.

Во всех случаях, когда соединение, описанное в настоящем документе, замещено более чем одной группой с одинаковыми обозначениями, например "R" или "R¹", следует понимать, что эти группы могут быть одинаковыми или различными, т.е. каждую группу выбирают независимо. Волнистые линии, , обозначают место присоединения посредством ковалентной связи к смежным субструктурам, группам, фрагментам или атомам.

Соединения согласно изобретению в некоторых случаях также могут существовать в виде таутомерных изомеров. Хотя может быть изображена лишь одна делокализованная резонансная структура, все подобные формы находятся в рамках настоящего изобретения. Например, для пуриновых, пиримидиновых, имидазольных, гуанидиновых, амидиновых и тетразольных систем могут существовать ен-аминные таутомеры, при этом все возможные таутомерные формы этих соединений находятся в рамках данного изобретения.

Для специалиста в данной области техники понятно, что пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазин и [1,2,4]триазоло[4,3-f][1,2,4]триазин могут существовать в виде таутомерных форм. В качестве неограничивающего примера структуры (а) и (б) могут иметь эквивалентные таутомерные формы, как показано ниже



Все возможные таутомерные формы гетероциклов во всех вариантах реализации, описанных в настоящем документе, находятся в рамках настоящего изобретения.

Способы ингибирования полимеразы ВГС

Еще один аспект изобретения относится к способам ингибирования активности полимеразы ВГС, включающим этап обработки образца, предположительно содержащего ВГС, композицией согласно изобретению.

Композиции согласно изобретению могут выступать в качестве ингибиторов полимеразы ВГС, интермедиатов таких ингибиторов или выполнять иные функции, как описано ниже. Ингибиторы связываются с участками на поверхности или в кармане полимеразы ВГС, обладающей уникальной геометрией. Композиции, связывающие полимеразу ВГС, могут связывать ее с различной степенью обратимости. Соединения, связывающие полимеразу, по существу, необратимо, являются идеальными кандидатами для применения в данном способе согласно изобретению. Будучи мечеными, по существу, необратимо связывающиеся композиции подходят в качестве зондов для обнаружения полимеразы ВГС. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам обнаружения полимеразы ВГС в образце, предположительно содержащем полимеразу ВГС, включающим этапы обработки образца, предположительно содержащего полимеразу ВГС, композицией, содержащей соединение согласно изобретению, связанное с меткой; и наблюдения действия образца на активность метки. Подходящие метки широко известны в области диагностики и включают стабильные свободные радикалы, флуорофоры, радиоактивные изотопы, ферменты, хемилюминесцентные группы и хромогены. Соединения согласно настоящему описанию мечены стандартным образом с использованием таких функциональных групп, как гидроксильные, кар-

боксильные, сульфгидрильные или аминокгруппы.

В контексте настоящего изобретения образцы, предположительно содержащие полимеразу ВГС, включают материалы природного или искусственного происхождения, такие как живые организмы; культуры тканей или клеток; биологические образцы, такие как образцы биологических материалов (кровь, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость, слезная жидкость, мокрота, слюна, образцы тканей и т.п.); лабораторные образцы; образцы пищи, воды или воздуха; образцы биопродуктов, например экстракты клеток, в частности рекомбинантных клеток, синтезирующих целевой гликопротеин; и т.п. Обычно предполагается, что образцы содержат организм, который продуцирует полимеразу ВГС, зачастую патогенный организм, такой как ВГС. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органический растворитель/вода. Образцы включают живые организмы, например людей, и материалы искусственного происхождения, например культуры клеток.

Этап обработки согласно изобретению включает добавление композиции согласно изобретению к образцу или добавление предшественика композиции к образцу. Этап добавления включает любой способ введения согласно описанию выше.

При желании, активность полимеразы ВГС после применения композиции можно наблюдать с помощью любого способа, включая прямые и косвенные способы обнаружения активности полимеразы ВГС. Предполагается использование количественных, качественных и полуколичественных способов определения активности полимеразы ВГС. Обычно используют один из вышеописанных способов скрининга, однако также можно использовать любой другой способ, например наблюдение за физиологическими свойствами живого организма.

Организмы, содержащие полимеразу ВГС, включают вирус ВГС. Соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения или профилактики инфекций, вызываемых ВГС, у животных или человека.

Однако при скрининге соединений, способных подавлять вирус иммунодефицита человека, следует иметь в виду, что результаты ферментативного анализа могут не коррелировать с результатами анализа с использованием клеточных культур. Таким образом, клеточный анализ должен быть основным инструментом скрининга.

Скрининг ингибиторов полимеразы ВГС.

Соединения согласно изобретению подвергали скринингу на предмет ингибиторной активности в отношении полимеразы ВГС с помощью любых общепринятых методик оценки ферментативной активности. В контексте изобретения, как правило, композиции сначала исследовали на предмет ингибирования полимеразы ВГС *in vitro* и затем исследовали композиции, проявляющие ингибиторную активность, на предмет активности *in vivo*. Композиции, обладавшие *in vitro* K_i (константами ингибирования) менее чем примерно 5×10^{-6} М, как правило, менее чем примерно 1×10^{-7} М и предпочтительно менее чем примерно 5×10^{-8} М, являются предпочтительными для применения *in vivo*.

Способы скрининга, используемые *in vitro*, подробно описаны и не обсуждаются в настоящем описании. Однако в примерах приведено описание подходящих исследований *in vitro*.

Фармацевтические составы.

Составы на основе соединений согласно настоящему изобретению готовят с применением традиционных носителей и вспомогательных веществ, которые выбирают в соответствии с устоявшейся практикой. Таблетки содержат вспомогательные вещества, вещества, способствующие скольжению, наполнители, связующие вещества и т.п. Водные составы получают в стерильной форме, при этом составы, предназначенные для доставки путем, отличным от перорального введения, как правило, получают изотоническими. Все составы могут содержать вспомогательные вещества, указанные, например, в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, например ЭДТА, углеводы, например декстран, гидроксилалкилметилцеллюлозу, стеариновую кислоту и т.п. рН составов находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 11, но обычно около 7-10.

В случае, когда возможно введение активных ингредиентов в отдельности, может быть предпочтительным представление их в виде фармацевтических составов. Составы согласно изобретению как для ветеринарного применения, так и для лечения людей, содержат по меньшей мере один активный ингредиент в соответствии с определением выше вместе с одним или более приемлемыми носителями и, возможно, с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредным для реципиента.

Составы включают составы, которые подходят для вышеуказанных путей введения. Составы может быть удобно представлять в дозированной лекарственной форме и можно готовить любым способом, известным в области фармации. Методики и составы в общем случае можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают этап объединения активного ингредиента с носителем, состоящим из одного или более вспомогательных ингредиентов. В общем случае, составы получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и теми, и другими, и затем, при

необходимости, формовки продукта.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, например капсул, облаток или таблеток, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло-в-воде" или "вода-в-масле". Активный ингредиент также можно вводить в виде болуса, электуария или пасты.

Таблетки получают путем прессования или литья, возможно, с применением одного или более вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в свободнотекущей форме, например в виде порошка или гранул, возможно, в смеси со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Литые таблетки можно получить литьем в подходящем устройстве порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. На таблетки может быть нанесено покрытие или насечка, при этом состав таблеток может быть таким, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение из таблеток активного ингредиента.

При инфекциях глаз или других внешних тканей, например ротовой полости и кожи, предпочтительно применяют составы в виде мази или крема для местного нанесения, содержащие активный(е) ингредиент(ы) в количестве, например, 0,075-20% мас./мас. (включая содержание активного ингредиента в диапазоне 0,1-20% с шагом 0,1% мас./мас., например 0,6% мас./мас., 0,7% мас./мас. и т.д.), предпочтительно 0,2-15% мас./мас. и наиболее предпочтительно 0,5-10% мас./мас. При приготовлении мази используют активный ингредиент либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть включены в состав крема с кремовой основой типа "масло-в-воде".

При желании водная фаза кремовой основы может содержать, например, по меньшей мере 30% мас./мас. многоатомного спирта, т.е. спирта, содержащего две или более гидроксильных группы, например пропиленгликоля, бутан-1,3-диола, маннита, сорбита, глицерина и полиэтиленгликоля (включая ПЭГ 400) и их смесей. Может быть желательным, чтобы составы местного действия включали соединение, усиливающее всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий согласно изобретению может быть получена из известных ингредиентов известным образом. Хотя эта фаза может включать лишь эмульсификатор (иначе называемый эмульгатором), желательно, чтобы она включала смесь по меньшей мере одного эмульсификатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Предпочтительно включать в состав гидрофильный эмульсификатор вместе с липофильным эмульсификатором, который играет роль стабилизатора. Также предпочтительно включать в состав и масло, и жир. Эмульсификатор(ы), содержащий(ие) или не содержащий(ие) стабилизатор(ы), образуют так называемый эмульгирующий воск, и этот воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсионную фазу крема.

Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе согласно изобретению, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Выбор подходящих масел или жиров для составов основывается на достижении требуемых косметических свойств. Крем предпочтительно должен представлять собой нежирный, неокрашивающий и отмывающийся продукт с консистенцией, подходящей для предотвращения вытекания из тюбиков или других контейнеров. Можно использовать моно- или двухосновные алкиловые эфиры с линейной или разветвленной цепью, например диизоадипинат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый диэфир жирных кислот кокосового масла, изопропилмирикат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь эфиров с разветвленной цепью, известную как Crodamol CAP, причем последние три вещества являются предпочтительными эфирами. Их можно использовать по отдельности или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. В качестве альтернативы используют липиды с высокой температурой плавления, например белый мягкий парафин и/или парафиновое масло или другие минеральные масла.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению содержат комбинацию согласно изобретению вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или, возможно, другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. Для перорального применения могут быть получены, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, дисперсные порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым известным в данной области техникой способом получения фармацевтических композиций,

при этом такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты с целью придания препаратам приятного вкуса. Также подходящими являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным агентом, подходящим для получения таблеток. Эти вспомогательные агенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие вещества, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть получены без покрытия или с нанесением покрытия с помощью известных методик, включая микроинкапсулирование с целью задержки дезинтеграции и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода времени. Например, может быть использован такой материал, обеспечивающий замедленное высвобождение, как глицерилмоностеарат или глицерилстеарат, по отдельности или вместе с воском.

Составы для перорального применения могут также представлять собой твердые желатиновые капсулы, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, либо мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, парафиновым маслом или оливковым маслом.

Водные суспензии согласно изобретению содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующие агенты, например натрийкарбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик, и диспергирующие или увлажняющие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации окиси алкилена с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации окиси этилена с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации окиси этилена с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, например сахарозу или сахарин.

Масляные суспензии могут быть приготовлены суспендированием активного ингредиента в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, либо в минеральном масле, например парафиновом масле. Суспензии для перорального введения могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для придания препарату приятного вкуса можно добавить подсластители, например упомянутые выше, и ароматизаторы. Консервацию этих композиций можно обеспечить путем добавления антиоксиданта, например аскорбиновой кислоты.

Диспергируемые порошки и гранулы согласно изобретению, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, представляют собой активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются агенты, описанные выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические составы согласно изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий типа "масло-в-воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое или арахисовое масло, минеральное масло, например парафиновое масло, или их смесь. Подходящие эмульсификаторы включают природные камеди, например гуммиарабик или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры, являющиеся производными жирных кислот и ангидридов гекситов, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих неполных эфиров с окисью этилена, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с использованием подсластителей, таких как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы также могут содержать успокоительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

Фармацевтические композиции согласно изобретению также могут быть представлены в форме стерильного препарата для инъекций, например стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена согласно известным методикам с использованием вышеупомянутых подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов или суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле, или может быть получен в виде лиофилизированного порошка. В число допустимых сред и растворителей, которые могут быть использованы для данных целей, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или среды для суспензии широко используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелету-

чее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, аналогичным образом, при получении препаратов для инъекций можно использовать жирные кислоты, например олеиновую кислоту.

Количество активного ингредиента, которое можно смешать с материалом носителя для получения дозированного лекарственного средства, будет меняться в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, и конкретного способа введения. Например, препарат пролонгированного действия, предназначенный для перорального введения людям, может содержать приблизительно 1-1000 мг активного материала, смешанного с соответствующим целесообразным количеством материала носителя, которое может меняться от около 5 до около 95% от общего веса состава (вес:вес). Фармацевтическая композиция может быть получена с обеспечением легко отмеряемого количества, необходимого для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенного вливания, может содержать примерно от 3 до 500 мкг активного ингредиента на 1 мл раствора, чтобы обеспечить вливание подходящего объема со скоростью около 30 мл/ч.

Составы, подходящие для местного введения в глаз, также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, в частности в водном растворителе. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких составах в концентрации 0.5-20%, предпочтительно 0,5-10% и особенно предпочтительно около 1,5% мас./мас.

Составы, подходящие для местного введения в ротовую полость, включают леденцы для рассасывания, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе препарата, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагакантовой камеди; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, например желатине и глицерине или сахарозе и гуммиарабике; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Составы для ректального введения могут быть представлены суппозиториями с подходящей основой, включающей, например, какао-масло или салицилат.

Составы для внутрилегочного или назального введения имеют размер частиц, например, в диапазоне 0,1-500 мкм, например 0,5, 1, 30, 35 и т.д.; их вводят путем быстрой ингаляции через носовые пути или ингаляции через рот таким образом, чтобы препарат достиг альвеолярных пузырьков. Подходящие составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для введения в виде аэрозоля или сухого порошка, могут быть получены согласно общепринятым способам и доставлены совместно с другими терапевтическими агентами, такими как соединения, до настоящего времени использовавшиеся для лечения или профилактики инфекций ВГС, согласно описанию ниже.

Составы для вагинального введения могут быть представлены в виде вагинальных суппозиториев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или аэрозольных препаратов, содержащих в дополнение к активному ингредиенту подходящие носители, известные в данной области техники в качестве подходящих.

Составы для парентерального введения включают водные или неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферные смеси, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; и водные или неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители.

Составы представлены в контейнерах на одну или несколько доз, например запаянных ампулах и пузырьках, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций, подготовленные для немедленного введения, готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее. Составы с предпочтительной дозировкой представляют собой составы, содержащие суточную дозу или дозу, близкую к суточной, как описано выше в настоящем документе, или соответствующую часть суточной дозы активного ингредиента.

Следует понимать, что кроме конкретных ингредиентов, упомянутых выше, составы согласно изобретению могут включать другие общепринятые агенты, применяемые в данной области техники по отношению к рассматриваемому типу составов; например составы для перорального введения могут включать ароматизаторы.

Кроме того, в изобретении предложены композиции для применения в ветеринарии, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, соответствующий определению выше, совместно с носителем, используемым в ветеринарии.

Носители, используемые в ветеринарии, представляют собой вещества, подходящие для целей введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными веществами, инертными или приемлемыми для применения в ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти композиции для применения в ветеринарии можно вводить перорально, парентерально или любым другим приемлемым путем.

Соединения согласно изобретению применяли для получения фармацевтических препаратов с контролируемым высвобождением, содержащих одно или более соединений согласно изобретению в качестве активного ингредиента ("препараты с контролируемым высвобождением"), высвобождение активного ингредиента из которых можно контролировать и регулировать с обеспечением возможности менее частого приема или улучшения фармакокинетического и токсического профиля данного активного ин-

гредиента.

Эффективная доза активного ингредиента зависит, по меньшей мере, от природы состояния, подвергаемого лечению, токсичности, того, используется ли соединение в профилактических целях (меньшие дозы) или для лечения активной вирусной инфекции, способа приема и фармацевтического состава, и должна определяться лечащим врачом путем общепринятых исследований с повышением дозировки. Предположительно указанная доза составляет от примерно 0,0001 до примерно 100 мг/кг массы тела в сутки; как правило, от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки; более типично от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг массы тела в сутки; наиболее типично от примерно 0,05 до примерно 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Например, возможная суточная доза для взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг находится в диапазоне от 1 до 1000 мг, предпочтительно между 5 и 500 мг и может вводиться в виде однократной дозы или множества доз.

