

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392087 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.14

(51) Int. Cl. A61K 31/7042 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.25

(54) ПРОИЗВОДНОЕ АДЕНОЗИНА И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 63/141,450

(72) Изобретатель:

(32) 2021.01.25

Сюй Ляньхун (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2022/013660

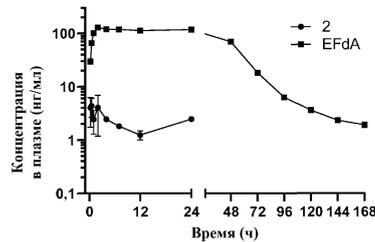
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2022/159872 2022.07.28

(71) Заявитель:

БРИИ БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(57) В изобретении раскрыты пролекарства производного аденозина и их композиции, которые можно использовать для лечения ВИЧ-инфекции или РНК-вирусной инфекции.



202392087

A1

A1

202392087

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578621EA/055

ПРОИЗВОДНОЕ АДЕНОЗИНА И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки США серийный № 63/141450, поданной 25 января 2021 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к пролекарствам производного аденозина, которые могут ингибировать обратную транскриптазу. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим пролекарство производного аденозина, которые можно использовать для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или их комбинации.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ретровирусы, такие как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), связаны с иммуносупрессивным заболеванием, известным как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Известно, что с этими заболеваниями связаны множественные штаммы ретровируса, такие как ВИЧ типа 1 (ВИЧ-1) и типа 2 (ВИЧ-2). Люди, инфицированные ретровирусом ВИЧ, могут сначала быть бессимптомными, но затем у них развивается СПИД-ассоциированный комплекс (ARC), за которым следует СПИД. Репликация ВИЧ клеткой-хозяином требует интеграции вирусного генома в ДНК клетки-хозяина. Ключевым этапом этого процесса является транскрипция генома вирусной РНК в ДНК с помощью фермента, известного как обратная транскриптаза (RT).

[0004] Обратная транскриптаза обычно может иметь несколько ферментативных функций, которые могут действовать (1) как РНК-зависимая ДНК-полимераза, транскрибирующая одноцепочечную ДНК-копию вирусной РНК (первая ДНК), (2) как рибонуклеаза, разрушающая исходную вирусную РНК и освобождающая только что произведенную ДНК от исходной РНК, и (3) как ДНК-зависимая ДНК-полимераза, производящая вторую, комплементарную цепь ДНК, используя первую цепь ДНК в качестве матрицы. Затем две цепи ДНК образуют двухцепочечную ДНК, которая интегрируется в геном клеток-хозяев с помощью фермента интегразы.

[0005] Ряд соединений может ингибировать активность обратной транскриптазы (RT). Эти соединения могут быть полезны для лечения ВИЧ-инфекции у людей путем ингибирования репликации ВИЧ в инфицированных клетках или у индивидуумов. Примеры соединений, одобренных для использования при лечении ВИЧ-инфекции и СПИДа, включают нуклеозидные ингибиторы RT (NRTI), такие как 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT, также известный как Зидовудин (ZDV), азидотимидин (AZT)), 2',3'-дидезоксиинозин (ddI), 2',3'-дидезоксицитидин (ddC), d4T, 3ТС, абакавир, эмтрицитабин и

тенофовира дизопроксила фумарат, а также нуклеозидные ингибиторы RT (NNRTI) такие как невирапин, делавирдин, эфавиренз, рилпивирин и доравирин (рекомендации DHHS: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids>, Iyidogan & Anderson, *Viruses*, 6, 4095-4139, 2014, doi:10.3390/v6104095; Hayakawa et al., *Antiviral Chem & Chemotherapy*, 15:169-187, 2004; Ohrul et al., *J. Med. Chem.* 43, 4516-4525, 2000; Pauwels, *Antiviral Research*, 71, 77-89, 2006.).

[0006] Производное аденозина EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин, также известный как МК-8591, ислатравир) представляет собой NRTI, который, как было продемонстрировано, обладает анти-ВИЧ активностью за счет ингибирования обратной транскриптазы путем предотвращения транслокации (U.S. Patent No.: 7,339,053, 7,625,877, 8,039,614. Singh et al., *Pharmaceuticals*, 12, 62, 2019, DOI: 10.3390/ph12020062, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки). Это соединение обладает широкой ингибирующей активностью и активностью в отношении различных подтипов и мутаций, включая ВИЧ-1, ВИЧ-2, штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и штаммы дикого типа (WT), а также вирусы, устойчивые к ингибитору обратной транскриптазы (RTI). Некоторые модифицированные EFdA и пролекарства описаны в U.S. Patent Publication No.: 2018/0002366, включенной в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте.

[0007] Общей проблемой, возникающей при лечении ВИЧ-инфекции антиретровирусными ингибиторами, является устойчивость вирусов к ингибиторам. Такая устойчивость обычно является результатом мутаций, происходящих в сегменте обратной транскриптазы гена *pol*. Продолжение использования противовирусных соединений, таких как ингибирующие соединения, для профилактики ВИЧ-инфекции неизбежно приведет к появлению новых резистентных штаммов ВИЧ. Поэтому существует постоянная потребность в новых ингибиторах RT, эффективных против штаммов ВИЧ, включая мутантные ВИЧ и штаммы ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

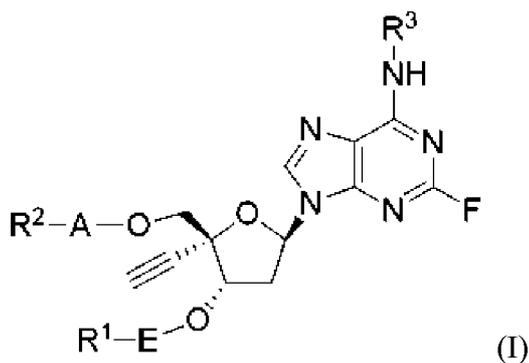
[0008] Другой распространенной проблемой является соблюдение режима приема лекарств. Соблюдение режима имеет важное значение для людей с ВИЧ для успешного лечения на протяжении всей жизни. Соблюдение режима дня может быть сложной задачей, что также негативно сказывается на качестве жизни пациента из-за ежедневных напоминаний о его ВИЧ-статусе. Соответственно, существует потребность в определении соединений длительного действия или схем (например, терапия раз в неделю, раз в месяц или раз в два месяца) для пациентов, чтобы преодолеть эти проблемы, связанные с ежедневным пероральным приемом лекарств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее изобретение относится к производным аденозина и их композициям, которые можно использовать для лечения ретровирусных заболеваний, таких как ВИЧ и СПИД.

[00010] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически

приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

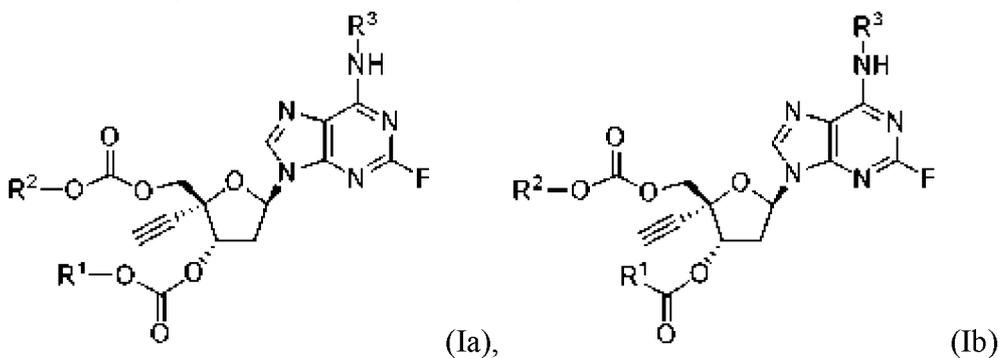
R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R¹ и R² не является H;

R¹ и R² могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00011] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ia), (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

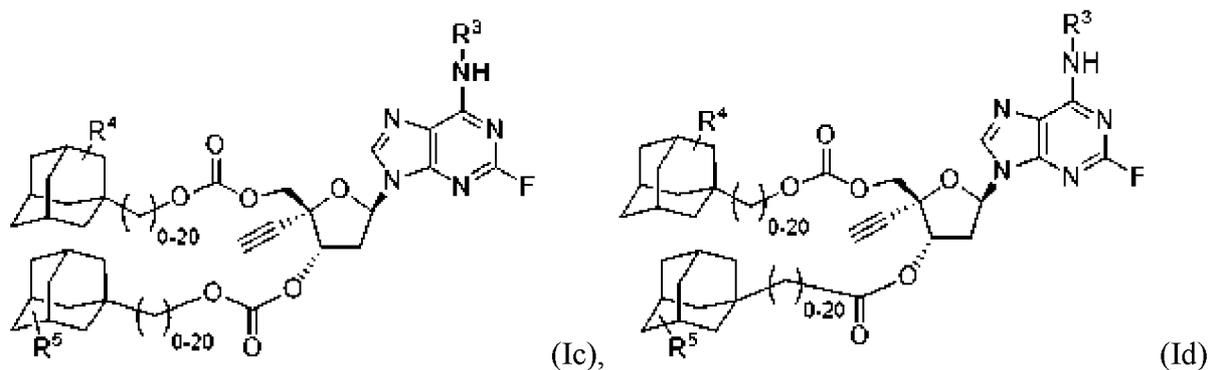
R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и

гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00012] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ic), (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



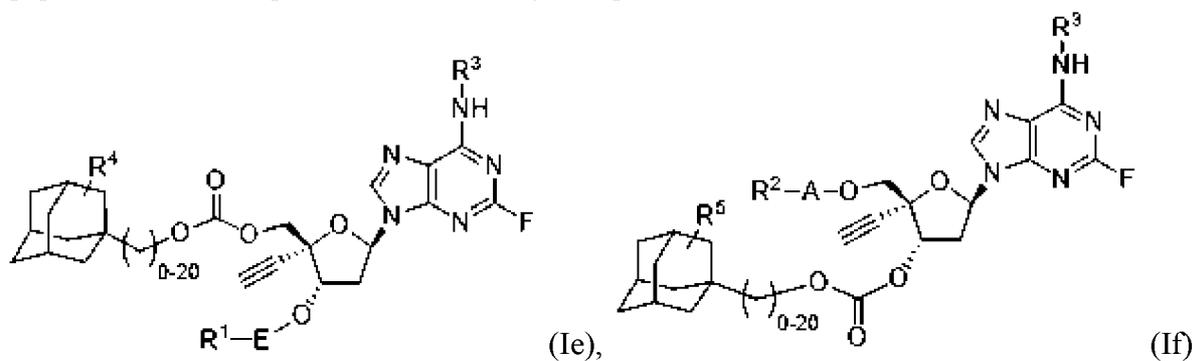
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00013] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

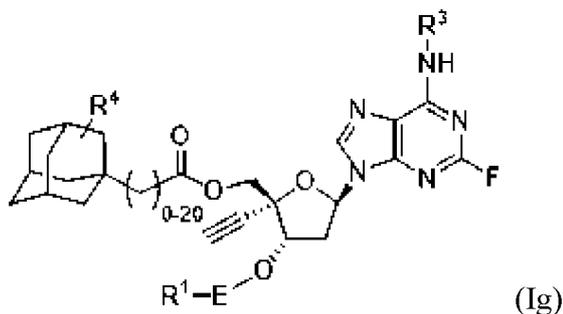
R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} -алкила, C_{1-10} -галогеналкила, C_{1-10} -алкокси, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-20} -циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00014] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ig), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

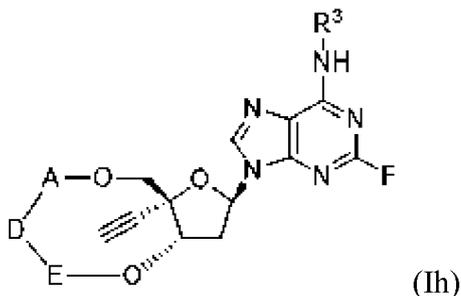
R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00015] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ih), или его

фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-; где:

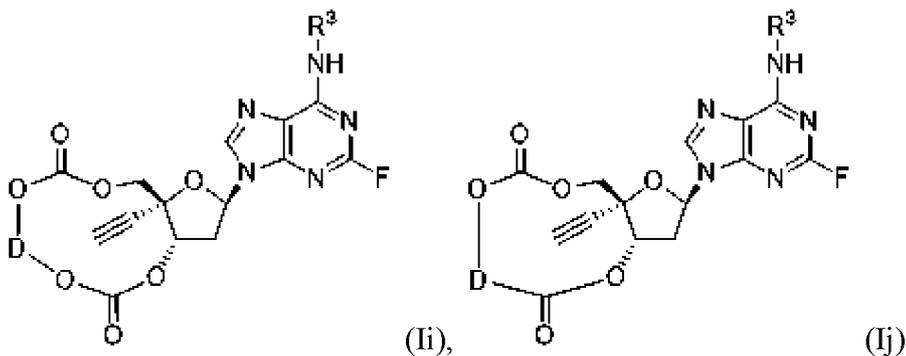
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

D выбран из группы, состоящей из -C₁₋₂₀алкилена-, -C₂₋₂₀алкенилена-, -C₂₋₂₀алкинилена-, -C₁₋₂₀галогеналкилена-, -C₁₋₂₀алкоксиалкилена-, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00016] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ii), (Ij), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:

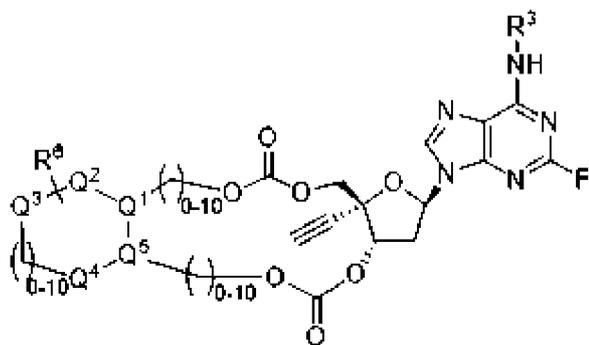


где:

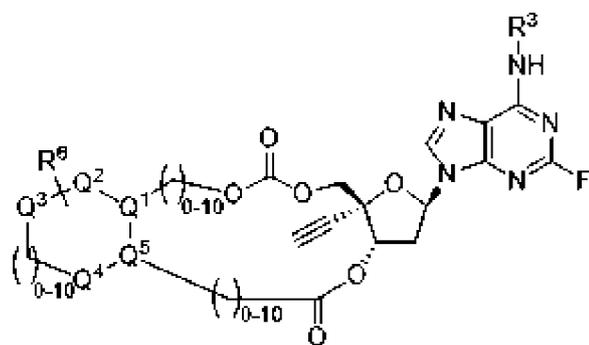
D выбран из группы, состоящей из -C₁₋₂₀алкилена-, -C₂₋₂₀алкенилена-, -C₂₋₂₀алкинилена-, -C₁₋₂₀галогеналкилена-, -C₁₋₂₀алкоксиалкилена-, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00017] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ik), (Il), или его



(In),



(Io)

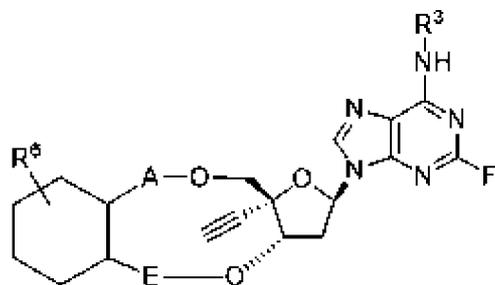
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00020] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ip), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



