

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31

(51) Int. Cl. C07F 9/16 (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.08.08

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ФОСФОДИАМИДНЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ БЕТА-АМИНОКИСЛОТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/203,265

(32) 2015.08.10

(33) US

(86) PCT/US2016/045946

(87) WO 2017/027434 2017.02.16

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

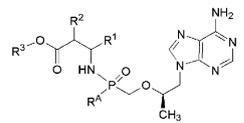
(72) Изобретатель:

Вачал Петр, Рахеем Иззат, Го Чжицян,
Хартинг Тимоги Джон (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли пригодны для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ. Соединения также могут быть полезны для профилактики или лечения инфицирования ВИЧ и в профилактике, задержке начала или прогрессирования и лечении СПИДа. Соединения и их соли могут быть использованы в качестве ингредиентов в фармацевтических композициях, необязательно в сочетании с другими противовирусными средствами, иммуномодуляторами, антибиотиками или вакцинами.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-547893ЕА/011

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ФОСФОДИАМИДНЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ БЕТА-АМИНОКИСЛОТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

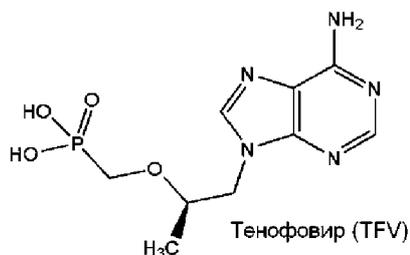
Ретровирус, названный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), особенно штаммы, известные как ВИЧ типа 1 (ВИЧ-1) и типа 2 (ВИЧ-2), был этиологически связан с иммунодепрессивным заболеванием, известным как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). ВИЧ-серопозитивные люди первоначально не обнаруживают симптомов заболевания, но обычно обнаруживают СПИД-ассоциированный комплекс (САК), за которым следует СПИД. Пораженные люди проявляют сильную иммуносупрессию, которая делает их очень восприимчивыми к изнурительным и, в конечном счете, смертельным оппортунистическим инфекциям. Репликация ВИЧ клеткой-хозяином требует интеграции вирусного генома в ДНК клетки-хозяина. Поскольку ВИЧ является ретровирусом, цикл репликации ВИЧ требует транскрипции вирусного РНК-генома в ДНК через фермент, известный как обратная транскриптаза (ОТ).

Обратная транскриптаза имеет три известные ферментативные функции: фермент действует как РНК-зависимая ДНК-полимераза, как рибонуклеаза и как ДНК-зависимая ДНК-полимераза. В своей роли в качестве РНК-зависимой ДНК-полимеразы ОТ транскрибирует одноцепочечную копию ДНК вирусной РНК. В качестве рибонуклеазы ОТ разрушает исходную вирусную РНК и высвобождает ДНК, только что полученную из исходной РНК. В процессе вирусной РНК-зависимой полимеризации активность рибонуклеазы ОТ необходима для удаления РНК и выход из полипуринового тракта, сохраненного для инициирования ДНК-зависимой полимеризации. В качестве ДНК-зависимой ДНК-полимеразы ОТ образует вторую, комплементарную цепь ДНК, используя первую цепь ДНК в качестве матрицы. Эти две цепи образуют двухцепочечную ДНК, которая интегрируется в геном клетки-хозяина с помощью интегразы ВИЧ.

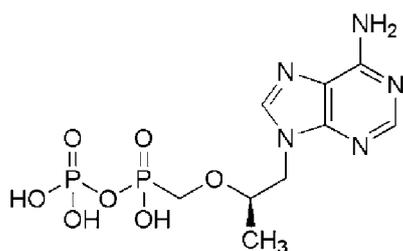
Известно, что соединения, которые ингибируют ферментативные функции ОТ ВИЧ, будут ингибировать репликацию ВИЧ в

инфицированных клетках. Эти соединения полезны в лечении ВИЧ-инфекции у людей. Существует два класса ингибиторов ОТ: один представляет собой конкурентные ингибиторы ОТ с ненуклеозидным активным центром (ННИОТ), такие как эфавиренц (EFV), невирапин (NVP), этравирин (ETR) и рилпивирин (RPV), а другой представляет собой ингибиторы ОТ с активным центром, которые включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НЗИОТ) и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НТИОТ), совместно именуемые как НИОТ. Примеры NsRTI включают 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT), 2',3'-дидезоксиинозин (ddI), 2',3'-дидезоксицитидин (ddC), 2',3'-дидегидро-2',3'-дидезокситимидин (d4T), 2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин (3TC), абакавир и эмтрицитабин. Примеры НТИОТ включают тенофовир (TFV, также известный как РМРА, 9-(2-фосфонил-метоксипропил) аденин), тенофовир дизопроксил фумарат (VIREAD®, патент США № 5977089, US5935946) и тенофовир алафенамид фумарат (патент США № 7390791, 8,754,065).

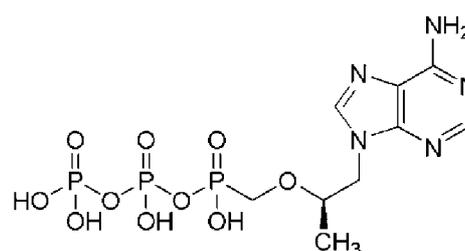
TFV относится к классу антиретровирусных (АРВ) средств против ВИЧ, известных как нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). Тенофовир является монофосфонатом:



После поглощения клетками TFV сначала превращается в тенофовирмонофосфат (TFV-MP) с помощью аденозинмонофосфаткиназы, а затем в активный противовирусный тенофовир-дифосфат (TFV DP) с помощью 5'-нуклеозиддифосфаткиназы.



Тенофовирмонофосфат (TFV-MP)



Тенофовирдифосфат (TFV-DP)

TFV-DP ингибирует синтез ДНК ВИЧ, конкурируя с природным субстратом, дезоксиаденозинтрифосфатом, за включение в комплементарную цепь ДНК с помощью обратной транскриптазы ВИЧ; после включения TFV действует как ограничитель цепи из-за отсутствия 3'-гидроксильной группы, которая необходима для добавления следующего нуклеотида. TFV имеет низкую клеточную проницаемость и, следовательно, имеет ограниченную биодоступность. Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) одобрен для лечения ВИЧ-инфекции и продается компанией Gilead под торговым названием VIREAD™. Дизопроксильное пролекарство улучшает проницаемость в клетки и абсорбцию после перорального введения, причем про-фрагмент быстро расщепляется после абсорбции с получением исходного TFV. В результате уровень циркулирующего TFV намного выше, чем у TDF. Тенофовир алафенамид фумарат (TAF) в настоящее время одобрен УКПЛ США в качестве активного ингредиента в сочетании с дополнительными АРВ-препаратами для лечения ВИЧ-инфекции в фармацевтических продуктах GENVOYA®, ODEFSEY® и DESCOVY®.

Хотя каждое из вышеперечисленных лекарственных средств эффективно в лечении ВИЧ-инфекции и СПИДа, остается потребность в разработке дополнительных противовирусных препаратов против ВИЧ, включая дополнительные ингибиторы ОТ. Особой проблемой является развитие мутантных штаммов ВИЧ, устойчивых к известным ингибиторам. Использование ингибиторов ОТ для лечения СПИДа часто приводит к вирусам, которые менее чувствительны к ингибиторам. Эта резистентность обычно является результатом мутаций, которые происходят в сегменте обратной транскриптазы гена *pol*. Продолжающееся применение противовирусных соединений для профилактики ВИЧ-инфекции неизбежно приведет к появлению новых устойчивых штаммов ВИЧ. Соответственно, существует особая потребность в новых ингибиторах ОТ, которые являются эффективными против мутантных штаммов ВИЧ.

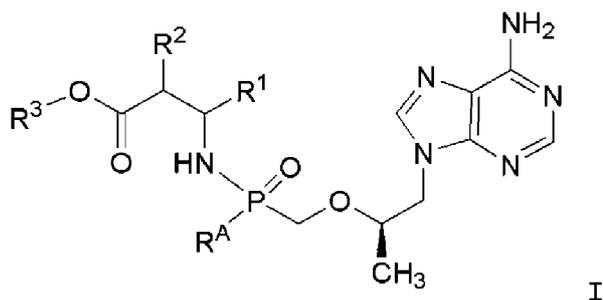
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фосфодиамидным сложноэфирным бета-аминокислотным пролекарствам тенофовира и их

применению в ингибировании нуклеотидной обратной транскриптазы. В дополнение к применению указанных соединений в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ, изобретение также направлено на применение указанных соединений в профилактике инфицирования ВИЧ, лечении инфицирования ВИЧ и профилактике, лечении и/или задержке начала или прогрессирования СПИДа и/или САК.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из (a) H, (b) $-C_{1-4}$ алкила, (c) $-C_{1-4}$ алкила, замещенного $-OH$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NH_2$ или $-NH-C(=NH)-NH_2$, (d) $-CH_2$ -фенила, (e) $-CH_2$ -фенола, (f) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (g) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (h) $-CH_2$ -1*H*-индола, (i) $-CH_2$ -имидазола, (j) арила (например, но не ограничиваясь ими, фенила или нафтила) или (k) гетероарила (например, но не ограничиваясь ими, пиридин);

R^3 представляет собой

(a) $-C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{10a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$, C_{3-6} циклоалкила или спиро- C_{3-6} циклоалкила,

(b) $-CH_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(c) $-C_{3-8}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(d) арил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

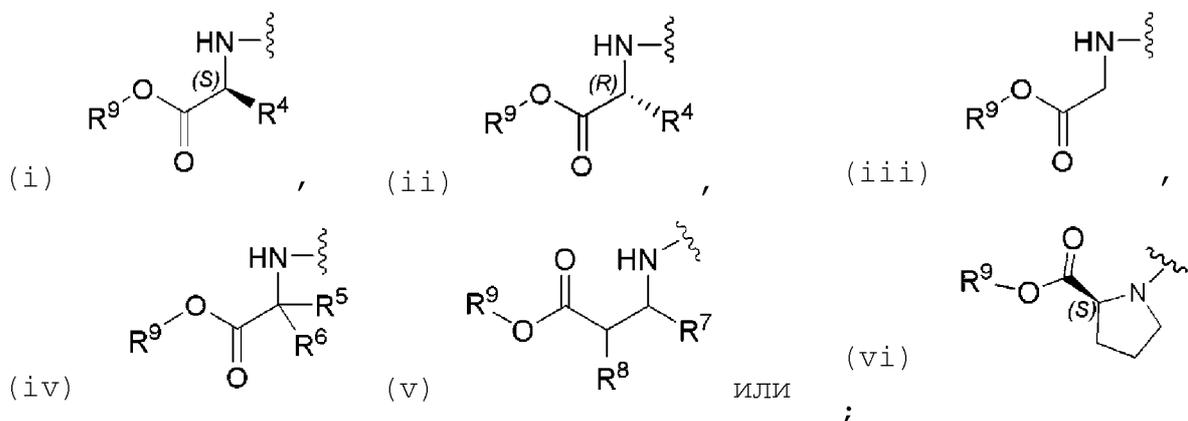
(e) $-C_{1-5}$ алкил- X - C_{1-5} алкил, где X представляет собой O, S или

NH,

(f) гетероарил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15a}, -SH, -NR¹¹R¹² или -C₁₋₃алкила или

(g) гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15a}, -SH, -NR¹¹R¹² или -C₁₋₃алкила;

R^A представляет собой остаток сложного эфира L-аминокислоты формулы (i), остаток сложного эфира D-аминокислоты формулы (ii), остаток сложного эфира глицина формулы (iii), остаток сложного эфира геминально дизамещенной аминокислоты формулы (iv), остаток сложного эфира бета-аминокислоты формулы (v) или остаток сложного эфира L-пролина формулы (vi):



R⁴ представляет собой (a) -C₁₋₄алкил, (b) -C₁₋₄алкил, замещенный -OH, -SH, -SCH₃, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, (c) -CH₂-фенил, (d) -CH₂-фенол, (e) -(CH₂)₁₋₂-COOH, (f) -(CH₂)₁₋₂-CONH₂, (g) -CH₂-1H-индол, (h) -CH₂-имидазол, (i) арил (например, но не ограничиваясь ими, фенил или нафтил) или (j) гетероарил (например, но не ограничиваясь ими, пиридин);

R⁵ и **R⁶** каждый независимо выбран из (a) -C₁₋₄алкила, (b) -C₁₋₄алкила, замещенного -OH, -SH, -SCH₃, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, (c) -CH₂-фенила, (d) -CH₂-фенола, (e) -(CH₂)₁₋₂-COOH, (f) -(CH₂)₁₋₂-CONH₂, (g) -CH₂-1H-индола, (h) -CH₂-имидазола, (i) арила (например, но не ограничиваясь ими, фенила или нафтила) или (j) гетероарила (например, но не ограничиваясь ими, пиридина);

или **R⁵** и **R⁶** соединены вместе с углеродом, к которому они оба присоединены с образованием -C₃₋₆циклоалкила или 4-6-членного

гетероциклического кольца;

R^7 и R^8 каждый независимо выбран из (a) H, (b) $-C_{1-4}$ алкила, (c) $-C_{1-4}$ алкила, замещенного $-OH$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NH_2$ или $-NH-C(=NH)-NH_2$, (d) $-CH_2$ -фенила, (e) $-CH$ -фенола, (f) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (g) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (h) $-CH_2$ -1*H*-индола, (i) $-CH_2$ -имидазола, (j) арила (например, но не ограничиваясь ими, фенила или нафтила) или (k) гетероарила (например, но не ограничиваясь ими, пиридина);

R^9 представляет собой

(a) $-C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{10b}$, $-SH$, $-NR^{13}R^{14}$, C_{3-6} циклоалкила или спиро- C_{3-6} циклоалкила,

(b) $-CH_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15b}$, $-SH$, $-NR^{13}R^{14}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(c) $-C_{3-8}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15b}$, $-SH$, $-NR^{13}R^{14}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(d) арил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15b}$, $-SH$, $-NR^{13}R^{14}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(e) $-C_{1-5}$ алкил- X - C_{1-5} алкил, где X представляет собой O, S или NH;

(f) гетероарил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15b}$, $-SH$, $-NR^{13}R^{14}$ или $-C_{1-3}$ алкила или

(g) гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15b}$, $-SH$, $-NR^{13}R^{14}$ или $-C_{1-3}$ алкила;

R^{10a} и R^{10b} каждый независимо выбран из $-H$ или $-C_{3-6}$ циклоалкила;

R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из $-H$, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{3-6}$ циклоалкила;

R^{13} и R^{14} каждый независимо выбран из $-H$, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{3-6}$ циклоалкила; и

R^{15a} и R^{15b} каждый независимо выбран из $-H$, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{3-6}$ циклоалкила.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где R^A представляет собой формулу (i), именуемые в настоящем описании как соединения формулы I-i.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где R^A представляет собой формулу (ii), именуемые в настоящем описании как соединения формулы I-ii.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где R^A представляет собой формулу (iii), именуемые в настоящем описании как соединения формулы I-iii.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где R^A представляет собой формулу (iv), именуемые в настоящем описании как соединения формулы I-iv.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где R^A представляет собой формулу (v), именуемые в настоящем описании как соединения формулы I-v.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где R^A представляет собой формулу (vi), именуемые в настоящем описании как соединения формулы I-vi.

В варианте осуществления 1 настоящего изобретения представлены соединения формулы I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v или I-vi или варианта осуществления 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a или 7, или его класса или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил, и R^2 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил. В его классе один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; и в его подклассе один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, например, метил или изопропил.

В варианте осуществления 2 настоящего изобретения представлены соединения формулы I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v или I-vi или варианта осуществления 1, или их фармацевтически

приемлемые соли, где R^3 представляет собой

(a) $-C_{1-8}$ алкил, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(c) $-C_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(d) фенил или нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) пиридил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила или

(g) пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкил.

В классе варианта осуществления 2, который именуется как вариант осуществления 2а, R^3 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, и в его подклассе R^3 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил, например, изопропил.

В варианте осуществления 3 настоящего изобретения представлены соединения формулы I, Ii или I-ii или варианта осуществления 1, 2 или 2а или их фармацевтически приемлемые соли, где R^4 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, и в его подклассе R^4 представляет собой $-CH_3$.

В варианте осуществления 4 настоящего изобретения представлены соединения формулы I или I-iv или варианта осуществления 1 или 2 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^5 и R^6 каждый независимо выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C_3$ алкила или $-C_4$ алкила. В другом классе варианта осуществления 4 R^5 и R^6 оба представляют собой один и тот же атомный фрагмент, который

выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_3$ алкила или $-\text{C}_4$ алкила; и в его подклассе R^5 и R^6 оба представляют собой $-\text{CH}_3$.

В варианте осуществления 5 настоящего изобретения представлены соединения формулы I или I-v или варианта осуществления 1 или 2 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^7 представляет собой H или $-\text{C}_{1-4}$ алкил, а R^8 представляет собой H или $-\text{C}_{1-4}$ алкил. В его классе один из R^7 и R^8 представляет собой H, а другой представляет собой H или $-\text{C}_{1-4}$ алкил.

В варианте осуществления 6 настоящего изобретения представлены соединения формулы I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v или I-vi или варианта осуществления 1, 2 или 2a или их фармацевтически приемлемые соли, где R^9 представляет собой

(a) $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,

(b) $-\text{CH}_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(c) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(d) фенил или нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$,

(f) пиридил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила, или

(g) пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкил.

В классе варианта осуществления 6, который именуется как вариант осуществления 6a, R^9 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, и в его подклассе R^9 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ алкил, циклобутил,

циклопентил или циклогексил.

В варианте осуществления 7 настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^2 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^3 представляет собой

(a) $-C_{1-8}$ алкил, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(c) $-C_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(d) фенил или нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) пиридил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила или

(g) пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкил;

R^4 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил;

R^5 и R^6 оба представляют собой один и тот же фрагмент, выбранный из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C_3$ алкила или $-C_4$ алкила;

R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил, и R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^9 представляет собой

(a) $-C_{1-8}$ алкил, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя

заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила,

(с) -C₃₋₆циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила,

(d) фенил или нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила,

(e) -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃,

(f) пиридил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила, или

(g) пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкил;

а остальные переменные определены в формуле I.

В **варианте осуществления 8** настоящего изобретения представлены соединения формулы I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v или I-vi или их фармацевтически приемлемая соль, где

один из R¹ и R² представляет собой H, а другой представляет собой -C₁₋₄алкил; и

R³ представляет собой -C₁₋₈алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или R³ представляет собой изопропил.

В **варианте осуществления 9** настоящего изобретения представлены соединения по варианту осуществления 8, имеющие формулу I или I-i, или их фармацевтически приемлемая соль, где

R⁴ представляет собой -C₁₋₄алкил, или R⁴ представляет собой метил; и

R⁹ представляет собой -C₁₋₈алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R⁹ представляет собой -C₃₋₈алкил.

В **варианте осуществления 10** настоящего изобретения представлены соединения по варианту осуществления 8, имеющие формулу I или I-ii, или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, или R^4 представляет собой метил; и

R^9 представляет собой C_{1-8} алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил.

В варианте осуществления 11 настоящего изобретения представлены соединения по варианту осуществления 8, имеющие формулу I или I-iii, или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил.

В варианте осуществления 12 настоящего изобретения представлены соединения по варианту осуществления 8, имеющие формулу I или I-iv, или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^5 и R^6 оба представляют собой один и тот же атомный фрагмент, выбранный из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C_3$ алкила или $-C_4$ алкила, или R^5 и R^6 оба представляют собой $-CH_3$; и

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил.

В варианте осуществления 13 настоящего изобретения представлены соединения формулы I или I-v или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; R^2 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^3 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или R^3 представляет собой изопропил; и

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил.

В варианте осуществления 14 настоящего изобретения представлены соединения по варианту осуществления 8, имеющие формулу I или I-vi, или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил.

В варианте осуществления 15 настоящего изобретения

представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^3 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

R^4 представляет собой $-CH_3$;

R^5 и R^6 оба представляют собой $-CH_3$;

R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

а остальные переменные определены в формуле I.

В **варианте осуществления 16** настоящего изобретения представлены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой представляет собой метил или изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил, или R^3 представляет собой изопропил;

R^4 представляет собой $-CH_3$;

R^5 и R^6 оба представляют собой $-CH_3$;

R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; и

R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

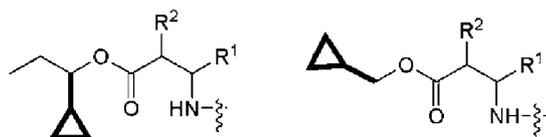
а остальные переменные определены в формуле I.

Ссылка на соединения формулы I в настоящем описании охватывает соединения формулы I и все варианты осуществления, их классы и подклассы. Соединения по изобретению включают соединения формулы I и их соли, когда такие соли возможны, включая фармацевтически приемлемые соли.

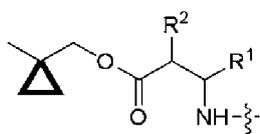
В контексте настоящего описания термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющим указанное количество атомов углерода в указанном диапазоне. Например,

термин "C₁₋₁₀алкил" означает алкильные группы с линейной или разветвленной цепью, включая все возможные изомеры, имеющие 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и включает в себя каждый из децила, нонила, октила, гептила, гексила и пентила, а также н-, изо-, втор- и трет-бутила (бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, Ви=бутил, обобщенно "-C₄алкил"), н- и изопропила (пропила, изопропила, Pr=пропил, обобщенно "-C₃алкил"), этила (Et) и метила (Me). "C₁₋₄алкил" имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода и включает в себя каждый из н-, изо-, втор- и трет-бутила, н- и изопропила, этила и метила.