Пути введения.

Одно или более соединений согласно изобретению (в настоящем документе называемых активными ингредиентами) вводят любым путем, уместным при состоянии, подвергаемом лечению. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая защечный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) пути и т.п. Следует учитывать, что предпочтительный путь введения может изменяться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимуществом соединений согласно настоящему изобретению является то, что они являются перорально биодоступными и их можно принимать перорально.

Комбинированная терапия.

Композиции согласно изобретению также применяли в комбинации с другими активными ингредиентами. Предпочтительно другие терапевтически активные ингредиенты являются интерферонами, аналогами рибавирина, ингибиторами протеазы NS3, ингибиторами NS5a, ингибиторами α -глюкозидазы 1, ингибиторами циклофилина, гепатопротекторами, нуклеозидными ингибиторами ВГС и другими препаратами для лечения ВГС.

Комбинации соединений формул I-III, как правило, выбирают на основании состояния, подвергаемого лечению, перекрестного взаимодействия ингредиентов и фармакологических свойств комбинации. Например, при лечении инфекции (например, ВГС) композиции согласно изобретению комбинировали с другими терапевтически активными агентами (такими как описанные в настоящем документе).

Подходящие терапевтически активные агенты или ингредиенты, которые можно применять в комбинации с соединениями формул I-III, могут включать интерфероны, например пегилированный рекомбинантный ИФН α -2b, пегилированный рекомбинантный ИФН α -2a, рекомбинантный ИФН α -2b, ИФН α -2b XL, рекомбинантный ИФН α -2a, типичный ИФН α , инферген, ребиф, локтерон, AVI-005, PEG-инферген, пегилированный ИФН β , оральная интерферон α , ферон, реаферон, интермакс α , рекомбинантный ИФН β , инферген+актиммун, ИФН ω с DUROS и альбуферон; аналоги рибавирина, например ребетол, копегус, VX-497 и вирамидин (тарибавирин); ингибиторы NS5a, например A-831, A-689 и BMS-790052; ингибиторы полимеразы NS5b, например NM-283, валопицитабин, R1626, PSI-6130 (R1656), ВГС-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 и XTL-2125; ингибиторы протеазы NS3, например SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (телапревир), ITMN-191 и BILN-2065; ингибиторы α -глюкозидазы 1, например MX-3253 (целгосивир) и UT-231B; гепатопротекторы, например IDN-6556, ME 3738, MitoQ и LB-84451; нуклеозидные ингибиторы ВГС, например производные бензимидазола, производные бензо-1,2,4-тиадиазина и производные фенилаланина; и другие препараты для лечения ВГС, например задаксин, нитазоксанид (Alinia), BIVN-401 (Virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимаб, оглуфанид, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, сивасир, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, Tarvacin, EHC-18 и NIM811.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или эфир в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

Согласно настоящему изобретению терапевтический агент, используемый в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, может быть агентом, обладающим терапевтическим эффектом при применении в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Например, терапевтическим агентом, используемым в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, могут быть интерфероны, аналоги рибавирина, ингибиторы протеазы NS3, ингибиторы NS5a, ингибиторы α -глюкозидазы 1, ингибиторы циклофилина, гепатопротекторы, нуклеозидные ингибиторы ВГС и другие препараты для лечения ВГС.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или эфир в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из пегилированного рекомбинантного ИФН α -2b, пе-

гилированного рекомбинантного ИФН α -2а, рекомбинантного ИФН α -2b, рекомбинантного ИФН α -2b, ИФН α -2b XL, рекомбинантного ИФН α -2а, типичного ИФН α , инфергена, ребифа, локтерона, AVI-005, РЕГ-инфергена, пегилированного ИФН β , орального интерферона α , ферона, реаферона, интермакса α , рекомбинантного ИФН β , инфергена+актиммуна, ИФН ω с DUROS, альбуферона, ребегола, копегуса, VX-497, вирамидина (тарибавирина), А-831, А-689, NM-283, валопицитабина, R1626, PSI-6130 (R1656), ВГС-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (телапревира), ITMN-191 и BILN-2065, MX-3253 (целгосивира), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ и LB-84451, производных бензимидазола, производных бензо-1,2,4-тиадиазина и производных фенилаланина, задаксина, нитазоксанида (Alinia), BIVN-401 (Virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимаба, оглуфанида, PYN-17, KPE02003002, актилона (CPG-10101), KRN-7000, сивасира, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, Tarvacin, EHC-18 и NIM811 и фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложен комбинированный фармацевтический агент, содержащий:

а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или эфир; и

б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, интерферонов, аналогов рибавирина, ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов NS5а, ингибиторов α -глюкозидазы 1, ингибиторов циклофилина, гепатопротекторов, нуклеозидных ингибиторов ВГС и других препаратов для лечения ВГС и их комбинаций.

Комбинации соединений формул I-III и дополнительных терапевтически активных агентов могут быть выбраны для лечения пациентов, зараженных ВГС и другими состояниями, например инфекцией ВИЧ. Соответственно, соединения формул I-III могут быть объединены с одним или более соединениями, используемыми при лечении ВИЧ, например соединениями, ингибирующими протеазу ВИЧ, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторами интегразы ВИЧ, ингибиторами gp41, ингибиторами CXCR4, ингибиторами gp120, ингибиторами CCR5, интерферонами, аналогами рибавирина, ингибиторами протеазы NS3, ингибиторами NS5а, ингибиторами α -глюкозидазы 1, ингибиторами циклофилина, гепатопротекторами, нуклеозидными ингибиторами ВГС и другими препаратами для лечения ВГС и их комбинациями.

Более конкретно, одно или более соединений согласно настоящему изобретению могут быть объединены с одним или более соединениями, выбранными из группы, состоящей из 1) ингибиторов протеазы ВИЧ, например ампренавира, атазанавири, фосампренавири, идинавири, лопинавири, ритонавири, лопинавири + ритонавири, нелфинавири, саквинавири, типранавири, брекканавири, дарунавири, TMC-126, TMC-114, мозенавири (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 и GW640385X, DG17, PPL-100, 2) нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, например каправирин, эмивирина, делавиридина, эфавиренза, невирапина, (+)-каланолита А, этравирин, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 и TMC-120, TMC-278 (рилпивирин), эфавиренза, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, например зидовудин, эмтрицитабин, диданозин, ставудин, залцитабин, ламивудин, абакавир, амдоксовир, эльвудин, аловудин, MIV-210, рацивирин (\pm -FTC), D-d4FC, эмтрицитабин, фосфазида, фозивудин тидоксила, фосалвудин тидоксила, априцитабин (AVX754), амдоксовир, KP-1461, абакавир + ламивудин, абакавир + ламивудин + зидовудин, зидовудин + ламивудин, 4) нуклеотидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, например тенофовир, тенофовир дизопроксил фумарата + эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумарата + эмтрицитабин + эфавиренза и адефовир, 5) ингибитора интегразы ВИЧ, например куркумин, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикафеоилхинной кислоты, производных 3,5-дикафеоилхинной кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, фенетилового эфира кофейной кислоты, производных фенетилового эфира кофейной кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетин, производных кверцетина, S-1360, зинтевири (AR-177), L-870812 и L-870810, МК-0518 (ралтегравири), BMS-707035, МК-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) ингибитора gp41, например энфувиртида, сифувиртида, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX и REP 9, 7) ингибитора CXCR4, например AMD-070, 8) ингибитора проникновения в клетку, SP01A, TNX-355, 9) ингибитора gp120, например BMS-488043 и BlockAide/CR, 10) ингибитора G6PD и NADH-оксидазы, например, иммунигин, 10) ингибитора CCR5, например аплавирика, викривирика, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 и маравирика, 11) интерферона, например пегилированного рекомбинантного ИФН α -2b, пегилированного рекомбинантного ИФН α -2а,

рекомбинантного ИФН α -2b, рекомбинантного ИФН α -2b XL, рекомбинантного ИФН α -2a, типичного ИФН α , инфергена, ребифа, локтерона, AVI-005, PEG-инфергена, пегилированного ИФН β , орального интерферона α , ферона, реаферона, интермакса α , рекомбинантного ИФН β , инфергена + актиммуна, ИФН ω с DUROS и альбуферона, 12) аналогов рибавирина, например ребетола, копегуса, VX-497, вирамидина (тарибавирина), 13) ингибиторов NS5a, например А-831, А-689 и BMS-790052, 14) ингибиторов полимеразы, например NM-283, валопицитабина, R1626, PSI-6130 (R1656), ВГС-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 и XTL-2125, 15) ингибиторов протеазы NS3, например SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (телапревира), ITMN-191 и BILN-2065, 16) ингибиторов α -глюкозидазы 1, например MX-3253 (целгосивира) и UT-231B, 17) гепатопротекторов, например IDN-6556, ME 3738, MitoQ и LB-84451, 18) нуклеозидных ингибиторов ВГС, например производных бензимидазола, производных бензо-1,2,4-тиадиазина и производных фенилаланина, 19) других препаратов для лечения ВГС, например задаксина, нитазоксанида (Alinia), BIVN-401 (Virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимаба, оглуфанида, PYN-17, KPE02003002, актилона (CPG-10101), KRN-7000, сивасира, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, Tarvacin, EHC-18 и NIM811, 19) усилителей фармакокинетических свойств, например BAS-100 и SPI452, 20) ингибиторов РНКазы H, например ODN-93 и ODN-112, 21) других агентов, обладающих активностью против ВИЧ, например VGV-1, PA-457 (бевиримата), амплигена, HRG214, цитолина, полимина, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, А-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (ипилимумаба), PBS119, ALG889 и PA-1050040.

Также можно объединять любое соединение согласно изобретению с одним или более другими терапевтически активными агентами в дозированной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированная терапия может назначаться в одновременном или последовательном режиме введения. При последовательном введении комбинацию можно вводить в два или более приемов.

Совместное введение соединения согласно изобретению с одним или более другими терапевтически активными агентами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения согласно изобретению и одного или более других терапевтически активных агентов таким образом, что в организме пациента совместно присутствуют терапевтически эффективные количества соединения согласно изобретению и одного или более других терапевтически активных агентов.

Совместное введение включает введение однократных доз соединений согласно изобретению перед или после введения однократных доз одного или более других терапевтически активных агентов, например введение однократных доз соединений согласно изобретению за несколько секунд, минут или часов до введения одного или более других терапевтически активных агентов. Например, сначала можно ввести однократную дозу соединения согласно изобретению с последующим введением через несколько секунд или минут однократной дозы одного или более других терапевтически активных агентов. В качестве альтернативы сначала можно ввести однократную дозу одного или более других терапевтически активных агентов с последующим введением через несколько секунд или минут однократной дозы соединения согласно изобретению. В некоторых случаях может быть желательным введение сначала однократной дозы соединения согласно изобретению с последующим введением через несколько часов (например, 1-12 ч) однократной дозы одного или более других терапевтически активных агентов. В других случаях может быть желательным сначала введение однократной дозы одного или более других терапевтически активных агентов с последующим введением через несколько часов (например, 1-12 ч) однократной дозы соединения согласно изобретению.

Комбинированная терапия может обеспечивать "синергию" и "синергический эффект", т.е. явление, когда эффект, достигаемый при совместном применении активных ингредиентов, больше суммы эффектов, достигаемых в результате раздельного применения этих соединений. Синергический эффект может достигаться, если активные ингредиенты: (1) совместно назначают и вводят пациенту или принимаются одновременно в комбинированном составе; (2) принимаются по очереди или параллельно друг другу в виде раздельных составов или (3) при некоторых других режимах. При применении поочередной терапии синергический эффект может достигаться, если соединения вводят или принимают последовательно, например, в раздельных таблетках, пилюлях или капсулах или в виде различных инъекций в раздельных шприцах. В целом, во время поочередной терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е. серийно, в то время как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно. Синергический противовирусный эффект означает, что противовирусное действие выше прогнозируемого чисто аддитивного действия отдельных соединений комбинации.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложены способы ингибирования полимеразы ВГС в клетке, включающие приведение клетки, зараженной ВГС, в контакт с эффективным количеством соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего достигается ингибирование полимеразы ВГС.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложены способы ингибирования полимеразы ВГС в клетке, включающие приведение клетки, зараженной ВГС, в контакт с эффектив-

ным количеством соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одним дополнительным терапевтически активным агентом, в результате чего достигается ингибирование полимеразы ВГС.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложены способы ингибирования полимеразы ВГС в клетке, включающие приведение клетки, зараженной ВГС, в контакт с эффективным количеством соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одним дополнительным терапевтически активным агентом, выбранным из группы, включающей интерфероны, аналоги рибавирина, ингибиторы протеазы NS3, ингибиторы NS5a, ингибиторы α -глюкозидазы 1, ингибиторы циклофилина, гепатопротекторы, нуклеозидные ингибиторы ВГС и другие препараты для лечения ВГС.

Согласно еще одному варианту реализации настоящая заявка обеспечивает способы лечения ВГС у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложены способы лечения ВГС у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного терапевтически активного агента, в результате чего достигается ингибирование полимеразы ВГС.

Согласно еще одному варианту реализации в настоящей заявке предложены способы лечения ВГС у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного терапевтически активного агента, выбранного из группы, включающей интерфероны, аналоги рибавирина, ингибиторы протеазы NS3, ингибиторы NS5a, ингибиторы α -глюкозидазы 1, ингибиторы циклофилина, гепатопротекторы, нуклеозидные ингибиторы ВГС и другие препараты для лечения ВГС.

Метаболиты соединений согласно изобретению.

Настоящее изобретение также включает продукты метаболизма *in vivo* соединений, описанных в настоящем документе, в той степени, в которой такие продукты являются новыми или неочевидными по сравнению с известным уровнем техники. Такие продукты могут образовываться в ходе окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. вводимых соединений, главным образом, вследствие ферментативных процессов. Соответственно, изобретение включает новые или неочевидные соединения, образованные в ходе процесса, включающего приведение соединения согласно изобретению в контакт с млекопитающим на время, достаточное для образования соответствующего метаболита. Такие продукты, как правило, идентифицировали путем получения соединения согласно изобретению, содержащего радиоактивную метку (например, ^{14}C или ^3H введения поддающейся обнаружению дозы указанного соединения (например, более чем примерно 0,5 мг/кг) парентерально животному, например крысе, мыши, морской свинке, обезьяне или человеку, выжиданию в течение времени, достаточного для протекания метаболизма (как правило, от примерно 30 с до 30 ч) и выделения продуктов превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко выделить, поскольку они мечены (другие выделяют с помощью антител, способных связываться с эпитопами, сохраняющимися в составе метаболита). Структуру метаболита определяли общепринятыми способами, например с помощью масс-спектрометрии или ЯМР-анализа. В общем случае, анализ метаболитов выполняли согласно общепринятым способам исследования метаболизма лекарств, широкоизвестным специалистам в данной области техники. Продукты превращения, при условии, что они не встречаются *in vivo* в иных условиях, подходят для проведения диагностических исследований терапевтической дозировки соединений согласно изобретению, даже если они сами по себе не обладают ингибиторной активностью по отношению к полимеразе ВГС.

Известны методики и способы определения стабильности соединений в суррогатных выделениях желудочно-кишечного тракта. В настоящем документе считают, что соединения стабильны в желудочно-кишечном тракте, если в суррогате кишечного содержимого или в желудочном соке при инкубации в течение 1 ч при 37°C происходит удаление защитных групп из менее чем примерно 50 мол.% защищенных групп. Сам факт стабильности соединений в желудочно-кишечном тракте не означает того, что они не могут подвергаться гидролизу *in vivo*. Пролекарства согласно изобретению, как правило, стабильны в пищеварительной системе, но могут подвергаться гидролизу до исходных лекарств в значительной степени в пищеварительном тракте, в печени или других органах или внутри клеток в целом.