(Ip)

где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где:

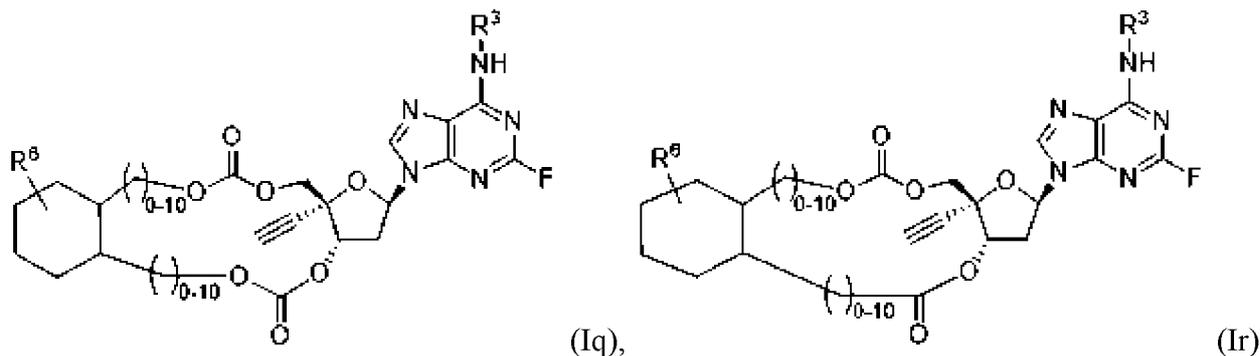
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00021] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Iq), (Ir), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



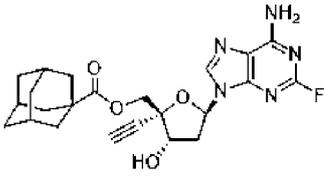
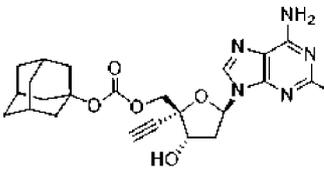
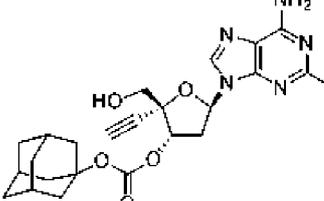
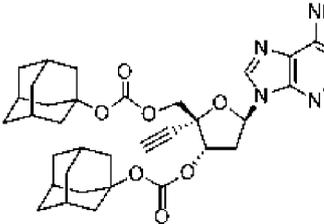
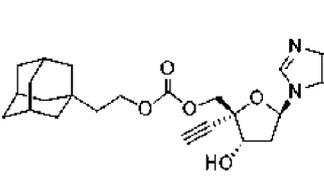
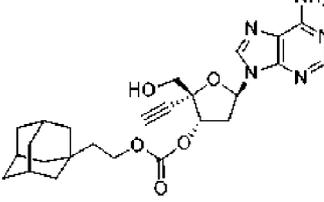
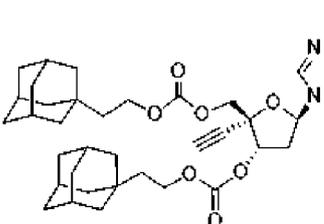
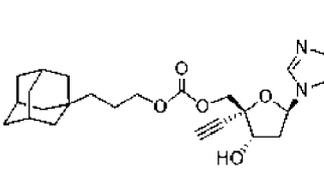
где:

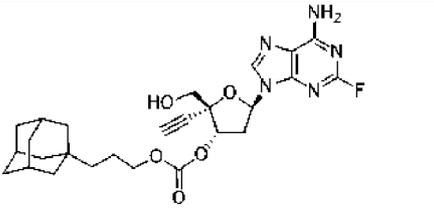
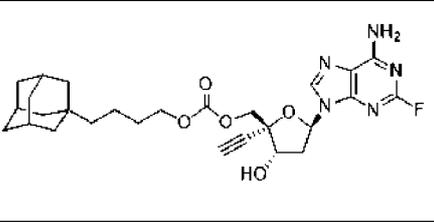
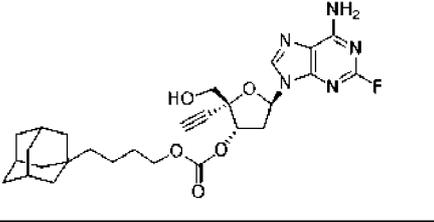
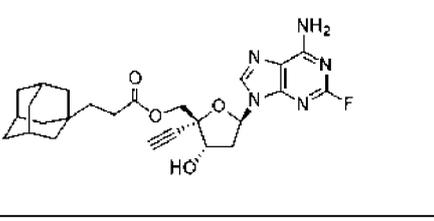
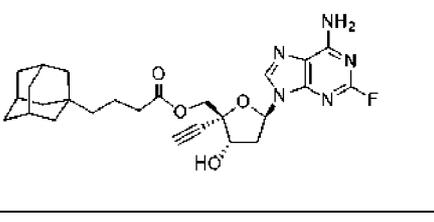
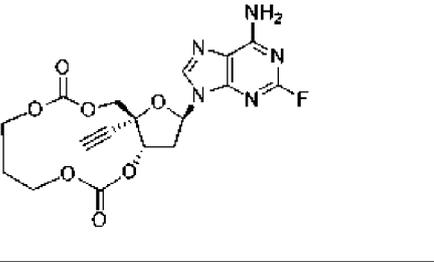
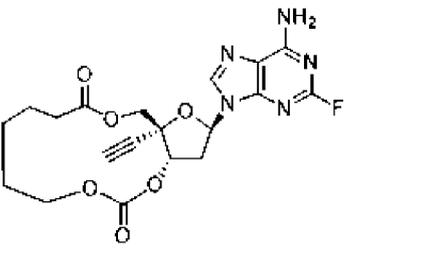
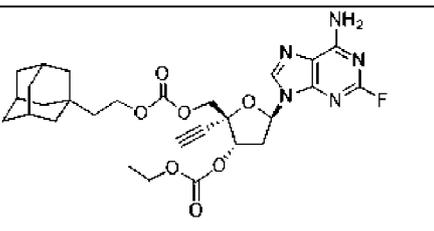
R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

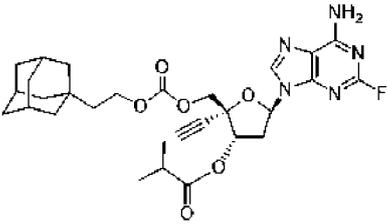
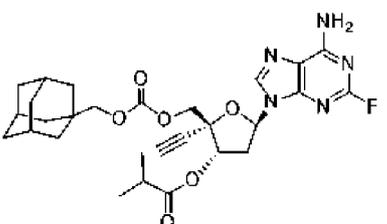
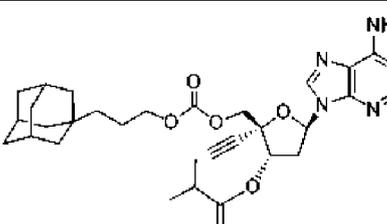
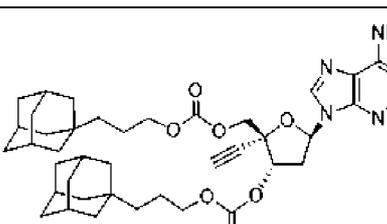
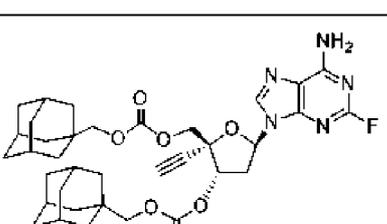
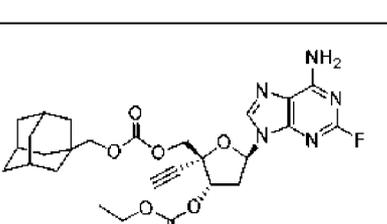
R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

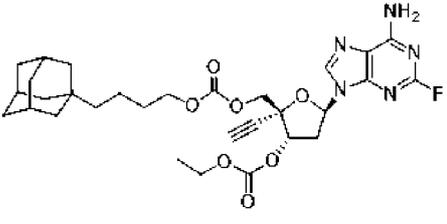
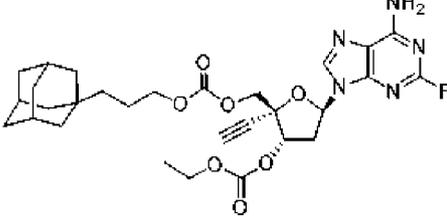
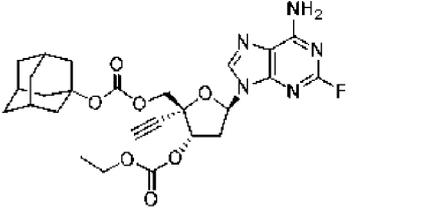
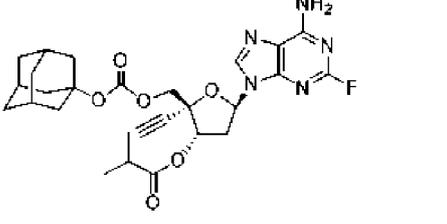
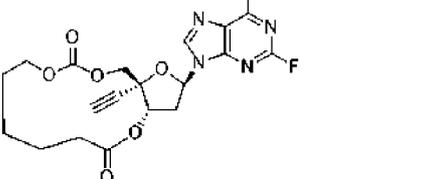
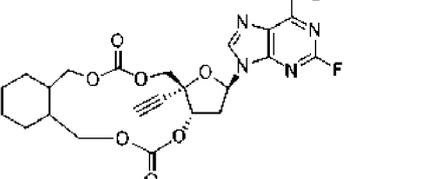
[00022] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина выбрано из группы, состоящей из:

№ соединения	Структура	Химическое название
1		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)ацетат
2		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметил карбонат

3		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил адамантан-1-карбоксилат
4		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилкарбонат
5		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 1-адамантилкарбонат
6		(((2R,3S,5R)-3-(((1-адамантил)окси)карбонил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил) 1-адамантилкарбонат
7		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)этилкарбонат
8		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 2-(1-адамантил)этил карбонат
9		((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) 2-(1-адамантил)этилкарбонат
10		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат

11		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбонат
12		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутилкарбонат
13		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 4-(1-адамантил)бутилкарбонат
14		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропаноат
15		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутаноат
16		(10aR,12R,13aS)-12-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-10a-этинилгексагидро-4H,10H-фуоро[3,2-d][1,3,7,9]тетраоксациклододecin-2,8-дион
17		(11aR,13R,14aS)-13-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-11a-этинил-октагидро-11H-фуоро[3,2-d][1,3,7]триоксациклотридецин-2,9(4H)-дион
18		((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-

		ил)этилкарбонат
19		((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират
20		((2R,3S,5R)-2-((((1-адамантил)метокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират
21		((2R,3S,5R)-2-(((3-(1-адамантил)пропокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират
22		((2R,3S,5R)-3-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонилокси]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат
23		((2R,3S,5R)-3-(1-адамантилметоксикарбонилокси)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметилкарбонат
24		((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилметоксикарбонил)оксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат

25		((2R,3S,5R)-2-[4-(1-адамантил)бутоксикарбонил оксиметил]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат
26		((2R,3S,5R)-2-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонил оксиметил]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-тетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат
27		1-адамантил((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-3-этоксикарбонил окси-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метилкарбонат
28		((2R,3S,5R)-2-(1-адамантил оксикарбонил оксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) 2-метилпропаноат
29		(1R,13R,15R)-15-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-13-этинил-2,9,11,14-тетраоксабицикло[11.3.0]гексадекан-3,10-дион
30		(6R,8R,10R)-8-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-10-этинил-3,5,9,12,14-пентаоксатрицикло[14.4.0.06,10]икозан-4,13-дион

и его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[00023] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей одно или несколько производных аденозина, фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры, сольваты или их комбинации, раскрытые в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

[00024] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I). В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (I)

является таким, как описано в примерах, приведенных в данном документе.

[00025] Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания (например, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции, содержащей одно или более производных аденозина, раскрытых в данном документе.

[00026] Настоящее изобретение также относится к способу профилактики инфекции, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько производных аденозина, раскрытых в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[00027] На Фигуре 1 показана зависимость концентрации в плазме от времени соединения 2 и EFdA после однократной внутримышечной инъекции соединения 2 (10 мг/кг) яванским макакам.

[00028] На Фигуре 2 показана зависимость концентрации в плазме от времени соединения 7 и EFdA после однократной внутримышечной инъекции соединения 7 (10 мг/кг) яванским макакам.

[00029] На Фигуре 3 показана зависимость концентрации в плазме от времени соединения 10 и EFdA после однократной внутримышечной инъекции соединения 10 (10 мг/кг) яванским макакам.

[00030] На Фигуре 4 показана зависимость концентрации в плазме от времени соединения 12 и EFdA после однократной внутримышечной инъекции соединения 12 (10 мг/кг) яванским макакам.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00031] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00032] Ниже приведены более подробные описания различных концепций, относящихся к вариантам осуществления и способов и устройств по настоящему изобретению. Следует понимать, что различные аспекты предмета изобретения, представленные выше и более подробно рассмотренные ниже, могут быть реализованы любым из многочисленных способов, поскольку предмет изобретения не ограничен каким-либо конкретным способом осуществления. Примеры конкретных реализаций и применений приведены в основном в иллюстративных целях.

[00033] В контексте данного документа термин «алкил» или «алкильная группа» относится к полностью насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от одного до двадцати атомов углерода и присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью. Включены алкилы,

содержащие любое число атомов углерода от 1 до 20. Алкил, содержащий до 12 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_{12} алкил, алкил, содержащий до 10 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_{10} алкил, алкил, содержащий до 6 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_6 алкил, и алкил, содержащий до 5 атомов углерода, представляет собой C_1 - C_5 алкил. C_1 - C_5 алкил включает C_5 алкилы, C_4 алкилы, C_3 алкилы, C_2 алкилы и C_1 алкил (*m. e.* метил). C_1 - C_6 алкил включает в себе фрагменты, описанные выше для C_1 - C_5 алкилов, но также включает C_6 алкилы. C_1 - C_{10} алкил включает все фрагменты, описанные выше для C_1 - C_5 алкилов и C_1 - C_6 алкилов, но также включает C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкилы. Аналогично, C_1 - C_{20} алкил включает в себя все вышеуказанные фрагменты, но также включает C_{11} и C_{20} алкилы. Неограничивающие примеры C_1 - C_{20} алкила включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *втор*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *трет*-амил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-ундецил и *n*-додецил. Если в описании специально не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещенной.

[00034] В контексте данного документа термин «алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к полностью насыщенному, прямому или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу цепи, содержащему от одного до двадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C_1 - C_{20} алкилена включают метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) через одинарную связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один углерод или любые два углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[00035] В контексте данного документа термин «алкенил» или «алкенильная группа» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющему число атомов углерода в указанном диапазоне, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Например, " C_2 - C_{20} алкенил" (или " C_2 - C_{20} алкенил") относится к любому алкенилу, содержащему от 2 до двадцати атомов углерода, который является линейным или разветвленным, или к его изомерам. В другом примере C_2 - C_6 алкенил может иметь 1-бутенил, 2-бутенила, 3-бутенила, изобутенил, 1-пропенил, 2-пропенил и этенил (или винил). Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа может быть необязательно замещенной.