"Циклоалкил" относится к циклизованному алкильному кольцу с указанным числом атомов углерода в указанном диапазоне. Так, например, "C₃₋₈циклоалкил" охватывает каждый из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила. "C₃₋₆циклоалкил" охватывает каждый из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. Когда циклоалкил является заместителем в алкильной группе в соединении формулы I, циклоалкильный заместитель может быть связан с любым доступным углеродом в алкильной группе. Ниже приведены иллюстрации C₃₋₆циклоалкильных заместителей, в которых заместитель представляет собой циклопропил, выделенный жирным шрифтом:



"Спиро-C₃₋₆циклоалкил" относится к циклоалкильному кольцу, связанному с неконцевым атомом углерода, где неконцевой атом углерода разделен с циклоалкильной группой. Спиро-C₃₋₆циклоалкил охватывает каждый спиро-циклопропил, спиро-циклобутил, спиро-циклопентил и спиро-циклогексил. Ниже приведен пример спиро-C₃₋₆циклоалкильного заместителя, в котором заместителем является спиро-циклопропил, выделенный жирным шрифтом:



Примеры -C₁₋₅алкил-X-C₁₋₅алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -

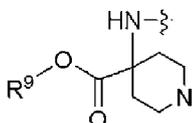
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

"Арил" относится к (i) фенилу, (ii) 9- или 10-членным бициклическим, конденсированным карбоциклическим кольцевым системам, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и (iii) 11-14-членным трициклическим, конденсированным карбоциклическим кольцевым системам, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Подходящие арилы включают, например, замещенный и незамещенный фенил и замещенный и незамещенный нафтил. Особый интерес представляет арил, который представляет собой незамещенный или замещенный фенил.

"Гетероарил" относится к (i) 5- или 6-членному гетероароматическому кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый N необязательно находится в форме оксида и (ii) 9- или 10-членной бициклической конденсированной кольцевой системе, где конденсированная кольцевая система по пункту (ii) содержит от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе содержит ноль, один или более чем один гетероатом, по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, каждый N необязательно находится в форме оксида, и каждый S в кольце, которое не является ароматическим, необязательно представляет собой S(O) или S(O)₂. Подходящие 5- и 6-членные гетероароматические кольца включают, например, пиридил, 3-фторпиридил, 4-фторпиридил, 3-метоксипиридил, 4-метоксипиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, придазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиразолил, триазолил (т.е. 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил), тетразолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил (т.е. 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (фуразанил) или 1,3,4-изомер), оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Подходящие 9- и 10-членные гетеробициклические конденсированные кольцевые системы включают, например, бензофуранил, индолил, индазолил, нафтиридилил, изобензофуранил, бензопиперидинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, хроменил, хинолинил, изохинолинил, изоиндолил, бензопиперидинил, бензофуранил, имидазо[1,2-а]пиридинил,

бензотриазолил, индазолил, индолинил и изоиндолинил. Класс гетероариллов включает незамещенный или замещенный пиридил или пиримидил и в частности незамещенный или замещенный пиридил.

Термин "гетероциклическое кольцо" относится к (i) насыщенному 4-7-членному циклизованному кольцу и (ii) ненасыщенному неароматическому 4-7-членному циклизованному кольцу, содержащему атомы углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. Гетероциклические кольца в рамках настоящего изобретения включают, например, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, тиазинанил, тиазепанил, азепанил, diaзепанил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил и диоксанил. Примеры 4-7-членных ненасыщенных неароматических гетероциклических колец в рамках настоящего изобретения включают мононенасыщенные гетероциклические кольца, соответствующие насыщенным гетероциклическим кольцам, перечисленным в предыдущем предложении, в которых одинарная связь заменена двойной связью (например, углерод-углеродная одинарная связь заменяется двойной углерод-углеродной связью). Класс гетероциклических колец представляет собой 4-6-членные насыщенные моноциклические кольца, состоящие из атомов углерода и 1 или 2 гетероатомов, где гетероатомы выбраны из N, O и S. Примеры 4-6-членных гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидротиопиранил, и их подкласс представляет собой пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил. Ниже приведена иллюстрация R^5 и R^6 , когда они соединены вместе с образованием гетероциклического кольца:



Что касается заместителей на молекуле, "геминально" или

"геминальный" относится к двум заместителям, которые могут быть одинаковыми или разными, на одном углероде.

Понятно, что конкретные кольца и кольцевые системы, подходящие для использования в настоящем изобретении, не ограничены перечисленными в предыдущих абзацах. Эти кольца и кольцевые системы являются просто репрезентативными.

Как было бы признано специалистом в данной области техники, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Все таутомерные формы этих соединений, будь то выделенные или в смесях, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Например, в тех случаях, когда на гетероароматическом кольце допускается заместитель -ОН, и возможна кето-енольная таутомерия, понятно, что заместитель может фактически присутствовать, полностью или частично, в оксоформе (=O).

"Стабильным" соединением является соединение, которое может быть получено и выделено, и структура и свойства которого остаются или могут оставаться практически неизменными в течение периода времени, достаточного, чтобы обеспечить применение соединения для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту). Соединения по настоящему изобретению ограничены стабильными соединениями, охватываемыми формулой I и ее вариантами осуществления. Например, некоторые фрагменты, определенные в формуле I, могут быть незамещенными или замещенными, и последнее предназначено для охвата структур замещения (то есть числа и вида заместителей), которые химически возможны для фрагмента и которые приводят к стабильному соединению.

Каждое соединение формулы I состоит из сложного эфира фосфодиамидной аминокислоты, имеющего определенный хиральный центр (R) в алкилэфирной связывающей группе, которая связывает нуклеотидное основание с фосфодиамидом, как показано в формуле I, и может иметь один или несколько дополнительных хиральных центров в зависимости от выбора заместителей. Например, каждый из примеров 6-28 в настоящем документе также имеет асимметричный фосфорный центр. Соответственно, соединение формулы I может

иметь несколько хиральных центров (также именуемых как асимметричные или стереогенные центры). Настоящее изобретение охватывает соединения, имеющие либо (R), либо (S) стереоконфигурацию фосфорного асимметрического центра и любых дополнительных асимметрических центров, которые могут присутствовать в соединении формулы I, а также их стереоизомерные смеси.

Настоящее изобретение включает в себя отдельные диастереомеры, в частности эписмеры, то есть соединения, имеющие одну и ту же химическую формулу, но отличающиеся пространственным расположением вокруг одного атома. Настоящее изобретение также включает смеси диастереомеров, в частности смеси эписмеров, во всех соотношениях. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают смесь эписмеров, обогащенную 51% или более одного из эписмеров, включая, например, 60% или более, 70% или более, 80% или более, или 90% или более одного эписмера. Предпочтительным является единственный эписмер. Индивидуальный или единственный эписмер относится к эписмеру, полученному хиральным синтезом и/или с использованием общеизвестных методов разделения и очистки, и который может составлять 100% одного эписмера или может содержать небольшие количества (например, 10% или менее) противоположного эписмера. Таким образом, индивидуальные диастереомеры являются предметом изобретения в чистом виде, как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в форме рацематов и в виде смесей двух диастереомеров во всех отношениях. В случае цис/транс-изомерии изобретение включает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех отношениях.

Получение индивидуальных стереоизомеров может быть осуществлено при необходимости путем разделения смеси обычными способами, например, хроматографией или кристаллизацией, с использованием стереохимически однородных исходных веществ для синтеза или стереоселективного синтеза. Необязательно до разделения стереоизомеров может быть проведена дериватизация. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на промежуточной стадии во время синтеза соединения формулы I, или это можно

сделать на конечном рацемическом продукте. Абсолютную стереохимию можно определить с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируются реагентом, содержащим стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена методом спектроскопии вибрационного кругового дихроизма (VCD). Настоящее изобретение включает все такие изомеры, а также соли, сольваты (которые включают гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смеси.

Атомы в соединении формулы I могут проявлять свою природную изотопную распространенность, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим одинаковое атомное число, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преобладающего в природе. Настоящее изобретение предназначено для включения всех подходящих изотопных вариаций соединений формулы I; например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий является преобладающим изотопом водорода, обнаруженным в природе. Обогащение в случае дейтерия может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозировки, или может предоставить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения формулы I могут быть получены без излишнего экспериментирования обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным в схемах и примерах настоящего изобретения, с использованием подходящих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных продуктов.

Соединения могут быть введены в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая не является биологически или иным образом нежелательной (например, ни токсична, ни вредна для ее реципиента). Поскольку соединения формулы I содержат по

определению по меньшей мере одну основную группу, изобретение включает соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Когда соединения формулы I содержат одну или несколько кислотных групп, изобретение также включает соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения формулы I, которые содержат кислотные группы (например, COOH), могут быть применены согласно изобретению, например, в виде, но не ограничиваясь ими, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов или соли аммония. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соединения формулы I, которые содержат одну или несколько основных групп, то есть группы, которые могут быть протонированы, могут быть применены согласно изобретению в форме их кислотно-аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, соли с хлористым водородом, бромистым водородом, фосфорной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, нафталиндисульфоновыми кислотами, щавелевой кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, винной кислотой, молочной кислотой, салициловой кислотой, бензойной кислотой, муравьиной кислотой, пропионовой кислотой, пивалевой кислотой, диэтилуксусной кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, пимелиновой кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, яблочной кислотой, сульфаминовой кислотой, фенилпропионовой кислотой, глюконовой кислотой, аскорбиновой кислотой, изоникотиновой кислотой, лимонной кислотой, адипиновой кислотой и т.д. Если соединения формулы I одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы). Соли могут быть получены из соединений формулы I обычными способами, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем сочетания с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или

диспергирующем веществе или путем анионного обмена или катионного обмена из других солей. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы I, которые из-за низкой физиологической совместимости не являются непосредственно подходящими для применения в фармацевтических препаратах, но которые могут быть использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в аморфной форме и/или одной или более кристаллических формах, и поэтому все аморфные и кристаллические формы, и их смеси соединений формулы I предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с водой (то есть гидрат) или обычными органическими растворителями. Такие сольваты и гидраты, в частности фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты, соединений по настоящему изобретению также охватываются объемом соединений, определенных формулой I, и их фармацевтически приемлемым солями, а также несольватированные и безводные формы таких соединений.

Настоящее изобретение охватывает любую композицию, состоящую из соединения формулы I или соединения, которое является его солью, включая, но не ограничиваясь ими, композицию, состоящую из указанного соединения, объединенного вместе с одним или несколькими дополнительными молекулярным и/или ионным компонентом(ами), который может именоваться "сокристаллом". В контексте настоящего описания термин "сокристалл" относится к твердой фазе (которая может быть или не быть кристаллической), где два или более различных молекулярных и/или ионных компонента (как правило, в стехиометрическом отношении) удерживаются вместе неионными взаимодействиями, включая, но не ограничиваясь ими, водородное связывание, диполь-дипольные взаимодействия, диполь-квадрупольные взаимодействия или дисперсионные силы (Ван-дер-Ваальсовы). Не происходит переноса протонов между разнородными компонентами, и твердая фаза не является ни простой солью, ни сольватом. Обсуждение

сокристаллов может быть найдено, например, в S. Aitipamula с соавт., *Crystal Growth and Design*, 2012, 12 (5), pp. 2147-2152.

Более конкретно, со ссылкой на настоящее изобретение, сокристалл состоит из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких не фармацевтически активных компонентов (a), которые не являются биологически или иным образом нежелательными (например, ни токсичны, ни вредны для их реципиента). Сокристаллы могут быть получены из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли обычными способами, известными в химической области. Например, сокристаллы, состоящие из соединения по настоящему изобретению, могут быть получены путем добавления кислоты или нейтральной молекулы в желаемой стехиометрии к соединению, добавления подходящего растворителя для достижения растворения и, например, осаждения, лиофилизации или концентрирования раствора для получения твердой композиции. Сокристалл может представлять собой, но не ограничиваясь ими, вариант осуществления, в котором композиция состоит из нейтрального соединения (то есть не солевой формы) формулы I и одного или нескольких не фармацевтически активных компонентов (a); и в дополнительном варианте осуществления композиция сокристалла является кристаллической. Кристаллические композиции могут быть получены, например, путем добавления кислоты или нейтральной молекулы в желаемой стехиометрии к соединению формулы I, добавления подходящего растворителя и нагревания для достижения полного растворения, а затем обеспечения возможности раствору остыть, а кристаллам - расти. Настоящее изобретение также включает все сокристаллы соединений по настоящему изобретению, которые из-за низкой физиологической совместимости не являются непосредственно подходящими для применения в фармацевтических препаратах, но которые могут быть использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых сокристаллов или солей.

Соответственно, соединения формулы I, их варианты осуществления и конкретные соединения, описанные и заявленные в

настоящем изобретении, охватывают все возможные фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры, физические формы (например, аморфные и кристаллические формы), композиции сокристаллов, сольватные и гидратные формы и любое сочетание вышеуказанных форм, где такие формы возможны.

Соединения формулы I, описанные в настоящем документе, представляют собой пролекарства. Обсуждение пролекарств приведено в (a) Stella, V. J.; Borchardt, R. T.; Hageman, M. J.; Oliyai, R.; Maag, H. с соавт. *Prodrugs: Challenges and Rewards Part 1 and Part 2*; Springer, p. 726: New York, NY, USA, 2007, (b) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D. с соавт. *Prodrugs: design and clinical applications. Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 255, (c) T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в (d) *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Более конкретно, соединения формулы I (или любой его вариант осуществления и его фармацевтически приемлемые соли) представляют собой пролекарственные модификации тенофовира, который является монофосфонатом. Соединения формулы I могут быть превращены внутриклеточно (*in vivo* или *in vitro*) в соответствующий монофосфат или дифосфат тенофовира. Конверсия может происходить с помощью одного или нескольких механизмов, например, фермент-катализируемой химической реакции, метаболической химической реакции и/или спонтанной химической реакции (например, сольволиза), такой как, например, гидролиз в крови. Хотя и не желая связывать себя какой-либо конкретной теорией, обычно подразумевают, что тенофовирдифосфат ответственен за ингибирование фермента ОТ ВИЧ и за полученную противовирусную активность после введения соединения формулы I субъекту.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы I, где соединение или его соль находятся в по существу чистой форме. В контексте настоящего описания термин "по существу чистый" означает соответственно по меньшей мере приблизительно 60% масс., обычно по меньшей мере

приблизительно 70% масс., предпочтительно по меньшей мере приблизительно 80% масс., более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90% масс. (например, от приблизительно 90% масс. до приблизительно 99% масс.), еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% масс. (например, от приблизительно 95% масс. до приблизительно 99% масс. или от приблизительно 98% масс. до 100% масс.), и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 99% масс. (например, 100% масс.) продукт, содержащий соединение формулы I или его соли (например, продукт, выделенный из реакционной смеси, образующей соединение или соль), состоит из соединения или соли. Степень чистоты соединений и солей может быть определена с использованием стандартного аналитического способа, такого как высокоэффективная жидкостная хроматография и/или масс-спектрометрия или методы ЯМР. Если используется более одного аналитического способа, и способы предоставляют экспериментально значимые различия в определяемом уровне чистоты, то способ, предоставляющий наивысший уровень чистоты, является определяющим. Соединение или соль 100% чистоты представляет собой соединение, которое не содержит детектируемых примесей, как определено стандартным аналитическим способом. Что касается соединения по изобретению, которое имеет один или несколько асимметричных центров и может встречаться в виде смесей стереоизомеров, по существу чистое соединение может быть либо по существу чистой смесью стереоизомеров, либо по существу чистым индивидуальным стереоизомером.

Соединения формулы I в настоящем описании и их фармацевтически приемлемые соли пригодны для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ и для ингибирования репликации ВИЧ *in vitro* и *in vivo*. Более конкретно, соединения формулы I предназначены для ингибирования полимеразной функции обратной транскриптазы ВИЧ-1. Тестирование соединений из примеров настоящего изобретения в анализе Viking, приведенное в примере 29 ниже, иллюстрирует способность соединений по изобретению ингибировать РНК-зависимую ДНК-полимеразную активность обратной транскриптазы ВИЧ-1. Соединения формулы I могут также быть

пригодными средствами против ВИЧ-2. Соединения из примеров 1-28 (включая изомеры А и В) по настоящему изобретению также проявляют активность против лекарственно-устойчивых форм ВИЧ (например, НИОТ-вызванные мутантные штаммы K103N и/или Y181C, НИОТ-вызванные мутантные штаммы M184V и мутанты M184I). Настоящее изобретение также охватывает способы лечения или профилактики инфицирования ВИЧ, ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, лечения, профилактики или задержки начала СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение дополнительно охватывает способы лечения или профилактики инфицирования ВИЧ, ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, для лечения, профилактики или задержки начала СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с эффективным количеством одного или нескольких дополнительных анти-ВИЧ-средств, выбранных из группы, состоящей из противовирусных средств против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных средств. В данном варианте осуществления анти-ВИЧ-средство представляет собой противовирусное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ и ингибиторов созревания ВИЧ.

Изобретение охватывает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Изобретение также охватывает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, дополнительно содержащий эффективное количество одного или нескольких дополнительных анти-ВИЧ-средств, выбранных из группы, состоящей из противовирусных средств против ВИЧ, иммуномодуляторов и

противоинфекционных средств. В данном варианте осуществления анти-ВИЧ-средство представляет собой противовирусное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ и ингибиторов созревания ВИЧ.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для ингибирования обратной транскриптазы HBV. Соответственно, настоящее изобретение также охватывает способы лечения хронического гепатита В, которые включают введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также охватывает соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в получении лекарственного средства для лечения или профилактики инфицирования ВИЧ, для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ или для лечения, профилактики или задержки начала СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

(a) Фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) Фармацевтическую композицию, которая содержит продукт, полученный путем объединения (например, смешивания) эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

(c) Фармацевтическую композицию по (a) или (b), дополнительно содержащую эффективное количество одного или более анти-ВИЧ-средств, выбранных из группы, состоящей из противовирусных средств против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных средств.

(d) Фармацевтическую композицию по (c), в которой анти-ВИЧ-средство выбрано из одного или нескольких противовирусных средств, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,

ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ и ингибиторов созревания ВИЧ.

(e) Комбинацию, которая представляет собой (i) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) анти-ВИЧ-средство, выбранное из группы, состоящей из противовирусных средств против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных средств; где соединение и анти-ВИЧ-средство используют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, для лечения или профилактики инфицирования ВИЧ или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа.

(f) Комбинацию по (e), где анти-ВИЧ-средство представляет собой противовирусное средство, выбранное из группы, состоящей из протеазы ингибиторов ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ и ингибиторов созревания ВИЧ.

(g) Способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

(h) Способ профилактики или лечения инфицирования ВИЧ (например, ВИЧ 1) у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

(i) Способ по (h), в котором соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного другого противовирусного средства против ВИЧ, выбранного из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ и ингибиторов созревания ВИЧ.

(j) Способ профилактики, лечения или задержки начала или

прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

(k) Способ по (j), в котором соединение вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного другого противовирусного средства против ВИЧ, выбранного из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ и ингибиторов созревания ВИЧ.

(l) Способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (a), (b), (c) или (d) или комбинации по (e) или (f).

(m) Способ профилактики или лечения инфицирования ВИЧ (например, ВИЧ-1) у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (a), (b), (c) или (d) или комбинации по (e) или (f).

(n) Способ профилактики, лечения или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (a), (b), (c) или (d) или комбинацию по (e) или (f).

Настоящее изобретение также включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль (i) для применения в (ii) для применения в качестве лекарственного средства для или (iii) для применения в получении лекарственного средства для: (a) терапии (например, человеческого тела), (b) медицины, (c) ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, (d) лечения или профилактики инфицирования ВИЧ или (e) лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа. В этих применениях соединения по настоящему изобретению могут быть необязательно использованы в комбинации с одним или несколькими анти-ВИЧ-средствами, выбранными из противовирусных средств против ВИЧ, противоинфекционных средств и иммуномодуляторов.

Дополнительные варианты осуществления изобретения включают

фармацевтические композиции, комбинации и способы, изложенные выше в (a)-(n), и применения с (i) (a)-(e) по (iii) (a)-(e), изложенные в предшествующем абзаце, где соединение по настоящему изобретению, используемое в нем, представляет собой соединение одного из вариантов осуществления, аспектов, классов, подклассов или признаков, описанных выше. Во всех этих вариантах осуществления и пр. соединение необязательно может быть использовано в форме фармацевтически приемлемой соли.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя каждую из фармацевтических композиций, комбинаций, способов и применений, изложенных в предыдущих абзацах, где соединение по настоящему изобретению или его соль, используемое в них, является по существу чистым. Что касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль и фармацевтически приемлемый носитель, и необязательно один или несколько эксципиентов, подразумевают, что термин "по существу чистый" относится по сути к соединению формулы I или его соли.

Еще дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации и способы, изложенные выше в (a)-(n), и применения с (i) (a)-(e) по (iii) (a)-(e), изложенные выше, где ВИЧ, являющийся предметом исследования, представляет собой ВИЧ-1. Так, например, в фармацевтической композиции (d) соединение формулы I используют в количестве, эффективном против ВИЧ-1, и анти-ВИЧ-средство представляет собой противовирусное средство против ВИЧ-1, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ-1, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибиторов интегразы ВИЧ-1, ингибиторов слияния ВИЧ-1, ингибиторов проникновения ВИЧ-1 и ингибиторов созревания ВИЧ-1. Соединения формулы I могут также быть полезными средствами против ВИЧ-2.

Термин "введение" и его варианты (например, "введение" соединения) применительно к соединению формулы I означает предоставление соединения индивидууму, нуждающемуся в лечении или профилактике, и включает как самовведение, так и введение пациенту другим человеком. Когда соединение предоставляется в

комбинации с одним или несколькими другими активными средствами (например, противовирусными средствами, пригодными для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции или СПИДа), "введение" и его варианты подразумеваются как предоставление соединения и других средств в одно и то же время или в разное время. Когда средства комбинации вводят в одно и то же время, их можно вводить вместе в одной композиции или их можно вводить отдельно.

В контексте настоящего описания термин "композиция" предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты, а также любого продукта, который является результатом объединения указанных ингредиентов. Ингредиенты, пригодные для включения в фармацевтическую композицию, являются фармацевтически приемлемыми ингредиентами, что означает, что ингредиенты должны быть совместимы друг с другом и не вредны для их реципиента.