Примеры

При подробном описании экспериментов использованы некоторые сокращения и акронимы. Хотя большинство из них понятны для специалиста в данной области техники, табл. 1 содержит список многих из этих сокращений и акронимов.

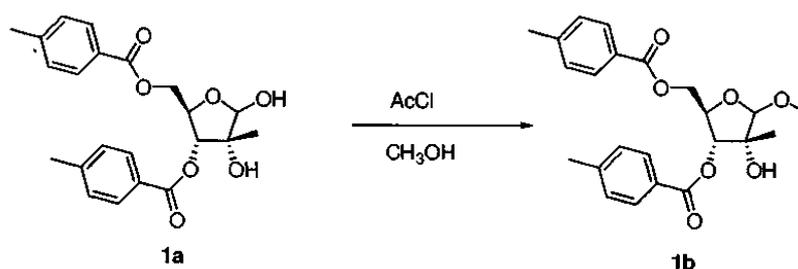
Список сокращений и акронимов

Сокращение	Значение
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AIBN	2,2'-азо-бис(2-метилпропионитрил)
Bn	бензил
BnBr	бензилбромид
BSA	бис(триметилсилил)ацетамид
BzCl	бензоилхлорид
CDI	карбонилдимидазол
DAICO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
DBN	1,5-диазабцикло[4.3.0]нонен-5
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон
DBU	1,5-диазабцикло[5.4.0]ундецен-5
DCA	дихлорацетамид
DCC	дициклогексилкарбодимид
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтане
DMTCI	диметокситритилхлорид
DMSO	диметилсульфоксид
DMTr	4, 4'-диметокситритил
DMF	диметилформамид
EtOAc	этилацетат
ESI	ионизация распылением в электрическом поле
HMDS	гексаметилдисилазан
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
LDA	диизопропиламид лития
LRMS	масс-спектр низкого разрешения
MCPBA	мета-хлорнадбензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MMTC	монометокситритилхлорид
m/z или m/e	отношение массы к заряду
MH ⁺	масса плюс 1
MH ⁻	масса минус 1
MsOH	метансульфоная кислота
MS или ms	масс-спектр
NBS	N-бромсукцинимид

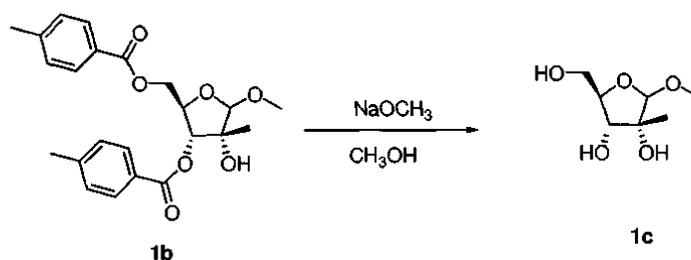
кт или к.т.	комнатная температура
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TMSCl	хлортриметилсилан
TMSBr	бромтриметилсилан
TMSI	иодтриметилсилан
TEA	триэтиламин
TBA	трибутиламин
TBAP	пирофосфат трибутиламмония
TBSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
TEAB	бикарбонат триэтиламмония
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТСХ или тсх	тонкослойная хроматография
Tr	трифенилметил
Tol	4-метилбензоил
δ	химический сдвиг относительно тетраметилсилана в миллионных долях

Получение соединений

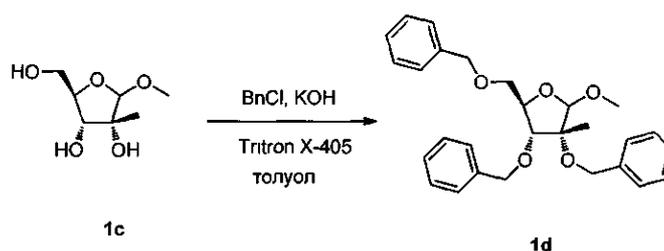
Соединения 1a-1f



К раствору 1a (22.0 г, 54.9 ммоль, приготовленному согласно процедурам, описанным в J.O.C., 2004, 6257, в метаноле (300 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (22 мл) при 0°C с помощью капельной воронки в течение 30 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали, повторно растворяли в этилацетате (400 мл), промывали ледяным 2н. NaOH и концентрировали досуха, получая неочищенный метиловый эфир 1b в виде масла. MS = 437.2 (M + Na⁺).

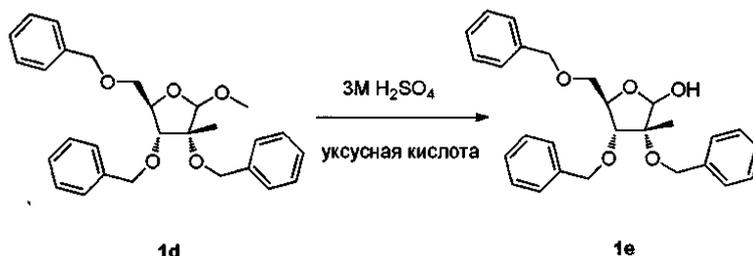


К раствору 1b (полученному на предыдущем этапе) в метаноле (300 мл) добавляли 0.5M раствор метилата натрия в метаноле (20 мл, 10 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили 4.0н. раствором HCl в диоксане (2.5 мл, 10 ммоль). Затем смесь концентрировали, получая необработанный 1c. MS = 201.0 (M + Na⁺).

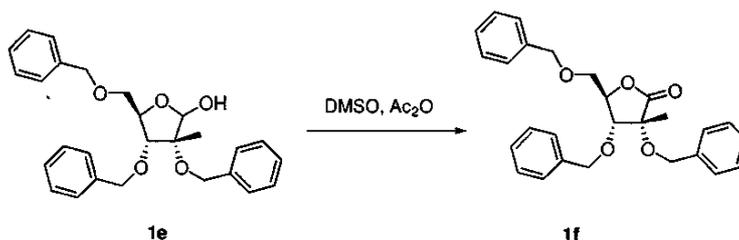


Смесь 1с (полученного на предыдущем этапе), Triton X-405 (70% раствор в воде, 6.0 г), 50% KOH (в воде, 85 г) в толуоле (500 мл) нагревали с обратным холодильником с присоединенной ловушкой Дина-Старка. Через 1 ч, собрав ~25 мл воды, добавляли бензилхлорид (33 г, 260 ммоль) и продолжали нагрев с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали и фракционировали между этилацетатом (400 мл) и водой (300 мл). Органический слой промывали водой (300 мл) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (~20% EtOAc/гексан), получая метиловый эфир 1d в виде масла (22.0 г, 89% в три приема).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.3 (m, 15H), 4.5-4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).



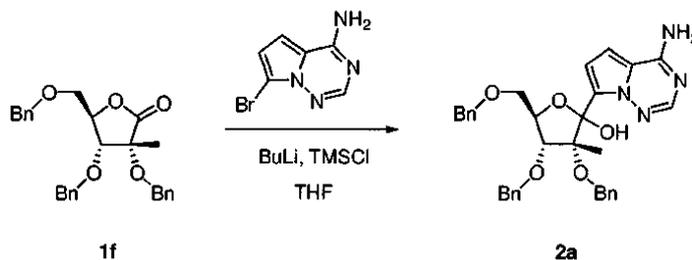
К раствору 1d (22.0 г, 49.0 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл) добавляли ~3М серную кислоту (полученную смешиванием 4.8 г концентрированной серной кислоты с 24 мл воды) и перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали до объема примерно ~20 мл и фракционировали между этилацетатом и ледяным 2н. NaOH. Этилацетатный слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (~35% EtOAc/гексан), получая 1e в виде масла (17.0 г, 80%). MS = 457.2 (M + Na⁺).



К раствору 1e (45 г, 104 ммоль) в ДМСО (135 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона по каплям добавляли уксусный ангидрид (90 мл, 815 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и затем вливали в воду со льдом (1 л), продолжая перемешивать. После полного плавления льда (~30 мин) добавляли этилацетат (~500 мл). Отделяли органический слой. Повторяли процесс экстракции трижды (3×500 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (~20% EtOAc/гексан), получая 1f в виде масла (39 г, 88%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7.3 (m, 15H), 4.4 - 4.8 (m, 7H), 4.08 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 3.75 (dd, J = 2.4, 11.4 Гц, 1H), 3.64 (dd, J = 5.4, 11.4 Гц, 1H), 1.51 (s, 3H).

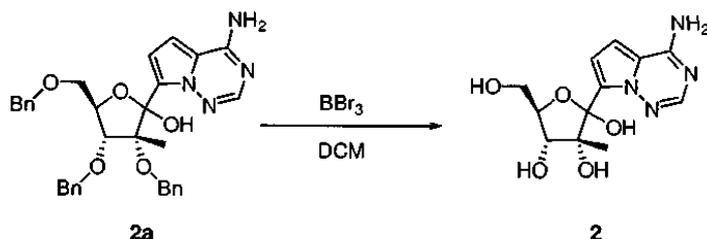
Соединение 2



В сухую продутую аргоном круглодонную колбу (100 мл) добавляли 7-бром-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламин (234 мг, 1.10 ммоль) (полученный согласно WO 2007056170) и безводный ТГФ (1.5 мл). Затем добавляли TMSCl (276 мкл, 2.2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Колбу помещали на баню с сухим льдом/ацетоном (~ -78°C) и по каплям добавляли BuLi (2.5 мл, 4.0 ммоль, 1.6М раствор в гексане). Через 1 ч раствор 1f (432.5 мг, 1.0 ммоль) в ТГФ охлаждали до 0°C и по каплям добавляли в реакционную колбу. Через 1 ч перемешивания при -78°C колбу подогрели до 0°C и добавляли нас. NH_4Cl (5 мл) для гашения реакции. Органические вещества экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенное вещество флэш-хроматографией (гексан/EtOAc). Выделяли

560 мг (99%) 2a в виде смеси двух аномеров. LC/MS = 567.2 (M+H⁺).

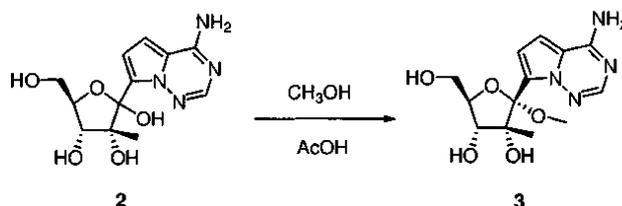
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.85 (m, 1H), 7.27 (m, 15H), 7.01 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.66 (m, 8H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 1.62 (s, 2'-CH₃ из одного аномера), 1.18 (s, 2'-CH₃ из другого аномера).



В сухую продукту аргонем круглодонную колбу (50 мл) добавляли соединение 2a (185 мг, 0.33 ммоль) и безводный дихлорметан (10 мл). Колбу помещали в баню с сухим льдом/ацетоном (~ -78°C) и перемешивали раствор в течение 10 мин. Затем добавляли BBr₃ (0.25 мл, 0.25 ммоль, 1.0M раствор в ДХМ) и продолжали перемешивать реакцию при -78°C до полного исчезновения исходного вещества. Через 1 ч добавляли раствор пиридина (2 мл) в MeOH (10 мл) и подогрели колбу до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и повторно растворяли неочищенное вещество в MeOH. Повторив этот процесс еще два раза, неочищенное вещество растворяли в воде и очищали с помощью Gilson Preparatory HPLC system (ацетонитрил/H₂O). Выделяли 49 мг (50%) соединения 2 в виде смеси изомеров. LC/MS = 297.1 (M+H⁺).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 7.68 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.30 (s, 2'-CH₃), 0.80 (s, 2'-CH₃).

Соединение 3

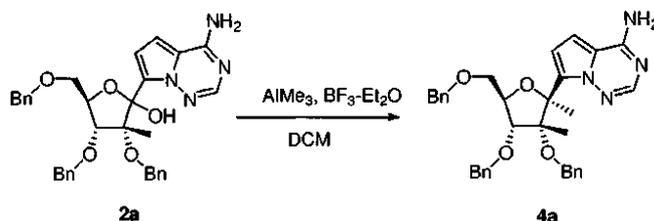


В сухую продукту аргонем круглодонную колбу (100 мл) добавляли соединение 2 (12 мг, 0.04 ммоль) (2) и безводный MeOH (5 мл). Затем добавляли уксусную кислоту (5 мл) и перемешивали реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Для нейтрализации реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и очищали неочищенное вещество с помощью Gilson Preparatory HPLC system (ацетонитрил-H₂O). Выделяли 2 мг (16%) целевого вещества - соединения 3. LC/MS = 311.2 (M+H⁺).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 7.71 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). Также выделяли другой α-изомер;

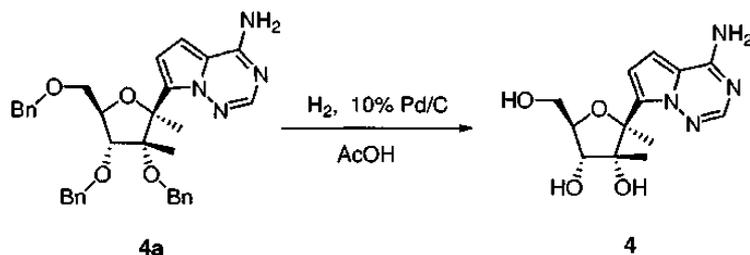
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 7.65 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Соединение 4



В сухую продукту аргонем круглодонную колбу (50 мл) добавляли соединение 2a (220 мг, 0.39 ммоль) и безводный дихлорметан (10 мл). Колбу помещали на баню с сухим льдом/ацетоном (~ -78°C) и перемешивали раствор в течение 10 мин. По каплям добавляли BF₃-Et₂O (0.10 мл) и перемешивали реакцию в течение 10 мин. Затем добавляли AlMe₃ (0.58 мл, 1.16 ммоль, 2.0M раствор в толуоле). Через несколько минут убирали баню с сухим льдом/ацетоном и подогрели реакционную смесь до комнатной температуры в течение 4 ч. Добавляли раствор пиридина (2 мл) в MeOH (10 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc). Выделяли 164 мг (74%) целевого материала 4a. LC/MS = 565.2 (M+H⁺).

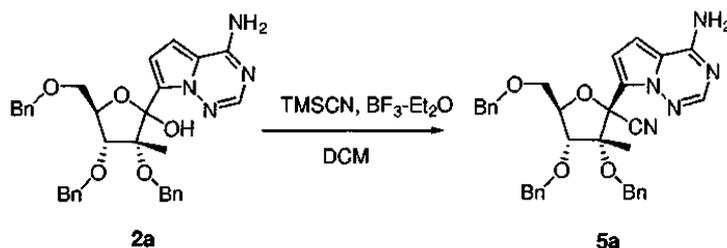
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7.71 (s, 1H), 7.32 (m, 15H), 7.02 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.62 (m, 8H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).