[00036] В контексте данного документа термин «алкенилен» или «цепь алкенилена» относится к ненасыщенному, прямому или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему одну или более углерод-углеродных двойных связей и от двух до двадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C_2 - C_{20} алкенилена включают этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и т.п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) через одинарную связь. Точки присоединения

алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один углерод или любые два углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкениленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[00037] В контексте данного документа термин «алкинил» или «алкинильная группа» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющему число атомов углерода в указанном диапазоне, и присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью. Например, «C₂-C₂₀ алкинил» (или «C₂-C₂₀ алкинил») относится к любому алкинилу, содержащему от 2 до 20 атомов углерода, который является линейным или разветвленным, или к его изомерам. В другом примере C₂-C₆ алкинил может иметь 1-бутинил, 2-бутинила, 3-бутинила, изобутинил, 1-пропинил, 2-пропинил и этинил. Если в описании конкретно не указано иное, цепь алкинильной группы может быть необязательно замещенной.

[00038] В контексте данного документа термин «алкинилен» или «алкиниленовая цепь» относится к ненасыщенному, прямому или разветвленному двухвалентному радикалу углеводородной цепи, имеющему одну или более углерод-углеродных тройных связей и от двух до двадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C₂-C₂₀ алкинилена включают этинилен, пропинилен, *n*-бутинилен и т.п. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) через одинарную связь. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один углерод или любые два углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиниленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[00039] В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому полностью насыщенному углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащий от трех до двадцати пяти атомов углерода и который соединен с остальной частью молекулы одинарной связью. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» относится к любому моноциклическому кольцу алкана, имеющему число атомов углерода в указанном диапазоне. Например, "C₃-C₂₅ циклоалкил" (или "C₃-C₂₅ циклоалкил") относится к моноциклическому кольцу алкана, содержащему от 3 до 25 атомов углерода, такому как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной.

[00040] В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил», «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к насыщенному или частично

насыщенному 3-25-членному кольцу, которое состоит из двух-двадцати четырех атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которое присоединено к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкиле могут быть необязательно окислены, например, с образованием *N*-оксида, сульфоксида или сульфона, и/или атом азота может быть необязательно кватернизован, например, с образованием катиона четвертичного аммония. Примеры таких гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. В некоторых вариантах осуществления «3-10-членный гетероциклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклоалкил», «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к 3-10-членной кольцевой структуре, имеющей атомы углерода и один или более гетероатомов, выбранных из N, O, S или их комбинации в качестве членов кольцевой структуры. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена и включать насыщенные и/или ненасыщенные кольца.

[00041] В контексте данного документа термин «арил» относится к углеводородной кольцевой системе, содержащей водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Для целей настоящего изобретения арил может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арилы включают, но не ограничиваются этим, арилы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления «арил» относится к фенилу или к одной или более системам конденсированных циклических углеводородных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Если в описании специально не указано иное, то «арил» может быть необязательно замещен.

[00042] В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к 5-20-членной кольцевой системе, включающей атомы водорода, от одного до девятнадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из

азота, кислорода и серы, по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Для целей настоящего изобретения гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероариле могут быть необязательно окислены, например, с образованием *N*-оксида, сульфоксида или сульфона, и/или атом азота может быть необязательно кватернизован, например, с образованием катиона четвертичного аммония. Неограничивающие примеры гетероариллов могут включать пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиразолил, триазолилтриазаолил (т.е. 1,2,3-триазаолил или 1,2,4-триазаолил), тетразолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил (т.е. 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-(фуразанил) или 1,3,4-изомер), оксатриазаолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Подходящие 9- и 10-членные гетеробициклические слитые кольцевые системы включают, например, бензофуранил, индолил, индазолил, нафтиридинил, изобензофуранил, бензопиперидинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, хроменил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, тетрагидроуинолинил, тетрагидроизохинолинил, изоиндолил, бензодиоксилил, бензопиперидинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, хроманил, изохроманил, бензотиенил, бензофуранил, имидазо[1,2-а]пиридинил, бензотриазаолил, дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, индазолил, индолинил, изоиндолинил, хиноксалинил, хиназолинил, 2,3-дигидробензофуранил и 2,3-дигидробензо-1,4-диоксинил. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероарильная группа может быть необязательно замещенной.

[00043] Понятно, что, если в конкретном контексте явно не указано обратное, любое из различных циклических колец и кольцевых систем, описанных в настоящем документе, может быть присоединено к остальной части соединения на любом атоме кольца (т.е. на любом атоме углерода или любом гетероатоме) или может быть присоединено к остальной части соединения на любых двух атомах кольца при условии, что присоединение химически разрешено.

[00044] В контексте данного документа термин «галоген» (или «гало») относится к фтору, хлору, бром и йоду (альтернативно обозначаемым как фтор (-F), хлор (-Cl), бром (-Br) и йод (-I)).

[00045] В контексте данного документа термин «замещенный» означает любую из групп, описанных в данном документе, (*например*, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, аралкил, карбоцикллил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, галоалкил, гетероцикллил и/или гетероарил), где при по меньшей мере один атом водорода заменен связью с неводородными атомами, такими как, но не ограничиваясь ими: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиоловые группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота

в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. «Замещенная» означает также любую из представленных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильных, карбоксильных и сложно-эфирных группах; и азот в таких группах как имины, оксими, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-NR_gR_{1b}$, $-NR_gC(=O)R_{1b}$, $-NR_gC(=O)NR_gR_{1b}$, $-NR_gC(=O)OR_{1b}$, $-NR_gSO_2R_{1b}$, $-OC(=O)NR_gR_{1b}$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, и $-SO_2NR_gR_{1b}$. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_{1b}$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_{1b}$. В вышеизложенном R_g и R_{1b} являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеновой, алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси, алкиламино, тиаалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, галогеналкенильной, галогеналкинильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может необязательно замещаться одним или более из вышеуказанных заместителей.

[00046] В контексте данного документа термин «изомер» относится к структурному изомеру, такому как группа или атом, расположенные в разных местах молекулы; стереоизомеру, такому как хиральный изомер, энантиомеру, диастереомеру и цис/транс-изомеру; таутомеру, такому как аминокизомер, иминоизомер или их комбинация. В неограничивающих примерах производное аденозина по настоящему изобретению может иметь аминокизомер, иминоизомер или их комбинацию. В другом неограничивающем примере, в случаях, когда заместитель -ОН разрешен в гетероароматическом кольце и возможна кетоенольная таутомерия, понятно, что заместитель может фактически полностью или частично присутствовать в оксо (=O) форме. Смесь изомеров также может быть подходящей. Смесь изомеров может включать соответствующие изомеры во всех соотношениях. Соль изомера также может быть подходящей. Производное аденозина по настоящему изобретению может включать его изомеры, одну или несколько его солей, один или несколько сольватов, включая их гидраты, их сольватированные соли или их смесь.

Абсолютную стереохимию или изомерную конфигурацию можно определить с помощью рентгеновской кристаллографии, анализа спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD) или их комбинации.

[00047] Производные аденозина можно идентифицировать по названиям, основанным на номенклатуре, рекомендованной Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC), или на основе нуклеозидов (номенклатура на основе нуклеозидов). Производные аденозина также можно идентифицировать по рисункам химической структуры. Если в конкретном контексте прямо не указано иное, названия и структуры могут использоваться взаимозаменяемо.

[00048] Любой из атомов в соединении, описанном в данном документе, может демонстрировать естественное содержание изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены искусственно обогащены определенным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преобладающего в природе. Предполагается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений, раскрытых в данном документе.

[00049] Соединения можно вводить в форме фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли или сольвату, которые не являются биологически или иным образом нежелательными (например, не являются ни токсичными, ни иным образом вредными для реципиента или субъекта). В данном документе также рассматривается смесь соединения, описанного в настоящем документе, и одной или нескольких его солей или сольватов. Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, fumarаты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibenзутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

[00050] Кроме того, раскрытые в данном документе соединения могут существовать в аморфной форме и/или в одной или нескольких кристаллических формах или в их комбинации.

[00051] Термин «РНК-вирусная инфекция» относится к заболеванию, вызываемому РНК-вирусом, такому как обычная простуда, грипп, атипичная пневмония, COVID-19, гепатит С, гепатит Е, лихорадка Западного Нила, болезнь, вызванная вирусом Эбола, бешенство, полиомиелит и корь.

[00052] Термин «ВИЧ-инфекция» относится к заболеванию, вызванному вирусом

иммунодефицита человека (ВИЧ), таким как ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В некоторых случаях ВИЧ-инфекция может быть вызвана ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1 устойчивым к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью. Термин «СПИД» относится к синдрому приобретенного иммунодефицита, который вызывается ВИЧ-инфекцией и запущенной форме заболевания.

[00053] Термин «пролекарство» относится к соединению, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе. Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть биологически неактивным или практически неактивным соединением, которое может метаболизироваться в организме, т.е. *in vivo*, с образованием лекарственного средства, обладающего требуемой активностью. Термин «практически неактивный» означает, что пролекарство может иметь от около 1% до около 10% активности соответствующего лекарственного средства или после метаболизма *in vivo*, процентное содержание в расчете на массу пролекарства. В некоторых вариантах осуществления термин «практически неактивный» означает, что пролекарство имеет менее, чем около 5% активности соответствующего лекарственного средства или после метаболизма *in vivo*, процентное содержание в расчете на массу пролекарства. Дозы пролекарства и его биологически активного соединения считаются эквивалентными, если они представляют собой одно и то же молярное количество.

[00054] Термин «анти-ВИЧ агент», «противовирусное средство» или его грамматический вариант относится к соединению, смеси одного или более соединений, составу, химическому агенту или биологическому агенту, такому как антитело, белок, пептиды, нуклеотид, другое биологическое соединение или их комбинация, которые могут быть прямо или косвенно эффективны в ингибировании ВИЧ, лечении или профилактике ВИЧ-инфекции, и/или лечении, профилактике или задержке начала или прогрессирования СПИДа и/или заболеваний или состояний, возникающих в результате или связанных с ними, РНК-вирусной инфекции, или их комбинации. Средства против ВИЧ могут включать противовирусные средства против ВИЧ, иммуномодуляторы, противоинфекционные средства, вакцины или их комбинацию, подходящие для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа. Примеры противовирусных средств для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа включают, но не ограничиваются ими, под соответствующими товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками с соответствующими владельцами, атазанавир (Reyataz®), дарунавир (Prezista®), долутегравир (Tivicay®), доравирин (MK-1439), эфавиренз (EFV, Sustiva®, Stocrin®), каботегравир, биктегравир, эмтрицитабин (FTC, Emtriva®), рилпивирин, этравирин (TMC-125), маравирик (Selzentry®), рилпивирин (Edurant®), тенофовир DF (DF=дизопроксилфумарат, TDF, Viread®), тенофовира гексадецилоксипропил (CMX-157), тенофовира алафенамида фумарат (GS-7340), ленакапавир (GS-6207), МК-8507. Некоторые из перечисленных выше средств против ВИЧ можно использовать в форме соли; например, атазанавира сульфат, тенофовира

алафенамида фумарат или другие соли. Анти-ВИЧ агент может иметь одну или несколько активностей, таких как ингибитор проникновения (EI), ингибитор слияния (FI); ингибитор интегразы (InI); ингибитор протеазы (PI); нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (nRTI или NRTI) или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (nnRTI или NNRTI), ингибитор капсида. Анти-ВИЧ агент может включать два или более агента, описанных в данном документе. Производное аденозина по настоящему изобретению может быть анти-ВИЧ-агентом вместе или в комбинации с другим анти-ВИЧ-агентом или агентами.

[00055] Если прямо не указано иное, все приведенные в данном документе диапазоны являются включенными. Например, гетероарильное кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», означает, что кольцо может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также следует понимать, что любой диапазон, указанный в данном документе, включает в себя все поддиапазоны в пределах этого диапазона. Так, например, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», включает в себя в качестве его аспектов гетероциклические кольца, содержащие от 2 до 4 гетероатомов, 3 или 4 гетероатома, от 1 до 3 гетероатомов, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома, 3 гетероатома или 4 гетероатома. В других примерах C1-C10 алкил означает алкил, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода, включая все поддиапазоны. Таким образом, C1-C10 алкил может быть метилом, этилом, C4 алкилом, C5 алкилом, C6 алкилом, C7 алкилом, C8 алкилом, C9 алкилом и C10 алкилом, линейным или разветвленным. Двухвалентный C1-C10 алкил может представлять собой -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -C₄H₈-, -C₅H₁₀-, -C₆H₁₂-, -C₇H₁₄-, -C₈H₁₆-, -C₉H₁₈- or -C₁₀H₂₀-, линейный или разветвленный. Аналогично, C2-C10 алкенил означает алкенил, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода, линейный или разветвленный, включая все поддиапазоны. Подходящим может быть линейный или разветвленный алкенил. C3-C10 циклоалкил означает циклоалкил, содержащий 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода, линейный или разветвленный.

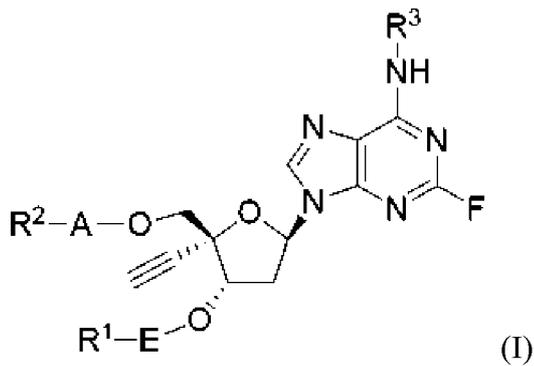
[00056] Если не указано иное, открытые термины, например, «содержит», «содержащий», «включает», «включающий» и т.п., означают содержащий.

[00057] Формы единственного числа используются в данном документе для включения ссылок во множественном числе, если из контекста явно не следует иного. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, приведенные в данной заявке, являются приблизительными и могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены в соответствии с настоящим изобретением.

[00058] Термин «около» и его грамматические эквиваленты по отношению к контрольному числовому значению и его грамматическим эквивалентам в контексте данного документа может включать диапазон значений плюс или минус 10% от этого значения, например, диапазон значений плюс или минус 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от этого значения. Например, количество «около 10» включает количества от 9 до 11.

[00059] Фармацевтическая композиция может быть пригодна для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (*например*, путем инъекции или инфузии). В зависимости от пути введения активный ингредиент может быть покрыт материалом для защиты от действия кислот и других природных условий, которые могут его инактивировать. Фраза «парентеральное введение», в контексте данного документа, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничений, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, внутрикапсульное, внутриорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, транстрахеальное, подкожное, субкутикулярное, внутрисуставное, субкапсульное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное и интрастернальное введение и инфузию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению составлены для внутримышечной инъекции и/или подкожной инъекции. Альтернативно, фармацевтическую композицию можно вводить непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, *например*, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или локально. Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильных водных растворов или дисперсий. Фармацевтическая композиция также может быть приготовлена в виде микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства.