В контексте настоящего описания термин "субъект" или "пациент" относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

В контексте настоящего описания термин "эффективное количество" означает количество соединения, достаточное для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, ингибирования репликации ВИЧ, оказания профилактического эффекта и/или оказания терапевтического эффекта после введения. Одним из вариантов осуществления "эффективного количества" является "терапевтически эффективное количество", которое представляет собой количество соединения, которое является эффективным для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, ингибирования репликации ВИЧ (любое из вышеизложенного, которое также может упоминаться в данном описании как "эффективное ингибирующее количество"), лечения ВИЧ-инфекции, лечение СПИДа, задержки начала СПИДа и/или замедление прогрессирования САК или СПИДа у пациента, инфицированного ВИЧ. Другим вариантом осуществления "эффективного количества" является "профилактически эффективное количество", которое представляет собой количество соединения, которое эффективно для профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, не

инфицированного ВИЧ, или профилактики САК или СПИДа у ВИЧ-инфицированного пациента. Подразумевается, что эффективное количество может одновременно быть как терапевтически эффективным количеством, например, для лечения ВИЧ-инфекции, так и профилактически эффективным количеством, например, для профилактики или снижения риска развития СПИДа. Термин "профилактика" в контексте настоящего описания в отношении вирусной инфекции или СПИДа, относится к уменьшению вероятности или тяжести ВИЧ-инфекции или СПИДа.

В комбинированных терапевтических средствах по настоящему изобретению эффективное количество может относиться к каждому отдельному средству или к комбинации в целом, где количества всех средств, вводимых в комбинации, являются вместе эффективными, но при этом компонент-средство комбинации может присутствовать или может не присутствовать отдельно в эффективном количестве со ссылкой на то, что считается эффективным для этого компонента-средства, если оно было введено отдельно.

В способе по настоящему изобретению (т.е. ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ, лечении или профилактике ВИЧ-инфекции, ингибировании репликации ВИЧ, лечении или профилактике СПИДа, задержке начала СПИДа или задержке или замедлении прогрессирования СПИДа), соединения по настоящему изобретению, необязательно в форме соли, могут быть введены с помощью того, что обеспечивает контакт активного средства с сайтом действия средства. Они могут быть введены обычными способами, доступными для применения совместно с фармацевтическими препаратами, либо в виде отдельных терапевтических средств, либо в комбинации терапевтических средств. Они могут быть введены отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики. Соединения по изобретению могут быть введены, например, перорально (например, при помощи таблетки или капсулы), парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную или интратермальную инъекцию или методы инфузии), путем ингаляционного спрея или ректально, в

форме стандартной дозы фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения и обычных нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ и наполнителей. Соединение также может быть введено с помощью имплантируемого устройства для доставки лекарственного средства с возможностью обеспечения эффективного количества соединения или фармацевтической композиции соединения в течение длительного периода времени.

Твердые препараты, пригодные для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, и могут использовать такие твердые эксципиенты, как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие средства, связующие средства, дезинтегрирующие средства и тому подобное. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и тому подобное), могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, и могут использовать любую из обычных сред, таких как вода, гликоли, масла, спирты и тому подобное. Парентеральные композиции могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, и обычно используют стерильную воду в качестве носителя и необязательно другие ингредиенты, такие как растворитель. Инъецируемые растворы могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, где носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы. Имплантируемые композиции могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, где носитель содержит активный химический ингредиент с полимерами в качестве подходящих эксципиентов, или с использованием имплантируемого устройства для доставки лекарственного средства. Дополнительное описание способов, подходящих для использования в получении фармацевтических композиций для применения в настоящем изобретении, и ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, представлено в Remington's Pharmaceutical

Sciences, 18 издание, под редакцией А. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 и в Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22 издание, опубликованном Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6 и предыдущих изданиях.

Составы соединений, описываемых формулой I, которые приводят к пересыщению и/или быстрому растворению лекарственного средства, могут быть использованы для облегчения перорального всасывания лекарственного средства. Варианты исполнения составов, которые создают пересыщение и/или быстрое растворение лекарственного средства включают, но не ограничиваются ими, системы в форме наночастиц, аморфные системы, твердые растворы, твердые дисперсии и липидные системы. Такие варианты исполнения составов и методы их получения хорошо известны в данной области техники. Например, твердые дисперсии могут быть получены с использованием эксципиентов и процессов согласно обзорам (например, А.Т.М. Serajuddin, J Pharm Sci, 88:10, pp. 1058-1066 (1999)). Системы в форме наночастиц с использованием как мельницы, так и прямого синтеза, также были описаны в обзорах, таких как Wu с соавт. (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 pp. 631-644 (2007)).

Соединения формулы I могут быть введены в диапазоне доз от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела млекопитающего (например, человека) в день или в более длительные временные интервалы в течение не последовательных дней, если это необходимо, в разовой дозе или в разделенных дозах. Один пример диапазона доз составляет от 0,01 до 500 мг/кг массы тела в день или, при необходимости, в другие временные интервалы, вводимые перорально или посредством других путей введения в разовой дозе или в разделенных дозах. Другим примером диапазона доз является от 0,1 до 100 мг/кг массы тела в день или, при необходимости, в другие интервалы времени, вводимые перорально или посредством других путей введения в разовой дозе или разделенных дозах. Другой пример диапазона доз составляет от 50 мг до 1 грамма в день в разовой дозе или разделенных дозах. Когда соединение формулы I вводят в виде соли, ссылка на количество соединения в

миллиграммах или граммах основывается на свободной форме (то есть несолевого соединения).

Ежедневное или еженедельное введение может осуществляться с помощью любого подходящего способа введения, но предпочтительно путем перорального введения, и может представлять собой разовую дозу или более чем одну дозу, разнесенные по времени (разделенные суточные дозы) в течение каждого 24-часового периода, независимо от того, является ли режим дозирования ежедневным или один раз в неделю. Каждая доза может быть введена с использованием одной или нескольких единиц дозирования, если это необходимо.

Для недельных или менее частых режимов дозирования с более длительными временными интервалами в течение не последовательных дней может использоваться парентеральный путь введения. Примеры таких схем дозирования с более длительными временными интервалами в течение не последовательных дней включают, но не ограничиваются ими, введение один раз в неделю, раз в две недели (раз в две недели с отклонением относительно точной даты введения дозы), один раз в месяц (например, один раз в каждые 30 дней или в один и тот же календарный день каждого месяца с отклонением относительно точной даты введения дозы), один раз в два месяца (например, один раз каждые 60 дней или в один и тот же календарный день каждые два месяца с отклонением относительно точной даты введения дозы), один раз каждые 3 месяца (например, один раз каждые 90 дней или один и тот же календарный день каждые три месяца с отклонением относительно точной даты введения дозы), один раз каждые шесть месяцев (например, один раз каждые 180 дней или один и тот же календарный день каждые шесть месяцев с отклонением относительно точной даты введения дозы) или один раз в год (например, один раз в 12 месяцев с отклонением относительно точной даты ежегодного введения дозы).

Для пероральных (например, таблеток или капсул) или других способов введения единицы дозирования могут содержать от 1,0 мг до 1000 мг активного ингредиента, например, но не ограничиваясь ими, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 миллиграммов

активного ингредиента для симптоматической корректировки дозы для пациента, подлежащего лечению. Кроме того, соединение может быть составлено в пероральные композиции для немедленного или модифицированного высвобождения, такого как замедленное или контролируемое высвобождение.

Благоприятный фармакокинетический профиль испытуемых соединений по настоящему изобретению также может предоставить соединения, подходящие для менее частых введений доз. Таким образом, соединения по изобретению могут быть введены перорально, еженедельно или парентерально с более длительными временными интервалами, как описано выше. Для парентерального введения композиции могут быть введены, например, внутривенно (ВВ) или внутримышечно (ВМ) путем инъекции или с использованием других способов вливания. Одна или несколько таких инъекций или инфузий могут быть введены в каждый интервал времени дозирования, если это необходимо для доставки соответствующего количества активного средства. Соединение также может быть введено подкожно с использованием имплантируемого устройства. Для парентерального введения, включая имплантируемые устройства, использующие более длительные интервалы дозирования, такие как один раз в месяц, один раз в 3 месяца, один раз каждые 6 месяцев, один раз в год или более длительные интервалы, дозировка будет скорректирована в большую сторону по мере необходимости для обеспечения эффективного лечения в течение временных интервалов между введением каждой дозы.

Конкретный уровень дозы и частота введения дозы для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и организм "хозяина", подвергающегося терапии. В некоторых случаях, в зависимости от эффективности соединения или индивидуального ответа, может потребоваться отклонение в большую или меньшую сторону от данной дозы. Количество и частота

введения будут регулироваться в соответствии с решением лечащего врача, рассматривающего такие факторы.

Как отмечено выше, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I с одним или несколькими анти-ВИЧ-средствами. "Анти-ВИЧ-средство" представляет собой любое средство, которое прямо или косвенно эффективно в ингибировании ВИЧ, лечении или профилактике ВИЧ-инфекции и/или лечении, профилактике или задержке начала или прогрессирования СПИДа. Подразумевается, что анти-ВИЧ-средство эффективно в лечении, профилактике или задержке начала или прогрессирования ВИЧ-инфекции или СПИДа и/или заболеваний или состояний, возникающих от них или связанных с ними. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть эффективно введены без различия в периоды перед воздействием и/или после воздействия в сочетании с эффективным количеством одного или нескольких анти-ВИЧ-средств, выбранных из противовирусных средств против ВИЧ, иммуномодуляторов, противоинфекционных средств, или вакцин, пригодных для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа. Подходящие противовирусные средства против ВИЧ для применения в сочетании с соединениями по настоящему изобретению включают, например, те, которые перечислены в таблице А следующим образом:

Таблица А: Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа

Название	Тип
абакавир, АВС, Зиаген®	НИОТ
абакавир+ламивудин, Эпзиком®	НИОТ
абакавир+ламивудин+зидовудин, Тризивир®	НИОТ
ампренавир, Агенеразе®	ИПр
атазанавир, Рейатаз®	ИПр
AZT, зидовудин, азидотимидин, Ретровир®	НИОТ
каправирин	ННИОТ
дарунавир, Презиста®	ИПр
ddC, зальцитабин, дидезоксицитидин, Хивид®	НИОТ
ddI, диданозин, дидезоксиинозин,	НИОТ

Видекс®	
ddI (покрытый энтеросолюбильной оболочкой), Видекс ЕС®	НИОТ
делавердин, DLV, Рескриптор®	ННИОТ
долутегравир, Тивикай®	ИИн
доравирин, МК-1439	ННИОТ
эфавиренц, EFV, Суствива®, Стокрин®	ННИОТ
эфавиренц+эмтрицитабин+тенофовир DF, Атрипла®	ННИОТ+НИОТ
EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин)	НИОТ
Элвитегравир	ИИн
эмтрицитабин, FTC, Эмтрива®	НИОТ
эмтрицитабин+тенофовир DF, Трувада®	НИОТ
эмвирин, Коактион®	ННИОТ
энфувиртид, Фузеон®	ИС
диданозин с энтеросолюбильным покрытием, Видекс ЕС®	НИОТ
этравирин, ТМС 125	ННИОТ
фосампренавир кальция, Лексива®	ИПр
индинавир, Криксиван®	ИПр
ламивудин, ЗТС, Эпивир®	НИОТ
ламивудин+зидовудин, Комбивир®	НИОТ
лопинавир	ИПр
лопинавир+ритонавир, Калетра®	ИПр
маравирок, Селзентри®	ИП
нелфинавир, Вирасепт®	ИПр
невирапин, NVP, Вирамун®	ННИОТ
PPL 100 (также известный как PL 462) (Ambrilia)	ИПр
ралтегравир, МК 0518, Исентресс®	ИИн
Рилпивирин	ННИОТ
ритонавир, Норвир®	ИПр
саквинавир, Инвираза®, Фортоваза®	ИПр
ставудин, d4T, дидегидродезокситимидин, Зерит®	НИОТ
типранавир, Аптивус®	ИПр
викривирок	ИП

ИП=ингибитор проникновения; ИС=ингибитор слияния;

ИИн=ингибитор интегразы; ИПр=ингибитор протеазы; НИОТ=нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ННИОТ=ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Некоторые из препаратов, перечисленных в таблице, используются в форме соли; например, абакавира сульфат, мелацетат мезилата, кальцинавира сульфат, атазанавира сульфат, нелфинавир мезилат, саквинавир мезилат.

Предполагается, что объем комбинаций соединений по настоящему изобретению с анти-ВИЧ-средствами не ограничивается противовирусными препаратами против ВИЧ, перечисленными в таблице А, но включает в принципе любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, полезной для лечения или профилактики СПИДа. Противовирусные средства против ВИЧ и другие средства обычно будут использоваться в этих комбинациях в их обычных диапазонах доз и режимах, как описано в данной области техники, включая, например, дозировки, описанные в Настольном справочнике врача, Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57 издание (2003), 58 издание (2004), или 59 издание (2005) и современный Physicians' Desk Reference (68 изд.). (2014), Montvale, NJ: PDR Network. Диапазоны доз для соединения по изобретению в этих комбинациях могут быть такими же, как указано выше.

Соединения по настоящему изобретению также полезны в подготовке и проведении скрининговых анализов для противовирусных соединений. Например, соединения по настоящему изобретению пригодны для выделения ферментных мутантов, которые являются превосходными инструментами для скрининга для более мощных противовирусных соединений. Кроме того, соединения по настоящему изобретению полезны для установления или определения сайта связывания других противовирусных препаратов с обратной транскриптазой ВИЧ, например, путем конкурентного ингибирования.

Сокращения и аббревиатуры, используемые в настоящем описании, включают следующее:

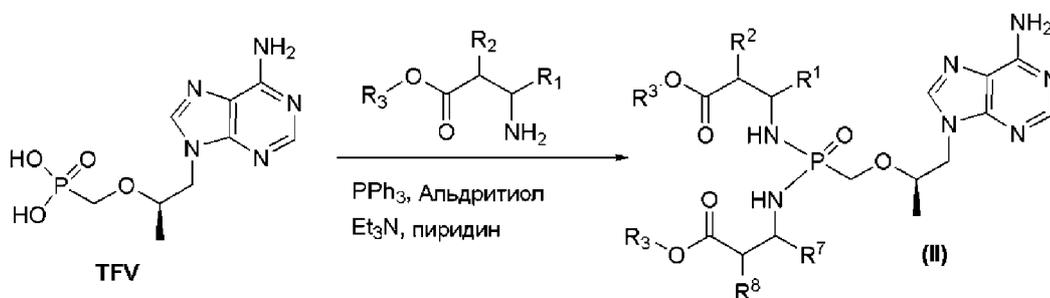
Ac	ацетил	NOBt	1-гидроксibenзотриазол
----	--------	------	------------------------

АСN	ацетонитрил	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
АСОН или НОАС	уксусная кислота	ИПС	Изопропанол
АРСИ	химическая ионизация при атмосферном давлении	приизо-Рг	приизопропил
водн.	водный	ЖХ	жидкостная хроматография
Bn	бензил	ЖХМС	жидкостной хроматография с масс-спектрометрией
Вос или ВОС	трет-бутоксикарбонил	mCPBA	m-хлоропероксибензойная кислота
Bu	бутил	Me	метил
Bz	бензоил	MeOH	метанол
рассч.	рассчитано	мг	миллиграммы
cBu	циклобутил	мин	минута
Cbz	бензилоксикарбонил	мкл	микролитры
cHex	циклогексил	мл	миллилитры
cPen	циклопентил	ммоль	миллимоли
cPr	циклопропил	МС	масс-спектрометрия
ДХЭ	1,2-дихлорэтан	Ms	метансульфонил (мезил)
ДХМ	дихлорметан	MTBЭ	метил-трет-бутиловый эфир
ДИЭА или основани е Хунига	N,N-диизопропилэтиламин	ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ДМА	1,2-диметилацетамид	набл.	наблюдается
ДМФ	диметилформамид	Ph	фенил
ДМСО	диметилсульфоксид	Pr	пропил
ЭДК	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодииимид	рац.	Рацемическая смесь
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота	КТ или кт	комнатная температура (температура окружающей среды, приблизительно 25°C)
ИЭС	ионизация электроспреем	нас. или насыщ.	насыщенный
Et	этил	СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
EtOH	этанол	tBu	трет-бутил
EtOAc	этилацетат	ТЭА	триэтиламин (Et ₃ N)
г	граммы	ТФУ	трифторуксусная кислота

Ч	час	ТГФ	тетрагидрофуран
НАТУ	<i>N, N, N', N'</i> -тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил) урония гексафторфосфат	ТСХ	тонкослойная хроматография

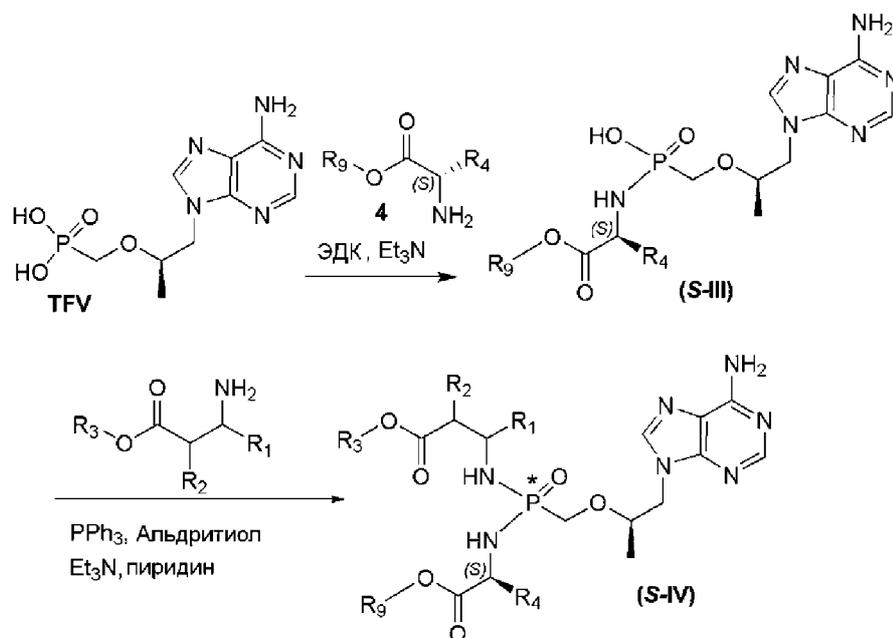
Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению описаны в следующих схемах и примерах. Исходные вещества и промежуточные продукты приобретаются или производятся с использованием известных процедур, или как иным образом проиллюстрировано. Часто применяемый путь к соединениям формулы I описан в следующей схеме. В некоторых случаях порядок проведения стадий реакции в схемах может варьироваться для облегчения реакции или для избежания нежелательных продуктов реакции.

СХЕМА 1



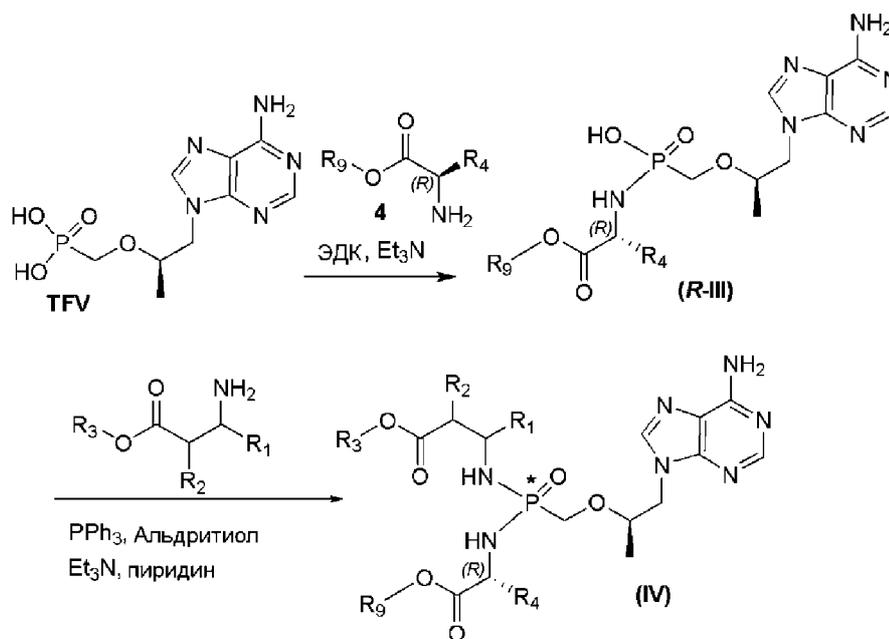
Симметричные соединения формулы II могут быть получены из (R)-((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфоновой кислоты, именуемой в настоящем описании как TFV, со сложными эфирами бета-аминокислот, замещенных различными заместителями, в одностадийной одnoreакторной реакции конденсации с 2,2'-дипиридилдисульфидом (альдритиолом), трифенилфосфином и основанием. Сложные эфиры аминокислот, которые не являются коммерчески доступными, могут быть легко получены путем конденсации между соответствующей аминокислотой и спиртами с тионилхлоридом.

СХЕМА 2



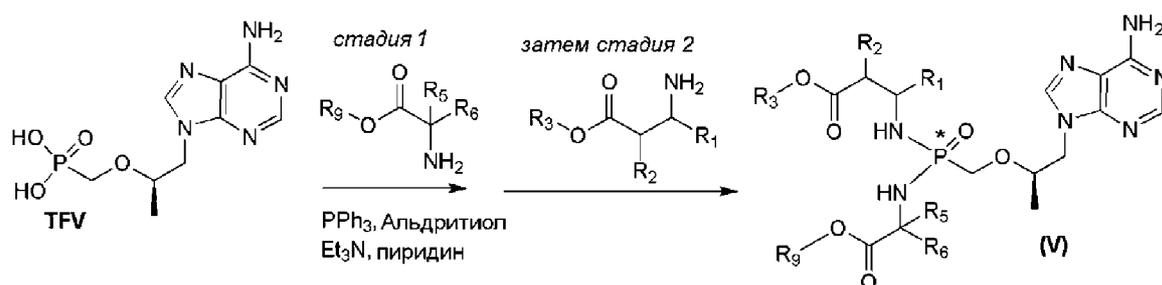
Было разработано несколько методик для синтеза несимметричных соединений формулы IV и формулы V. В одном из таких примеров соединения формулы S-III могут быть получены из TFV с помощью сложных эфиров L-аминокислот в условиях взаимодействия с ЭДК. Последующая реакция S-III с соответствующим сложным эфиром бета-аминокислоты в условиях конденсации с 2,2'-дипиридилдисульфидом (Альдритиолом) дает продукты формулы S-IV. Сложные эфиры аминокислот, которые не являются коммерчески доступными, могут быть легко получены путем конденсации между соответствующей аминокислотой и спиртами с тионилхлоридом.