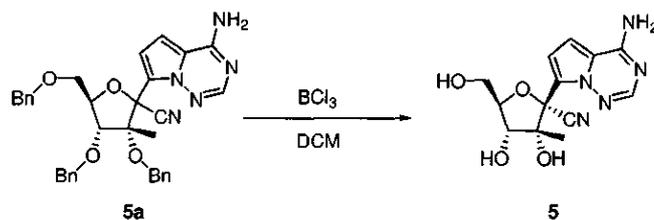
В сухую продувную аргонем круглодонную колбу (50 мл) добавляли соединение 4a (164 мг, 0.29 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (10 мл). Затем добавляли Pd/C (100 мг, 10 вес.%) и подсоединяли к колбе баллон с газообразным водородом. Колбу продували дважды, чтобы обеспечить полное вытеснение аргона водородом. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и фильтровали для удаления катализатора. Неочищенное вещество очищали с помощью Gilson Preparatory HPLC system (ацетонитрил/ H_2O). Выделяли 6 мг (7%) целевого материала - соединения 4. LC/MS = 295.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.66 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Соединение 5



К раствору соединения 2a (1 г, 1.77 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при 0°C добавляли TMSCN (1.4 мл, 10.5 ммоль) и $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 мл, 8.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч, а затем при комнатной температуре в течение следующих 0.5 ч. Реакцию гасили NaHCO_3 при 0°C и добавляли смесь $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$:гексаном (от 1:1 до 2:1), получая целевое соединение 5a (620 мг, 61%) в виде смеси изомеров. MS = 576.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

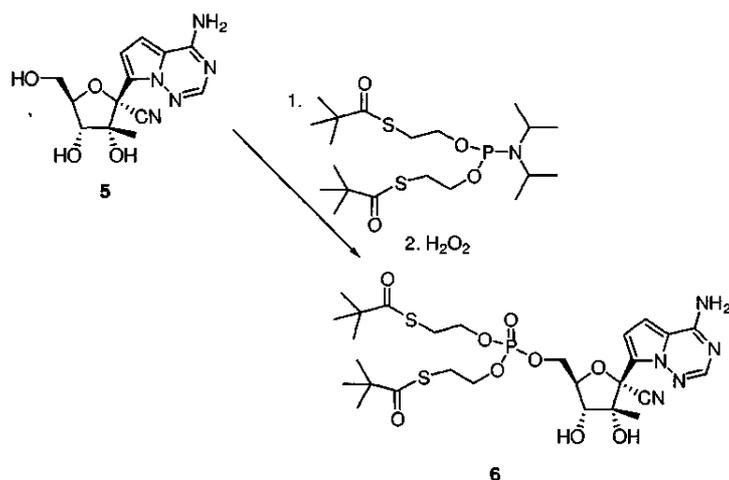


К раствору соединения 5a (150 мг, 0.26 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) при -78°C добавляли BCl_3 (2 мл, 1M раствор в CH_2Cl_2). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили при -78°C , добавляя по каплям TEA (2 мл) и MeOH (5 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, выпаривали и несколько раз выпаривали вместе с MeOH. Остаток обрабатывали NaHCO_3 (1 г в 10 мл H_2O), концентрировали и очищали ВЭЖХ, получая целевой продукт - соединение 5 (48 мг, 60%).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.74 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 5$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J = 5$ Гц, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 0.84 (s, 3H). MS = 305.9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Также получали другой α -изомер (9 мг, 11%).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.70 (s, 1H), 6.8 (d, $J = 5$ Гц, 1H), 6.7 (d, $J = 5$ Гц, 1H), 4.25 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 1.6 (s, 3H). MS = 306.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение 6



К раствору соединения 5 (30 мг, 0.098 ммоль) и 1Н-тетразола (30 мг, 0.43 ммоль) в безводном CH_3CN (1 мл) при 0°C добавляли S-(2-{диизопропиламино-[2-(2,2-диметилпропионилсульфонил) этокси]фосфанилокси}этил)овый эфир 2,2-диметилтипропионовой кислоты (90 мг, 0.2 ммоль) (описанный в J. Med. Chem., 1995, 3941). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли H_2O_2 (30%, 80 мкл) и перемешивали в течение 0.5 ч при 0°C . Реакцию гасили тиосульфатом натрия (1М, 1 мл) и NaHCO_3 , разбавляли $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ, получая целевое соединение 6 (28 мг, 42%).

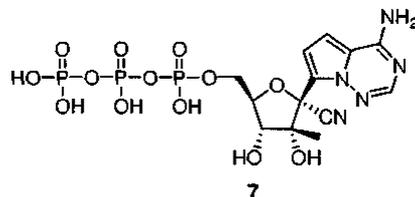
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 6.0 (brs, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.1 (m, 4H), 4.0 (d, J = 4 Гц, 1H), 3.15 (m, 4H), 1.24 (s, 18H), 0.99 (s, 3H).

^{31}P ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ -1.825. MS = 673.9 (M + H^+), 672.1 (M - H $^-$).

Общая процедура получения нуклеозидтрифосфата.

В грушевидную колбу (5-15 мл) помещали нуклеозид (~20 мг). Добавляли триметилфосфат (0.5-1.0 мл). Раствор охлаждали на бане, содержащей воду со льдом. Добавляли POCl_3 (40-45 мг) и перемешивали при 0°C до завершения реакции (1-4 ч; ход реакции отслеживали с помощью ионообменной ВЭЖХ; образцы для анализа получали, отбирая ~3 мкл реакционной смеси и разбавляя их 1.0М $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (30-50 мкл)). Затем добавляли раствор пиродифосфат- Bu_3N (250 мг) и Bu_3N (90-105 мг) в ацетонитриле или ДМФ (1-1.5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0.3-2.5 ч, после чего гасили реакцию 1.0М $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (~5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение следующих 0.5-1 ч до нагревания до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха, повторно растворяли в воде (4 мл) и очищали ионообменной ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали досуха, растворяли в воде (~5 мл), концентрировали досуха и снова растворяли в воде (~5 мл). Добавляли NaHCO_3 (30-50 мг) и концентрировали досуха. Остаток растворяли в воде и снова концентрировали досуха. Этот процесс повторяли 2-5 раз. Затем остаток подвергали очистке С-18 ВЭЖХ, получая целевой продукт в виде соли натрия.

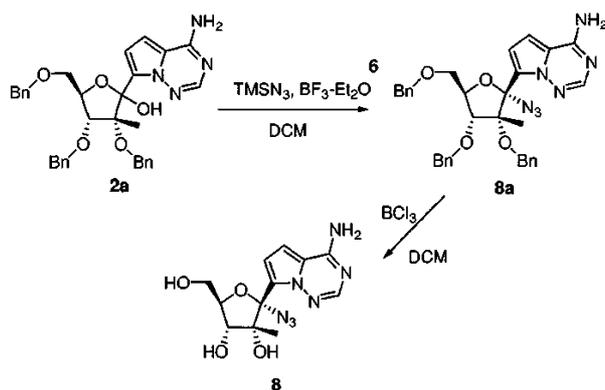
Соединение 7



Соединение 7 получали согласно общему способу, используя в качестве исходного материала соединение 5.

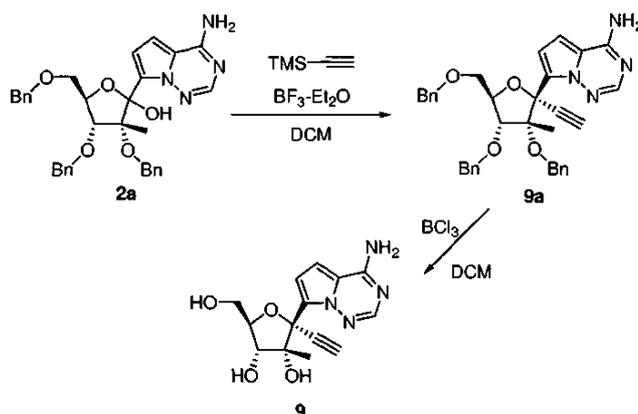
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.76 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 6.8 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.0 (d, J = 6 Гц, 1H), 0.92 (s, 3H). ^{31}P ЯМР (300 МГц, D_2O): δ -5.6, -10.7, -21.4. MS = 545.8 (M+ H^+), 544.0 (M-H $^-$).

Соединение 8



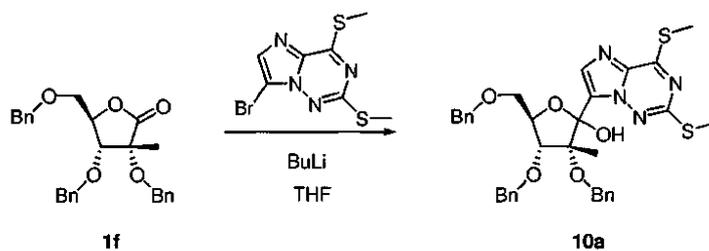
Соединение 8 можно получить из 2a аналогично описанию получения соединения 5, за исключением того, что вместо TMSCN использовали TMSN_3 .

Соединение 9

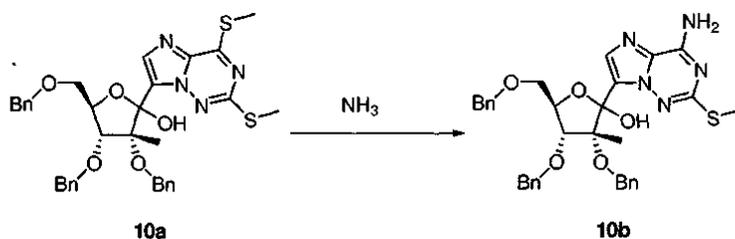


Соединение 9 можно получить из 2a аналогично описанию получения соединения 5 за исключением того, что вместо TMSCN использовали TMS-ацетилен.

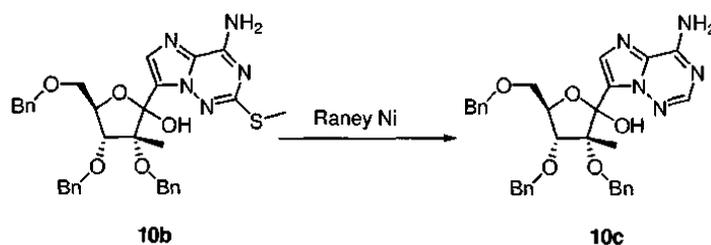
Соединение 10



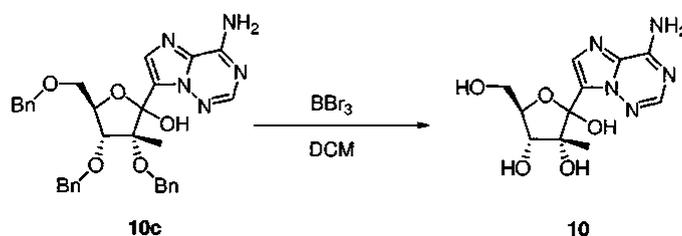
К суспензии 7-бром-2,4-бис-метилсульфанимидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (полученного согласно WO 2008116064, 600 мг, 2.06 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) по каплям добавляли BuLi (1.6M раствор в гексане, 1.75 мл, 2.81 ммоль) при -78°C . Через 5 мин суспензия становилась красно-бурым раствором, после чего к смеси добавляли по каплям 1f (810 мг, 1.87 ммоль) в ТГФ (0.6 мл). Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 мин добавляли насыщенный раствор NH_4Cl для гашения реакции. Смесь разбавляли этилацетатом; органический слой промывали соляным раствором и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (~40% EtOAc /гексан), получая 10a в виде смеси изомеров (0.77 г, 64%). $\text{MS} = 645.2 (\text{M}+\text{H}^+)$.



Соединение 10a (2.0 г, 3.10 ммоль) переносили в стальной реактор высокого давления и охлаждали при -78°C . Жидкий аммиак (~20 мл) собирали при -78°C и добавляли в реактор. Реактор плотно закрывали и подогревали до комнатной температуры. Затем смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Наблюдали полное превращение материала. После выпуска газа остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан), получая 15 в виде бледно-желтого твердого вещества (1.78 г, 94%). MS = 614.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

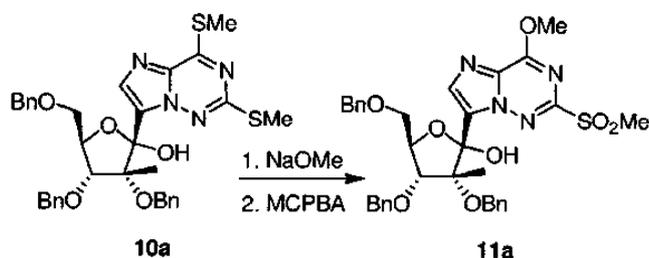


Раствор 10b (100 мг) в этаноле (примерно 10 мл) обрабатывали никелем Ренэя (примерно 500 мг), который нейтрализовали путем промывания H_2O . Затем смесь нагревали до примерно $35\text{-}80^{\circ}\text{C}$ до завершения реакции. Катализатор удаляли фильтрованием и концентрировали раствор в вакууме. Остаток очищали хроматографией, получая 10c.

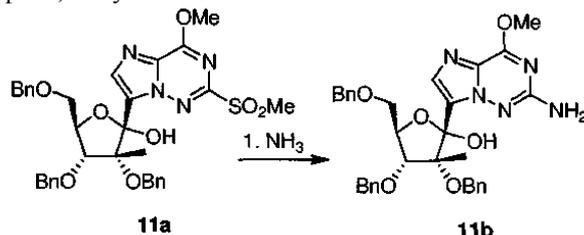


Соединение 10c можно обработать BBr_3 аналогично описанию получения соединения 2, получая соединение 10.

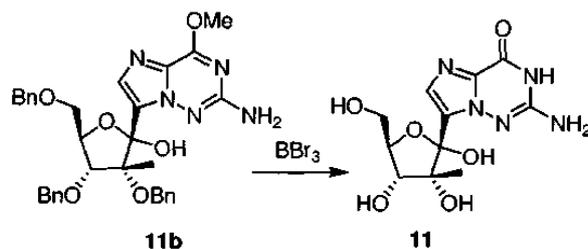
Соединение 11



10a обрабатывали примерно 1-10 мол. экв. соли щелочного металла в метаноле в соответствующем растворителе, например диоксане, в течение примерно 1-48 ч. Для завершения реакции смесь также можно нагревать от примерно 60 до примерно 110°C в течение примерно 1-24 ч. Смесь нейтрализовали сильной кислотой, интермедиат выделяли экстракцией и хроматографией. Интермедиат растворяли в ДХМ и обрабатывали примерно 2-4 мол. экв. MCPBA в течение примерно 1-24 ч. Смесь обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соляным раствором и высушивали над MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и очищали смесь хроматографией, получая 11a.

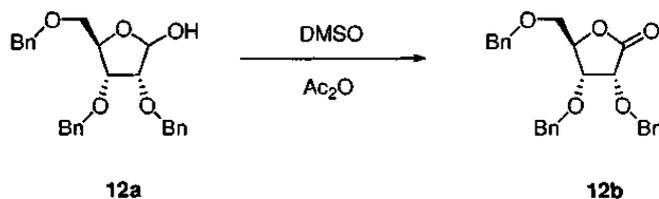


Раствор 11a в подходящем растворителе, например метаноле или ТГФ, обрабатывали примерно 5-10 мол. экв. NH_3 в метаноле или ТГФ. Реакцию отслеживали с помощью ТСХ. Через примерно 1-48 ч растворитель выпаривали и выделяли 11b хроматографией. В качестве альтернативы смесь 11a и NH_3 нагревали в герметично закрытой стеклянной пробирке или бомбе Парра примерно до $60\text{-}120^{\circ}\text{C}$ в течение примерно 1-48 ч и последовательно выделяли аналогично описанию.



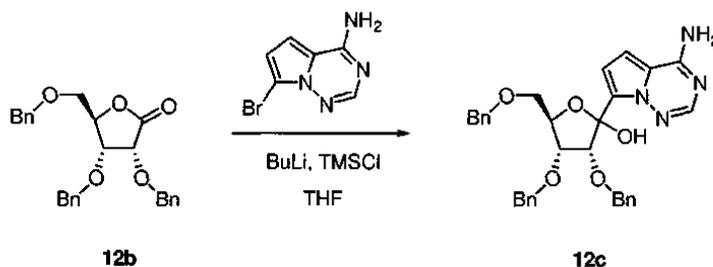
11b в ДХМ охлаждали до -78°C и обрабатывали примерно 4-10 мол. экв. BBr_3 в течение примерно 1-24 ч. Смесь обрабатывали примерно 4:1 MeOH -пиридином и подогрели раствор до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и обрабатывали смесь концентрированным NH_4OH с последующим удалением растворителя ($\times 3$). Смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая 11.