[00060] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H;

R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00061] В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-$ или $-(CO)-O-(C_{1-5}$ alkylene)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[00062] В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[00063] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-20} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

[00064] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-20} алкил

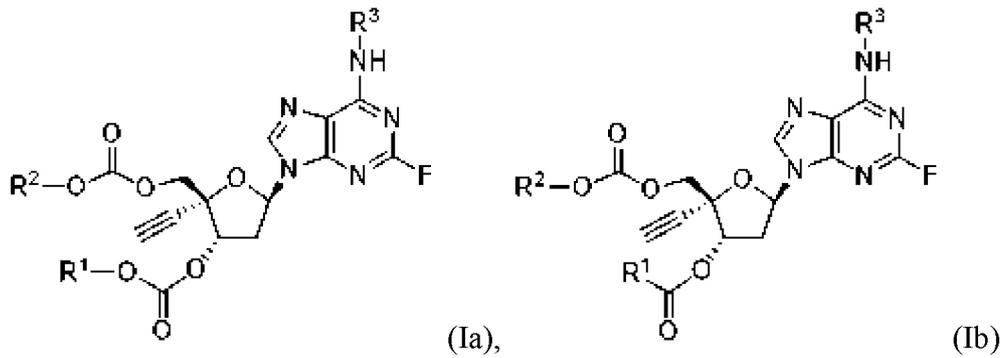
или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-10} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-10} алкил или C_{5-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{5-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{5-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

[00065] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-25-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления, R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-15-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления, R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 10-15-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-20} циклоалкил, и R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил и R^2 представляет собой H, C_{5-15} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

[00066] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G$ - C_{1-10} алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[00067] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 и R^2 имеет значение, определенное в настоящем документе, и R^3 представляет собой H.

[00068] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ia), (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00069] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-20} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

[00070] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-20} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-10} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-10} алкил или C_{5-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{5-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{5-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

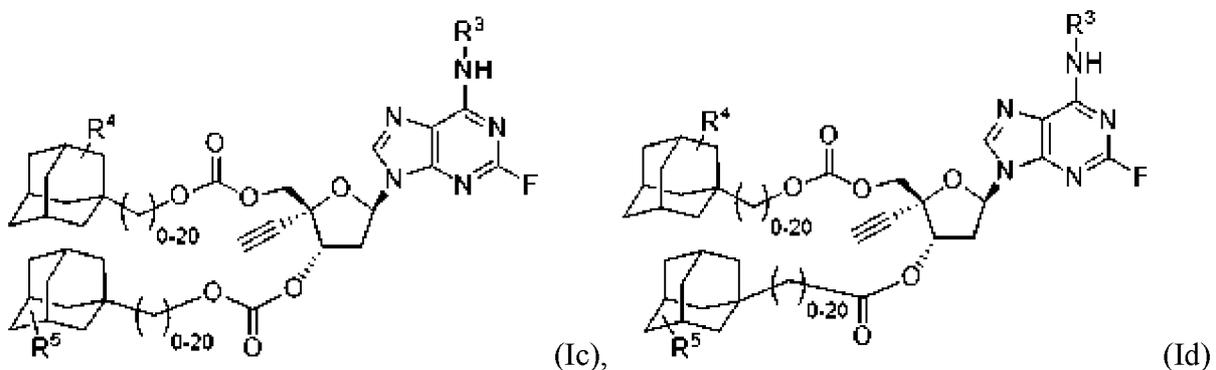
[00071] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-25-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-15-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к

которым они присоединены, с образованием 10-15-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-20} циклоалкил, и R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил и R^2 представляет собой H, C_{-5} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

[00072] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[00073] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 и R^2 имеет значение, определенное в данном документе, и R^3 представляет собой H.

[00074] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ic), (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

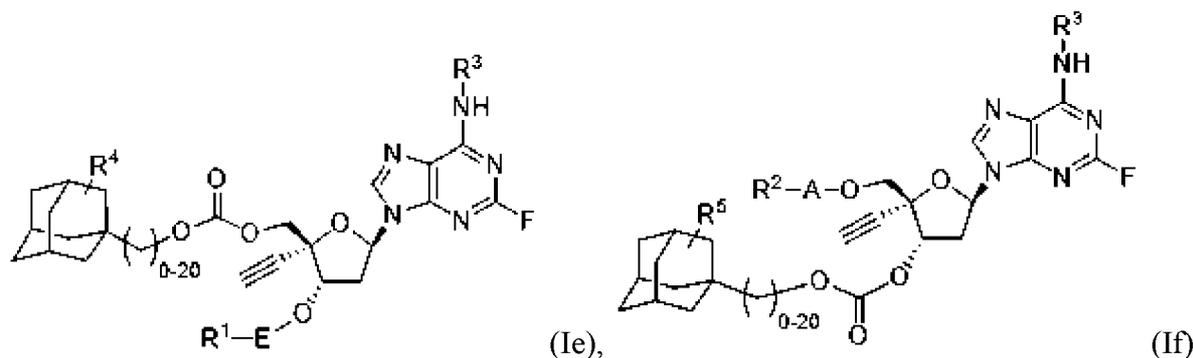
[00075] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[00076] В некоторых вариантах осуществления, R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} галогеналкила, C_{1-5} алкокси, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} галогеналкила и C_{1-5} алкокси. В другом варианте осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

[00077] В некоторых вариантах осуществления, R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} галогеналкила, C_{1-5} алкокси, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В другом варианте осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} алкила, C_{1-5} галогеналкила и C_{1-5} алкокси. В другом варианте осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

[00078] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где: G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00079] В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-J-$. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-$ или $-(CO)-O-(C_{1-5}alkylene)-$. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[00080] В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-J-$. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}алкилен)-$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[00081] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-20} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или C_{3-15} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-20} циклоалкил представляет собой адамантил.

[00082] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-20} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_{1-10} алкил или C_{3-20} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой

H, C₁₋₁₀алкил или C₅₋₁₅циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H, C₁₋₅алкил или C₅₋₁₅циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой C₅₋₁₅циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H, C₁₋₅алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C₃₋₂₀циклоалкил представляет собой адамантил.

[00083] В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь и R¹ представляет собой H.

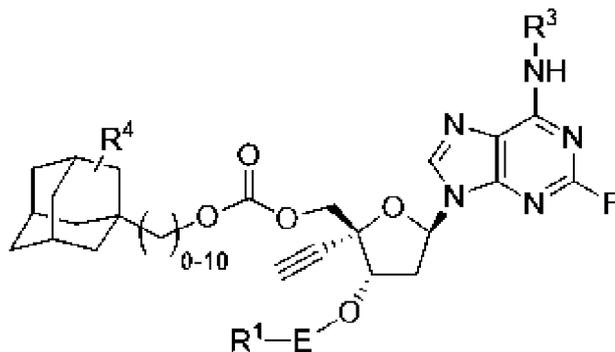
[00084] В определенных вариантах осуществления A представляет собой связь, и R² представляет собой H.

[00085] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкил или C₁₋₁₀алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-C₁₋₅алкил, (CO)-O-C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-CH₃, -(CO)-O-CH₃, или CH₃. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

[00086] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅алкила, C₁₋₅галогеналкила, C₁₋₅алкокси, C₂₋₅алкенила, C₂₋₅алкинила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅алкила, C₁₋₅галогеналкила и C₁₋₅алкокси. В другом варианте осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₂галогеналкила и C₁₋₃алкокси. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H.

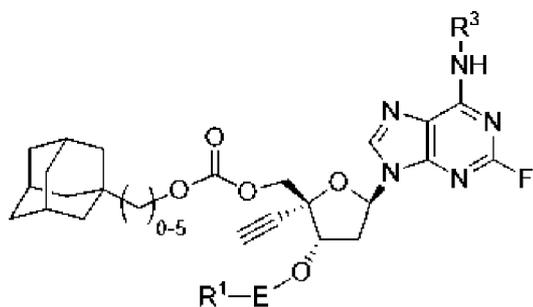
[00087] В некоторых вариантах осуществления, R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅алкила, C₁₋₅галогеналкила, C₁₋₅алкокси, C₂₋₅алкенила, C₂₋₅алкинила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В другом варианте осуществления R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅алкила, C₁₋₅галогеналкила и C₁₋₅алкокси. В другом варианте осуществления R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₂галогеналкила и C₁₋₃алкокси. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой H.

[00088] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина формулы (Ie) имеет структуру:



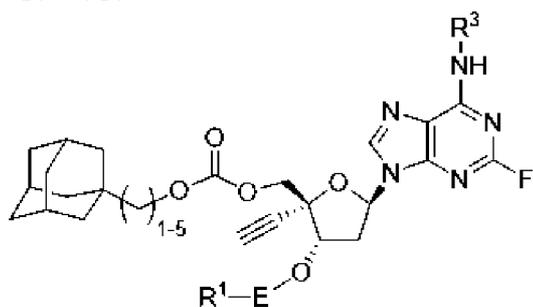
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где E, R¹, R³, и R⁴ являются такими, как определено выше.

[00089] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина формулы (Ie) имеет структуру:



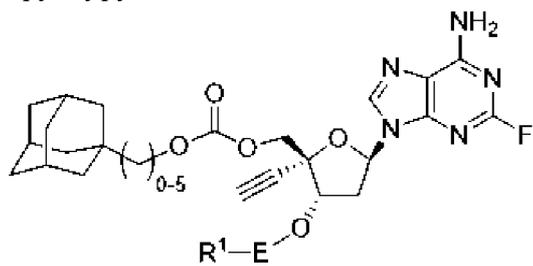
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где E, R¹ и R³ являются такими, как определено выше.

[00090] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина формулы (Ie) имеет структуру:



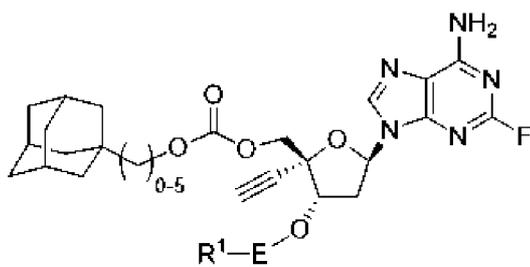
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где E, R¹ и R³ являются такими, как определено выше.

[00091] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина формулы (Ie) имеет структуру:



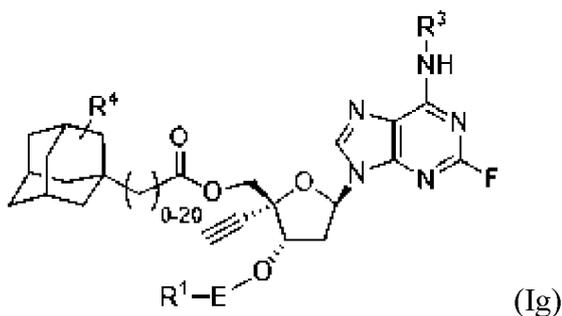
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где E и R¹ являются такими, как определено выше.

[00092] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина формулы (Ie) имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где E и R¹ являются такими, как определено выше.

[00093] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ig), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-$, $J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-$, $J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-$, $J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C₁₋₁₀алкила; и

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00094] В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-$, $J-$. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[00095] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H, C₁₋₂₀алкил

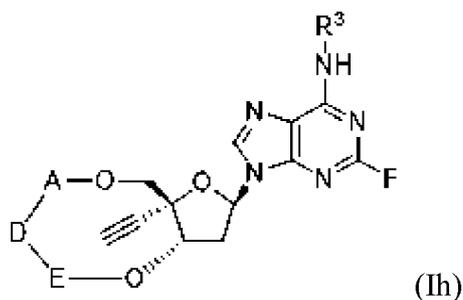
или C₃₋₂₀циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H, C₁₋₅алкил или C₃₋₁₅циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H или C₃₋₂₀циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H, C₁₋₅алкил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H или адамантил. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C₃₋₂₀циклоалкил представляет собой адамантил.

[00096] В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь, и R¹ представляет собой H.

[00097] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкил или C₁₋₁₀алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-C₁₋₅алкил, (CO)-O-C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-CH₃, -(CO)-O-CH₃, или CH₃. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

[00098] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅алкила, C₁₋₅галогеналкила, C₁₋₅алкокси, C₂₋₅алкенила, C₂₋₅алкинила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅алкила, C₁₋₅галогеналкила и C₁₋₅алкокси. В другом варианте осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₂галогеналкила и C₁₋₃алкокси. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H.

[00099] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ih), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-;

где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

D выбран из группы, состоящей из -C₁₋₂₀алкилена-, -C₂₋₂₀алкенилена- и -C₂₋₂₀алкинилена-, -C₁₋₂₀галогеналкилена-, -C₁₋₂₀алкоксиалкилена-, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-

членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

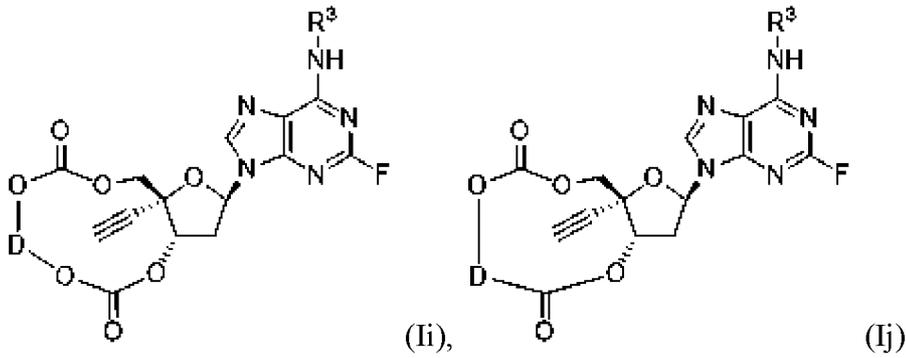
[000100] В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-$ или $-(CO)-O-(C_{1-5}$ alkylene)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[000101] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{1-20} алкилен. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{1-10} алкилен. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{3-10} алкилен. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{3-6} алкилен.

[000102] В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[000103] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[000104] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ii), (Ij), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

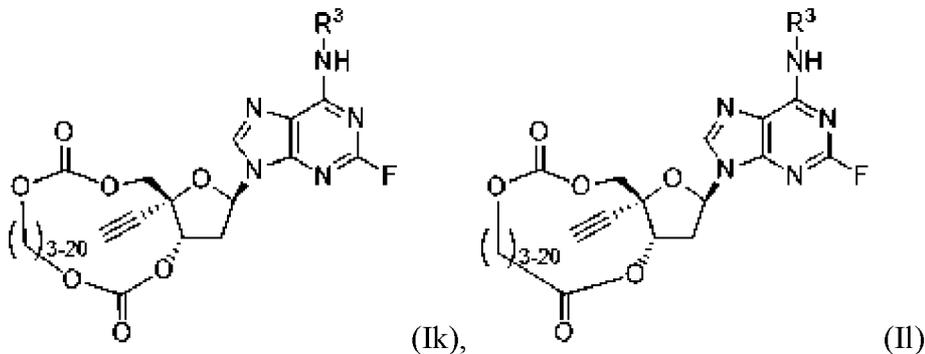
D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}$ алкилена-, $-C_{2-20}$ алкенилена-, $-C_{2-20}$ алкинилена-, $-C_{1-20}$ галогеналкилена-, $-C_{1-20}$ алкоксиалкилена-, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000105] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{1-20} алкилен. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{1-10} алкилен. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{3-10} алкилен. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой C_{3-6} алкилен.

[000106] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[000107] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ik), (II), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:

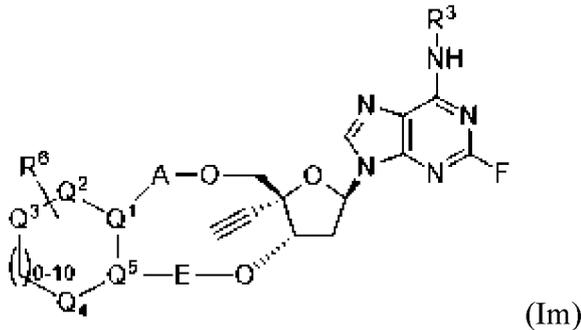


где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000108] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $-(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[000109] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Im), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000110] В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}$ алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-$ или $-(CO)-O-(C_{1-5}$ alkylene)-. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-(CO)-O-(C_{1-5}$ alkylene)-.