СХЕМА 3



Аналогично, соединения формулы R-III могут быть получены из TFV с помощью сложных эфиров D-аминокислот в условиях взаимодействия с ЭДК. Последующая реакция R-III с соответствующим сложным эфиром бета-аминокислоты в условиях конденсации с 2,2'-дипиридилдисульфидом (Альдритиолом) дает продукты формулы R-IV. Сложные эфиры аминокислот, которые не являются коммерчески доступными, могут быть легко получены путем конденсации между соответствующей аминокислотой и спиртами с тионилхлоридом.

СХЕМА 4



Наконец, несимметричные соединения формулы V могут быть получены посредством двухстадийной одnoreакторной методики. В этом случае TFV сначала конденсируют с геминально дизамещенными сложными эфирами аминокислот не природного происхождения на первой стадии с 2,2'-дипиридилдисульфидом (Альдритиолом), трифенилфосфином и основанием. Затем к реакции, проводящейся в одном реакционном сосуде, добавляют сложные эфиры бета-аминокислот, замещенных различными заместителями, для получения

продуктов формулы V. Сложные эфиры аминокислот, которые не являются коммерчески доступными, могут быть легко получены путем конденсации между соответствующей аминокислотой и спиртами с тионилхлоридом.

Реакции, чувствительные к влаге или воздуху, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием безводных растворителей и реагентов. Ход реакций определяли либо аналитической тонкослойной хроматографией (ТСХ), которую обычно проводили с использованием пластин ТСХ E. Merck, предварительно покрытых силикагелем 60F-254, толщиной слоя 0,25 мм, или жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией (ЖХ-МС).

Обычно используемая аналитическая система ЖХ-МС состояла из платформы Waters ZQ™ с ионизацией электроспреем в режиме детектирования положительных ионов вместе с ВЭЖХ Agilent 1100 с автосамплером. Колонка обычно представляла собой Waters Xterra MS C18, 3,0 × 50 мм, 5 мкм или Waters Acquity UPLC® ВЕН C18 1,0 × 50 мм, 1,7 мкм. Скорость потока составляла 1 мл/мин, и объем введенной пробы составлял 10 мкл. УФ-детектирование находилось в диапазоне 210-400 нм. Подвижная фаза состояла из растворителя А (вода плюс 0,05% ТФУ) и растворителя В (ацетонитрил плюс 0,05% ТФУ) с градиентом от 100% растворителя А в течение 0,7 мин, меняющегося на 100% растворитель В в течение 3,75 мин, поддерживаемый в течение 1,1 мин, затем возвращающийся к 100% растворителю А в течение 0,2 мин.

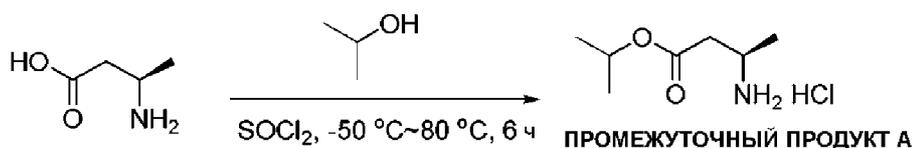
Препаративные очистки с помощью ВЭЖХ обычно проводили с использованием либо системы, направленной на масс-спектрометрию, либо системы, не ориентированной на массу. Обычно их выполняли на рабочей станции для хроматографии Waters, оснащенной системой ЖХ-МС, состоящей из: одноквадрупольной масс-спектрометрической системы Waters ZQ™ с ионизацией электроспреем, градиентного насоса Waters 2525, инжектора/отборника Waters 2767, детектора с фотодиодной матрицей Waters 996, условия МС: 150-750 а.е.м., электрораспыление положительно заряженных ионов, сбор, управляемый МС, и колонка Waters SUNFIRE® C-18 5 микрон, 30 мм (в.д.) × 100 мм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила

(10-100%) в воде, содержащей 0,1% ТФУ. Скорость потока поддерживали на уровне 50 мл/мин, объем введенной пробы составлял 1800 мкл, и диапазон УФ-детектирования составлял 210-400 нм. Альтернативной препаративной системой ВЭЖХ была рабочая станция Gilson, состоящая из инжектора/отборника Gilson GX-281, детектора Gilson UV/VIS-155, насосов Gilson 333 и 334, и либо колонки Phenomenex Gemini-NX C-18 5 мкм, 50 мм (в.д.) × 250 мм, либо колонки Waters XBridge™ C-18 5 мкм OBD™, 30 мм (в.д.) × 250 мм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (0-75%) в воде, содержащей 5 ммоль (NH₄)HCO₃. Скорость потока поддерживали на уровне 50 мл/мин для колонки Waters Xbridge™ и 90 мл/мин для колонки Phenomenex Gemini. Объем введенной пробы составлял 1000-8000 мкл, и диапазон УФ-детектирования составлял 210-400 нм. Градиенты подвижной фазы были оптимизированы для отдельных соединений. Реакции, проводимые с использованием микроволнового облучения, обычно проводили с использованием Emrys Optimizer, произведенного Personal Chemistry, или Initiator, произведенного Biotage. Концентрирование растворов проводили на роторном испарителе при пониженном давлении. Флеш-хроматографию обычно проводили с использованием либо устройства Biotage® Flash Chromatography (Dyax Corp.), устройства ISCO CombiFlash® Rf, либо ISCO CombiFlash® Companion XL на силикагеле (32-63 мкм, размер пор 60 Å), предварительно упакованном в картриджи указанного размера. Спектры ¹H ЯМР получали на спектрометрах 500 МГц в CDCl₃-растворах, если не указано иное. Химические сдвиги указывали в миллионных долях (м.д.). Тетраметилсилан (ТМС) использовали в качестве внутреннего стандарта в CDCl₃-растворах, а остаточный пик CH₃OH или ТМС использовали в качестве внутреннего стандарта в CD₃OD-растворах. Константы взаимодействия (J) указывали в герцах (Гц). Хиральную аналитическую хроматографию чаще всего проводили на одной из колонок CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA или CHIRALCEL® OJ (250 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с известным процентным содержанием либо этанола в гексане (% Эт./Гекс.), либо изопропанола в гептане (% ИПС/Геп.) в качестве

изократических систем растворителей. Хиральную препаративную хроматографию проводили на одной из колонок CHIRALPAK AS, CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20 × 250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с использованием желательных изократических систем растворителей, выявленных в хиральной аналитической хроматографии или в условиях сверхкритического флюида (СФХ).

Если не указано иное, подразумевается, что каждый хиральный центр в соединении может существовать в стереоконфигурации "S" или "R" или в виде смеси обоих. Некоторые соединения формулы I могут содержать фосфорный хиральный центр. Примеры 6-28 содержат фосфорный хиральный центр. Смесь изомеров в каждом из примеров 6-28 разделяли, с получением изомера №А, например, изомера 6А (более быстро элюируемый изомер), и изомера №В, например, изомера 6В (более медленно элюируемый изомер), в соответствии с их наблюдаемым порядком элюирования в результате разделения, проводимого в примере. Время удерживания приведено только для того, чтобы показать относительный порядок элюирования каждого изомера в примере. Порядок элюирования отделенных изомеров может различаться, если оно выполняется в условиях, отличных от условий, применяемых в настоящей работе. Абсолютную стереохимию (R или S) фосфорного хирального центра в каждом из разделенных стереоизомеров "А" и "В" в примерах 6-23 и 26-28 не определяли, а "А" и "В" относились только к порядку элюирования. Абсолютную стереохимию (R или S) фосфорного хирального центра определяли для каждого из разделенных изомеров "А" и "В" в примерах 24 и 25. Звездочка (*) может быть использована в связанных с химической структурой чертежах соединений примера для обозначения фосфорного хирального центра.

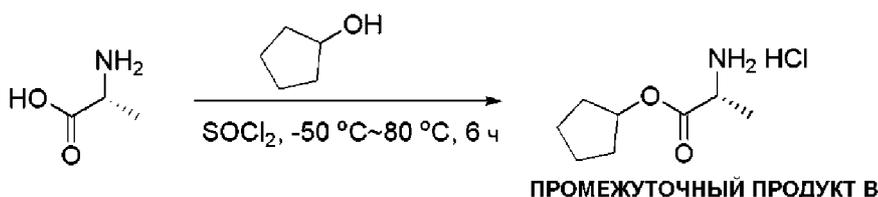
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ А



(R)-изопропил 3-аминобутаноата гидрохлорид: К раствору (R)-3-аминобутановой кислоты (2 г, 19,4 ммоль) в пропан-2-оле

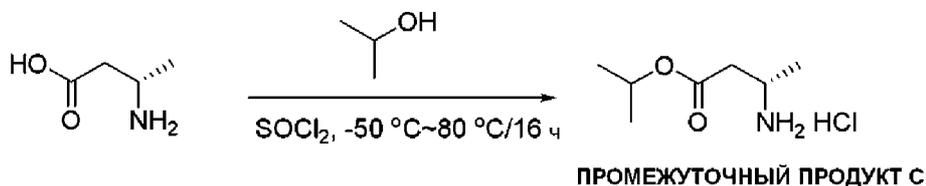
(30 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (6,9 г, 58,2 ммоль) при -50°C . Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и затем нагревали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растирали с очень холодным диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^{+}=146,1$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ В



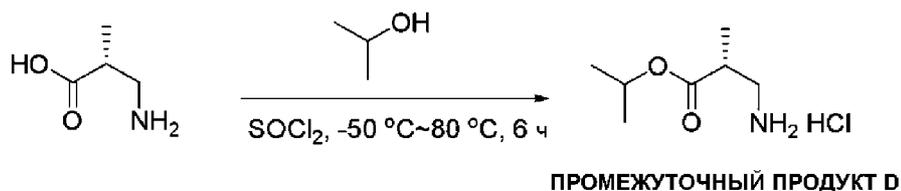
(R)-циклопентил 2-аминопропаноат: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ В получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (7,8 г, 67,3 ммоль) и (R)-2-аминопропановой кислоты (2,0 г, 22,5 ммоль) в циклопентаноле (60 мл): ЖХ/МС: $[(M+1)]^{+}=158,1$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ С



(S)-изопропил 3-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ С получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (6,9 г, 58,2 ммоль) и (S)-3-аминобутановой кислоты (2 г, 19,4 ммоль) в пропан-2-оле (30 мл): ЖХ МС: $[(M+1)]^{+}=146,2$

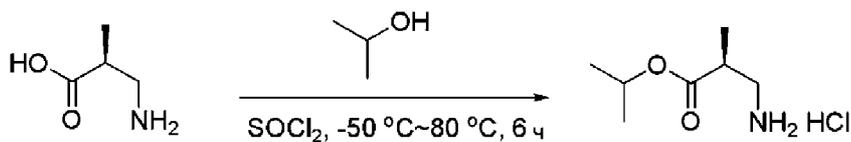
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ D



(R)-изопропил 3-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ D получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида

(3,4 г, 29,1 ммоль) и (*R*)-3-амино-2-метилпропановой кислоты (1 г, 9,7 ммоль) в пропан-2-оле (30 мл): ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=146,1$.

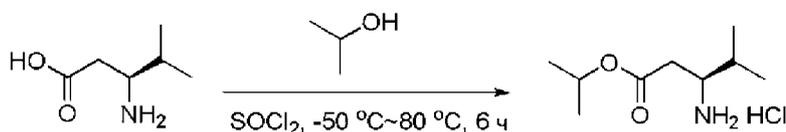
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Е



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Е

(*S*)-изопропил 3-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид:
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Е получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (3,4 г, 29,1 ммоль) и (*S*)-3-амино-2-метилпропановой кислоты (1 г, 9,7 ммоль) в пропан-2-оле (30 мл): ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=146,0$.

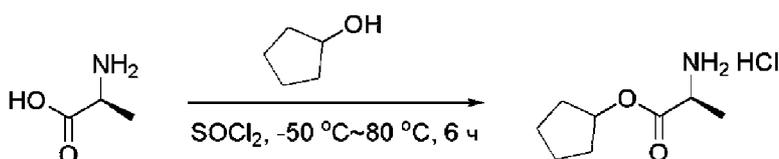
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ F



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ F

изопропил (*S*)-3-амино-4-метилпентаноата гидрохлорид:
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ F получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (8,16 г, 68,6 ммоль) и (*S*)-3-амино-4-метилпентановой кислоты (3 г, 22,87 ммоль) в пропан-2-оле (50 мл): ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=174,0$.

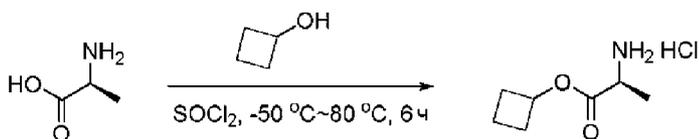
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ G



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ G

(*S*)-циклопентил 2-аминопропаноат: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ G получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (7,8 г, 67,3 ммоль) и (*S*)-2-аминопропановой кислоты (2,0 г, 22,5 ммоль) в циклопентаноле (60 мл): ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=158,0$

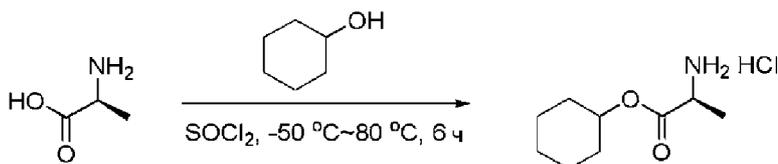
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ H



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Н

(S)-циклобутил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Н получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (7,8 г, 67,3 ммоль) и (S)-2-аминопропановой кислоты (2,0 г, 22,5 ммоль) в циклобутаноле (30 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=144,2.

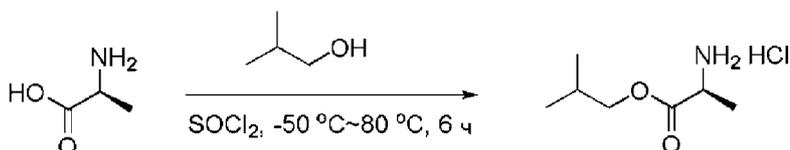
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ I



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ I

(S)-циклогексил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ I получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (8,0 г, 67,3 ммоль) и (S)-2-аминопропановой кислоты (2 г, 22,5 ммоль) в циклогексаноле (50 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=172,1.

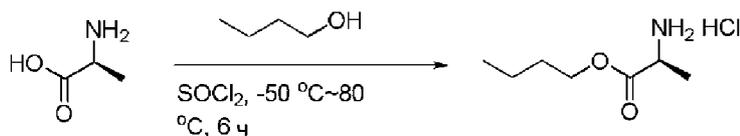
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ J



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ J

(S)-изобутил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ J получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (8,0 г, 67,3 ммоль) и (S)-2-аминопропановой кислоты (2 г, 22,5 ммоль) в 2-метилпропан-1-оле (50 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=146,2.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ K

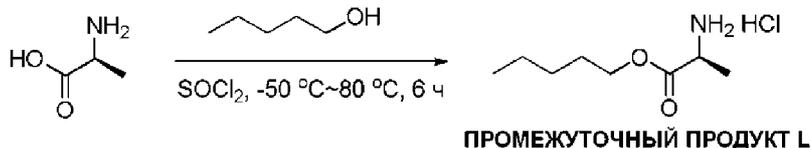


ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ K

(S)-бутил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ K получали аналогично тому, как описано для синтеза

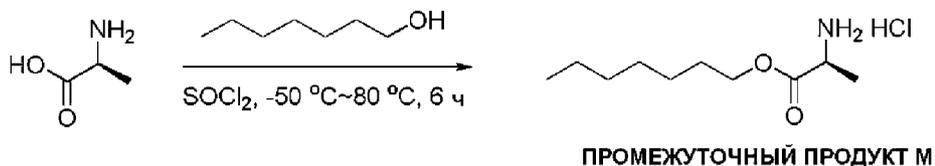
ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (8,0 г, 67,3 ммоль) и (S)-2-аминопропановой кислоты (2 г, 22,5 ммоль) в бутан-1-оле (50 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=146,2.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ L



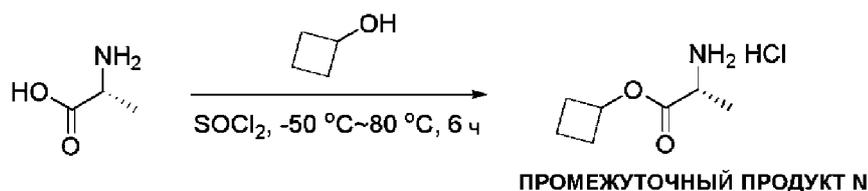
(S)-пентил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ L получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (8,0 г, 67,3 ммоль) и (S)-2-аминопропановой кислоты (2 г, 22,5 ммоль) в пентан-1-оле (50 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=160,2.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ М



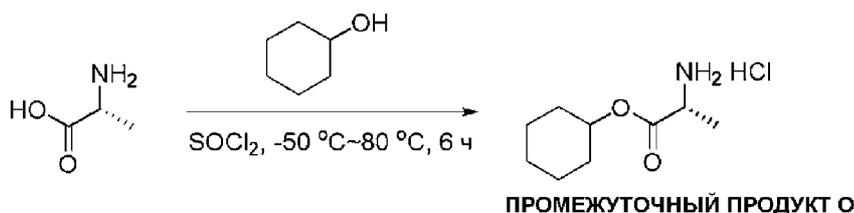
(S)-гептил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ М получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (8,0 г, 67,3 ммоль) и (S)-2-аминопропановой кислоты (2 г, 22,5 ммоль) в гептан-1-оле (50 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=188,2.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ N



(R)-циклобутил 2-аминопропаноата гидрохлорид: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ N получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, исходя из тионилхлорида (7,8 г, 67,3 ммоль) и (R)-2-аминопропановой кислоты (2,0 г, 22,5 ммоль) в циклобутаноле (30 мл): ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=144,0.

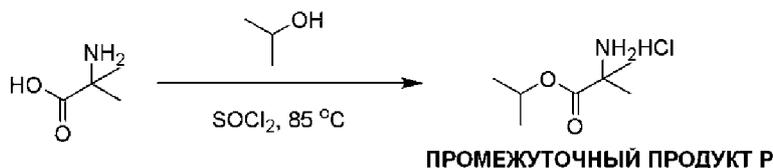
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ О



(R)-циклогексил 2-аминопропаноата гидрохлорид:

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ O получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА A, исходя из тионилхлорида (8,0 г, 67,3 ммоль) и (R)-2-аминопропановой кислоты (2 г, 22,5 ммоль) в циклогексаноле (50 мл): ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=172,1$.