Соединение 12

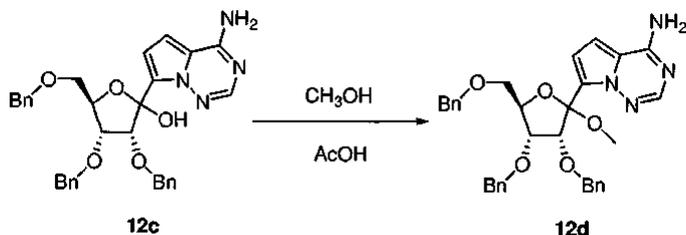


Соединение 12a (получено согласно J. Org. Chem., 1961, 26, 4605; 10.0 г, 23.8 ммоль) растворяли в безводном ДМСО (30 мл) и помещали в атмосферу азота. Добавляли уксусный ангидрид (20 мл) и перемешивали смесь в течение 48 ч при комнатной температуре. После завершения реакции по данным ЖХ/МС смесь вливали в 500 мл ледяной воды и перемешивали в течение 20 мин. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические экстракты объединяли и промывали водой (3×200 мл). Водный слой удаляли, органические вещества высушивали над безводным MgSO_4 и выпаривали досуха. Остаток помещали в ДХМ и загружали на колонку с силикагелем. Конечный продукт 12b очищали, элюируя 25% EtOAc /гексаном; выход составил 96%.

^1H ЯМР (CD_3CN): δ 3.63-3.75 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.65 (s, 3H), 4.69-4.80 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (m, 13H).



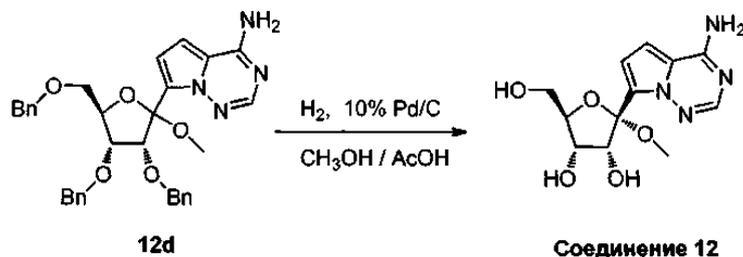
7-Бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламин (полученный согласно WO 2007056170, 0.5 г, 2.4 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (10 мл). При перемешивании в атмосфере азота добавляли TMSCl (0.668 мл, 5.28 ммоль) и перемешивали смесь в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакцию охлаждали до -78°C и медленно добавляли раствор BuLi (6.0 мл, 1.6н. раствор в гексане). Реакцию перемешивали в течение 10 мин при -78°C и затем добавляли лактон 12b с помощью шприца. После завершения реакции по данным LC/MS для гашения реакции добавляли уксусную кислоту. Растворители удаляли на роторном испарителе и помещали остаток в 50:50 смесь дихлорметан/вода (100 мл). Органические слои собирали и промывали дополнительными 50 мл воды, высушивали над безводным MgSO_4 и фильтровали. Выпаривание и очистка колоночной хроматографией (0-50% EtOAc :гексан) обеспечивали получение 1:1 смеси аномеров 12c; 25% выход. LC/MS (m/z : 553, $\text{M}+\text{H}^+$).



Соединение 12c (0.4 г, 0.725 ммоль) перемешивали в 1:1 смеси уксусной кислоты и метанола (10

мл) в течение 12 ч. После завершения реакции по данным LC/MS растворители удаляли в глубоком вакууме. Остаток помещали в дихлорметан и загружали на колонку с силикагелем. Смесь аномеров элюировали с 0-75% градиентом этилацетата и гексана с 51.4% выходом соединения 12d.

^1H ЯМР (CD_3CN): δ 2.87 (s, 3H), 3.58-3.79 (dd, 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 3H), 4.68-4.73 (m, 2H), 6.22 (bs, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.39 (m, 13H), 7.84 (s, 1H).

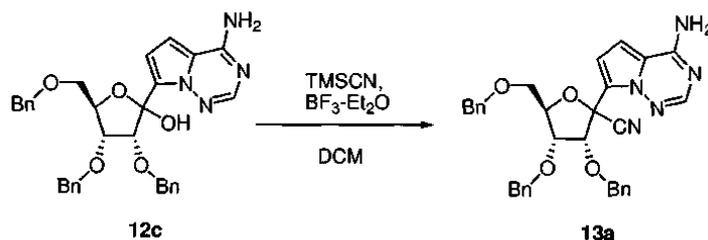


Соединение 12d (0.150 г, 0.265 ммоль) растворяли в 1:1 смеси метанола и уксусной кислоты (20 мл). Добавляли 10% Pd/C (150 мг) и трижды продували реакционную смесь азотом. При перемешивании вводили газообразный водород. Реакцию перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. После завершения реакции по данным LC/MS отфильтровывали катализатор и удаляли растворители в вакууме. Остаток повторно растворяли в смеси воды и ТЭА (поддерживая pH 10), и очищали оба аномера препаративной ВЭЖХ в нейтральной среде с общим выходом 51%.

^1H -ЯМР соединения 12 (D_2O): δ 3.16 (s, 3H), 3.69-3.84 (dd, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.70 (s, 1H).

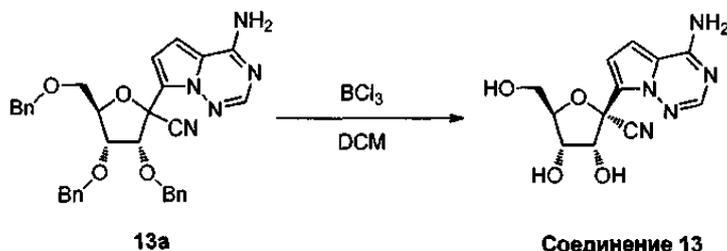
^1H ЯМР другого α -аномера (D_2O): δ 2.87 (s, 3H), 3.58-3.84 (dd, 2H), 3.99-4.09 (m 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H).

Соединение 13



Соединение 12c (0.28 г, 0.51 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане и помещали в атмосферу азота. Добавляли триметилсилилцианид (0.35 мл) и охлаждали смесь до 0°C . После перемешивания в течение 10 мин добавляли эфират трифторида бора (50 мкл) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакции по данным LC/MS для ее гашения добавляли триметиламин и удаляли растворители на ротаторном испарителе. Остаток помещали в дихлорметан и загружали на колонку с силикагелем. Смесь аномеров элюировали с 0-75% градиентом этилацетата и гексана с 37% выходом 13a.

^1H -ЯМР (CD_3CN): δ 3.61-3.90 (m, 2H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.30-4.88 (m, 7H), 4.96 (d, 0.5H), 5.10 (d, 0.5H), 6.41 (bs, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.39 (m, 13H), 7.86 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H).

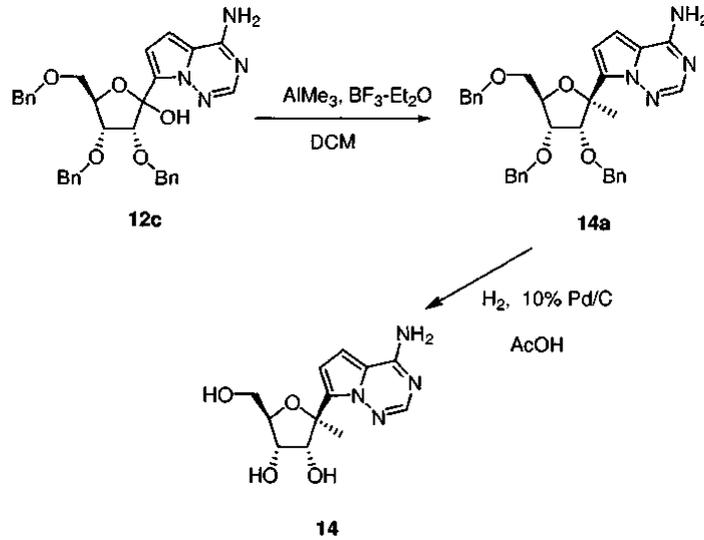


Соединение 13a (0.70 мг, 0.124 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78°C . Добавляли 1н. раствор трихлорида бора в дихлорметане (0.506 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при -78°C . После завершения реакции по данным LC/MS для ее гашения добавляли метанол. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем удаляли растворители на ротаторном испарителе. Аномеры продукта очищали препаративной ВЭЖХ с общим выходом 74%.

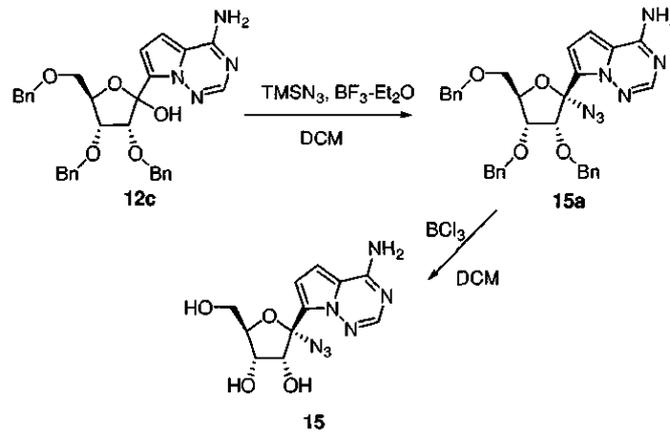
^1H -ЯМР соединения 13 (D_2O): δ 3.65-3.75 (dd, 2H), 4.12 (t, 1H), 4.29 (q, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).

^1H -ЯМР другого α -аномера (D_2O): δ 3.72-3.93 (dd, 2H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.60-4.62 (m 1H), 5.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.28 (d, 1H) 7.96 (s, 1H).

Соединение 14

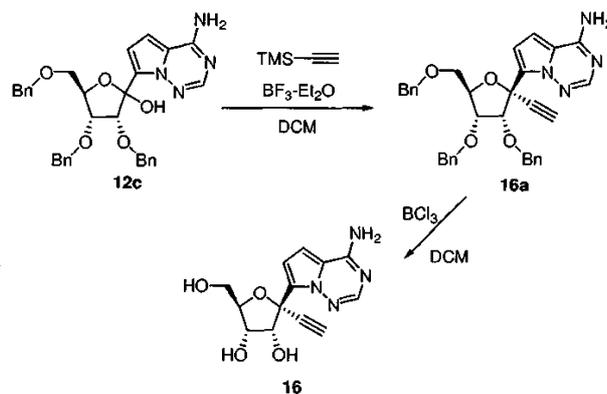


Соединение 14 можно получить из 12с аналогично способу, используемому для синтеза соединения 4.
Соединение 15



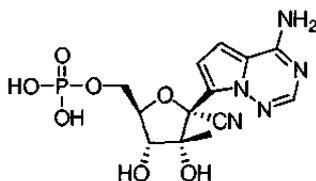
Соединение 15 можно получить из 12с аналогично описанию получения соединения 13 за исключением того, что вместо TMSCN использовали TMSN_3 .

Соединение 16



Соединение 16 можно получить из 12с аналогично описанию получения соединения 13 за исключением того, что вместо TMSCN использовали TMS-ацетилен.

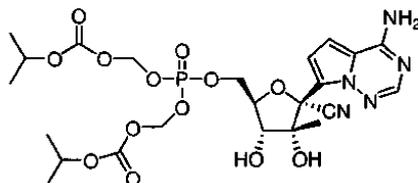
Соединение 17



17

Смесь примерно 0.05 ммоль соединения 5 и примерно 0.5 мл триметилфосфата герметично закрывали в контейнере на примерно 1-48 ч. Смесь охлаждали до температуры от примерно -10 до примерно 10°C и добавляли примерно 0.075 ммоль хлорокси фосфора. Через примерно 1-24 ч реакцию гасили примерно 0.5 мл 1М бикарбоната тетраэтиламмония и выделяли целевую фракцию анионообменной хроматографией. Затем обессоливали целевые фракции обращенно-фазовой хроматографией, получая соединение 17.

Соединение 18



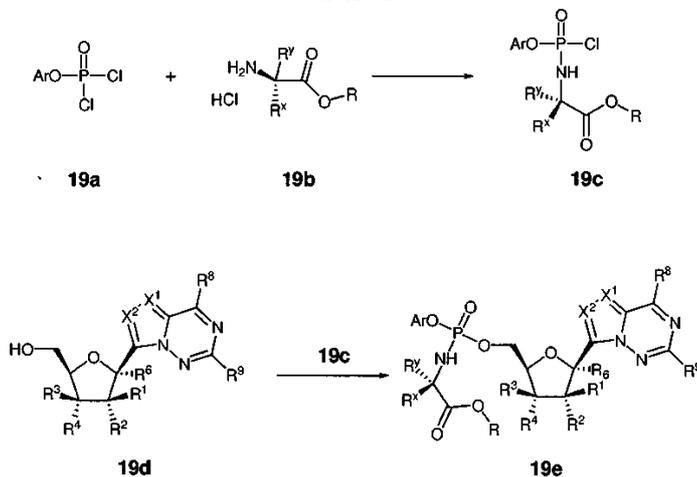
18

Соединение 17 (примерно 1.19 ммоль) высушивали над пентоксидом фосфора в вакууме в течение ночи. Высушенный материал суспендировали в примерно 4 мл безводного ДМФ и примерно 4.92 ммоль DIPEA. Добавляли примерно 7.34 ммоль изопропилхлорметилкарбоната (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)) и нагревали смесь примерно до 25-60°C в течение времени примерно от 30 мин до примерно 24 ч. Прекращали нагрев на примерно 1-48 ч и отфильтровывали реакционную смесь. Фильтрат разбавляли водой, соединение 18 фракционировали в CH₂Cl₂, высушивали и выпаривали органический раствор и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ, выделяя соединение 18.

Монофосфорамидатные пролекарства.

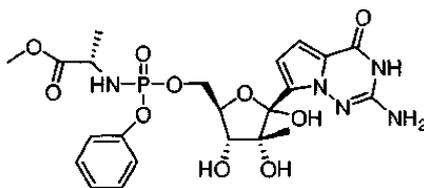
Неограничивающие примеры монофосфорамидатных пролекарств, находящихся в рамках настоящего изобретения, можно получить согласно общей схеме 1.

Схема 1



Общая процедура включает реакцию соли эфира аминокислоты 19b, например соли HCl, с арилдихлорфосфатом 19a в присутствии примерно от 2 до 10 экв. подходящего основания с получением фосфорамидата 19c. Подходящие основания включают, в числе прочего, имидазолы, пиридины, например лютинидин и DMAP, третичные амины, например триэтиламин и DABCO, и замещенные амидины, например DBN и DBU. Особенно предпочтительны третичные амины. Предпочтительно продукт с каждого этапа используют непосредственно в последующих этапах без перекристаллизации или хроматографирования. Конкретные неограничивающие примеры 19a, 19b и 19c можно найти в WO 2006/121820, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Нуклеозидное основание 19d реагирует с фосфорамидатом 19c в присутствии подходящего основания. Подходящие основания включают, в числе прочего, имидазолы, пиридины, например лютинидин и DMAP, третичные амины, например триэтиламин и DABCO, и замещенные амидины, например DBN и DBU. Продукт 19e можно выделить путем перекристаллизации и/или хроматографии.

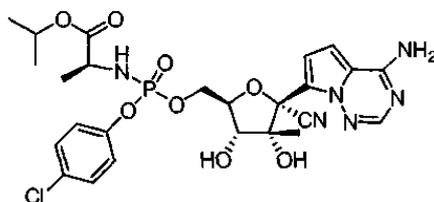
Соединение 20



20

Примерно 3.1 ммоль фенолметоксиаланилфосфорхлоридата (полученного согласно McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) в примерно 3 мл ТГФ добавляли к смеси примерно 0.5 ммоль соединения 11 и примерно 3.8 ммоль N-метилимидазола в примерно 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 24 ч и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая соединение 20.