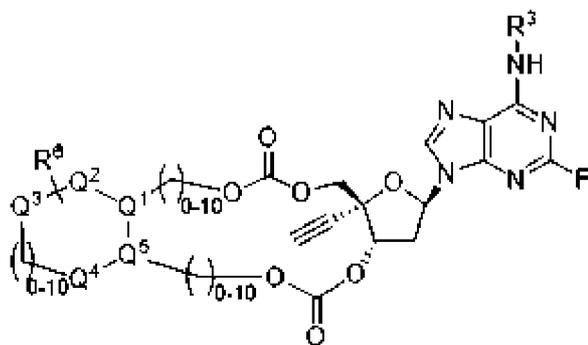
₅алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[000111] В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G- и -(CO)-G-(C₁₋₅алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G- и -(CO)-G-(C₁₋₅алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-O- и -(CO)-O-(C₁₋₅алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

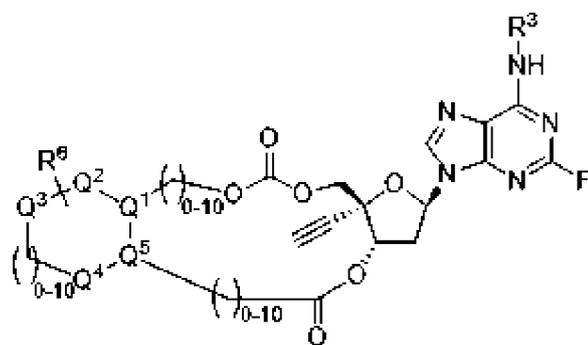
[000112] В некоторых вариантах осуществления, Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, фенила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила или пиридазинила. В некоторых вариантах осуществления, Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, фенила или пиридинила. В некоторых вариантах осуществления, Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила, морфолинила, фенила или пиридинила. В некоторых вариантах осуществления, Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила или морфолинила. В некоторых вариантах осуществления, Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо представляет собой циклогексил.

[000113] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкил или C₁₋₁₀алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-C₁₋₅алкил, (CO)-O-C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-CH₃, -(CO)-O-CH₃, или CH₃. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

[000114] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (In), (Io), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



(In),



(Io)

где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

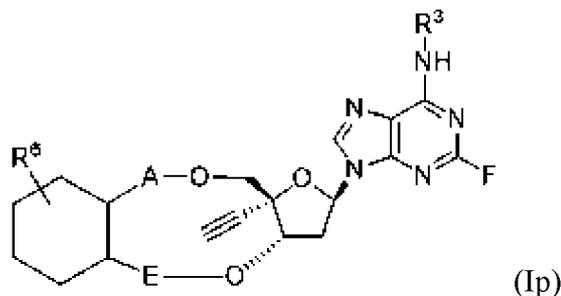
[000115] В некоторых вариантах осуществления, Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, фенила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила или пиридазинила. В некоторых вариантах осуществления, Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, фенила или пиридинила. В некоторых вариантах осуществления, Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила, морфолинила, фенила или пиридинила. В некоторых вариантах осуществления, Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо представляет собой циклогексил.

[000116] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H,

-(CO)-C₁₋₅алкил, -(CO)-O-C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, -(CO)-CH₃, -(CO)-O-CH₃, или CH₃. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

[000117] В некоторых вариантах осуществления, R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₅алкокси, C₂₋₅алкенила, C₂₋₅алкинила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅алкила, C₁₋₃галогеналкила и C₁₋₅алкокси. В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, C₁₋₂галогеналкила и C₁₋₃алкокси. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой метил, этил, изопропил, метокси, изопропил, CF₃, CH₂CF₃, метокси, этокси или изопропокси.

[000118] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ip), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000119] В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G- и -(CO)-G-(C₁₋₅алкилен)-J-. В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G- и -(CO)-G-(C₁₋₅алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой -(CO)-G- или -(CO)-G-(C₁₋₅алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой -(CO)-G-(C₁₋₅алкилен)-. В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из

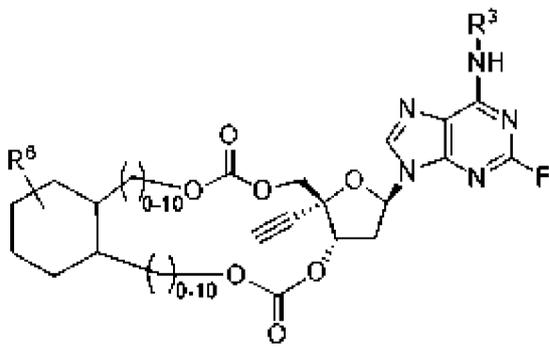
связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой $-(CO)-O-$ или $-(CO)-O-(C_{1-5}\text{alkylene})-$. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой $-(CO)-O-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

[000120] В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-O-$ и $-(CO)-O-(C_{1-5}\text{алкилен})-$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь или O. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой связь.

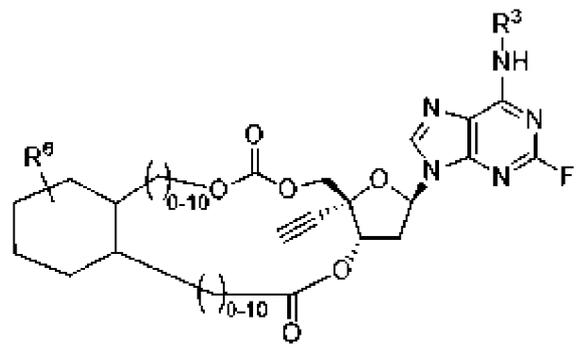
[000121] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}\text{алкил}$ или $C_{1-10}\text{алкил}$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}\text{алкил}$, $-(CO)-O-C_{1-5}\text{алкил}$ или $C_{1-5}\text{алкил}$. В некоторых вариантах осуществления $C_{1-5}\text{алкил}$ представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

[000122] В некоторых вариантах осуществления, R^6 выбран из группы, состоящей из $C_{1-5}\text{алкила}$, $C_{1-3}\text{галогеналкила}$, $C_{1-5}\text{алкокси}$, $C_{2-5}\text{алкенила}$, $C_{2-5}\text{алкинила}$, $C_{3-6}\text{циклоалкила}$, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из $C_{1-5}\text{алкила}$, $C_{1-3}\text{галогеналкила}$ и $C_{1-5}\text{алкокси}$. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из $C_{1-3}\text{алкила}$, $C_{1-2}\text{галогеналкила}$ и $C_{1-3}\text{алкокси}$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил, изопропил, метокси, изопропил, CF_3 , CH_2CF_3 , метокси, этокси или изопропокси.

[000123] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аденозина, имеющее структуру формулы (Iq), (Iг), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



(Iq),



(Ir)

где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

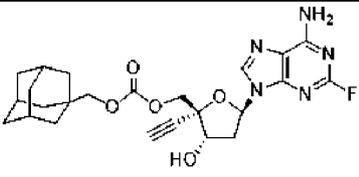
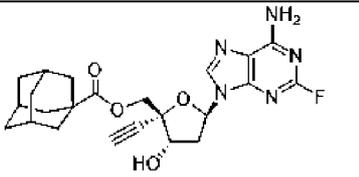
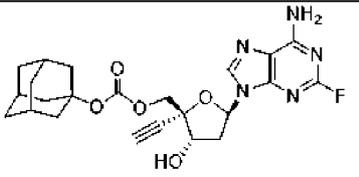
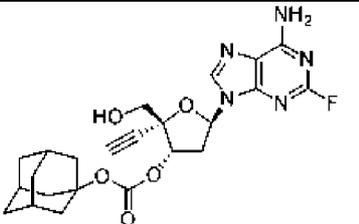
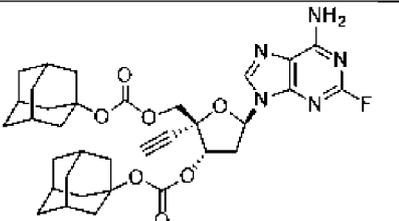
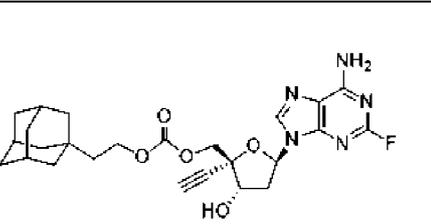
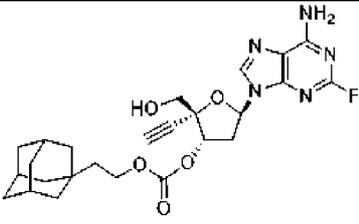
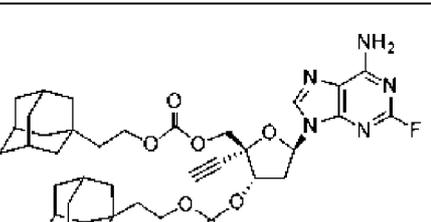
[000124] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкил или C_{1-10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, $-(CO)-CH_3$, $-(CO)-O-CH_3$, или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

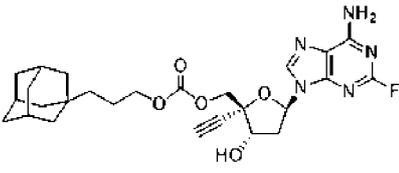
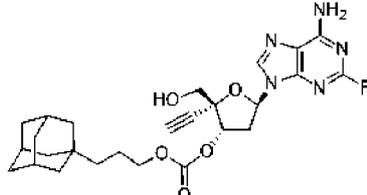
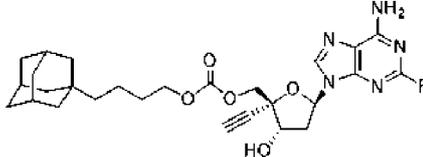
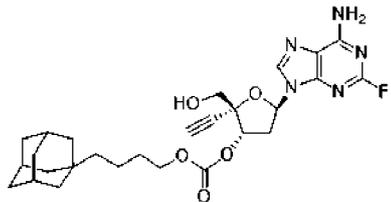
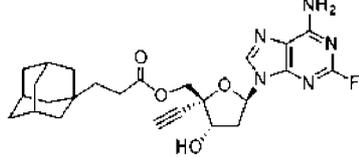
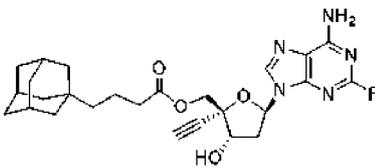
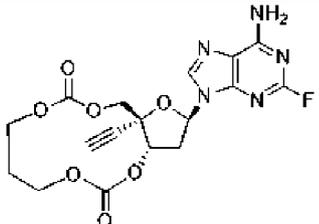
[000125] В некоторых вариантах осуществления, R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-5} алкокси, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-5} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил, изопропил, метокси, изопропил, CF_3 , CH_2CF_3 , метокси, этокси или изопропокси.

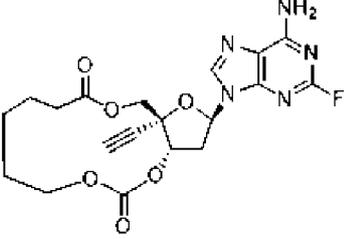
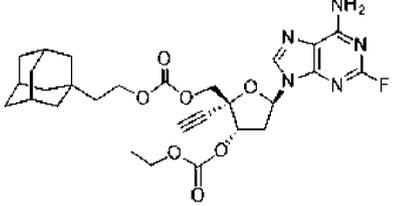
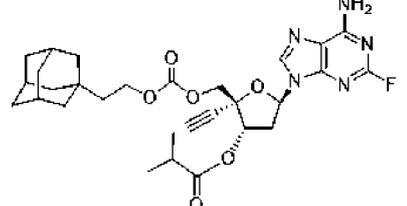
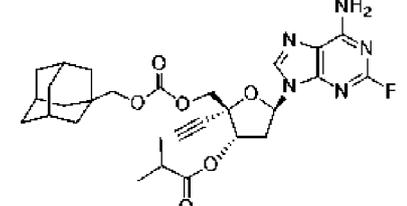
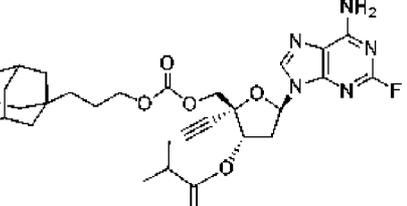
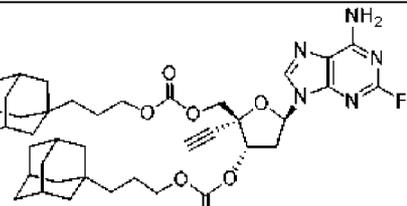
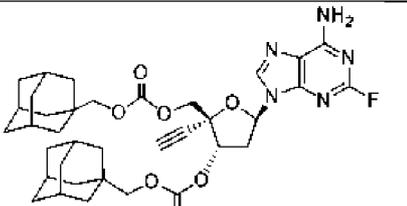
[000126] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина, представляет собой соединение из Таблицы 1 или, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват.

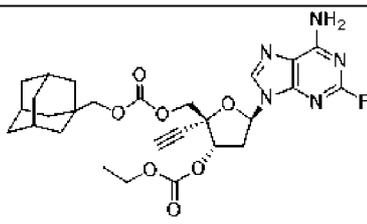
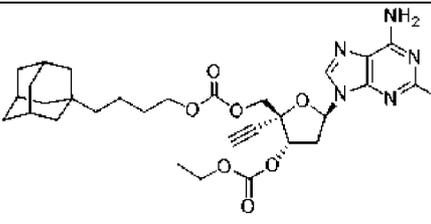
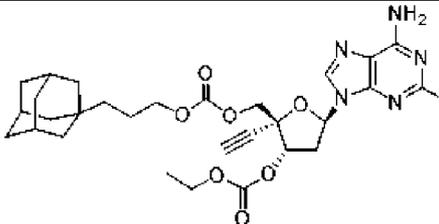
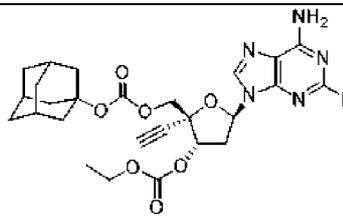
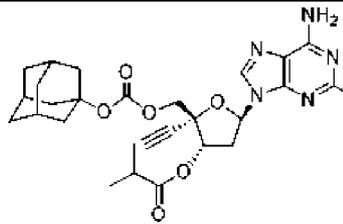
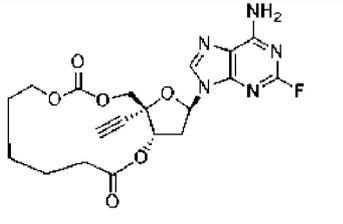
Таблица 1. Соединения аденозина по настоящему изобретению.