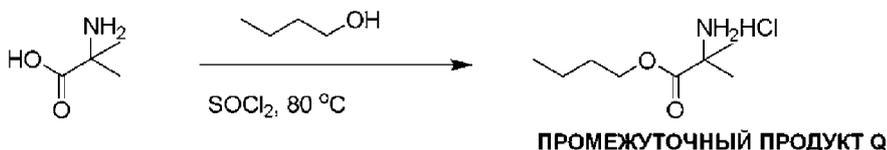
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ P



изопропил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид:

Беспримесный раствор изопропанола (89 мл, 1164 ммоль) медленно обрабатывали тионилхлоридом (15,57 мл, 213 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 мин. (экзотерма до $\sim 60^\circ\text{C}$). Смесь обрабатывали 2-амино-2-метилпропановой кислотой (20 г, 194 ммоль) и снабжали обратным холодильником. Эту суспензию нагревали до 85°C (кипячение с обратным холодильником) и перемешивали в течение 3 дней. Полученный прозрачный раствор концентрировали досуха. Полученное масло кристаллизовали растиранием в диэтиловом эфире и гексане. Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=146,1$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Q

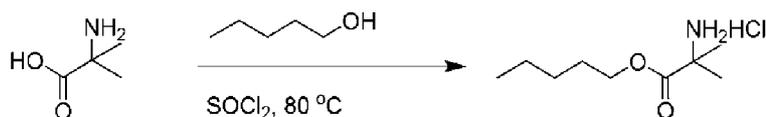


бутил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид:

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Q получали в масштабе 8 ммоль аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА P, исходя из 2-амино-2-метилпропановой кислоты, если не считать использование n-бутанола, с получением указанного в заголовке

соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=160,1$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ R

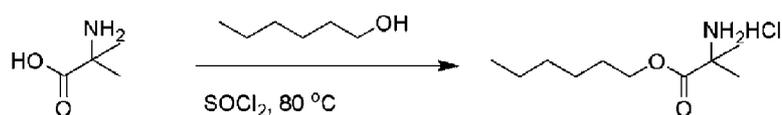


ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ R

пентил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид:

Беспримесный раствор пентан-1-ола (205 г, 2327 ммоль) медленно обрабатывали тионилхлоридом (15,57 мл, 213 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь обрабатывали 2-амино-2-метилпропановой кислотой (40 г, 388 ммоль) и снабжали обратным холодильником, и перемешивали при 80°C в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем растворяли в воде (1 л), и промывали 1:1 EtOAc/гексаном (2 × 2 л), гексанами (1 × 2 л) и дихлорметаном (3 × 1 л). Водный слой концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом, а затем толуолом. Остаток сушили в течение ночи в высоком вакууме. Твердые вещества растирали с ~500 мл диэтилового эфира, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=174,2$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ S

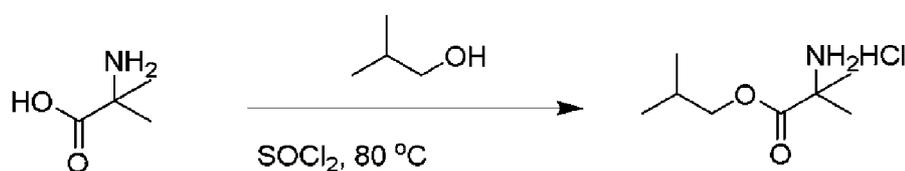


ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ S

гексил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид:

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ S получали в масштабе 388 ммоль аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА R, исходя из 2-амино-2-метилпропановой кислоты, если не считать использование н-гексанола, с получением указанного в заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=187,9$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ T

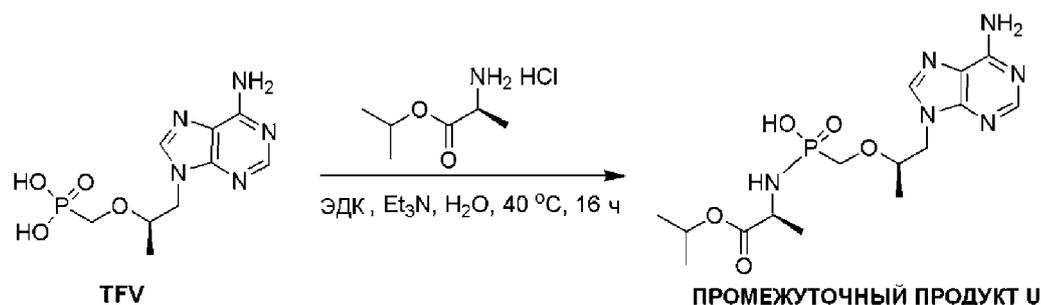


ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ T

изобутил 2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид:

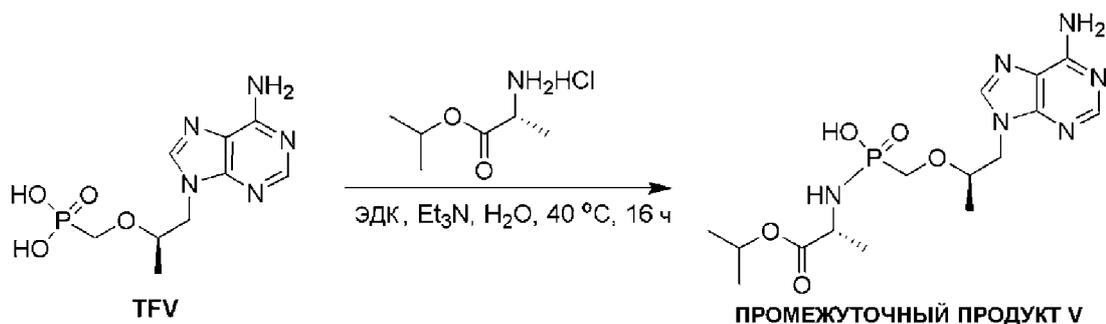
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Т получали в масштабе 36,8 ммоль аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА R, исходя из 2-амино-2-метилпропановой кислоты, если не считать использование изобутанола, с получением указанного в заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=160,1$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ U



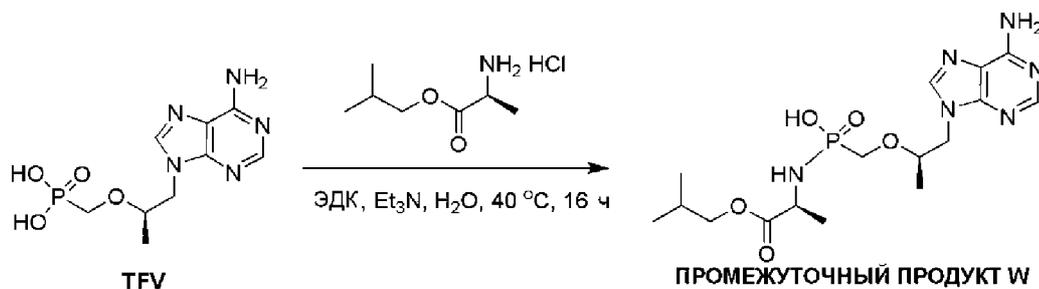
R-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокс]метил}-N-[(1S)-1-метил-2-(1-метилэтокс)-2-оксоэтил] фосфоамидная кислота: К раствору (R)-(((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфоновой кислоты (именуемой в настоящем описании как TFV, 3,0 г, 10,5 ммоль) в воде (50 мл) добавляли ЭДК (10,0 г, 52,2 ммоль) и (S)-изопропил 2-аминопропаноата гидрохлорид (8,8 г, 52,2 ммоль) при температуре окружающей среды. Величину pH полученного раствора довели до 7,2-7,6 с помощью ТЭА (5,3 г, 52,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией при следующих условиях: Колонка: C18, 330 г, 20-35 мкм, 100 Å; Подвижная фаза А: вода с 5 mM NH₄HCO₃; Подвижная фаза В: ACN; Градиент: 5~20% В через 25 мин; Скорость потока: 50 мл/мин; Детектор 254 нм; Время удерживания: 18 мин с получением указанного в заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=401,2$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ V



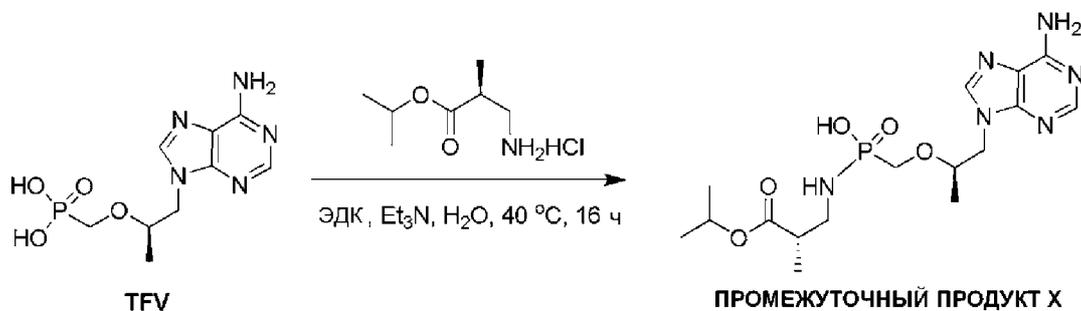
$P-[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил)-1-метилэтокси]метил}-N-[(1R)-1\text{-метил-}2-(1\text{-метилэтокси})-2\text{-оксоэтил}]$ фосфоамидная кислота: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ V получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием (R)-изопропил 2-аминопропаноата гидрохлорида: ЖХ/МС: $[M+1]^+=401,2$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ W



$P-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})\text{пропан-}2\text{-илокси})\text{метил})-N-((S)-1\text{-изобутоксипропан-}2\text{-ил})$ фосфоамидная кислота: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ W получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА J: ЖХ/МС: $[M+1]^+=415,0$.

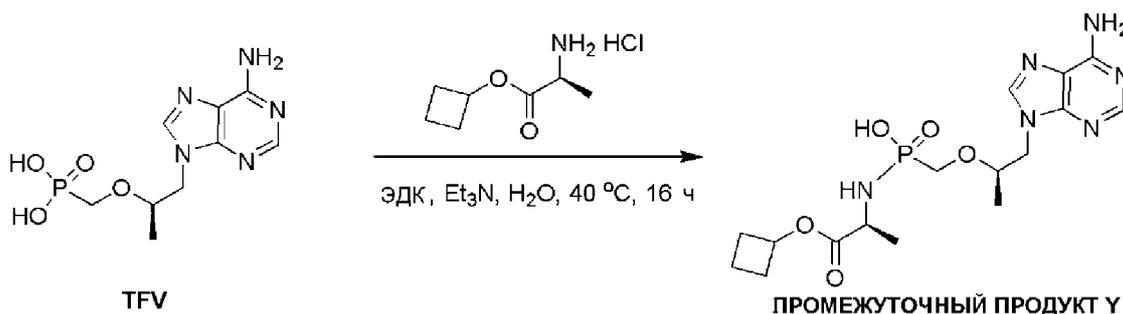
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ X



$P-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})\text{пропан-}2\text{-илокси})\text{метил})-N-((S)-3\text{-изопропокси-}2\text{-метил-}3\text{-оксопропил})$ фосфоамидная кислота: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ X получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с

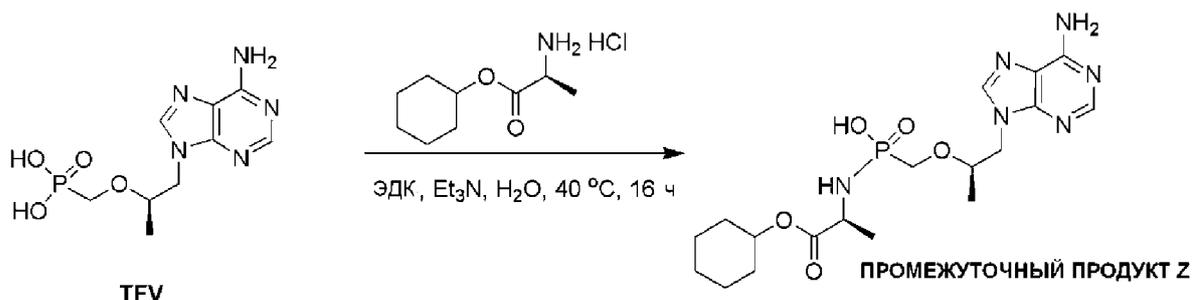
использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА Е: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=415,1$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Y



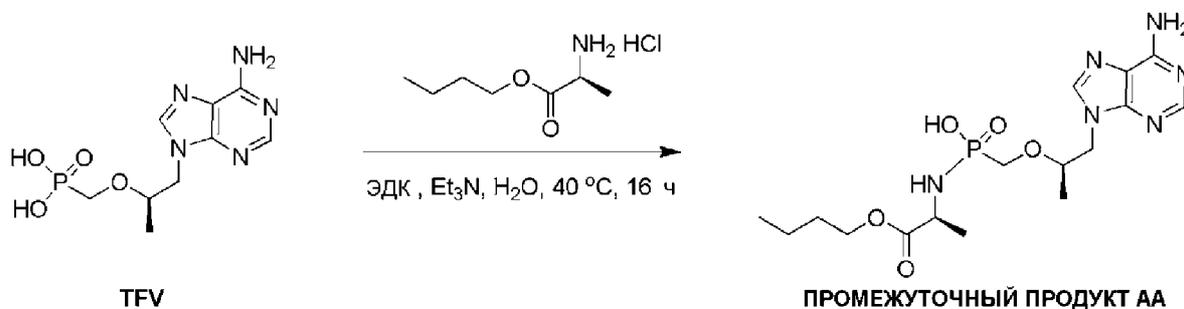
P-((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-*N*-((*S*)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)фосфонамидная кислота:
 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Y получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА H: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=413,0$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Z



P-((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-*N*-((*S*)-1-(циклогексилокси)-1-оксопропан-2-ил)фосфонамидная кислота:
 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Z получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА I: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=441,1$.

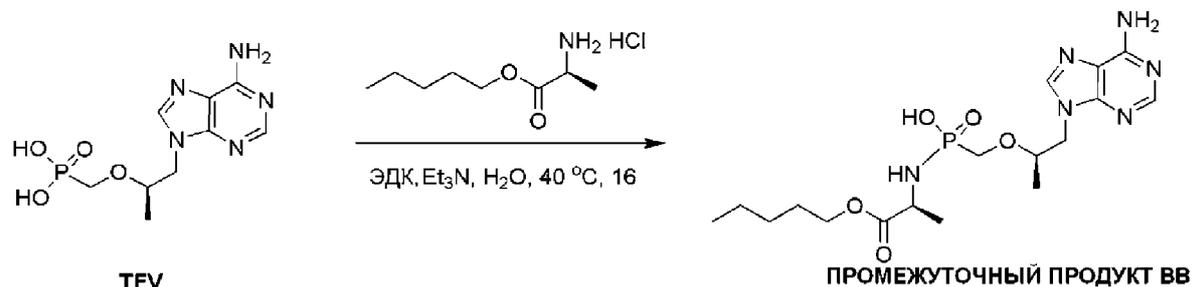
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ AA



P-((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-*N*-((*S*)-1-бутокси-1-оксопропан-2-ил)фосфонамидная кислота:
 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ AA получали аналогично тому, как описано

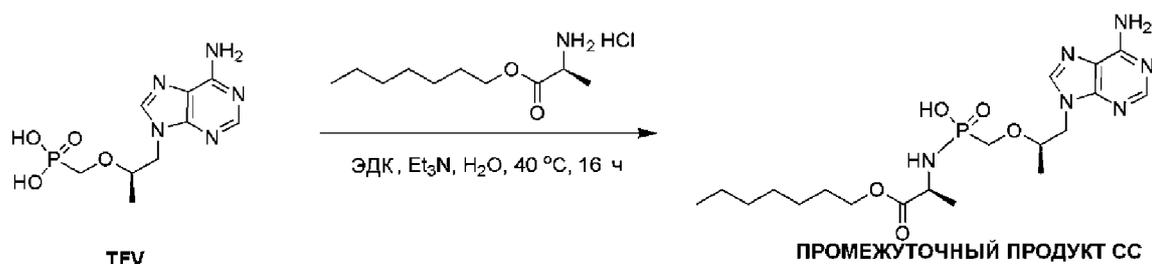
для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА K: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=415,0$

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ ВВ



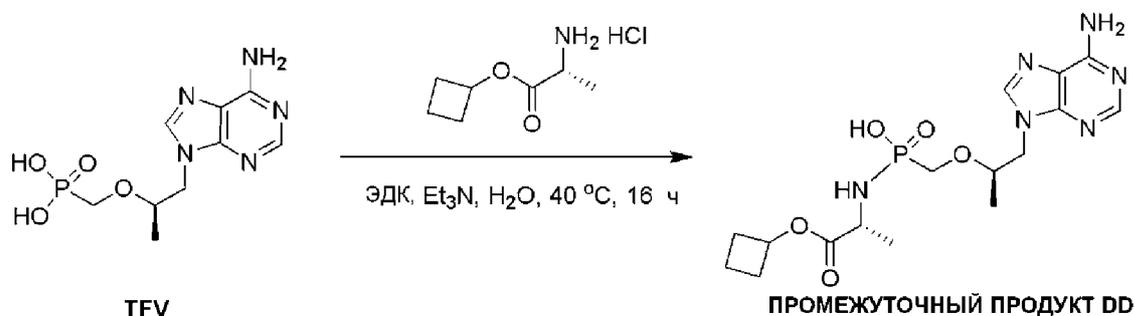
P-((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-N-((S)-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)фосфонамидная кислота:
 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ ВВ получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА L: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=457,2$

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ СС



P-((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-N-((S)-1-(гептилокси)-1-оксопропан-2-ил)фосфонамидная кислота:
 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ СС получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА M: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=429,0$

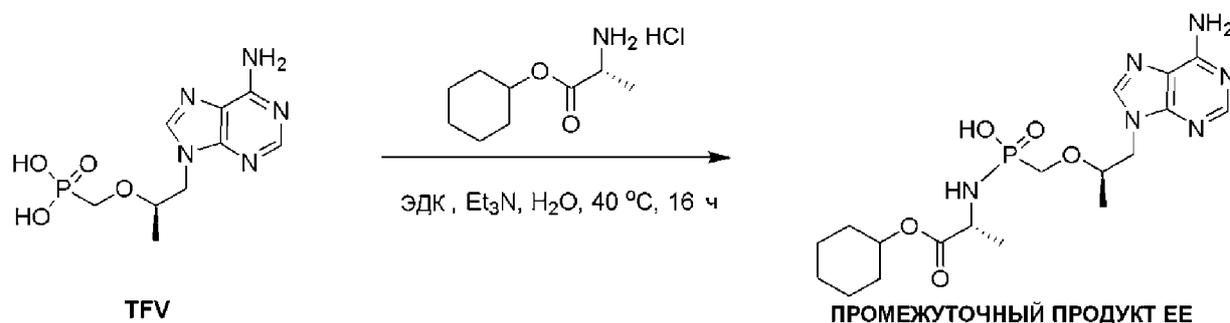
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ DD



P-((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-N-((R)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил)фосфонамидная кислота:
 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ DD получали аналогично тому, как описано

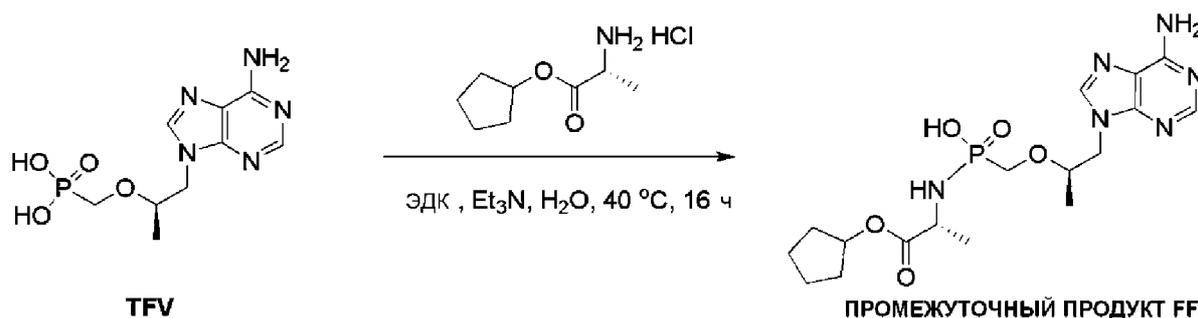
для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА N: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=412,9$

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ EE



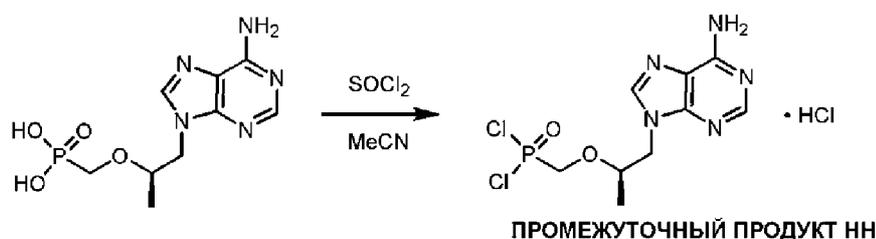
P-(((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-*N*-((*R*)-1-(циклогексилокси)-1-оксопропан-2-ил) фосфонамидная кислота: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ EE получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА O: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=441,1$

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ FF



P-(((*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-илокси)метил)-*N*-((*R*)-1-(циклопентилокси)-1-оксопропан-2-ил) фосфонамидная кислота: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ FF получали аналогично тому, как описано для синтеза ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U, исходя из TFV с использованием ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА B: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=427,0$

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ HH



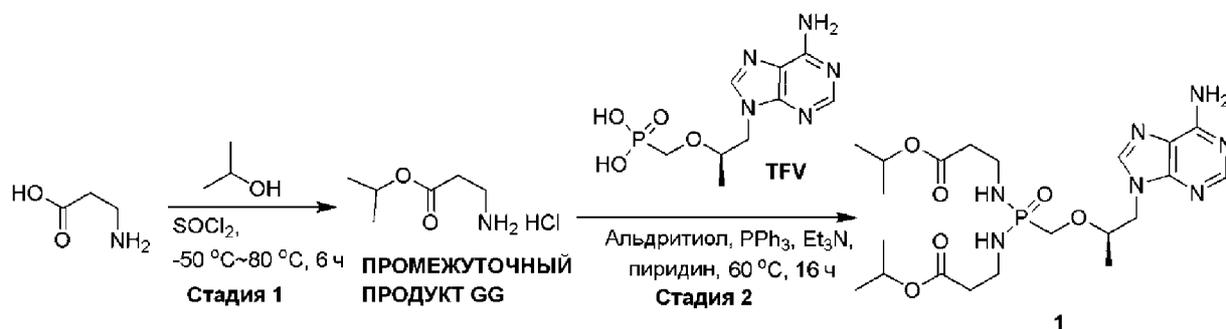
(*R*)-(((1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфонового дихлорида гидрохлорид (HH)

К перемешиваемой суспензии гидрохлорида (*R*)-(((1-(6-амино-

9H-пурин-9-ил) пропан-2-ил) окси) метил) фосфоновой кислоты (30 г, 93 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) добавляли тионилхлорид (27,1 мл, 371 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 8 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подсоединяли к дистилляционному аппарату. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C в вакууме для проведения перегонки. Перегонку продолжали до тех пор, пока объем реакционной смеси не достигал 150 мл. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Колбу переносили в перчаточный бокс, и твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество промывали с помощью 2-МетГФ (100 мл). Твердое вещество затем сушили под вакуумом в перчаточном боксе с получением ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА НН в виде твердого вещества.

Для характеристики ^{31}P ЯМР ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ НН растворяли в безводном MeOH с получением бис-метокси-аддукта НН: ^{31}P ЯМР (202,5 МГц, CD_3OD) δ 24,55; ЖХ/МС: $[(\text{M}+1)]^+=316,11$.

ПРИМЕР 1



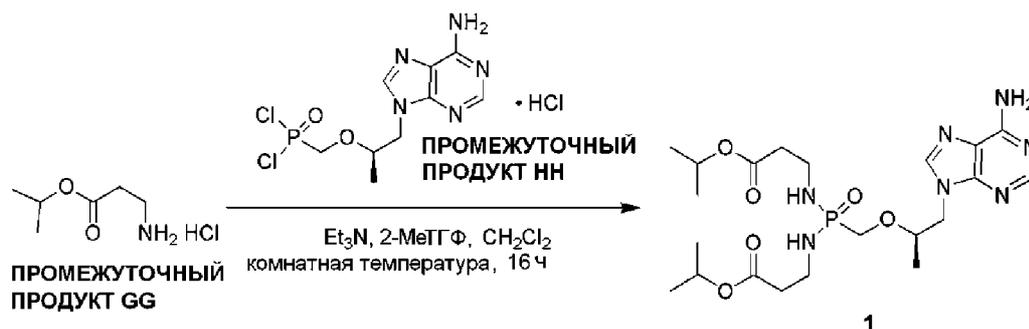
1-метилэтил 8-{ [(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}-2-метил-4-оксо-3-окса-7,9-диаза-8-фосфадодекан-12-оата 8-оксид (1):

Стадия 1: изопропил 3-аминопропаноата гидрохлорид (ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ GG): К раствору 3-аминопропановой кислоты (0,5 г, 5,61 ммоль) в пропан-2-оле (10 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (2,0 г, 16,8 ммоль) при -50°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, а затем нагревали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растирали с очень холодным диэтиловым эфиром с получением указанного в

заголовке соединения: ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=132,1$.