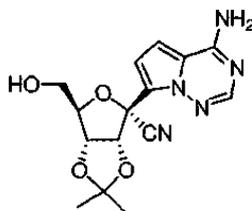
Соединение 21



21

Примерно 3.1 ммоль 4-хлорфенил-2-пропилоксиаланилфосфорхлоридата (полученного согласно McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) в примерно 3 мл ТГФ добавляли к смеси примерно 0.5 ммоль соединения 5 и примерно 3.8 ммоль N-метилимидазола в примерно 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 24 ч и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая соединение 21.

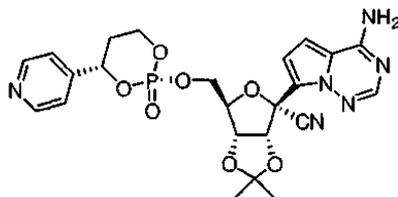
Соединение 22



22

Смесь примерно 0.52 ммоль соединения 13 и примерно 12 мл осушенного ацетона, примерно 0.7 мл 2,2-диметоксипропана и примерно 1.28 ммоль ди-n-нитрофенилфосфорной кислоты перемешивали в течение от примерно 24 ч до примерно 7 суток. Реакционную смесь нейтрализовали примерно 20 мл 0.1н. NaHCO₃ и выпаривали ацетон. Целевой материал фракционировали в хлороформе, раствор хлороформа высушивали и испаряли растворитель. Соединение 22 выделяли из остатка с помощью традиционных средств.

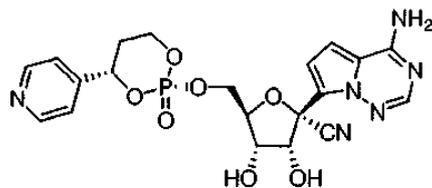
Соединение 23



23

Раствор примерно 0.53 ммоль соединения 22 в примерно 5 мл ДМФ обрабатывали примерно 1 мл 1М раствора трет-бутилмагнийхлорида в ТГФ. Через промежуток времени примерно от 30 мин до примерно 5 ч добавляли раствор примерно 0.65 ммоль транс-4-[(S)-пиридин-4-ил]-2-(4-нитрофеноксидиокси)-1,3,2-диоксафосфоринана (Reddy, Tetrahedron Letters 2005, 4321-4324) и перемешивали реакцию в течение от примерно 1 до примерно 24 ч. Раствор концентрировали в вакууме и очищали остаток хроматографией, получая соединение 23.

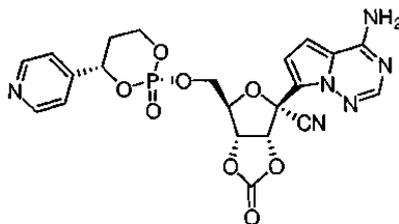
Соединение 24



24

Раствор примерно 70% водной трифторуксусной кислоты охлаждали до 0°C и обрабатывали примерно 0.32 ммоль соединения 23 в течение примерно от одного до 24 ч. Раствор концентрировали, остаток очищали хроматографией, получая соединение 24.

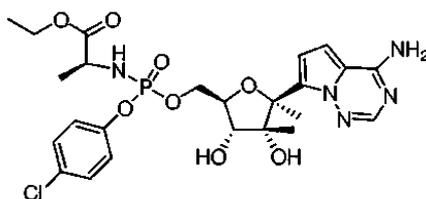
Соединение 25



25

Раствор примерно 1.56 ммоль соединения 24 в примерно 15 мл ТГФ обрабатывали примерно 4.32 ммоль CDI. Через промежуток времени от примерно одного до примерно 24 ч растворитель выпаривали и очищали остаток хроматографией, получая соединение 25.

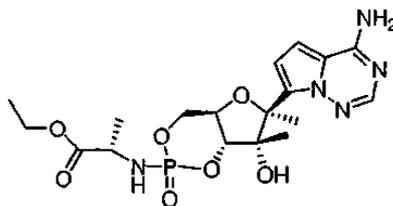
Соединение 26



26

Примерно 3.1 ммоль 4-хлорфенил 2-этоксиаланилфосфорхлоридата (полученного согласно McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) в примерно 3 мл ТГФ добавляли к смеси примерно 0.5 ммоль соединения 4 и примерно 3.8 ммоль N-метилимидазола в примерно 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 24 ч и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая соединение 26.

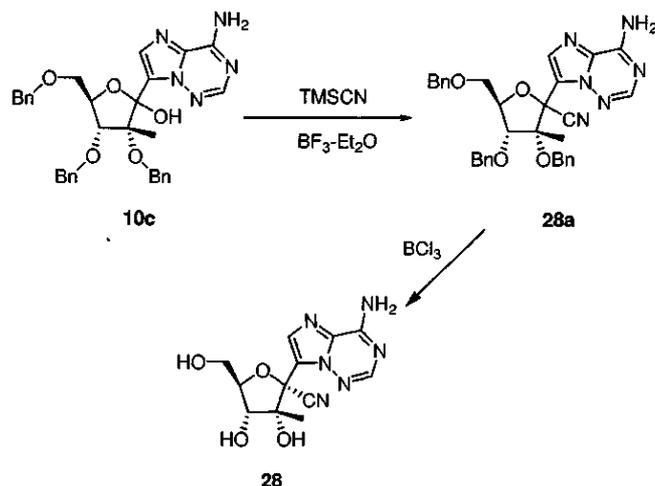
Соединение 27



27

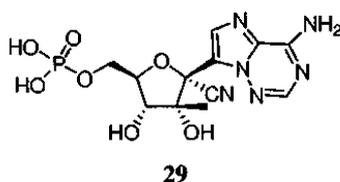
Раствор соединения 26 в ДМСО обрабатывали примерно 3 мол. экв. трет-бутоксиды калия в течение примерно от 15 мин до 24 ч. Реакцию гасили 1н. HCl и выделяли соединение 27 обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Соединение 28



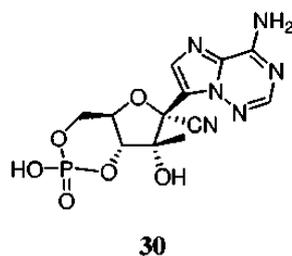
Соединение 28 получали аналогично соединению 5, используя соединение 10c в качестве исходного материала.

Соединение 29



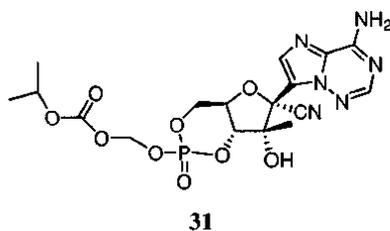
Соединение 29 получали аналогично соединению 17, используя соединение 28 в качестве исходного материала.

Соединение 30



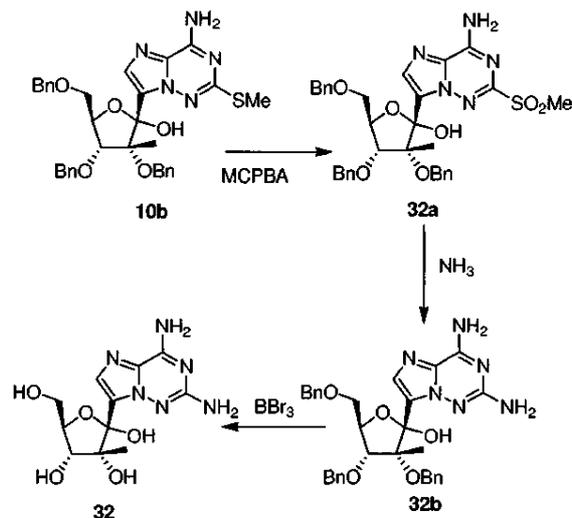
Соединение 30 получали, обрабатывая соединение 29 примерно 1-5 экв. DCC в пиридине и нагревая реакционную смесь с обратным холодильником в течение от примерно 1 до примерно 24 ч. Соединение 30 выделяли с помощью традиционных ионообменной и обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Соединение 31



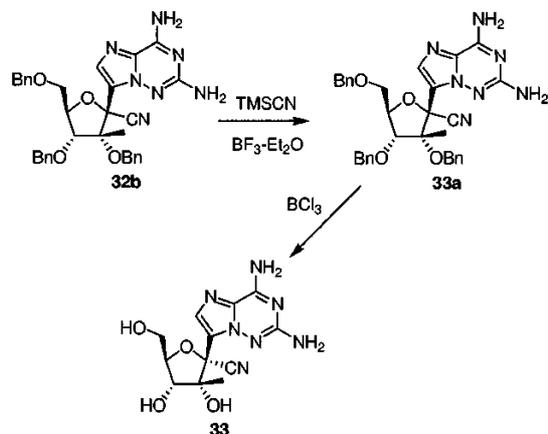
Раствор примерно 0.4 ммоль соединения 30 в примерно 10 мл ДМФ обрабатывали примерно 0.8 ммоль DIPEA и примерно 0.8 ммоль хлорметилипропилкарбоната (WO 2007/027248). Реакционную смесь нагревали от примерно 25 до примерно 80°C в течение примерно от 15 мин до примерно 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток ВЭЖХ, получая соединение 31.

Соединение 32

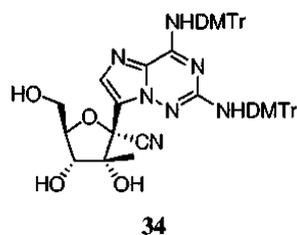


Соединение 10b растворяли в ДХМ и обрабатывали примерно 2-4 мол. экв. MCPBA в течение примерно 1-24 ч. Смесь обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали раствор EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором и соляным раствором и высушивали над MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и очищали смесь хроматографией, получая 32a. Соединение 32a переносили в стальной реактор высокого давления и охлаждали при -78°C . Жидкий аммиак собирали при -78°C и добавляли в реактор. Реактор герметично закрывали и нагревали до комнатной температуры. Смесь нагревали примерно до 50°C в течение примерно 24 ч. Выпускали газ и выделяли 32b с помощью хроматографии. Соединение 32b превращали в соединение 32 аналогично превращению соединения 2a в соединение 2.

Соединение 33



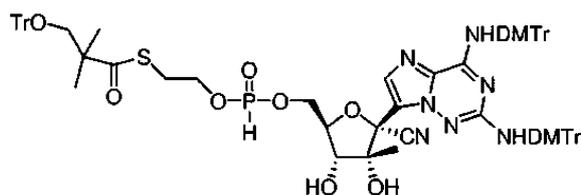
Соединение 32b превращали в соединение 33 аналогично превращению соединения 2a в соединение 5. Соединение 34



Соединение 33 (примерно 0.22 ммоль) растворяли в безводном пиридине (примерно 2 мл) и добавляли хлортриметилсилан (примерно 0.17 мл). Смесь перемешивали при температуре от примерно 0 до примерно 25°C в течение от примерно 1 до примерно 24 ч. Добавляли дополнительное количество хлортриметилсилана (примерно 0.1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение от примерно 1 до примерно 24 ч. Последовательно добавляли 4,4'-диметокситритилхлорид (примерно 0.66 ммоль) и DMAP (от примерно 0.11 до примерно 0.22 ммоль). Смесь перемешивали в течение от примерно 1 до примерно 24 ч. Добавляли раствор TBAF (1.0M, примерно 0.22 мл) в ТГФ и перемешивали реакционную смесь в течение от примерно 1 до примерно 24 ч. Смесь фракционировали между этилацетатом и водой. Слой этилацетата высушивали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией, получая соединение 34, ко-

торое может быть смесью моно- и диметокситритилированных соединений.

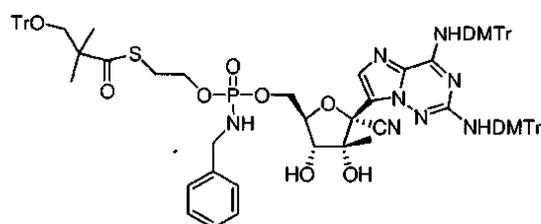
Соединение 35



35

Смесь примерно 1.25 ммоль соединения 34 и примерно 1.9 ммоль триэтиламмоний-2-(2,2-диметил-3-(третилокси)пропаноилтио)этилфосфоната (WO 2008082601) растворяли в безводном пиридине (примерно 19 мл). По каплям добавляли хлорангидрид триметилуксусной кислоты (примерно 2.5 ммоль) при температуре от примерно -30 до примерно 0°C и перемешивали раствор в течение времени от примерно 30 мин до примерно 24 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и нейтрализовали водным хлоридом аммония (примерно 0.5M). Метиленхлоридную фазу выпаривали, остаток высушивали и очищали хроматографией, получая соединение 35, которое может быть смесью моно- и диметокситритилированных соединений.

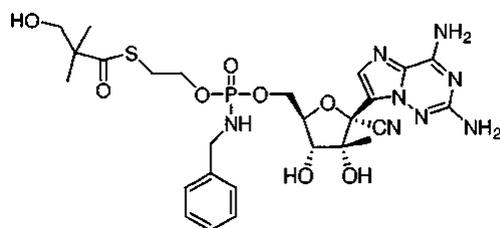
Соединение 36



36

К раствору примерно 0.49 ммоль соединения 35 в безводном тетрачлориде углерода (примерно 5 мл) по каплям добавляли бензиламин (примерно 2.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение времени от примерно 1 до примерно 24 ч. Растворитель выпаривали и очищали остаток хроматографией, получая соединение 36, которое может быть смесью моно- и диметокситритилированных соединений.

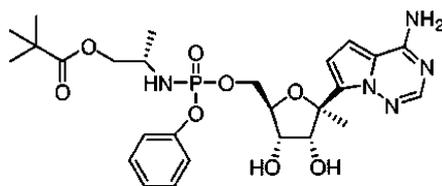
Соединение 37



37

Раствор примерно 2 ммоль соединения 36 в метиленхлориде (примерно 10 мл) обрабатывали водным раствором трифторуксусной кислоты (90%, примерно 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре от примерно 25 до примерно 60°C в течение времени от примерно 1 до примерно 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этанолом, летучие вещества выпаривали и очищали остаток хроматографией, получая соединение 37.

Соединение 38



38

Примерно 90 мМ соединения 14 в ТГФ охлаждали до примерно -78°C и добавляли от примерно 2.2 до примерно 4.4 экв. трет-бутилмагнийхлорида (примерно 1M в ТГФ). Смесь нагревали до примерно 0°C в течение примерно 30 мин и снова охлаждали до примерно -78°C. По каплям добавляли раствор (2S)-2-{[хлор(1-фенокси)фосфорил]амино}пропилпивалоата (WO 2008085508) (1M в ТГФ, примерно 2 экв.). Прекращали охлаждение и перемешивали реакцию в течение от примерно 1 до примерно 24 ч.

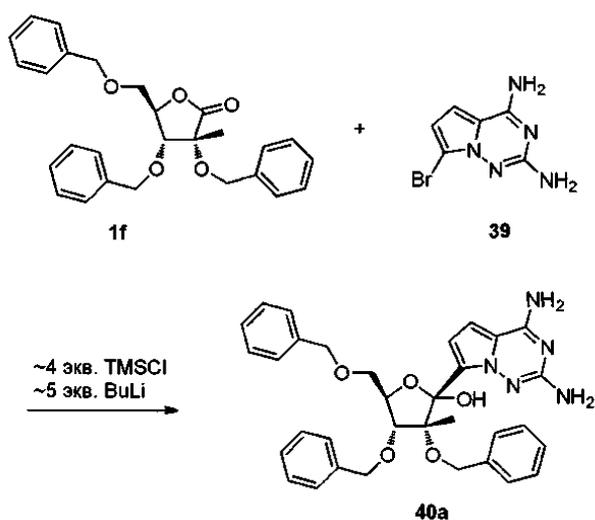
Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты высушивали и выпаривали, остаток очищали хроматографией, получая соединение 38.