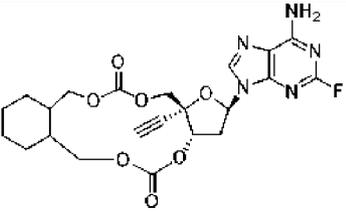
№ соединения	Структура	Химическое название
1		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)ацетат

2		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметил карбонат
3		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил адамантан-1-карбоксилат
4		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилкарбонат
5		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 1-адамантилкарбонат
6		(((2R,3S,5R)-3-(((1-адамантил)окси)карбонил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил) 1-адамантилкарбонат
7		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)этилкарбонат
8		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 2-(1-адамантил)этил карбонат
9		(((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)

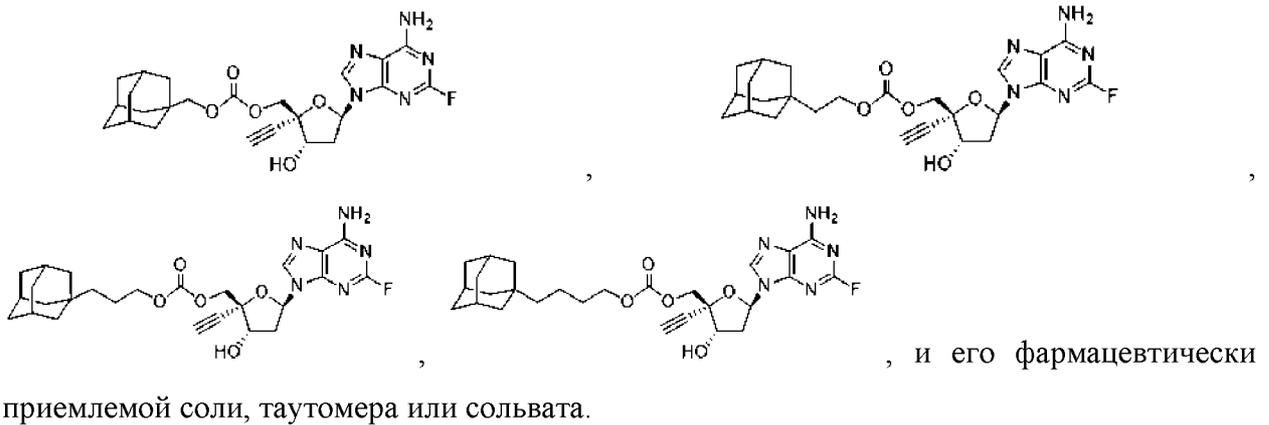
		2-(1-адамантил)этилкарбонат
10		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат
11		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбонат
12		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутилкарбонат
13		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 4-(1-адамантил)бутилкарбонат
14		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропаноат
15		((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутаноат
16		(10aR,12R,13aS)-12-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-10a-этинилгексагидро-4Н, 10Н-фуоро[3,2-d][1,3,7,9]тетраоксациклододecin-2,8-дион

17		(11aR,13R,14aS)-13-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-11а-этинил-октагидро-11Н-фуоро[3,2-d][1,3,7]триоксациклотридецин-2,9(4Н)-дион
18		((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат
19		((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират
20		((2R,3S,5R)-2-(((1-(1-адамантил)метокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират
21		((2R,3S,5R)-2-(((3-(1-адамантил)пропокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират
22		((2R,3S,5R)-3-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонил]окси]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат
23		((2R,3S,5R)-3-(1-адамантилметоксикарбонил)окси]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил

		1-адамантилметилкарбонат
24		((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилметоксикарбонил)оксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат
25		((2R,3S,5R)-2-[4-(1-адамантил)бутоксикарбонил]оксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат
26		((2R,3S,5R)-2-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонил]оксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат
27		1-адамантил((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-3-этоксикарбонил)окси-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метилкарбонат
28		((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилоксикарбонил)оксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) 2-метилпропаноат
29		(1R,13R,15R)-15-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-13-этинил-2,9,11,14-тетраоксабицикло[11.3.0]гексадекан-3,10-дион

30		(6R,8R,10R)-8-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-10-этинил-3,5,9,12,14-пентаоксатрицикло[14.4.0.0.6,10]икозан-4,13-дион
----	---	---

[000127] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина выбрано из группы, состоящей из:



[000128] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

[000129] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)ацетат,

[000130] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметил карбонат,

[000131] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метиладамантан-1-карбоксилат,

[000132] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилкарбонат,

[000133] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 1-адамантилкарбонат,

[000134] (((2R,3S,5R)-3-(((1-адамантил)окси)карбонил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил) 1-адамантилкарбонат,

[000135] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)этилкарбонат,

[000136] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 2-(1-адамантил)этил карбонат,

[000137] ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) 2-(1-адамантил)этилкарбонат,

[000138] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат,

- [000139] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбонат,
- [000140] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутилкарбонат,
- [000141] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 4-(1-адамантил)бутилкарбонат,
- [000142] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропаноат,
- [000143] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутаноат,
- [000144] (10aR,12R,13aS)-12-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-10a-этинилгексагидро-4Н,10Н-фуоро[3,2-d][1,3,7,9]тетраоксациклододецин-2,8-дион,
- [000145] (11aR,13R,14aS)-13-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-11a-этинилотагидро-11Н-фуоро[3,2-d][1,3,7]триоксациклотридецин-2,9(4Н)-дион,
- [000146] ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат,
- [000147] ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират,
- [000148] ((2R,3S,5R)-2-(((1-адамантил)метокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират,
- [000149] ((2R,3S,5R)-2-(((3-(1-адамантил)пропокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират,
- [000150] ((2R,3S,5R)-3-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонилокси]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат,
- [000151] ((2R,3S,5R)-3-(1-адамантилметоксикарбонилокси)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметилкарбонат,
- [000152] ((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилметоксикарбонилоксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат,
- [000153] ((2R,3S,5R)-2-[4-(1-адамантил)бутоксикарбонилоксиметил]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат,
- [000154] ((2R,3S,5R)-2-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонилоксиметил]-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-тетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат,
- [000155] 1-адамантил((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-3-этоксикарбонилокси-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метилкарбонат,
- [000156] ((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилоксикарбонилоксиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) 2-метилпропаноат,
- [000157] (1R,13R,15R)-15-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-13-этинил-2,9,11,14-тетраоксабицикло[11.3.0]гексадекан-3,10-дион, и
- [000158] (6R,8R,10R)-8-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-10-этинил-3,5,9,12,14-пентаоксатрицикло[14.4.0.06,10]икозан-4,13-дион.

[000159] Производное аденозина по настоящему изобретению может претерпевать превращение в целевое лекарственное средство, которое может проявлять активность ингибитора обратной транскриптазы *in vivo*, активность терминатора цепи обратной транскриптазы *in vivo*, активность ингибитора транслокации ДНК *in vivo*, или их комбинацию. Соответственно, производные аденозина по настоящему изобретению можно использовать для лечения ВИЧ, СПИДа, РНК-инфекции или другого заболевания, описанного в данном документе.

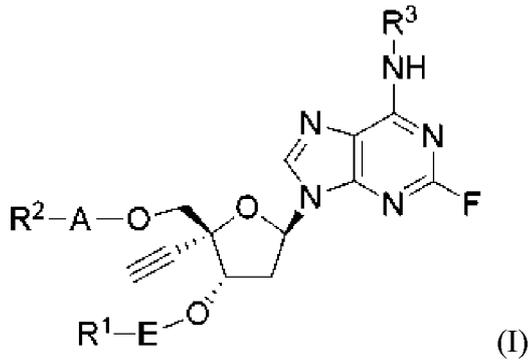
[000160] Производное аденозина по настоящему изобретению может представлять собой пролекарство, которое не имеет или имеет ограниченную активность в своей оригинальной (т.е. исходной) форме, показанной в данном документе, и может метаболизироваться *in vivo* для проявления желаемой активности целевого лекарственного средства, включая активность ингибитора обратной транскриптазы, активность терминатора цепи обратной транскриптазы, активность ингибитора транслокации ДНК или их комбинацию.

[000161] Не желая быть связанными конкретным механизмом или теорией, заявители обнаружили, что производные аденозина по настоящему изобретению могут метаболизироваться *in vivo* с образованием соединения или смеси соединений, подобных или таких же, как целевое лекарственное средство 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин (EFdA), обладающий ингибирующей активностью в отношении обратной транскриптазы и другими противовирусными свойствами.

[000162] Производное аденозина по настоящему изобретению может содержать один или более его изомеров. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению представляет собой изомер формулы (I)-(I_r) или соединение (1)-(30). В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой стереоизомер, например, энантиомер или диастереомер. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой ингибитор обратной транскриптазы, обладающий активностью *in vivo*.

[000163] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим производное аденозина, раскрытое в данном документе (например, соединение формулы (I)-(I_r) или соединение (1)-(30)) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

[000164] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

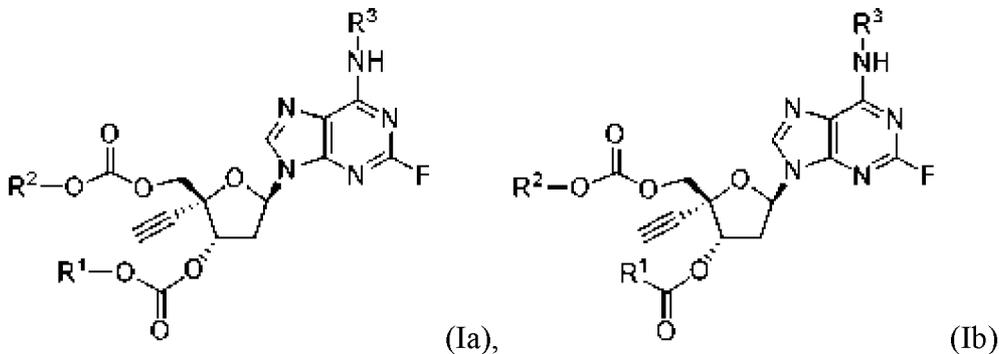
R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R¹ и R² не является H;

R¹ и R² могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000165] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ia), (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



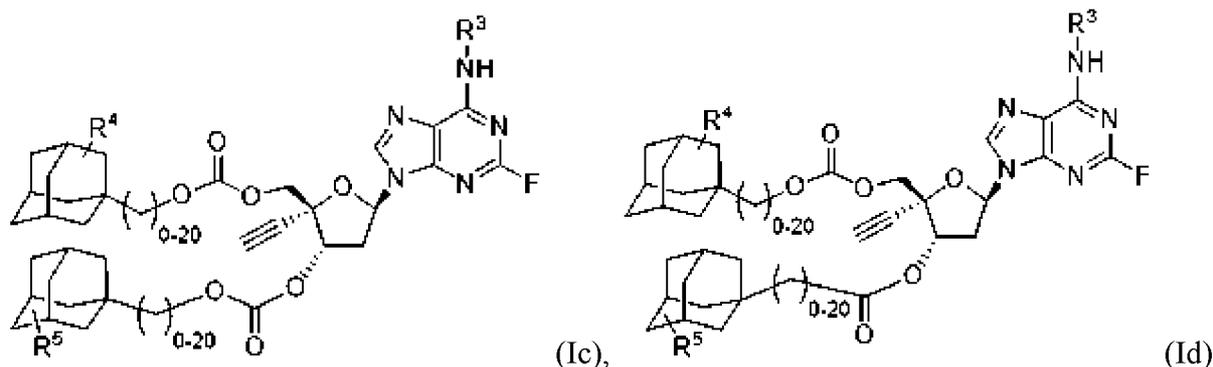
где:

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000166] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ic), (Id), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



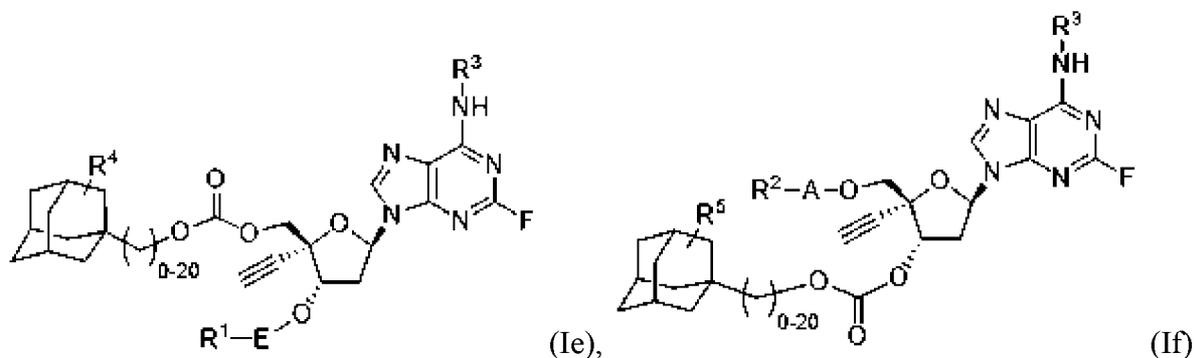
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000167] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ie), (If), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

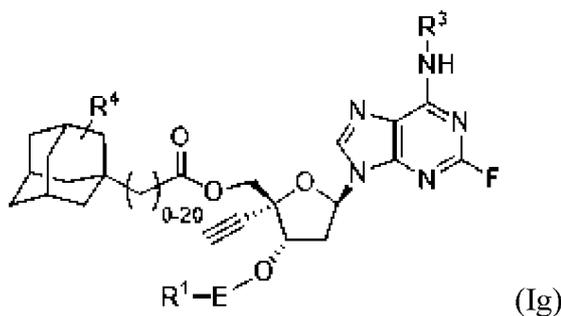
R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила и C₁₋₁₀алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000168] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

E выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

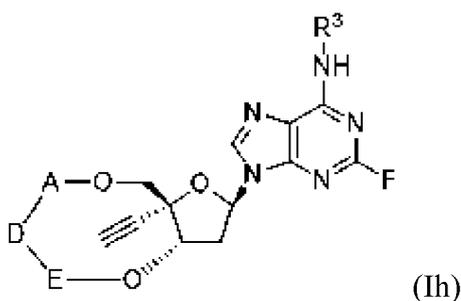
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила и C₁₋₁₀алкила; и

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000169] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

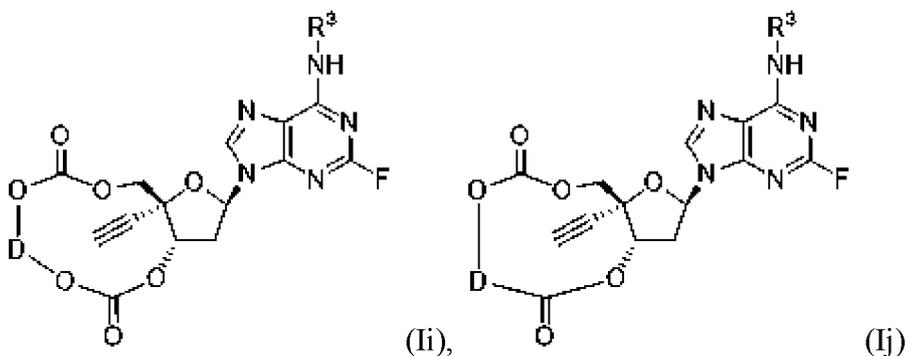
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}\text{алкилена-}$, $-C_{2-20}\text{алкенилена-}$, $-C_{2-20}\text{алкинилена-}$, $-C_{1-20}\text{галогеналкилена-}$, $-C_{1-20}\text{алкоксиалкилена-}$, $C_{3-20}\text{циклоалкила}$, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{галогеналкила}$, $C_{2-10}\text{алкенила}$, $C_{2-10}\text{алкинила}$, $C_{3-12}\text{циклоалкила}$, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000170] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ii), (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:

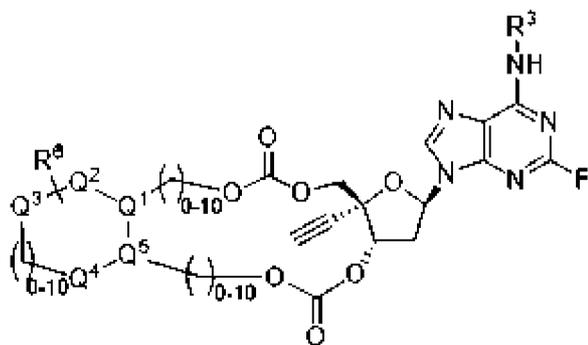


где:

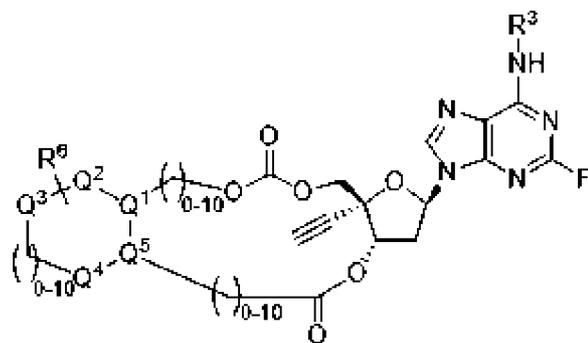
D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}\text{алкилена-}$, $-C_{2-20}\text{алкенилена-}$, $-C_{2-20}\text{алкинилена-}$, $-C_{1-20}\text{галогеналкилена-}$, $-C_{1-20}\text{алкоксиалкилена-}$, $C_{3-20}\text{циклоалкила}$, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{галогеналкила}$, $C_{2-10}\text{алкенила}$, $C_{2-10}\text{алкинила}$, $C_{3-12}\text{циклоалкила}$, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000171] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ik), (Il) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(In),



(Io)

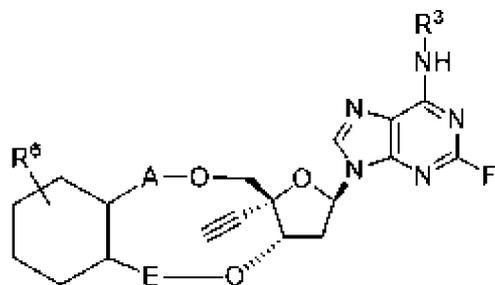
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000174] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Ip) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(Ip)

где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где:

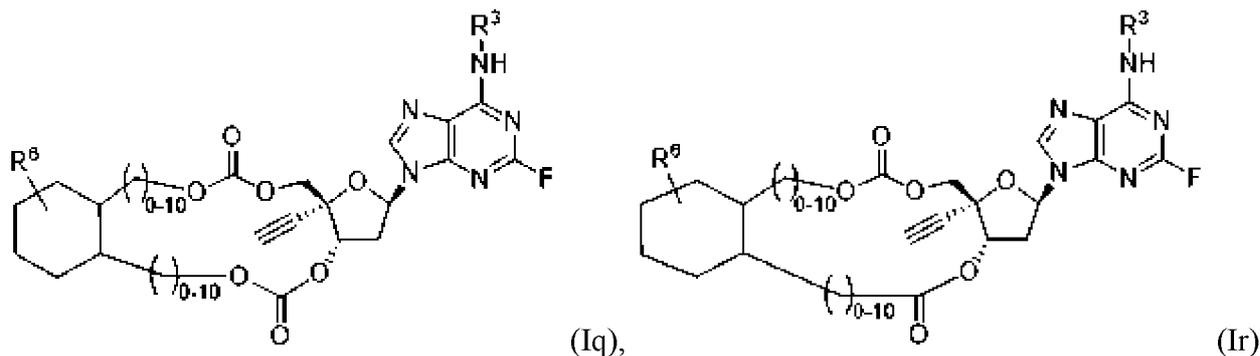
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000175] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, имеющее структуру формулы (Iq), (Ir) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000176] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного в Таблице 1 и его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000177] Производное аденозина по настоящему изобретению может содержать один или более его изомеров. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению представляет собой изомер формулы (I)-(Ir) или соединение (1)-(30). В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой стереоизомер, например, энантиомер или диастереомер. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой ингибитор обратной транскриптазы, обладающий активностью *in vivo*.

[000178] Как указано выше, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, в котором может отсутствовать монофосфатная группа, дифосфатная группа, трифосфатная группа или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления группа R^1 и/или R^2 производного аденозина, раскрытого в данном документе, не содержит монофосфатной группы, дифосфатной

группы, трифосфатной группы или их комбинации.

[000179] Как описано, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[000180] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемого носителя включают фармацевтические вспомогательные вещества: поверхностно-активное вещество, эмульгатор, наполнитель, носитель, изотонический агент, диспергатор, модификатор вязкости, ресуспендирующий агент, буфер или их комбинацию. Фармацевтические вспомогательные вещества обычно не обладают свойствами лечебного или лекарственного активного ингредиента, также известного как активный фармацевтический ингредиент (АФИ), и обычно используются для оптимизации процесса производства или упаковки активных ингредиентов или для доставки АФИ пациенту или другому субъекту. Подходящими могут быть фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или неактивные ингредиенты из базы данных неактивных ингредиентов, доступной в US FDA (<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>). Некоторые из общепризнанных безопасными (GRAS) пищевых веществ доступных в базе данных GRAS Substances (SCOGS), US FDA (<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>) также могут быть подходящими.

[000181] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель включает полиэтиленгликоль (ПЭГ), сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SRBCD), аравийскую камедь, животные масла, бензиловый спирт, бензилбензоат, стеарат кальция, карбомеры, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, холестерин, циклодекстрины, декстрозу, диэтанолламин, эмульгирующий воск, пальмитостеарат этиленгликоля, глицерин, моностеарат глицерина, стеарат глицерина, моноолеат глицерина, моностеарат глицерина, гистидин, соляную кислоту, гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD), гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC)), ланолин, ланолиновые спирты, лецитин, триглицериды со средней длиной цепи, металлические мыла, метилцеллюлозу, минеральное масло, одноосновный фосфат натрия, моноэтанолламин, олеиновую кислоту, полиэтиленгликоли (ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000), полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый сополимер (полоксамер), полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полиоксиэтиленовое касторовое масло, производные полиоксиэтиленового касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, полисорбат, полиоксиэтилен(20) сорбитан монолаурат (твин 20, полисорбат 20), полиоксиэтилен(20) сорбитан моноолеат (твин 80, полисорбат 80), повидон, альгинат пропиленгликоля, физиологический раствор, хлорид натрия, цитрат натрия, дигидрат цитрата натрия, гидроксид натрия, лаурилсульфат натрия, одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия, эфиры сорбитана, стеариновую кислоту, стеариловый спирт, подсолнечное масло, трагакант, триэтанолламин, растительные масла, воду, ксантановую камедь или их комбинации.

[000182] В дополнительных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает декстрозу, глицерин, гистидин, соляную кислоту, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD), гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC)), полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат (твин 20, полисорбат 20), полиэтиленгликоли (ПЭГ 400, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000), полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый сополимер (полоксамер 188, полоксамер 407), полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат (твин 80, полисорбат 80), физиологический раствор, хлорид натрия, цитрат натрия, дигидрат цитрата натрия, лаурилсульфат натрия, одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия или их комбинацию.

[000183] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать эффективную дозу одного или более дополнительных анти-ВИЧ агентов (также называемых антивирусными агентами), выбранных из группы, состоящей из ленакапавира, атазанавира, атазанавира сульфата, биктагревира, каботегравира, дарунавира, долутегравира, доравирина, эфавиренза, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира алафенамида, этравирина, комбинации дарунавира и кобицистата, рилпивирина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов выбраны из группы, состоящей из ленакапавира, биктегравира и каботегравира. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению дополнительно содержат эффективную дозу одного дополнительного анти-ВИЧ агента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению дополнительно содержат эффективную дозу двух дополнительных анти-ВИЧ агентов.

[000184] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат производное аденозина, например, соединение формулы (I)-(Ir) или соединение (1)-(30), и одно или более дополнительных анти-ВИЧ агентов в одном составе, которые можно вводить субъекту вместе.

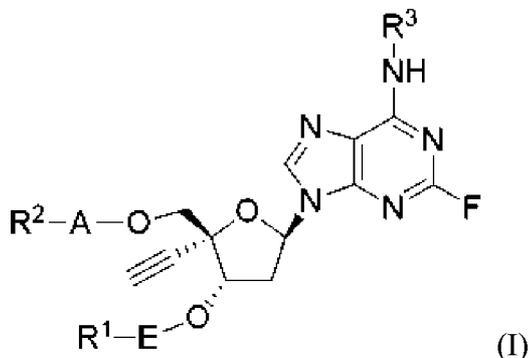
[000185] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат (1) эффективную дозу: (а) производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата (например, соединения формулы (I)-(Ir) или соединения (1)-(30)); и (b) один или несколько дополнительных анти-ВИЧ агентов, описанных в данном документе; и (2) описанный в данном документе фармацевтически приемлемый носитель.

[000186] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать производное аденозина и один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов в отдельных составах, которые можно вводить субъекту одновременно или последовательно. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению также можно смешивать с одним или более дополнительными раскрытыми анти-ВИЧ агентами в отдельных составах, которые можно вводить субъекту одновременно.

[000187] Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы

фармацевтической композиции, содержащей производное аденозина (например, соединение формулы (I)-(Iг) или соединение (1)-(30)) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, описанные в настоящем документе.

[000188] В некоторых вариантах осуществления настоящих способов производное аденозина представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

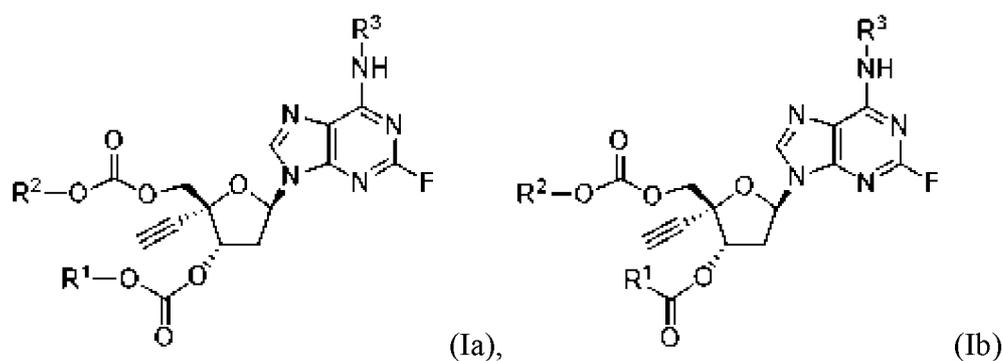
R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R¹ и R² не является H;

R¹ и R² могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000189] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ia), (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



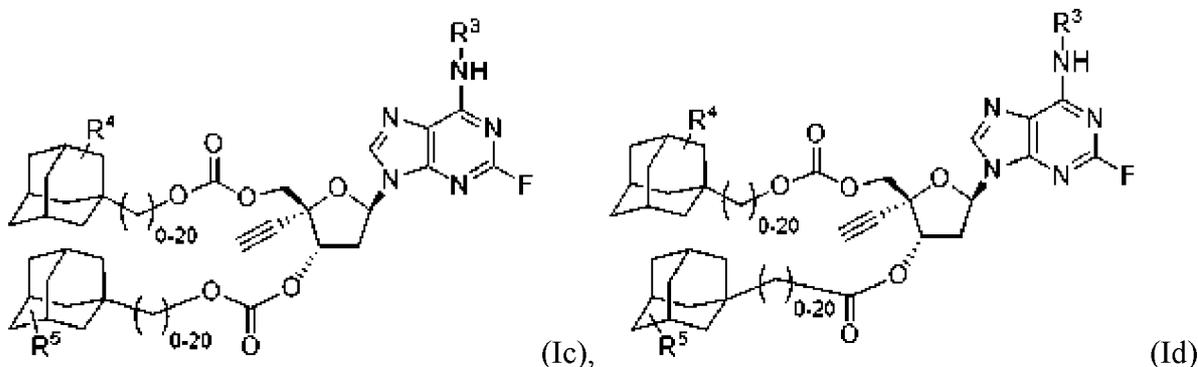
где:

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000190] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ic), (Id) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



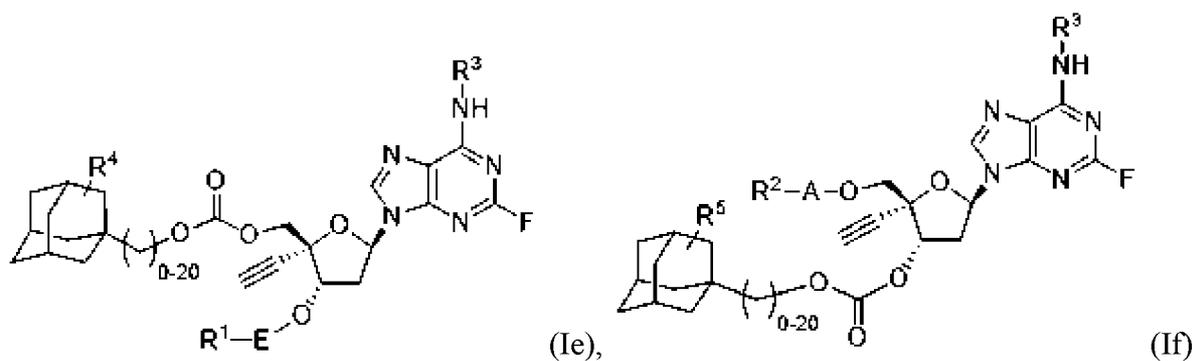
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000191] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

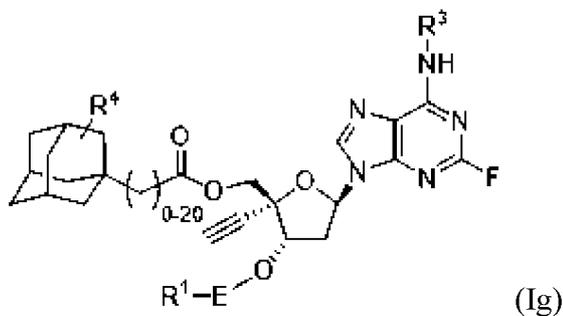
R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C₁₋₁₀алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000192] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

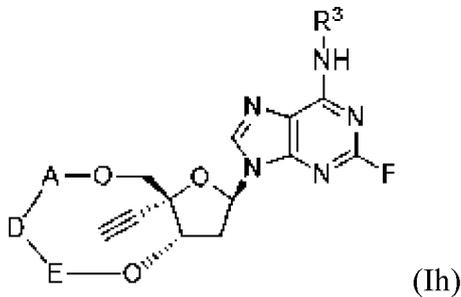
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила и C₁₋₁₀алкила; и

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000193] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-;

где:

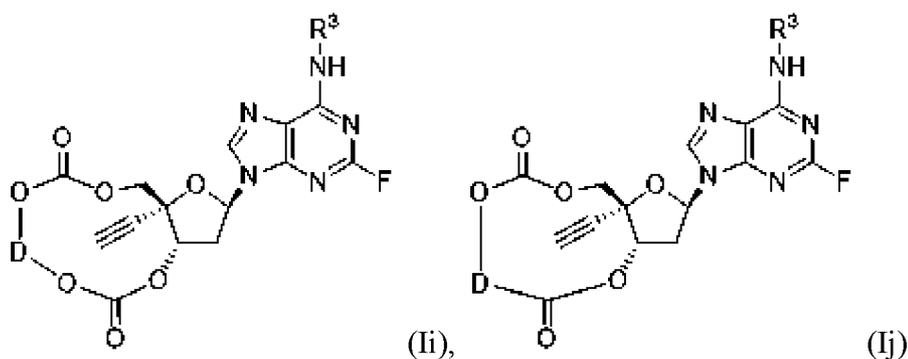
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