Стадия 2: 1-метилэтил 8-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}-2-метил-4-оксо-3-окса-7,9-диаза-8-фосфадодекан-12-оата 8-оксид: К суспензии (R)-(((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)фосфоновой кислоты (именуемой в настоящем описании как TFV, 100 мг, 0,35 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ GG (183 мг, 1,39 ммоль), Et₃N (211 мг, 2,09 ммоль), PPh₃ (365 мг, 1,39 ммоль) и 1,2-ди(пиридин-2-ил)дисульфид (Альдритиол, 307 мг, 1,39 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали градиентным элюированием на силикагеле (1-10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,04 (уш.с, 2H), 5,07-4,99 (м, 2H), 4,40 (дд, J=3,2, 14,4 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=7,6, 14,4 Гц, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,77 (дд, J=8,4, 12,8 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=8,4, 12,8 Гц, 1H), 3,25-3,09 (м, 6H), 2,49 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,26-1,23 (м, 15H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ 23,12; ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=514,1$.

1A: Альтернативный способ получения соединения 1

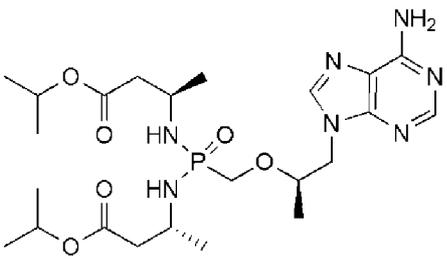
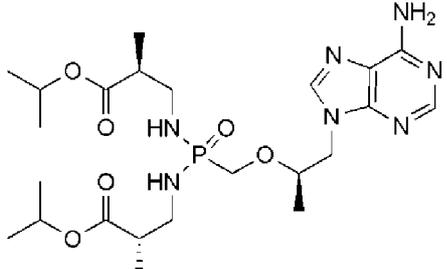
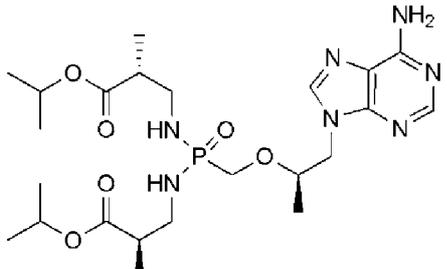
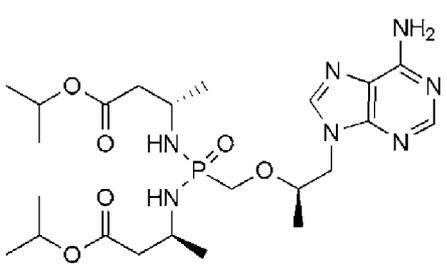


Смесь ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА HH (200 мг, 0,62 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА GG (217 мг, 1,30 ммоль) в 2-МетГФ (1,65 мл)/ДХМ (0,41 мл) обрабатывали триэтиламин (0,43 мл, 3,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток растворяли в MeCN/воде (4 мл) 1:1 и очищали непосредственно обращеннофазной хроматографией (колонка XBridge 10 мкм C18 30 × 250 мм, 10-70% CH₃CN в 5 mM

растворе NH_4HCO_3 в течение 30 мин) с получением соединения 1:
ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=514,1$.

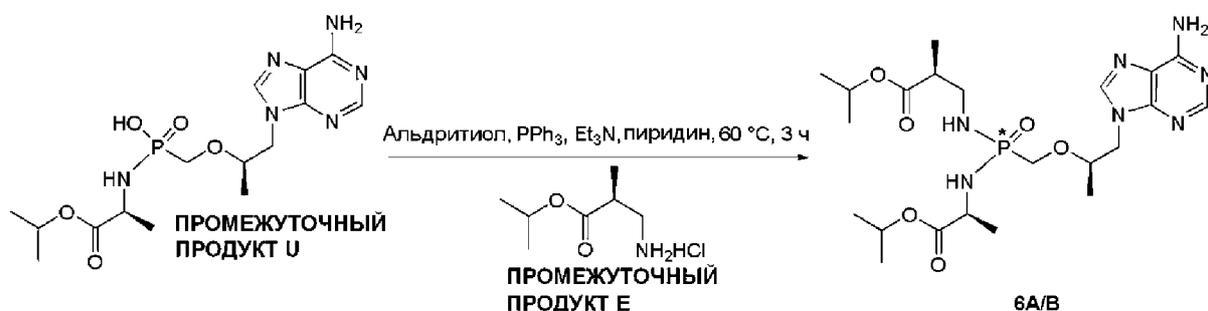
Соединения в таблице 1 получали аналогично тому, как описано для примера 1. Столбец, имеющий заголовок ПРОМ., представляет собой промежуточный продукт соединения согласно примеру, используемое для получения каждого примера соединения.

ТАБЛИЦА 1

Прим.	Структура	Название по ИЮПАК	ЖХ/МС (M+1) ⁺	ПРОМ.
2		1-метилэтил (6 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8-{[(1 <i>R</i>)-2-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}-2,6,10-триметил-4-оксо-3-окса-7,9-диаза-8-фосфадодекан-12-оата 8-оксид	Рассчитано 542,3, найдено 542,1	А
3		1-метилэтил (5 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-8-{[(1 <i>R</i>)-2-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}-2,5,11-триметил-4-оксо-3-окса-7,9-диаза-8-фосфадодекан-12-оата 8-оксид	Рассчитано 542,3, найдено 542,2	Е
4		1-метилэтил (5 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-8-{[(1 <i>R</i>)-2-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}-2,5,11-триметил-4-оксо-3-окса-7,9-диаза-8-фосфадодекан-12-оата 8-оксид	Рассчитано 542,3, найдено 542,1	Д
5		1-метилэтил (6 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8-{[(1 <i>R</i>)-2-(6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}-2,6,10-триметил-4-оксо-3-окса-7,9-диаза-8-фосфадодекан-12-оата 8-оксид	Рассчитано 542,3, найдено 542,5	С

Прим.	Сдвиг в ^{31}P ЯМР (м.д.)	Условия очистки
2	20,20 (162 МГц; CDCl_3)	колоночная хроматография на силикагеле, элюировали ДХМ:MeOH (от 50:1 до 10:1)
3	23,13 (162 МГц; CDCl_3)	колоночная хроматография на силикагеле, элюировали ДХМ:MeOH (от 50:1 до 10:1)
4	23,01 (162 МГц; CDCl_3)	колоночная хроматография на силикагеле, элюировали ДХМ:MeOH (от 50:1 до 10:1)
5	23,01 (162 МГц; CD_3OD)	колоночная хроматография на силикагеле, элюировали ДХМ:MeOH (от 50:1 до 10:1)

ПРИМЕРЫ 6А и 6В



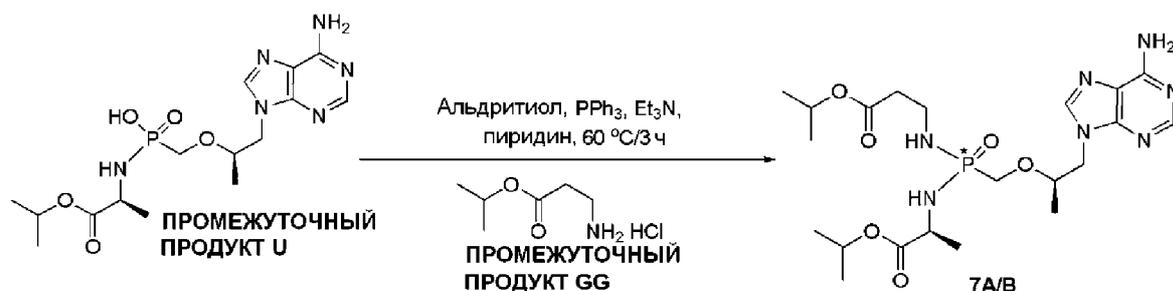
1-метилэтил N-[(S)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[(2S)-2-метил-3-(1-метилэтокси)-3-оксопропил]амино}фосфорил]-L-аланинат и

1-метилэтил N-[(R)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[(2S)-2-метил-3-(1-метилэтокси)-3-оксопропил]амино}фосфорил]-L-аланинат (6А и 6В):

К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U (100 мг, 0,25 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ E (43,5 мг, 0,30 ммоль), Et_3N (50 мг, 0,50 ммоль), 1,2-ди(пиридин-2-ил) дисульфид (Альдритиол, 110 мг, 0,50 ммоль) и PPh_3 (131 мг, 0,50 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали градиентным элюированием на колонке с силикагелем (от 1% до 10% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением смеси двух изомеров при атоме фосфора. Эти изомеры затем

разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak IA 2×25 см, 5 мкм; Подвижная фаза: гексан/ЕтОН (80/20, 25 мин); Скорость потока: 20 мл/мин; Детектор 254/220 нм с получением **изомера 6А** (более быстро элюируемый, Туд.=14,2 мин) в виде твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 5,04-4,97 (м, 2H), 4,39 (дд, $J=3,2$ Гц, 14,4 Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,97-3,94 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,80 (дд, $J=8,8$, 13,2 Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=9,6$, 13,2 Гц, 1H), 3,03-2,98 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,54-2,50 (м, 1H), 1,35 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,31-1,22 (м, 15H), 1,09 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 24,87; ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=528,5$; и **изомер 6В** (более медленно элюируемый, Туд.=20 мин) в виде твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (с, 2H), 5,05-4,99 (м, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H) 4,42 (дд, $J=3,2$, 14,4 Гц, 1H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,99-3,97 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,57 (дд, $J=10,8$, 13,2 Гц, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 1,33 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,26-1,21 (м, 15H), 1,15 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 25,04; ЖХ/МС: $[(M+1)]^+=528,4$.

ПРИМЕР 7А и 7В



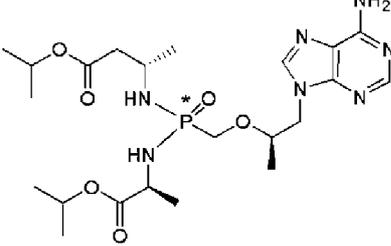
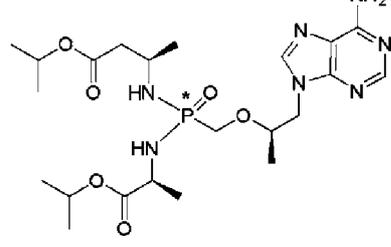
1-метилэтил N-[(S)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[3-(1-метилэтокси)-3-оксипропил]амино}фосфорил]-L-аланинат и 1-метилэтил N-[(R)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[3-(1-метилэтокси)-3-оксипропил]амино}фосфорил]-L-аланинат (7А и 7В):

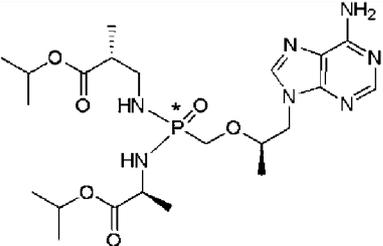
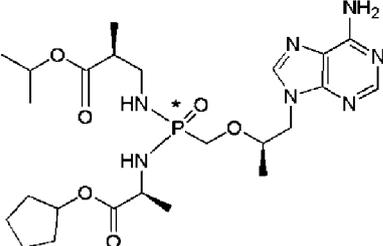
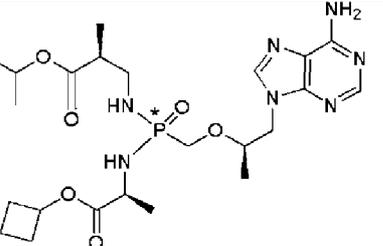
Два указанных в заголовке соединения получали таким же образом, как описано для примера 6А/В из ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА U и ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА АА. Два изомера разделяли препаративной

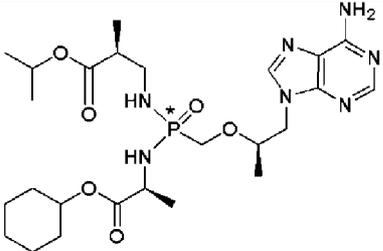
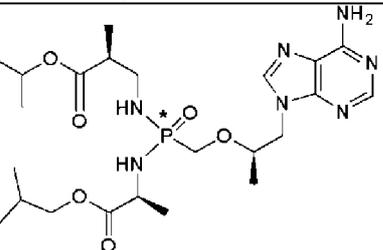
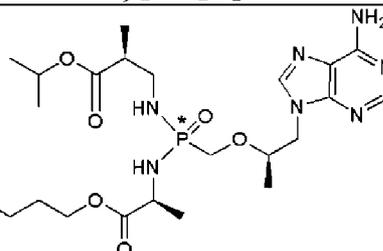
ВЭЖ при следующих условиях: Колонка: X Bridge C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А (10 ммоль/л NH₄HCO₃ в воде), подвижная фаза В (CH₃CN); Градиент: 25~30% В за 10 мин. Скорость потока: 20 мл/мин; Детектор: 254/220 нм; с получением **изомера 7А** (более быстро элюируемый, Туд.=5,5 мин) в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,23 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 5,03-4,95 (м, 2H), 4,40 (дд, J=3,2, 14,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=7,2, 14,4 Гц, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H), 3,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=7,6, 13,2 Гц, 1H), 3,56 (дд, J (Д, J=7,2 Гц, 3H), 3,10-3,05 (м, 2H), 2,43 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,35 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,28-1,21 (м, 15H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 24,93 (развязанный); ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=514,5; и **изомера 7В** (более медленно элюируемый, Туд.=7,3 мин) в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,23 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 5,03 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,90 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=3,2, 14,4 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=7,2, 14,8 Гц, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H) 3,83-3,77 (м, 2H), 3,58 (дд, J=10,4, 12,8 Гц, 1H), 3,18-3,12 (м, 2H), 2,47 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,33 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,27-1,21 (м, 15H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 25,16 (развязанный); ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=514,5.

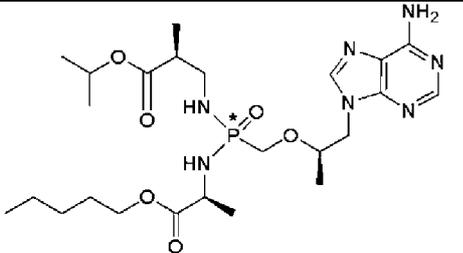
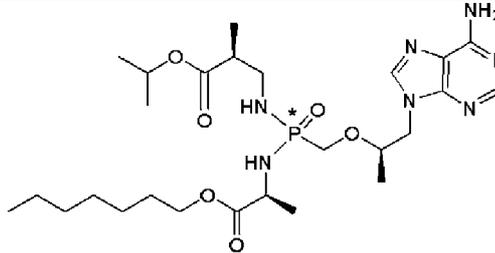
Соединения в таблице 2 получали аналогично тому, как описано для примера 6А/В. Столбец, имеющий заголовок ПРОМ., представляет собой промежуточный продукт соединения согласно примеру, используемое для получения каждого примера соединения. Диастереоизомеры разделяли либо препаративной ВЭЖХ, либо препаративной хиральной ВЭЖХ. Абсолютная стереохимия изомера "А" (более быстро элюируемый) и изомера "В" (более медленно элюируемый) каждого примера не определяли.

ТАБЛИЦА 2

Прим.	СТРУКТУРА ПРИМЕРА/НАЗВАНИЕ	ЖХ/МС (M+1) ⁺	ПРОМ.
8А и 8В	 <p>1-метилэтил (3S)-3-[[(R)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[(1S)-1метил-2-(1-метилэтокси)-2-оксоэтил]амино}фосфорил]амино}бутаноат; и 1-метилэтил (3S)-3-[[(S)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[(1S)-1метил-2-(1-метилэтокси)-2-оксоэтил]амино}фосфорил]амино}бутаноат</p>	528,5 и 528,5	С и О
9А и 9В	 <p>1-метилэтил (3R)-3-[[(S)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[(1S)-1-метил-2-(1-метилэтокси)-2-оксоэтил]амино}фосфорил]амино}бутаноат; и 1-метилэтил (3R)-3-[[(R)-{[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}]{[(1S)-1-метил-2-(1-метилэтокси)-2-оксоэтил]амино}фосфорил]амино}бутаноат</p>	528,5 и 528,5	А и О

10А и 10В	 <p>1-метилэтил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>R</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат; и 1-метилэтил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>R</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат</p>	528,4 и 528,5	D и O
11А и 11В	 <p>циклопентил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат; и циклопентил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат</p>	554,4 и 554,4	E и G
12А и 12В	 <p>циклобутил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат; и циклобутил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат</p>	540,2 и 540,2	E и Y

13А и 13В	 <p>циклогексил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат; и циклогексил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат</p>	568,5 и 568,5	Е и Z
14А и 14В	 <p>2-метилпропил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат; и 2-метилпропил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат</p>	542,5 и 542,4	Е и W
15А и 15В	 <p>бутил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат; и бутил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(1<i>R</i>) -2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) -1-метилэтокси] метил } { [(2<i>S</i>) -2-метил-3- (1-метилэтокси) -3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>L</i>-аланинат</p>	542,4 и 542,3	Е и АА

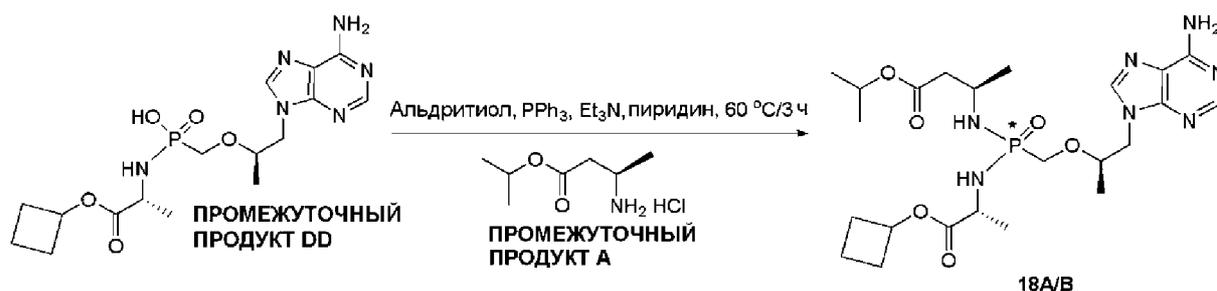
16A и 16B	 <p>пентил $N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил)}-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}\text{амино}\}\text{фосфорил}]-L\text{-аланинат}$; и пентил $N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил)}-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}\text{амино}\}\text{фосфорил}]-L\text{-аланинат}$</p>	556,5 и 556,5	E и BB
17A и 17B	 <p>гептил $N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил)}-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}\text{амино}\}\text{фосфорил}]-L\text{-аланинат}$; и гептил $N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил)}-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}\text{амино}\}\text{фосфорил}]-L\text{-аланинат}$</p>	584,3 и 584,3	E и CC

Прим.	Сдвиг в ^{31}P NMR (м.д.)	Условия очистки	Время удерживания (мин)
8A	23,25 (162 МГц; CD_3OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан; Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 18 мл/мин; Градиент: 20% В за 30 мин; Детектор 254 нм	13,5
8B	23,51 (162 МГц; CD_3OD)		23,0
9A	23,57 (162 МГц; CD_3OD)	Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 1,9 × 15 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (плюс 10 мМ NH_4HCO_3); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 25% до 31% В за 11 мин; Детектор: 254 нм	7,5
9B	23,20 (162 МГц; CD_3OD)		8,7

10A	25,19 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak AD-H 2,1 × 15 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан; Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В за 30 мин; Детектор: 254 нм	15,0
10B	24,80 (162 МГц; CD ₃ OD)		22,5
11A	24,87 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,1% ИПС, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В за 25 мин; Детектор: 254 нм	11,3
11B	25,05 (162 МГц; CD ₃ OD)		18,6
12A	24,89 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан, Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 15% В за 45 мин; Детектор: 254 нм	23,0
12B	25,04 (162 МГц; CD ₃ OD)		38,0
13A	24,88 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,1% ДЭА, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В за 30 мин; Детектор: 254 нм	9,3
13B	25,08 (162 МГц; CD ₃ OD)		16,4
14A	24,87 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,1% ДЭА, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В за 30 мин; Детектор: 254 нм	14,0
14B	25,05 (162 МГц; CD ₃ OD)		20,6
15A	24,88 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,1% ДЭА, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В за 26 мин; Детектор: 254 нм	14,0
15B	25,05 (162 МГц; CD ₃ OD)		21,0
16A	24,87 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,1% ДЭА, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В за 18 мин;	11,0

16B	25,04 (162 МГц; CD ₃ OD)	Детектор: 254 нм	15,4
17A	25,04 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: chiral pak AS-H 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,2% ИПС, об./об.), Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 80% до 20% В за 16,5 мин; Детектор: 254 нм	7,9
17B	24,88 (162 МГц; CD ₃ OD)		11,5

ПРИМЕР 18А и 18В



изопропил (3R)-3-(((S)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((R)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) бутаноат; и

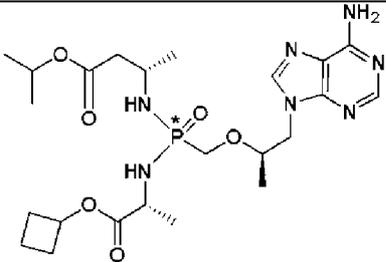
изопропил (3R)-3-(((R)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((R)-1-циклобутокси-1-оксопропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) бутаноат (18А и 18В):

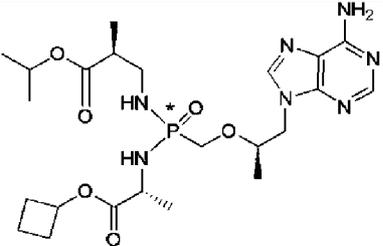
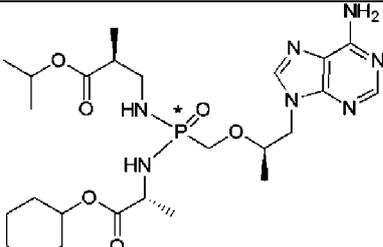
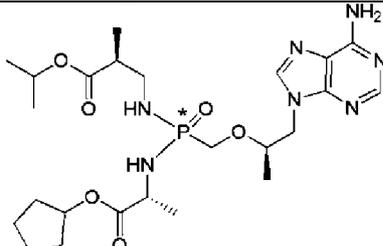
Два указанных в заголовке соединения получали таким же образом, как описано для примера 6А/В из ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА DD и ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА А, и очищали препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза: гексан/EtOH (85/15) за 30 мин; Скорость потока: 20 мл/мин; Детектор: 254/220 нм с получением **изомера 18А** (более быстро элюируемый, Туд.= 18,7 мин) в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 4,97-4,91 (с, м, 2H), 4,34 (дд, J=3,3, 14,4 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=6,9, 21,3 Гц, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,43-2,25 (м, 4H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H), 1,35 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,20-1,15 (м, 9H), 1,04 (д, J=6,6 Гц, 3H); ³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 23,37; ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=540,1; и **изомер 18В** (более медленно элюируемый,

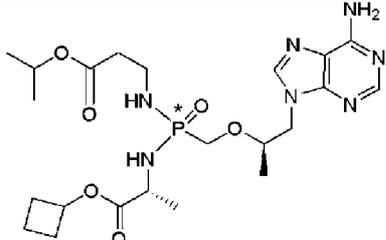
Туд.=25,3 мин) в виде твердого вещества: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 4,97-4,91 (м, 2H), 4,34 (дд, $J=3,3, 14,4$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J=6,9, 21,3$ Гц, 1H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,65-3,48 (м, 2H), 2,47 (дд, $J=5,7, 17,4$ Гц, 1H), 2,34-2,27 (м, 3H), 2,11-1,98 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,25 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,19-1,13 (м, 12H); ^{31}P ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 23,289; ЖХ/МС: $[(\text{M}+1)]^+=540,1$

Соединения в таблице 3 получали аналогично тому, как описано для примера 18А и 18В. Столбец, имеющий заголовок ПРОМ., представляет собой промежуточный продукт соединения согласно примеру, используемое для получения каждого примера соединения. Диастереоизомеры разделяли одним из четырех перечисленных способов: обращеннофазная ВЭЖХ, хиральная ВЭЖХ, СФХ или препаративная ТСХ. Абсолютная стереохимия изомера "А" (более быстро элюируемый) и изомера "В" (более медленно элюируемый) каждого примера не определяли.