Соединение 39

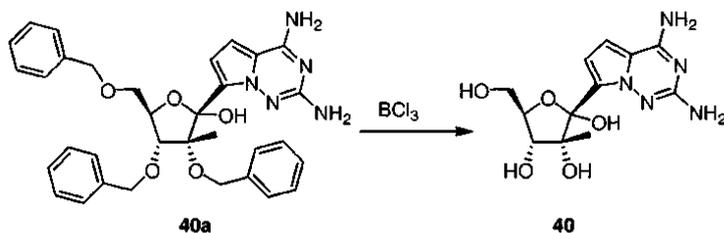


Раствор примерно одной части соединения 39a (Patil, et al.; Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, 31(4), 781-6) в безводном ДМФ охлаждали до примерно -20°C и в несколько этапов добавляли примерно 0.5 части 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина. Через примерно 1-24 ч добавляли насыщенный водный раствор гидросульфита натрия и выделяли твердое вещество фильтрованием. Твердые вещества фракционировали между этилацетатом и разбавленным водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу промывали разбавленным водным раствором карбоната натрия, затем высушивали и концентрировали, получая соединение 39.

Соединение 40

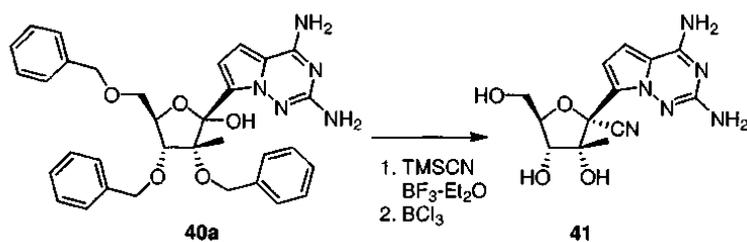


Раствор примерно одной части 39 и примерно четырех частей триметилсилилхлорида в ТГФ перемешивали при примерно $20-60^{\circ}\text{C}$ в течение времени от примерно 30 мин до примерно 6 ч. Раствор охлаждали до температуры от примерно -70 до примерно -100°C и добавляли раствор примерно пяти частей бутиллития в гексане. Спустя от примерно 30 мин до примерно 3 ч реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C в течение примерно 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь эфиром. Эфирные экстракты промывали соляным раствором, высушивали и выпаривали растворитель, получая 40a, которое затем можно было очистить хроматографией.



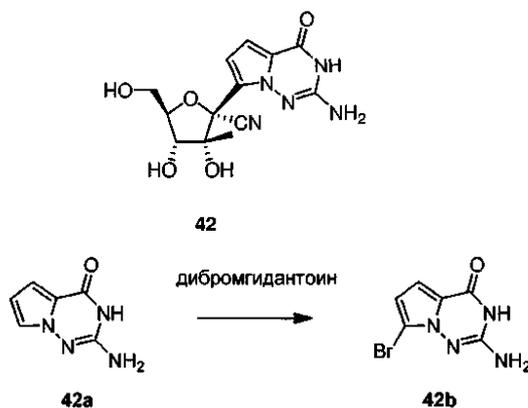
Раствор одной части 40a в дихлорметане охлаждали до температуры от -100 до примерно -70°C . Добавляли 1.0M раствор BCl_3 в дихлорметане (примерно 10-20 частей) и перемешивали реакционную смесь в течение от примерно 30 мин до примерно 3 ч. Затем добавляли смесь пиридина и метанола (примерно 1:2) и гасили реакцию. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток суспендировали в примерно 27% растворе гидроксида аммония и концентрировали. Этот процесс повторяли дважды. Остаток повторно растворяли в метаноле и концентрировали. Этот процесс повторяли однократно. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ, получая 40.

Соединение 41

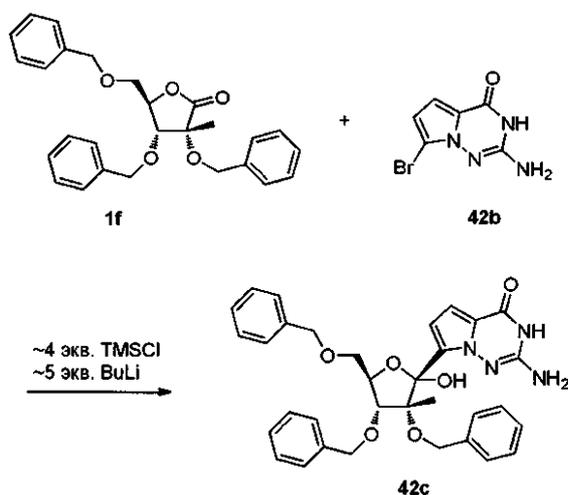


Соединение 41 можно получить из соединения 40а аналогично процедуре получения соединения 5 из соединения 2а.

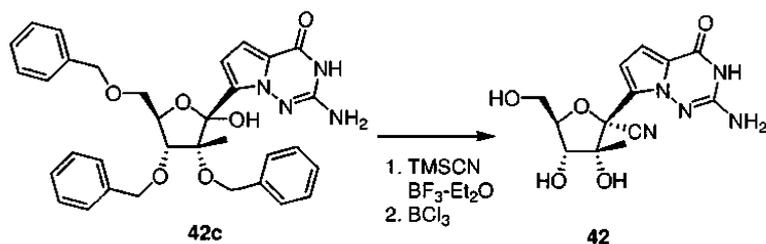
Соединение 42



Раствор примерно одной части соединения 42а (Patil, et al.; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, 31(4), 781-6) в безводном ДМФ охлаждали до примерно -20°C и в несколько этапов добавляли примерно 0.5 части 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина. Через примерно 1-24 ч добавляли насыщенный водный раствор гидросульфита натрия и собирали твердое вещество фильтрованием. Твердые вещества фракционировали между этилацетатом и разбавленным водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу промывали разбавленным водным раствором карбоната натрия, затем высушивали и концентрировали, получая соединение 42b.

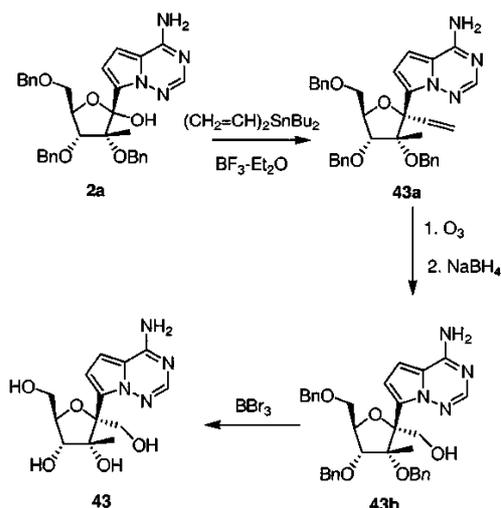


Раствор примерно одной части 42b и примерно четырех частей триметилсилилхлорида в ТГФ перемешивали при примерно $20-60^{\circ}\text{C}$ в течение от примерно 30 мин до примерно 6 ч. Раствор охлаждали до температуры от примерно -70 до примерно -100°C и добавляли раствор примерно пяти частей бутиллития в гексане. Спустя время от примерно 30 мин до примерно 3 ч реакцию оставили нагреваться до 0°C в течение примерно 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь эфиром. Эфирные экстракты промывали соляным раствором, высушивали и выпаривали растворитель, получая 42c, которое затем можно было очистить хроматографией.



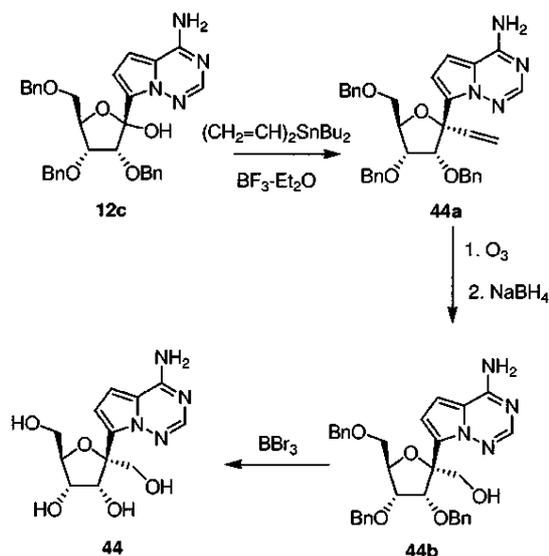
Соединение 42 можно получить из соединения 42а аналогично процедуре получения соединения 5 из соединения 2а.

Соединение 43



Раствор одной части соединения 2а в CH_2Cl_2 обрабатывали примерно двумя частями BF_3OEt_2 при примерно -78°C в атмосфере аргона и примерно тремя частями $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{SnBu}_2$. Температуру реакции постепенно повышали до к.т. в течение примерно 1-4 ч. Стандартная процедура экстракции с последующим хроматографированием позволяла получить соединение 43а. Соединение 43а растворяли в метаноле и дихлорметане и охлаждали до примерно -78°C . Перемешиваемый раствор продували озоном в течение примерно 1.5 ч при -78°C . Затем раствор продували азотом для удаления озона. Затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (примерно 8 экв.) в течение примерно 5 мин при -78°C . Добавляли метанол и медленно нагревали реакционную смесь до примерно 0°C . Через примерно 1.5 ч реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические вещества промывали соляным раствором, высушивали, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали хроматографией, получая соединение 43b. Соединение 43b можно дебензилировать аналогично соединению 2а, получая соединение 43, которое можно в дальнейшем очистить хроматографией.

Соединение 44



Соединение 44 можно получить аналогично соединению 43, используя в качестве исходного материала соединение 12с.

Противовирусная активность.

Еще один аспект изобретения относится к способам подавления вирусных инфекций, включающим этапы обработки образца или субъекта, предположительно нуждающегося в подобном подавлении, композицией согласно изобретению.

В контексте настоящего изобретения образцы, предположительно содержащие вирус, включают материалы природного или искусственного происхождения, такие как живые организмы; культуры тканей или клеток; биологические образцы, такие как образцы биологических материалов (кровь, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость, слезная жидкость, мокрота, слюна, образцы тканей и т.п.); лабораторные образцы; образцы пищи, воды или воздуха; образцы биопродуктов, например экстракты клеток, в частности рекомбинантных клеток, синтезирующих искомым гликопротеин и т.п. Обычно предполагается, что образцы содержат организм, который вызывает вирусную инфекцию, зачастую патогенный организм, например онкогенный вирус. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органический растворитель/вода. Образцы включают живые организмы, например людей, и материалы искусственного происхождения, например культуры клеток.

При желании противовирусную активность соединений согласно изобретению можно наблюдать любым способом, включая прямые и косвенные способы обнаружения такой активности. Предполагается использование количественных, качественных и полуколичественных способов определения такой активности. Обычно используют один из вышеописанных способов скрининга, однако также можно использовать любой другой способ, например наблюдение за физиологическими свойствами живого организма.

Противовирусную активность соединений согласно изобретению можно измерить с помощью известных стандартных методик скрининга. Например, противовирусную активность соединений можно измерить с помощью следующих общих методик.

Клеточная иммунодетекция флавириусов.

Клетки ВНК21 или A549 обрабатывали трипсином, подсчитывали и разбавляли до 2×10^5 клеток/мл в средах Hams F-12 (клетки A549 cells) или RPMI-1640 (клетки ВНК21) с добавками 2% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и 1% пенициллина/стрептомицина. 2×10^4 клеток распределяли в прозрачных 96-луночных планшетах для тканевых культур и помещали на ночь при 37°C , 5% CO_2 . На следующие сутки клетки заражали вирусами при множественности заражения (MOI), равной 0.3, в присутствии различных концентраций тестируемых соединений в течение 1 ч при 37°C и 5% CO_2 на следующие 48 ч. Клетки однократно промывали PBS и фиксировали холодным метанолом в течение 10 мин. После двукратного промывания PBS фиксированные клетки блокировали PBS, содержащим 1% FBS и 0.05% Tween-20 в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли раствор первичных антител (4G2) в концентрации 1:20 - 1:100 в PBS, содержащем 1% FBS и 0.05% Tween-20 на 3 ч. Затем клетки трехкратно промывали PBS с последующим инкубированием в течение 1 ч с IgG к антителам мыши, конъюгированным с пероксидазой хрена (ПХ) (Sigma, разбавление 1:2000). После трехкратной промывки PBS в каждую лунку на 2 мин добавляли 50 мкл раствора субстрата - 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ) (Sigma). Реакцию гасили добавлением 0.5M серной кислоты. Планшеты считывали при поглощении на 450 нм для подсчета вирусной нагрузки. После измерения клетки трехкратно промывали PBS с последующим инкубированием с пропидий-йодидом в течение 5 мин. Планшет считывали на ридере Tecan Safire™ (возбуждение при 537 нм, эмиссия при 617 нм) для подсчета количества клеток. Кривые "доза-ответ" строили в координатах среднего поглощения от логарифма концентрации тестируемых соединений. EC_{50} рассчитывали путем нелинейного регрессионного анализа. Можно использовать положительный контроль, например N-нонилдезоксинаойримидин.

Клеточный анализ цитопатогенного действия флавириусов.

Для оценки активности в отношении вируса Западного Нила или вируса японского энцефалита клетки ВНК21 обрабатывали трипсином и разбавляли до концентрации 4×10^5 клеток/мл в среде RPMI-1640 с добавкой 2% FBS и 1% пенициллин/стрептомицина. Для оценки активности против вируса денге клетки Nuh7 обрабатывали трипсином и разбавляли до концентрации 4×10^5 клеток/мл в среде DMEM с добавкой 5% FBS и 1% пенициллин/стрептомицина. Клеточную суспензию распределяли по 50 мкл (2×10^4 клеток) на лунку в 96-луночные планшеты на основе полимера P1T с прозрачным дном (Nunc). Клетки выращивали в течение ночи в культуральной среде при 37°C , 5% CO_2 и затем заражали вирусом Западного Нила (например, штамм B956) или вирусом японского энцефалита (например, штамм Nakayama) при MOI = 0.3 или вирусом денге (например, штамм DEN-2 NGC) при MOI = 1, в присутствии различных концентраций тестируемых соединений. Планшеты, содержащие вирус и соединения, инкубировали при 37°C , 5% CO_2 в течение 72 ч. В конце инкубирования в каждую лунку добавляли 100 мкл реактива CellTiter-Glo™. Содержимое перемешивали в течение 2 мин на орбитальном встряхивателе для индукции лизиса клеток. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин для стабилизации люминесцентного сигнала. Считывание люминесценции выполняли с помощью планшет-ридера. Можно

использовать положительный контроль, например N-нонилдезоксинириимидин.

Противовирусная активность в модели инфекции денге у мышей.

Соединения тестировали *in vivo* в модели инфекции вируса денге у мышей (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Мышей AG129 в возрасте от шести до десяти недель (B&K Universal Ltd., Hll, UK) содержали в отдельно вентилируемых клетках. Мышам интраперитонеально вводили 0.4 мл суспензии вируса денге 2 TSV01. Образцы крови отбирали путем заглазничной пункции под анестезией изофлураном. Образцы крови собирали в пробирки, содержащие цитрат натрия в конечной концентрации 0.4%, и немедленно центрифугировали в течение 3 мин при 6000 g для получения плазмы. Плазму (20 мкл) разбавляли в 780 мкл среды RPMI-1640 и быстро замораживали в жидком азоте для анализа бляшкообразования. Оставшуюся плазму сохраняли для определения уровня цитокинов и белка NS1. У мышей развивалась вирусемия денге, нарастающая в течение нескольких суток с пиком на 3 сутки после заражения.