ТАБЛИЦА 3

Прим.	СТРУКТУРА ПРИМЕРА/НАЗВАНИЕ	ЖХ/МС (M+1) ⁺	ПРОМ .
19А и 19В	 <p>1-метилэтил (3S)-3-[[(S)-{ [(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси] метил} { [(1R)-2-(циклобутилокси)-1-метил-2-оксоэтил] амино} фосфорил] амино} бутаноат; и 1-метилэтил (3S)-3-[[(R)-{ [(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси] метил} { [(1R)-2-(циклобутилокси)-1-метил-2-оксоэтил] амино} фосфорил] амино} бутаноат</p>	540,1 и 540,1	С и DD

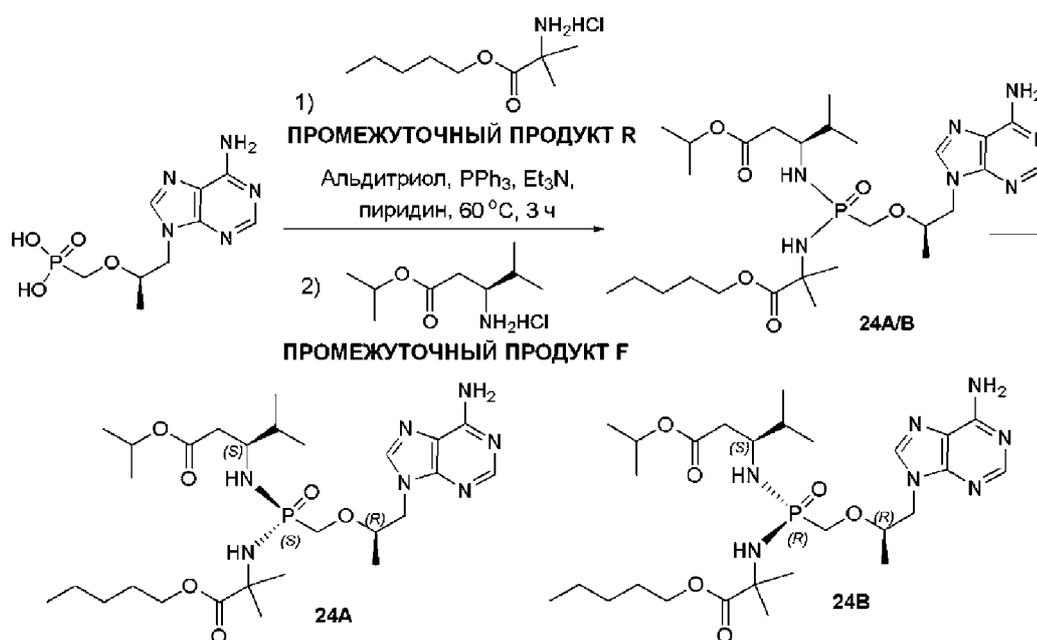
20А и 20В	 <p>циклобутил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(<i>1R</i>) - 2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 1-метилэтокси] метил } { [(<i>2S</i>) - 2-метил-3- (1-метилэтокси) - 3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>D</i>-аланинат; и циклобутил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(<i>1R</i>) - 2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 1-метилэтокси] метил } { [(<i>2S</i>) - 2-метил-3- (1-метилэтокси) - 3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>D</i>-аланинат</p>	540, 2 и 540, 2	Е и DD
21А и 21В	 <p>циклогексил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(<i>1R</i>) - 2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 1-метилэтокси] метил } { [(<i>2S</i>) - 2-метил-3- (1-метилэтокси) - 3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>D</i>-аланинат; и циклогексил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(<i>1R</i>) - 2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 1-метилэтокси] метил } { [(<i>2S</i>) - 2-метил-3- (1-метилэтокси) - 3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>D</i>-аланинат</p>	568, 5 и 568, 5	Е и EE
22А и 22В	 <p>циклопентил <i>N</i>- [(<i>S</i>) - { [(<i>1R</i>) - 2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 1-метилэтокси] метил } { [(<i>2S</i>) - 2-метил-3- (1-метилэтокси) - 3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>D</i>-аланинат; и циклопентил <i>N</i>- [(<i>R</i>) - { [(<i>1R</i>) - 2- (6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил) - 1-метилэтокси] метил } { [(<i>2S</i>) - 2-метил-3- (1-метилэтокси) - 3-оксопропил] амино } фосфорил] -<i>D</i>-аланинат</p>	554, 4 и 554, 4	Е и FF

23А и 23В	 <p>циклобутил <i>N</i>-[(<i>S</i>)-{[(1<i>R</i>)-2-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}{[3-(1-метилэтокси)-3-оксопропил]амино}фосфорил]-<i>D</i>-аланинат; и циклобутил <i>N</i>-[(<i>R</i>)-{[(1<i>R</i>)-2-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил}{[3-(1-метилэтокси)-3-оксопропил]амино}фосфорил]-<i>D</i>-аланинат</p>	526,5 и 526,5	GG и DD
-----------------	---	---------------------	------------

Прим.	Сдвиг в ³¹ P NMR (м.д.)	Условия очистки	Время удерживания (мин)
19А	23,40 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: X Bridge C18, 1,9 × 15 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (плюс 10 мМ NH ₄ HCO ₃) Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 10% до 90% В за 15 мин; Детектор: 254 нм	8,6
19В	23,24 (162 МГц; CD ₃ OD)		10,2
20А	24,83 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak AD-H 2 × 25 см; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,2% ИПС, об./об.), Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В за 25 мин; Детектор: 254 нм	13,0
20В	25,02 (162 МГц; CD ₃ OD)		21,0
21А	24,82 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak IA 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,2% ИПС, об./об.); Подвижная фаза В: изо-PrOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В за 30 мин; Детектор: 254 нм	13,0
21В	25,03 (162 МГц; CD ₃ OD)		20,0
22А	24,82 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak AD-H 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,2% ДЭА, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость	10,6
22В	25,04 (162		14,7

	МГц; CD ₃ OD)	потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В за 16 мин; Детектор: 254 нм	
23А	24,92 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Chiralpak AD-H 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Гексан (плюс 0,2% ДЭА, об./об.); Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В за 35 мин; Детектор: 254 нм	22,3
23В	25,08 (162 МГц; CD ₃ OD)		29,2

ПРИМЕР 24А и 24В



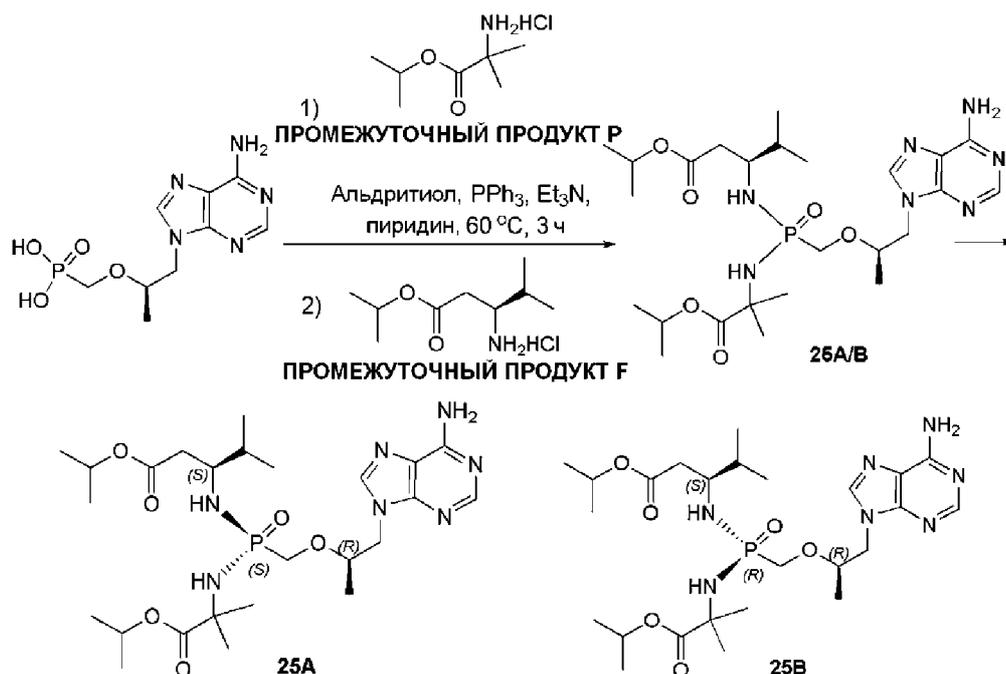
изопропил (3S)-3-(((S)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-4-метилпентаноат (24А); и

изопропил (3S)-3-(((R)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-4-метилпентаноат (24В):

К смеси TFV (5,0 г, 17,4 ммоль), ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА R (5,5 г, 26,1 ммоль) и Et₃N (14,1 г, 139 ммоль) в пиридине (500 мл) добавляли PPh₃ (18,3 г, 69,6 ммоль) и 2,2'-дипиридилсульфид (Альдритиол, 15,3 г, 69,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C в атмосфере N₂ с последующим добавлением ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА F (3,6 г, 17,4 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 16 часов при 60°C полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и

остаток растворяли в EtOAc (500 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 × 100 мл) и рассолом (100 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали градиентным элюированием на силикагеле (от 1% до 10% метанола/CH₂Cl₂) для удаления большей части примесей. Остаток далее очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: X Bridge C18, 330 г, 20-35 мкм, 100 Å; Подвижная фаза А (5 мМ NH₄HCO₃ в воде), Подвижная фаза В (CH₃CN); Градиент: от 10 до 25% В за 15 мин; затем от 25% до 45% В за 20 мин; затем от 45% до 55% В за 10 мин; затем изократическое элюирование при 95% В в течение 8 мин; Скорость потока: 70 мл/мин; Детектор: 254 нм; Туд.: 38 мин, чтобы обеспечить получение неразделимой смеси указанных в заголовке соединений. Два изомера разделяли препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IA, 5 см × 25 см; Подвижная фаза А: CO₂ (65%), Подвижная фаза В: ИПС с 0,2% изопропиламина (35%); Скорость потока: 160 мл/мин; Детектор: 220 нм; с получением более быстро элюируемого **изомера 24А** (Туд.=4,83 мин): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 4,98-4,95 (м, 1H), 4,35 (дд, J=14,0, 2,8 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=14,0, 6,8 Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 2H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,71 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 2H), 1,78-1,65 (м, 4H), 1,52-1,49 (м, 6H), 1,38-1,32 (м, 4H), 1,22-1,19 (м, 8H), 1,02 (т, J=7,6 Гц, 2H), 0,92 (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,81-0,79 (м, 4H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 21,33; ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=598,4; и более медленно элюируемого **изомера 24В** (Туд.=5,60 мин): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 4,40 (дд, J=14,0, 2,8 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=14,0, 6,8 Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 2H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,78 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=12,8, 10,0 Гц, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 2,45 (дд, J=6,4, 1,6 Гц, 2H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,37-1,32 (м, 4H), 1,23-1,18 (м, 9H), 0,93-0,88 (м, 9H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 22,53; ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=598,4.

ПРИМЕР 25А и 25В



изопропил (3S)-3-(((S)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((1-изопропокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил) амино) фосфорил) амино)-4-метилпентаноат (25A); и

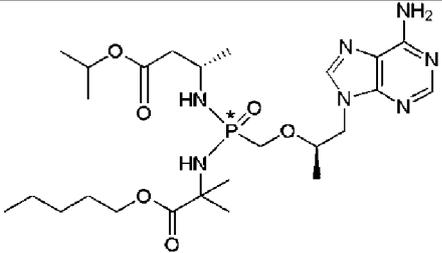
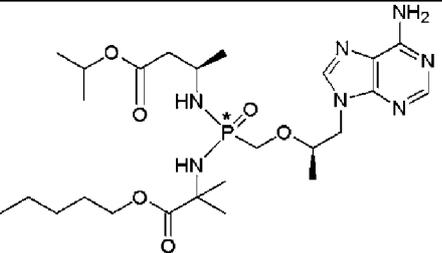
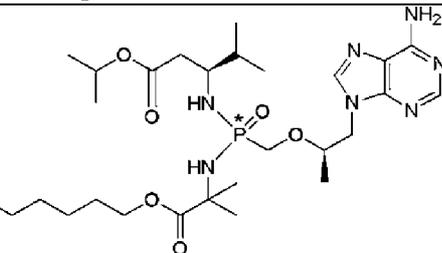
изопропил (3S)-3-(((R)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((1-изопропокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил) амино) фосфорил) амино)-4-метилпентаноат (25B): К суспензии

(R)-(((1-(6-амино-9H-пурин-9-ил) пропан-2-ил) окси) метил) фосфоновой кислоты (5,0 г, 17,4 ммоль) в пиридине (500 мл) добавляли **ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ Р** (3,8 г, 20,9 ммоль), Et₃N (14,1 г, 139,6 ммоль), трифенилфосфин (18,3 г, 69,8 ммоль) и 2,2'-дипиридилсульфид (Альдритиол, 15,3 г, 69,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C в атмосфере азота с последующим добавлением **ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА F** (4,1 г, 19,2 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 16 часов при 60°C полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате (500 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 × 100 мл), рассолом (100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали градиентным элюированием на силикагеле (от 1% до 10% метанола/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке

соединения в виде смеси диастереомеров. Два диастереомера разделяли препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK AD-H 5 x 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: CO₂: 60%, Подвижная фаза В: ИПС (0,2% ДЭА): 40%; Скорость потока: 160 мл/мин; Детектор: УФ 254 нм; с получением более быстро элюируемого **изомера 25А** (Туд.=3,27 мин): ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,24 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,05-4,97 (м, 2H), 4,38 (дд, J=14,4, 3,3 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=14,4, 6,9 Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 2H), 2,51-2,39 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,28-1,14 (м, 15H), 0,93 (с, 3H), 0,92 (с, 3H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 21,29; ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=570,4; и более медленно элюируемого **изомера 25В** (Туд. =5,41 мин): ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 4,97-4,92 (м, 2H), 4,38 (дд, J=14,7, 3,3 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=14,4, 7,2 Гц, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,78 (дд, J=12,9, 8,4 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=12,9, 8,4 Гц, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,42 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,77-1,71 (м, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,23-1,17 (м, 15H), 0,88-0,85 (м, 6H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃OD) δ 22,44; ЖХ/МС: [(M+1)]⁺=570,4.

Соединения в таблице 4 получали аналогично тому, как описано для примера 24А и 24В. Столбец, имеющий заголовок ПРОМ., представляет собой промежуточный продукт соединения согласно примеру, используемое для получения каждого примера соединения. Диастереоизомеры разделяли одним из четырех перечисленных способов: обращеннофазная ВЭЖХ, хиральная ВЭЖХ, СФХ или препаративная ТСХ. Абсолютная стереохимия изомера "А" (более быстро элюируемый) и изомера "В" (более медленно элюируемый) каждого примера не определяли.

ТАБЛИЦА 4

Прим.	СТРУКТУРА ПРИМЕРА/НАЗВАНИЕ	ЖХ/МС (M+1) ⁺	ПРОМ.
26А и 26В	 <p>изопропил (3<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-(((<i>R</i>)-1-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-бутаноат; и изопропил (3<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>)-(((<i>R</i>)-1-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-бутаноат</p>	570,3 и 570,3	С и R
27А и 27В	 <p>изопропил (3<i>R</i>)-3-(((<i>S</i>)-(((<i>R</i>)-1-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-бутаноат; и изопропил (3<i>R</i>)-3-(((<i>R</i>)-(((<i>R</i>)-1-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-бутаноат</p>	570,3 и 570,3	А и R
28А и 28В	 <p>изопропил (3<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-(((<i>R</i>)-1-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-4-метилпентаноат; и изопропил (3<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>)-(((<i>R</i>)-1-(6-амино-9<i>H</i>-пурин-9-ил)пропан-2-ил)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фосфорил)амино)-4-метилпентаноат</p>	612,4 и 612,4	F и S

Прим.	Сдвиг в ³¹ P NMR (м.д.)	Условия очистки	Время удерживания (мин)

26А	22,19 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: Gemini-NX Prep C18, 5 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (плюс 5 мМ NH ₄ HCO ₃); Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 90 мл/мин; Градиент: от 20% до 60% В за 30 мин; Детектор: 254 нм	23,9
26В	21,81 (162 МГц; CD ₃ OD)		24,2
27А	18,85 (162 МГц; CDCl ₃)	Колонка: Gemini-NX Prep C18, 5 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (плюс 5 мМ NH ₄ HCO ₃); Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 90 мл/мин; Градиент: от 20% до 60% В за 30 мин; Детектор: 254 нм	23,9
27В	18,76 (162 МГц; CDCl ₃)		24,9
28А	22,53 (162 МГц; CD ₃ OD)	Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 1,9 × 25 см, 10 мкм; Подвижная фаза А: Вода (плюс 10 мМ NH ₄ HCO ₃); Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 35% до 53% В за 24 мин; Детектор: 254 нм	19,35
28В	21,33 (162 МГц; CD ₃ OD)		19,9

ПРИМЕР 29

Оценка противовирусной активности в многоступенчатом анализе инфекции ВИЧ-1 (анализ Viking)

Противовирусную активность пролекарств тенофовира согласно примерам из настоящего документа оценивали в анализе, который измеряет скорость репликации ВИЧ в клеточной культуре, называемом анализом Viking (Viral KINetics in Green cells - вирусная кинетика в зеленых клетках) и выполняемом следующим образом. Репликацию ВИЧ-1 контролировали с использованием MTG-gag-GFP клона D3 (далее обозначаемых MT4-GFP), которые являются клетками MT-4, модифицированными для сокрытия репортерного гена GFP, экспрессия которого зависит от экспрессированных белков tat и rev ВИЧ-1. Продуктивное заражение клетки MT4-GFP с помощью ВИЧ-1 приводит к экспрессии GFP приблизительно через 24 часа после инфицирования. Клетки MT4-GFP поддерживали при 37°C/5% CO₂/относительной влажности 90% в RPMI 1640, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой, 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина и 400 мкг/мл G418 для поддержания репортерного гена. Для заражения клетки MT4-GFP помещали в ту же среду, не содержащую G418, и инфицировали в течение ночи вирусом ВИЧ-1 (H9/IIIB) при

приблизительной множественности заражения 0,01 в тех же условиях инкубации. Затем клетки промывали и повторно суспендировали в RPMI 1640, дополненной 10% либо 50% сыворотки здорового человека (NHS) при $1,6 \times 10^5$ клеток/мл (10% NHS или 50% NHS, соответственно). Планшеты с соединениями приготавливали путем дозирования соединений, растворенных в ДМСО, в лунки 384-луночных планшетов, покрытых поли-D-лизинем (0,2 мкл/лунку) с использованием акустического диспенсера ЕСНО. Каждое соединение тестировали в 10-точечном серийном 3-кратном разведении (типичные конечные концентрации: 8,4 мкМ-0,42 нМ). Контрольные образцы не содержали ингибитор (только ДМСО) и содержали комбинацию трех противовирусных агентов (эфапиренц, индинавир, ингибитор переноса цепи собственной интегразой в конечных концентрациях по 4 мкМ каждый). Клетки добавляли (50 мкл/лунку) в планшеты с соединениями, и инфицированные клетки поддерживали при 37°C/5%CO₂/относительной влажности 90%.

Зараженные клетки определяли количественно в двух временных точках, ~48 ч и ~72 ч после инфицирования, путем подсчета количества зеленых клеток в каждой лунке с использованием сканера Acumen eX3. Увеличение количества зеленых клеток в течение ~24 часов дает репродуктивное отношение, R_0 , которое обычно составляет 5-15, и экспериментально показано, что оно находится в логарифмической фазе роста (данные не показаны). Ингибирование R_0 рассчитывается для каждой лунки, а IC₅₀ определяют обработкой нелинейной 4-параметрической кривой. Результаты анализа IC₅₀ показаны в таблице 5.

ПРИМЕР 30

Анализ устойчивости пролекарства в биологически значимых средах

Следующий анализ использовали для оценки стабильности пролекарств в моделируемых условиях желудочно-кишечного тракта. Приготовление искусственного кишечного сока натошак (FaSSiF) с использованием порошка Phares SIF Powder проводили в соответствии с протоколами от Phare Drug Delivery AG (Baselland, Швейцария). Для приготовления образца 10 мкл исходных растворов

(10 мМ) субстанции пролекарства в ДМСО добавляли к 990 мкл 0,5 мг/мл раствора панкреатина (Fisher CAS № 8049-47-6) в FaSSIF. Для каждого соединения вначале готовили два образца. Если образец представлял собой прозрачный раствор вначале, один образец прогоняли непосредственно в качестве исходного через ВЭЖХ; если образец не был прозрачным вначале, образец разбавляли с помощью 100% АСН. Другой образец помещали под 37°C и наблюдали за образцом в течение 5 часов. В течение 5 часов если образец представлял собой прозрачный раствор, то непосредственно проводили анализ ВЭЖХ; если он не представлял собой прозрачный раствор, образец разбавляли с помощью 100% АСН и анализировали с помощью ВЭЖХ. Все образцы встряхивали в течение 3 мин и изучали перед инъекцией. Для разведенных образцов площадь будет умножаться на коэффициент при анализе данных. Анализ проводили с помощью ВЭЖХ серии Agilent 1100 с автосамплером. Колонка обычно представляла собой Poroshell 120 ЕС-С18, 4,6 × 50 мм, 2,7 мкм. Скорость потока составляла 1,8 мл/мин, а объем введенной пробы составлял 5 или 10 мкл. УФ-детектирование находилось в диапазоне 210-400 нм. Подвижная фаза состояла из растворителя А (вода плюс 10 мМ тетрабутиламмоний бромида) и растворителя В (ацетонитрил) с градиентом от 90% растворителя А в 0 мин, изменяющегося на 95% растворителя В в течение 6 мин, поддерживаемого в течение 1,5 мин, затем возвращающегося к 90% растворителя А в течение 1,6 мин. Площадь исходного соединения в пролекарстве в момент времени 5 ч делили на площадь исходного соединения в пролекарстве в момент времени 0 ч, чтобы получить отношение для заявленного исходного соединения в %, которые сведены в таблице 5 для обозначения стабильности в ЖК тракте.

ПРИМЕР 31

Фармакокинетические исследования на собаках - *in vivo* ФК на собаках

Пролекарства вводили собакам породы бигль путем внутривенного (ВВ) и перорального (П.О.) введения непересекающимся образом. Дозу ВВ получали в 20% гидроксипропил β-циклодекстрине (HPBCD) и вводили через головную или подкожную

вену. Дозу П.О. получали в 10% полисорбате 80 (Твин 80) и вводили через зонд.

Образцы крови последовательно собирали после введения дозы в течение периода длительностью до 48 ч, и плазму отделяли центрифугированием. Концентрации пролекарств в собачьей плазме определяли с помощью анализа ЖХ-МС/МС после стадии осаждения белка и добавления соответствующего внутреннего стандарта (лабеталола, имипрамина или диклофенака). Количественное определение проводили путем определения отношений площадей пиков пролекарств и тенофовира к внутреннему стандарту. Дополнительный образец (образцы) крови собирали после введения дозы в течение периода длительностью до 24 часов. Мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) выделяли центрифугированием с использованием пробирок и реагентов, предусмотренных для такого применения. Концентрации тенофовира и/или его фосфатного конъюгата(ов) в РВМС определяли с помощью анализа ЖХ-МС/МС после стадии осаждения белка и добавления соответствующего внутреннего стандарта (лабеталола, имипрамина или диклофенака). Количественное определение проводили путем определения отношений площадей пиков тенофовира и/или его фосфатного конъюгата(ов) к внутреннему стандарту.

Фармакокинетические параметры получали с использованием некомпартментных способов (Watson®). Площадь под кривой концентрация плазмы - время (AUC_{0-t}) рассчитывали с первичного момента времени (0 мин) вплоть до последнего момента времени с измеряемой концентрацией лекарственного средства с использованием линейного трапециевидного или линейного/логарифмически линейного трапециевидного правила. Клиренс плазмы ВВ рассчитывали путем деления дозы на площадь под кривой $AUC_{0-инф}$. Конечный период полувыведения определяли невзвешенным линейным регрессионным анализом логарифмически преобразованных данных. Временные точки для определения периода полувыведения выбирали путем визуального контроля данных. Объем распределения в установившемся состоянии ($V_{d,c}$) получали из умножения клиренса плазмы и среднего времени пребывания

(определяемого путем деления площади под кривой в первоначальный момент на площадь под кривой). Максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс.}}$) и время достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс.}}$) получали путем рассмотрения данных о концентрации в плазме в зависимости от времени. Абсолютную пероральную биодоступность (%F) определяли из соотношений дозоскорректированных площадей под кривой ВВ и П.О. для пролекарства. В таблице 5 показаны данные *in vivo* ФК для собак в виде концентраций TFV-DP (мкМ) в РВМС собак через 24 ч после 10 мг/кг дозы П.О. указанного пролекарства.

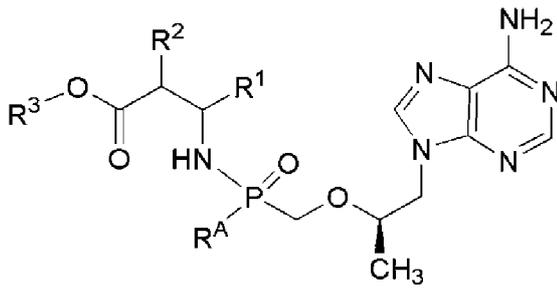
ТАБЛИЦА 5

Пример	Viking, IC ₅₀ (10% NHS) (нМ)	Viking, IC ₅₀ (50% NHS) (нМ)	Стабильность в ЖК тракте (%)	In Vivo ФК на собаках (мкМ)
1	>8403	>8403		
2	>8403	>8403		
3	7342	>8403		
4	6464	>8403		
5	>8403	>8403		
6A	20,0	59,3	99,5	2,0
6B	257,9	494,3		
7A	26,4	44,1	98,7	
7B	378	393		
8A	26,5	38,2	89,5	
8B	439	531		
9A	25,3	66,7	99,6	
9B	378	800		
10A	10,6	97,2	54,8	
10B	435	908		
11A	21,5	103,5		
11B	20,9	68,4	76,4	
12A	41,7	119		
12B	20,9	63,2	37,7	
13A	8,7	56,4	38,7	
13B	34,2	174,9		
14A	16,6	70,2	38,3	
14B	15,7	51,6	60,6	
15A	19,6	146		
15B	11,7	79,4	65,8	
16A	6,1	18,6	12,7	1,3
16B	7,3	28,3	56,2	1,7

17A	6,5	43,0	30,5	
17B	2,2	12,0	0	
18A	65,0	134	99,2	
18B	3809	7120		
19A	51,2	194,8	100	
19B	3787	>8403		
20A	858,6	4105		
20B	112,5	431,8	99,3	
21A	1458	8403		
21B	269,8	836,1		
22A	399,9	480,4		
22B	83,8	290,8	99,2	
23A	>8403	>8403		
23B	120,6	488,3	101	
24A	0,8	4,4	76	37,5
24B	28,9	170		
25A	4,7	12,0	99,0	41,9
25B	590	>2000	100	
26A	23,3	116,3		
26B	1,5	6,8	96,9	23,8
28A	19,1	58,5		
28B	2,1	5,7	83	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из (a) H, (b) $-C_{1-4}$ алкила, (c) $-C_{1-4}$ алкила, замещенного $-OH$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NH_2$ или $-NH-C(=NH)-NH_2$, (d) $-CH_2$ -фенила, (e) $-CH_2$ -фенола, (f) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (g) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (h) $-CH_2$ -1*H*-индола, (i) $-CH_2$ -имидазола, (j) арила (например, но не ограничиваясь ими, фенила или нафтила) или (k) гетероарила (например, но не ограничиваясь ими, пиридин);

R^3 представляет собой

(a) $-C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{10a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$, C_{3-6} циклоалкила или спиро- C_{3-6} циклоалкила,

(b) $-CH_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(c) $-C_{3-8}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

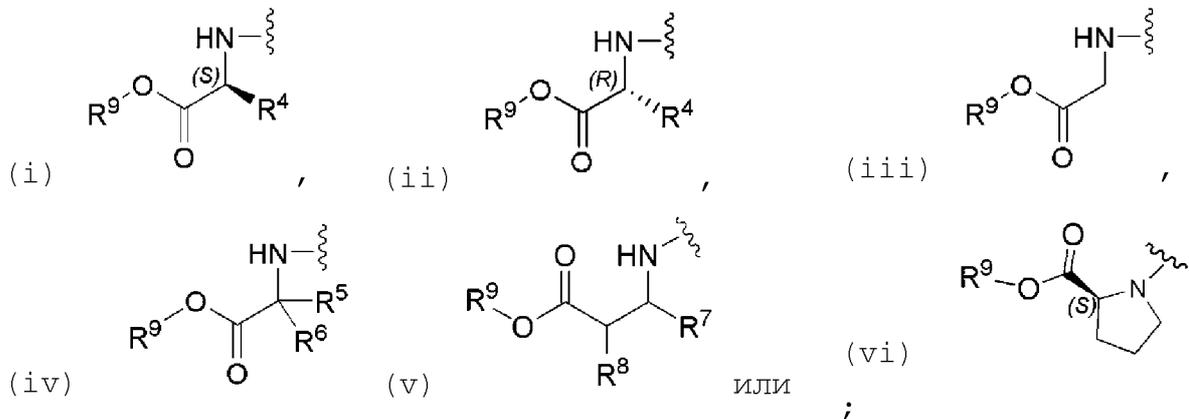
(d) арил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила,

(e) $-C_{1-5}$ алкил- X - C_{1-5} алкил, где X представляет собой O, S или NH,

(f) гетероарил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила или

(g) гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-OR^{15a}$, $-SH$, $-NR^{11}R^{12}$ или $-C_{1-3}$ алкила;

R^A представляет собой остаток сложного эфира L-аминокислоты формулы (i), остаток сложного эфира D-аминокислоты формулы (ii), остаток сложного эфира глицина формулы (iii), остаток сложного эфира геминально дизамещенной аминокислоты формулы (iv), остаток сложного эфира бета-аминокислоты формулы (v) или остаток сложного эфира L-пролина формулы (vi):



R^4 представляет собой (a) $-C_{1-4}$ алкил, (b) $-C_{1-4}$ алкил, замещенный $-OH$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, (c) $-CH_2$ -фенил, (d) $-CH_2$ -фенол, (e) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (f) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (g) $-CH_2$ -1*H*-индол, (h) $-CH_2$ -имидазол, (i) арил (например, но не ограничиваясь ими, фенил или нафтил) или (j) гетероарил (например, но не ограничиваясь ими, пиридин);

R^5 и R^6 каждый независимо выбран из (a) $-C_{1-4}$ алкила, (b) $-C_{1-4}$ алкила, замещенного $-OH$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, (c) $-CH_2$ -фенила, (d) $-CH_2$ -фенола, (e) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (f) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (g) $-CH_2$ -1*H*-индола, (h) $-CH_2$ -имидазола, (i) арила (например, но не ограничиваясь ими, фенила или нафтила) или (j) гетероарила (например, но не ограничиваясь ими, пиридина);

или R^5 и R^6 соединены вместе с углеродом, к которому они оба присоединены с образованием $-C_{3-6}$ циклоалкила или 4-6-членного гетероциклического кольца;

R^7 и R^8 каждый независимо выбран из (a) H , (b) $-C_{1-4}$ алкила, (c) $-C_{1-4}$ алкила, замещенного $-OH$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NH_2$ или $-NH-C(=NH)-NH_2$, (d) $-CH_2$ -фенила, (e) $-CH$ -фенола, (f) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (g) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (h) $-CH_2$ -1*H*-индола, (i) $-CH_2$ -имидазола, (j) арила (например, но не ограничиваясь ими, фенила или нафтила) или (k) гетероарила (например, но не ограничиваясь ими, пиридина);

R⁹ представляет собой

(a) -C₁₋₁₀алкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{10b}, -SH, -NR¹³R¹⁴, C₃₋₆циклоалкила или спиро-C₃₋₆циклоалкила,

(b) -CH₂-фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила,

(c) -C₃₋₈циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила,

(d) арил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила,

(e) -C₁₋₅алкил-X-C₁₋₅алкил, где X представляет собой O, S или NH;

(f) гетероарил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила или

(g) гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, -OR^{15b}, -SH, -NR¹³R¹⁴ или -C₁₋₃алкила;

R^{10a} и **R^{10b}** каждый независимо выбран из -H или -C₃₋₆циклоалкила;

R¹¹ и **R¹²** каждый независимо выбран из -H, -C₁₋₃алкила или -C₃₋₆циклоалкила;

R¹³ и **R¹⁴** каждый независимо выбран из -H, -C₁₋₃алкила или -C₃₋₆циклоалкила; и

R^{15a} и **R^{15b}** каждый независимо выбран из -H, -C₁₋₃алкила или -C₃₋₆циклоалкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из **R¹** и **R²** представляет собой H, а другой представляет собой H или -C₁₋₄алкил.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R³** представляет собой

(a) -C₁₋₈алкил, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂,

(b) $-\text{CH}_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15a}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(c) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15a}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(d) фенил или нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15a}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$,

(f) пиридил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15a}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила или

(g) пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15a}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкил.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой

(a) $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,

(b) $-\text{CH}_2$ -фенил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(c) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(d) фенил или нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила,

(e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$,

(f) пиридил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкила, или

(g) пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, $-\text{OR}^{15b}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{C}_{1-3}$ алкил.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой:



и R^9 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

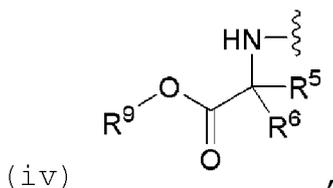
8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой:



R^4 представляет собой $-\text{C}_{1-4}$ алкил, и

R^9 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

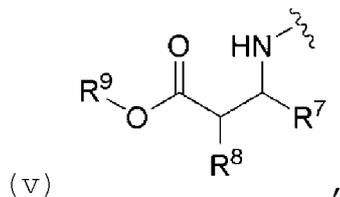
9. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой:



R^5 и R^6 каждый независимо выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_3$ алкила или $-\text{C}_4$ алкила, и R^9 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

10. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически

приемлемая соль, где R^A представляет собой:



R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил,

R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил, и

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; R^2 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^3 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

R^4 представляет собой $-CH_3$;

R^5 и R^6 оба представляют собой $-CH_3$;

R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; и

R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой представляет собой метил или изопропил;

R^3 представляет собой изопропил;

R^4 представляет собой $-CH_3$;

R^5 и R^6 оба представляют собой $-CH_3$;

R^7 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил;

R^8 представляет собой H или $-C_{1-4}$ алкил; и

R^9 представляет собой $-C_{3-8}$ алкил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

13. Соединение по п.1, которое представляет собой:

пентил	$N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] -L\text{-аланинат};$
пентил	$N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] -L\text{-аланинат};$
гептил	$N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] -L\text{-аланинат};$
гептил	$N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] -L\text{-аланинат};$
изопропил	$(3R)-3-(((S)-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил}) \text{пропан-}2\text{-ил}) \text{окси}) \text{метил})(((R)-1\text{-циклобутокси-}1\text{-оксопропан-}2\text{-ил}) \text{амино}) \text{фосфорил}) \text{амино}) \text{бутаноат};$
изопропил	$(3R)-3-(((R)-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил}) \text{пропан-}2\text{-ил}) \text{окси}) \text{метил})(((R)-1\text{-циклобутокси-}1\text{-оксопропан-}2\text{-ил}) \text{амино}) \text{фосфорил}) \text{амино}) \text{бутаноат};$
1-метилэтил	$(3S)-3-\{[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(1R)-2-(циклобутилокси)-1\text{-метил-}2\text{-оксоэтил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] \text{амино}\} \text{бутаноат};$
1-метилэтил	$(3S)-3-\{[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(1R)-2-(циклобутилокси)-1\text{-метил-}2\text{-оксоэтил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] \text{амино}\} \text{бутаноат};$
циклобутил	$N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] -D\text{-аланинат};$
циклобутил	$N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пури-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}] \text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3-(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}] \text{амино}\} \text{фосфорил}] -D\text{-аланинат};$

циклогексил	$N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3\text{-}(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}]\text{амино}\}\text{фосфорил}]-D\text{-аланинат};$
циклогексил	$N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3\text{-}(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}]\text{амино}\}\text{фосфорил}]-D\text{-аланинат};$
циклопентил	$N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3\text{-}(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}]\text{амино}\}\text{фосфорил}]-D\text{-аланинат};$
циклопентил	$N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[(2S)-2\text{-метил-}3\text{-}(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}]\text{амино}\}\text{фосфорил}]-D\text{-аланинат};$
циклобутил	$N-[(S)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[3\text{-}(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}]\text{амино}\}\text{фосфорил}]-D\text{-аланинат};$
циклобутил	$N-[(R)-\{[(1R)-2-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})-1\text{-метилэтокси}]\text{метил}\}\{[3\text{-}(1\text{-метилэтокси})-3\text{-оксопропил}]\text{амино}\}\text{фосфорил}]-D\text{-аланинат};$
изопропил	$(3S)-3-(((S)-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})\text{пропан-}2\text{-ил})\text{окси})\text{метил})((2\text{-метил-}1\text{-оксо-}1\text{-}(пентилокси)\text{пропан-}2\text{-ил})\text{амино})\text{фосфорил})\text{амино})-4\text{-метилпентаноат};$
изопропил	$(3S)-3-(((R)-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})\text{пропан-}2\text{-ил})\text{окси})\text{метил})((2\text{-метил-}1\text{-оксо-}1\text{-}(пентилокси)\text{пропан-}2\text{-ил})\text{амино})\text{фосфорил})\text{амино})-4\text{-метилпентаноат};$
изопропил	$(3S)-3-(((S)-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})\text{пропан-}2\text{-ил})\text{окси})\text{метил})((1\text{-изопропокси-}2\text{-метил-}1\text{-оксопропан-}2\text{-ил})\text{амино})\text{фосфорил})\text{амино})-4\text{-метилпентаноат};$
изопропил	$(3S)-3-(((R)-(((R)-1-(6\text{-амино-}9H\text{-пурин-}9\text{-ил})\text{пропан-}2\text{-ил})\text{окси})\text{метил})((1\text{-изопропокси-}2\text{-метил-}1\text{-оксопропан-}2\text{-ил})\text{амино})\text{фосфорил})\text{амино})-4\text{-метилпентаноат};$

изопропил ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((2-метил-1-оксо-1- (пентилокси) пропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) -бутаноат;	(3S)-3-(((S)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-
изопропил ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((2-метил-1-оксо-1- (пентилокси) пропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) -бутаноат;	(3S)-3-(((R)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-
изопропил ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((2-метил-1-оксо-1- (пентилокси) пропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) -бутаноат;	(3R)-3-(((S)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-
изопропил ил) пропан-2-ил) окси) метил) ((2-метил-1-оксо-1- (пентилокси) пропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) -бутаноат;	(3R)-3-(((R)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-
изопропил оксопропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) -4-метилпентаноат; или	(3S)-3-(((S)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-
изопропил оксопропан-2-ил) amino) фосфорил) amino) -4-метилпентаноат;	(3S)-3-(((R)-(((R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-

или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-6 или 11-13 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая эффективное количество одного или нескольких дополнительных противовирусных средств против ВИЧ, выбранных из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ и ингибиторов проникновения ВИЧ.

16. Способ профилактики или лечения инфицирования ВИЧ или профилактики, лечения или задержки начала СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 или 11-13 или их фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п.16, где субъект представляет собой человека.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий введение человеку эффективного количества одного или нескольких дополнительных противовирусных средств против ВИЧ, выбранных из ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов слияния ВИЧ и ингибиторы проникновения ВИЧ.

19. Соединение по любому из пп.1-6 или 11-13 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в получении лекарственного средства для профилактики или лечения инфицирования ВИЧ или для профилактики, лечения или задержки начала СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом.

20. Применение соединения по любому из пп.1-6 или 11-13 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения инфицирования ВИЧ или для профилактики, лечения или задержки начала СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом.

21. Применение по п.20, где субъект представляет собой человека.

22. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая эффективное количество одного или нескольких дополнительных противовирусных средств против ВИЧ, выбранных из:

абакавира,
абакавира+ламивудина,
абакавира+ламивудина+зидовудина,
ампренавира,
атазанавира,
АЗТ,
каправирин,
дарунавира,
ddC,
ddI,
ddI (покрытого энтеросолубильной оболочкой),
делавирдина,
долутегравира,
доравирин,
эфавиренца,
эфавиренца+эмтрицитабина+тено

фовира DF,
4'-этинил-2-фтор-2'- дезоксаденозина,
элвитегравира,
эмтрицитабина,
эмтрицитабина+тенофовира DF,
эмвирина,
энфувиртида,
диданозина с энтеросолюбильным покрытием,
этравирина,
фосампренавира кальция,
индинавира,
ламивудина,
ламивудина+зидовудина,
лопинавира,
лопинавира+ритонавира,
маравирока,
нелфинавира,
невирапина,
PRC 100,
ралтегравира,
рилпивирина,
ритонавира,
саквинавира,
ставудина,
типранавира или викривирока.

По доверенности