Для оценки противовирусной активности соединения согласно изобретению растворяли в жидкостно-носителе, например 10% этане, 30% PEG 300 и 60% D5W (5% раствор декстрозы в воде); или бн. HCl (1.5 экв):1н. NaOH (рН доведен до 3.5): 100 мМ цитратном буфере рН 3.5 (0.9% об./об.:2.5% об./об.: 96.6% об./об.). Тридцать шесть мышей AG129 в возрасте 6-10 недель разделили на шесть групп по шесть мышей. Всех мышей заражали вирусом денге, как описано выше (день 0). Группе 1 вводили через желудочный зонд по 200 мл/мышь с 0.2 мг/кг соединения согласно изобретению два раза в день (один раз рано утром и один раз позднее, в послеобеденное время) трое суток подряд, начиная со дня 0 (первая доза как раз перед заражением денге). Группам 2, 3 и 4 аналогичным путем вводили 1 мг/кг, 5 мг/кг и 25 мг/кг соединения соответственно. Можно использовать положительный контроль, например (2R,3R,4R,5R)-2-(2-амино-6-гидроксипуридин-9-ил)-5-гидроксиметил-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, вводимый через желудочный зонд по 200 мл/мышь аналогично предыдущим группам. Следующую группу обрабатывали только жидкостью-носителем.

На 3 сутки после заражения у мышей брали образцы крови приблизительно по 100 мкл (с цитратом натрия для предотвращения свертывания) путем заглазничной пункции под анестезией изофлураном. Из каждого образца крови центрифугированием получали плазму и быстро замораживали ее в жидком азоте для анализа бляшкообразования. Собранные образцы плазмы подвергали анализу бляшкообразования согласно описанию Schul et al. Анализ цитокинов также проводили согласно описанию Schul. Уровни белка NS1 анализировали с помощью диагностического набора Platelia™ (BioRad Laboratories). Индикатором противовирусного действия являлось снижение уровней цитокинов и/или уровней белка NS1.

Как правило, при применении дозировок соединений согласно изобретению, равных 5-50 мг/кг, наблюдали снижение вирусемии примерно в 5-100 раз, более типично в 10-60 раз, наиболее типично в 20-30 раз.

Определение IC₅₀ ВГС.

Протокол анализа: анализ полимеразы NS5b (40 мкл) выполняли, добавляя 28 мкл полимеразной смеси (конечная концентрация: 50 мМ Tris-HCl при рН 7.5, 10 мМ KCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 10 мМ EDTA, 4 нг/мкл мРНК и 75 нМ полимеразы Δ21 NS5b ВГС) в планшеты для анализа с последующим добавлением 4 мкл титра соединения. Полимеразу и соединение предварительно инкубировали при 35°C в течение 10 мин перед добавлением 8 мкл субстратной смеси нуклеотидов (33P-α-меченый конкурирующий нуклеотид при концентрации K_M и 0.5 мМ оставшихся трех нуклеотидов). Планшеты для анализа накрывали и инкубировали при 35°C в течение 90 мин. Затем содержимое фильтровали в вакууме с помощью 96-луночных фильтровальных планшетов DEAE-81. Затем фильтровальные планшеты промывали в вакууме множественными объемами 0.125M NaHPO₄, воды и этанола для удаления невстроившейся метки. Затем планшеты считывали на TopCount для оценки уровня синтеза продукта по сравнению с фоновым контролем. Значение IC₅₀ определяли с помощью аппроксимирующей программы Prism.

Предпочтительно соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют полимеразу NS5b с IC₅₀ менее 1000 мкМ, более предпочтительно менее 100 мкМ и наиболее предпочтительно менее 10 мкМ. Например, соединение 17 обладает IC₅₀ менее 1 мкМ.

Определение EC₅₀ ВГС.

Репликонные клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности 8×10³ клеток на лунку в 100 мкл культуральной среды за исключением генетина. Соединение последовательно разбавляли в 100% ДМСО и затем добавляли к клеткам при разведении 1:200, достигая конечной концентрации 0.5% ДМСО и общего объема 200 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 3 суток, после чего удаляли культуральную среду и клетки лизировали в лизирующем буфере, предоставленном системой люциферазного анализа Promega. Следуя инструкции изготовителя, к лизированным клеткам добавляли 100 мкл субстрата люциферазы и измеряли люциферазную активность на люцинометре TopCount. Предпочтительно соединения, описанные в настоящем документе, обладали EC₅₀ менее 1000 мкМ, более предпочтительно менее 100 мкМ и наиболее предпочтительно менее 10 мкМ.

Типичные примеры активности соединений формул I-III показаны в таблице ниже, где А представляет EC₅₀ менее 1 мкМ, В представляет EC₅₀ от 1 до 10 мкМ, а С представляет EC₅₀ от 10 до 100 мкМ.

№ Примера	EC ₅₀ , мкМ
2	С
3	С
4	С
5	С
6	А
12	В
13	В

Цитотоксичность соединений согласно изобретению можно определить с помощью следующего общего протокола.

Анализ цитотоксичности с помощью клеточных культур (определение CC50).

Анализ основан на оценке цитотоксического действия тестируемых соединений с использованием метаболического субстрата.

Протокол анализа для определения CC50.

1. Клетки МТ-2 поддерживали на среде RPMI-1640 с добавками 5% эмбриональной бычьей сыворотки и антибиотиков.

2. Клетки распределили в 96-луночной планшете (20000 клеток в 100 мкл среды на лунку) и добавляли различные концентрации тестируемых соединений в трех повторах (100 мкл/лунку). Включали необрабатываемый контроль.

3. Инкубировали клетки в течение 5 суток при 37°C.

4. Готовили раствор ХТТ (6 мл на планшет для анализа) в темноте в концентрации 2 мг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе рН 7.4. Нагревали раствор на водяной бане при 55°C в течение 5 мин. Добавляли 50 мкл метасульфата N-метилфеназона (5 мкг/мл) на 6 мл раствора ХТТ.

5. Из каждой лунки планшета для анализа удаляли 100 мкл среды и добавляли 100 мкл раствора субстрата ХТТ. Инкубировали при 37°C в течение 45-60 мин в инкубаторе в атмосфере CO₂.

6. Добавляли 20 мкл 2% Triton X-100 на лунку для остановки метаболического превращения ХТТ.

7. Считывали поглощение при 450 нм, вычитая фоновый сигнал при 650 нм.

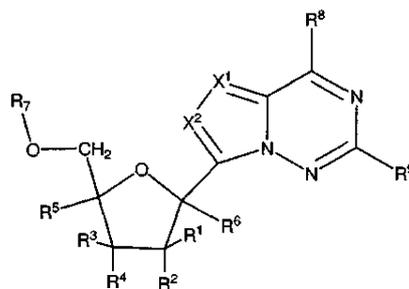
8. Строили график поглощения в процентах от необработанного контроля и вычисляли значение CC50 как концентрацию лекарства, приводящую к 50% подавлению роста клеток. Считали поглощение прямо пропорциональным росту клеток.

Содержание всех публикаций, патентов и патентных документов, упоминаемых выше в настоящем описании, включено в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждый из указанных документов был включен по отдельности посредством ссылки.

Настоящее изобретение описано со ссылками на различные конкретные и предпочтительные варианты реализации и методики. Однако для специалиста в данной области техники очевидно, что возможны различные варианты и модификации изобретения, которые также будут находиться в рамках настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

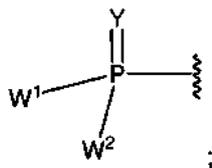
R¹ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R² и R⁴ независимо представляет собой OR^a, или R² и R⁴ совместно представляют собой -O(CO)O- или -O(C(CH₃)₂)O-;

каждый R³ и R⁵ представляет собой H;

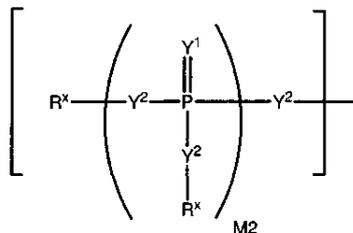
R⁶ представляет собой OR^a, N₃, CN, (C₁-C₆)алкил, замещенный (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)алкинил;

каждый R^a независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_6-C_{14}) арил (C_1-C_6) алкил или $-C(=O)R^{11}$;
 R^7 представляет собой H или



Y представляет собой O;

W^1 и W^2 совместно представляют собой $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; либо один из W^1 или W^2 вместе либо с R^3 , либо с R^4 представляет собой $-Y^3-$, а другой из W^1 или W^2 представляет собой формулу Ia; либо каждый из W^1 и W^2 независимо представляет собой группу формулы Ia



Формула Ia.

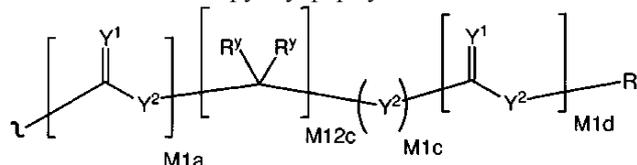
где каждый Y^1 представляет собой O;

каждый Y^2 независимо от других представляет собой связь, O, CR_2 , NR или S;

каждый Y^3 независимо от других представляет собой O, S или NR;

M_2 равен 0, 1 или 2;

каждый R^x представляет собой H или группу формулы



где каждый M_{1a} , M_{1c} и M_{1d} независимо от других равен 0 или 1;

M_{12c} равен 0, 1 или 2;

каждый R^y независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{14}) арил, замещенный (C_6-C_{14}) арил или пиридинил;

каждый R независимо от других представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый X^1 или X^2 независимо от других представляет собой C- R^{10} или N;

R^8 представляет собой $NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n(C_1-C_6)$ алкил, OR^{11} , SR^{11} или 4,4'-диметокситритиламиногруппу;

каждый n независимо равен 0, 1 или 2;

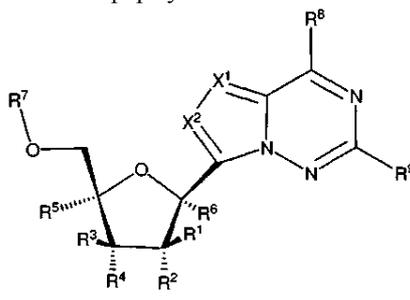
R^9 представляет собой H, $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} , SR^{11} или 4,4'-диметокситритиламиногруппу;

R^{10} представляет собой H;

каждый R^{11} или R^{12} независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_6-C_{14}) арил (C_1-C_6) алкил;

при этом замещение означает, что один или более атомов водорода, каждый независимо, замещен заместителем, отличным от водорода, представляющим собой $-X$, $-R^b$, $=O$, $-OR^b$, где каждый X независимо от других представляет собой галоген и каждый R^b независимо от других представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{14}) арил или (C_1-C_6) алкил, замещенный от 1 до 3 (C_6-C_{14}) арильными группами.

2. Соединение по п.1, представленное формулой II



Формула II,

где X^2 представляет собой $C-R^{10}$.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R^9 представляет собой H или $NR^{11}R^{12}$.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что каждый R^2 и R^4 представляет собой OR^a .

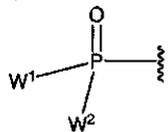
5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что R^2 и R^4 представляют собой OH .

6. Соединение по п.3, отличающееся тем, что X^1 представляет собой N .

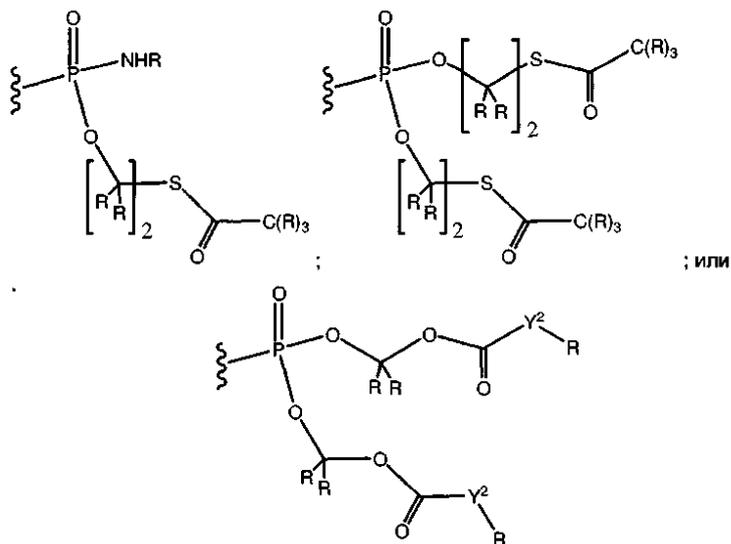
7. Соединение по п.3, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $C-H$.

8. Соединение по п.3, отличающееся тем, что W^1 и W^2 , каждый независимо, представляет собой группу формулы Ia.

9. Соединение по п.3, отличающееся тем, что



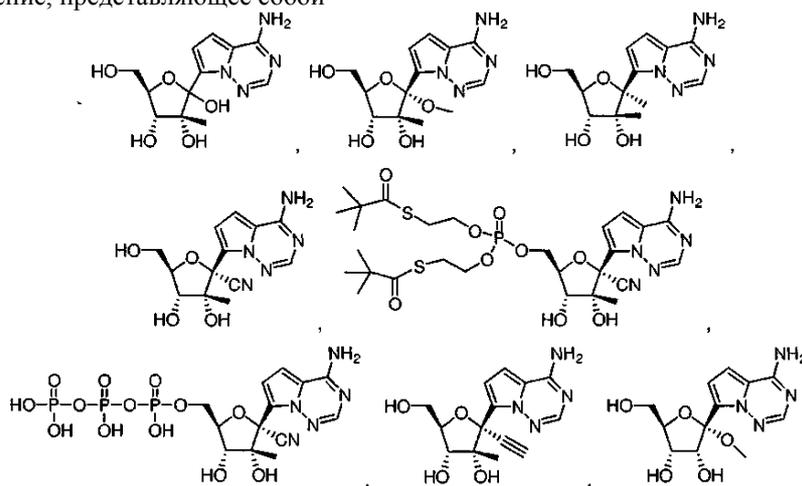
выбран из

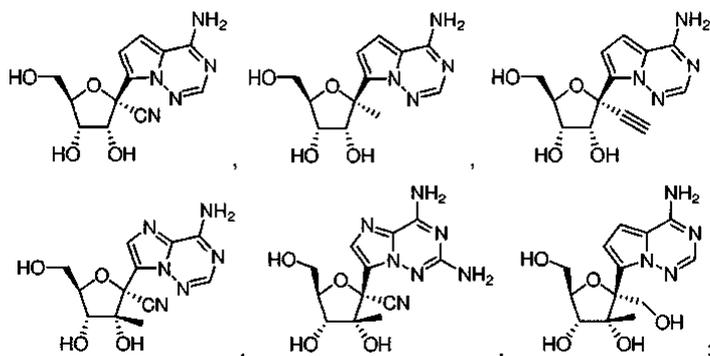


где Y^2 независимо представляет собой связь, O или CR_2 .

10. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R^7 представляет собой H .

11. Соединение, представляющее собой





или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

12. Фармацевтическая композиция для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом семейства *Flaviviridae*, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из интерферонов, аналогов рибавирина, ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов NS5a, ингибиторов полимеразы NS5b, ингибиторов α -глюкозидазы 1, ингибиторов циклофилина, гепатопротекторов, нуклеозидных ингибиторов вируса гепатита С (ВГС) и других лекарственных препаратов для лечения ВГС.

14. Способ ингибирования полимеразы ВГС, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

15. Способ лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, вируса энцефалита долины Муррей, вируса энцефалита Сент-Луис, вируса омской геморрагической лихорадки, вируса вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что вирусная инфекция вызвана вирусом гепатита С.

17. Способ по п.16, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из интерферонов, аналогов рибавирина, ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов полимеразы NS5b, ингибиторов NS5a, ингибиторов α -глюкозидазы 1, ингибиторов циклофилина, гепатопротекторов, нуклеозидных ингибиторов ВГС и других препаратов для лечения ВГС.

18. Способ лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, вируса энцефалита долины Муррей, вируса энцефалита Сент-Луис, вируса омской геморрагической лихорадки, вируса вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.12.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что вирусная инфекция вызвана вирусом гепатита С.

20. Способ по п.19, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из интерферонов, аналогов рибавирина, ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов полимеразы NS5b, ингибиторов NS5a, ингибиторов α -глюкозидазы 1, ингибиторов циклофилина, гепатопротекторов, нуклеозидных ингибиторов ВГС и других препаратов для лечения ВГС.