D выбран из группы, состоящей из -C₁₋₂₀алкилена-, -C₂₋₂₀алкенилена-, -C₂₋₂₀алкинилена-, -C₁₋₂₀галогеналкилена-, -C₁₋₂₀алкоксиалкилена-, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000194] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ii), (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:

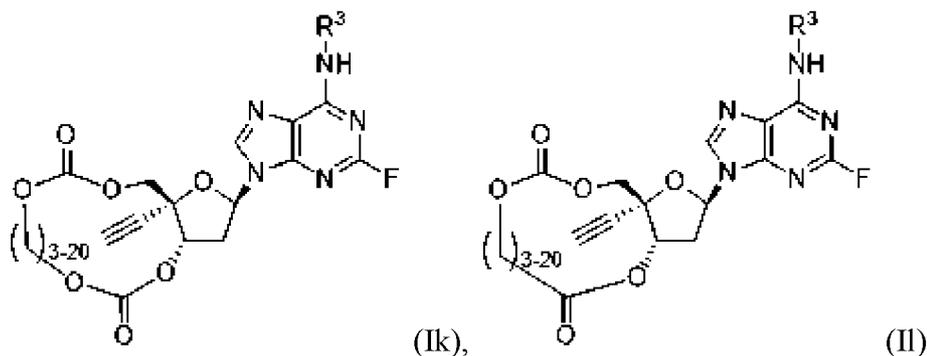


где:

D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}$ алкилена-, $-C_{2-20}$ алкенилена-, $-C_{2-20}$ алкинилена-, $-C_{1-20}$ галогеналкилена-, $-C_{1-20}$ алкоксиалкилена-, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

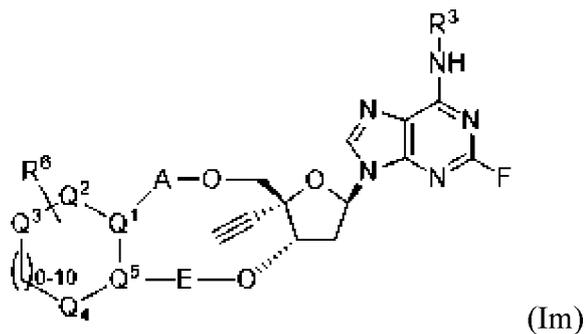
[000195] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ik), (Il) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000196] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$;

где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

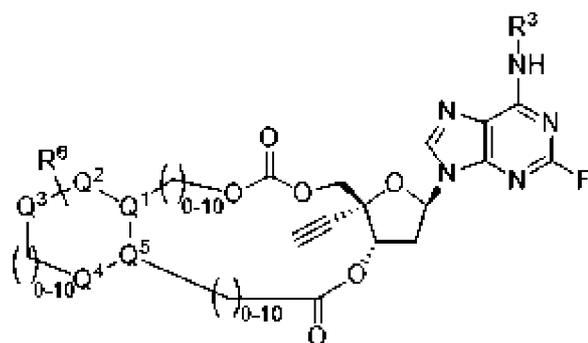
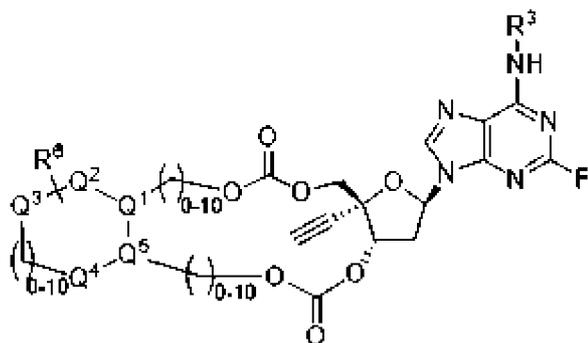
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}\text{алкила}$, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q¹, Q², Q³, Q⁴, и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000197] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (In), (Io) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

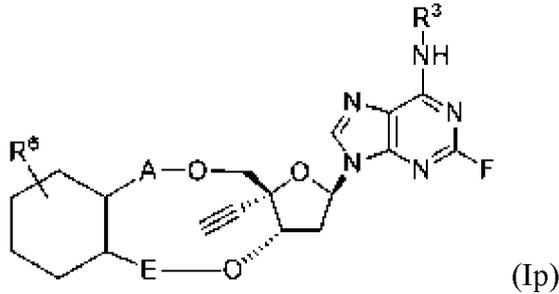
R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}\text{алкила}$, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋

$_{10}$ алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000198] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ip) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

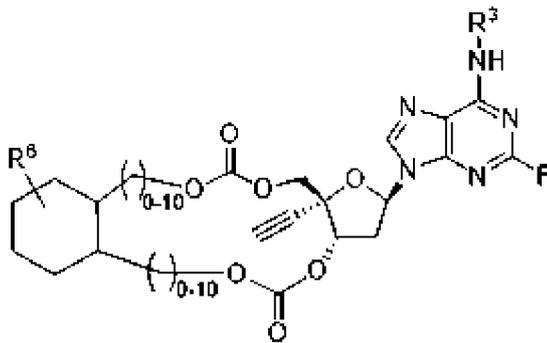
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

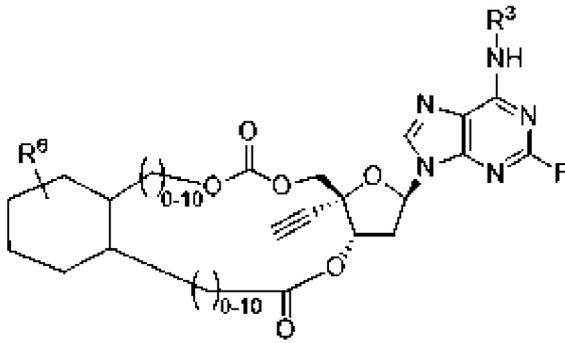
R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000199] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина представляет собой соединение формулы (Iq), (Ir) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(Iq),



(Ir)

где:

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

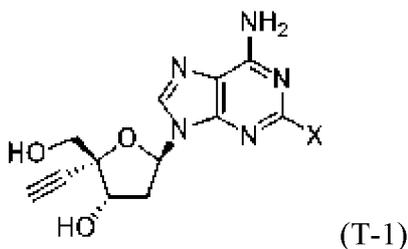
R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000200] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа производное аденозина выбрано из группы, состоящей из соединения, описанного в Таблице 1, и его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000201] Производное аденозина по настоящему изобретению может содержать один или более его изомеров. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению представляет собой изомер формулы (I)-(Ir) или соединение (1)-(30). В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой стереоизомер, например, энантиомер или диастереомер. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой ингибитор обратной транскриптазы, обладающий активностью *in vivo*.

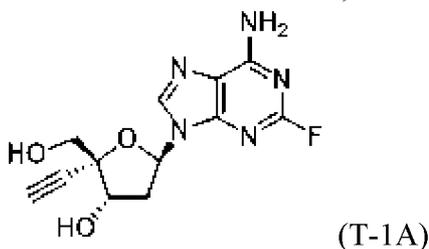
[000202] В некоторых вариантах осуществления настоящих способов фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством внутримышечной (IM) инъекции, подкожной (SC) инъекции, внутривенной (IV) инъекции, перорального приема, местного применения, имплантации или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению составлены для внутримышечной инъекции и/или подкожной инъекции. Применение путем имплантации может включать имплантируемое устройство или пленку, содержащую фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе. Применение путем имплантации может включать вагинальное кольцо, пленку, мембрану, пластырь, другие устройства или их комбинацию.

[000203] по настоящему изобретению может дополнительно включать измерение образца субъекта для определения измеренного уровня целевого лекарственного средства в образце, при этом целевое лекарственное средство может иметь формулу (T-1):



его изомер или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой галоген, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой I.

[000204] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (T-1A):



или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, таутомер. Формула (T-1A) также упоминается в данном документе как EFdA.

[000205] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (также называемый 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин, EFdA) или его фармацевтически приемлемая соль.

[000206] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой продукт деградации или метаболизма соединения (T-1), (T-1A) или EFdA.

[000207] Образец может представлять собой образец крови, образец мочи, образец жидкости организма, образец ткани или их комбинацию от субъекта, например, пациента.

[000208] Измеренный уровень целевого лекарственного средства можно определить с помощью аналитического метода, известного специалистам в данной области, такого как, но не ограничиваясь этим, ВЭЖХ, ГХ, МС, ГХ-МС или их комбинации.

[000209] Способ по настоящему изобретению может дополнительно включать корректировку эффективной дозы для получения измененной эффективной дозы, если измеренный уровень целевого лекарственного средства отличается от предварительно определенного целевого уровня целевого лекарственного средства, и введение измененной эффективной дозы субъекту.

[000210] В некоторых вариантах осуществления настоящего способа заболевание представляет собой ВИЧ, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) или РНК-вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой СПИД, ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-

вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

[000211] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению дополнительно включают введение субъекту эффективной дозы одного или более дополнительных анти-ВИЧ агентов, выбранных из ленакапавира, атазанавира, атазанавир сульфата, биктегравира, каботегравира, дарунавира, долутегравира, доравирина, эфавиренца, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, этравирина, комбинации дарунавира и кобицистата, рилпивирина, МК-8507 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов выбраны из группы, состоящей из ленакапавира, биктегравира и каботегравира. Другие идентифицированные или разработанные анти-ВИЧ агенты или их комбинации также могут быть подходящими.

[000212] Комбинации производного аденозина по настоящему изобретению (например, формулы (I)-(I_r) или соединения (1)-(30) и одного или более дополнительных анти-ВИЧ агентов, описанных в данном документе, могут быть полезны для лечения или профилактики СПИД или других симптомов, связанных с ВИЧ. Дополнительные анти-ВИЧ агенты могут быть использованы в этих комбинациях в их обычных диапазонах дозировок и схемах приема, как известно в данной области, включая, например, дозировки, описанные в Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57-е издание (2003), 58-е издание (2004) или 59-е издание (2005) и текущем Physicians' Desk Reference (68-е изд.). (2014), Montvale, N.J.: PDR Network.

[000213] Производное аденозина по настоящему изобретению и один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов, описанных в данном документе, можно вводить субъекту вместе или по отдельности посредством перорального введения, парентерального введения или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение включает подкожную и/или внутримышечную инъекцию. Производное аденозина и один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов можно вводить субъекту по ежедневному, еженедельному, двухнедельному или ежемесячному графику введения.

[000214] Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции для лечения заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом заболевание представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-вирусную инфекцию. Любая из вышеупомянутых фармацевтических композиций может быть подходящей. Фармацевтическую композицию можно использовать вместе с одним или более дополнительными анти-ВИЧ агентами для лечения упомянутого в данном документе заболевания. Производное аденозина и одно или более дополнительных анти-ВИЧ агентов можно вводить субъекту вместе или по отдельности посредством перорального введения, парентерального введения или их комбинации. Производное аденозина и один или более

дополнительных анти-ВИЧ агентов можно вводить субъекту по ежедневному, еженедельному, двухнедельному или ежемесячному графику введения.

[000215] Настоящее изобретение также относится к применению производного аденозина, необязательно, одного или более фармацевтически приемлемых носителей, описанных в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, которое представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-вирусную инфекцию. Вышеупомянутые производные аденозина могут быть подходящими. Вышеупомянутые фармацевтически приемлемые носители могут быть подходящими.

[000216] Настоящее изобретение также относится к способу профилактики инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективной дозы фармацевтической композиции по настоящему способу, раскрытому в данном документе, при этом субъект не имеет обнаруживаемых симптомов инфекции. В некоторых вариантах осуществления инфекция включает заболевание, выбранное из синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), инфекции ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью, РНК-вирусной инфекции или их комбинации.

[000217] Выявляемые симптомы включают, но не ограничиваются ими, симптомы синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), симптомы заражения вирусами ВИЧ, включая ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ, имеющий K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или их комбинацию. Обнаружение вирусов ВИЧ можно проводить с помощью ПЦР, обратной ПЦР, иммунодетекции антигена или антитела, связанного со СПИДом или ВИЧ.

[000218] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию по настоящему способу вводят указанному субъекту по ежедневному, еженедельному, двухнедельному или ежемесячному графику введения.

[000219] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно включает введение субъекту эффективной дозы одного или более дополнительных анти-ВИЧ агентов, выбранных из ленакапавира, атазанавира, атазанавира сульфата, биктегравира, каботегравира, дарунавира, долутегравира, доравиринна, эфавиренца, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, этравиринна, комбинации дарунавира и кобицистата, рилпивиринна, МК-8507 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов выбраны из группы, состоящей из ленакапавира, биктегравира и каботегравира.

[000220] Один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов можно вводить субъекту вместе с фармацевтической композицией по настоящему изобретению или отдельно.

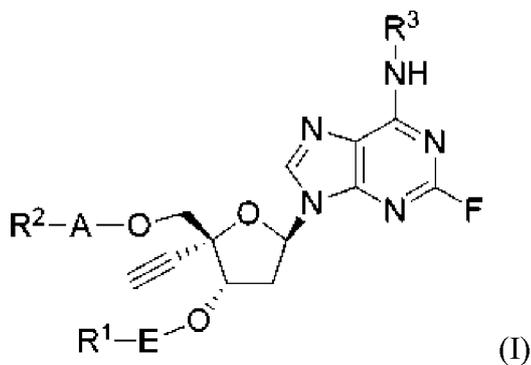
[000221] Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, преимущество

производных аденозина, раскрытых в данном документе (например, формулы (I)-(Iг) или соединения (1)-(30), заключается в быстрой конверсии в целевое лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления быстрая конверсия представляет собой период времени менее, чем около 1 часа, например период от около 30 минут до около 45 минут. Как описано ниже, более чем около 60% производных аденозина по настоящему изобретению, что является удивительным и неожиданным, могут быть превращены в целевое лекарственное средство в течение около 30 минут при контакте с плазмой человека. В некоторых вариантах осуществления более, чем около 60%, более, чем около 65%, более, чем около 70%, более, чем около 75%, более, чем около 80%, более, чем около 85%, более, чем около 90% или более, чем около 95% раскрытого в данном документе производного аденозина превращается в целевое лекарственное средство в течение около 30 мин при контакте с плазмой человека. В некоторых вариантах осуществления конверсия происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления конверсия происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления конверсия происходит после парентерального (например, п/к и/или в/м) введения. В некоторых вариантах осуществления конверсия происходит после перорального введения.

Пронумерованные варианты осуществления изобретения

[000222] Другие объекты, рассматриваемые в настоящем описании, изложены в следующих пронумерованных вариантах осуществления:

1. Производное аденозина, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, -(CO)-, -(CO)-G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и

гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H;

R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

1a. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где A выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-.

1b. Производное аденозина по варианту осуществления 1 или 1a, где A представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-.

1c. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1b, где E представляет собой связь, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-.

1d. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1c, где E представляет собой связь.

1e. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1d, где G представляет собой связь или O.

1f. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1e, где J представляет собой связь или O.

1g. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1f, где G представляет собой O, и J представляет собой связь.

1h. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1g, где R^1

представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил ().

1i. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1h, где R^1 представляет собой H.

1j. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1i, где R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил.

1k. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1j, где R^2

представляет собой адамантил ().

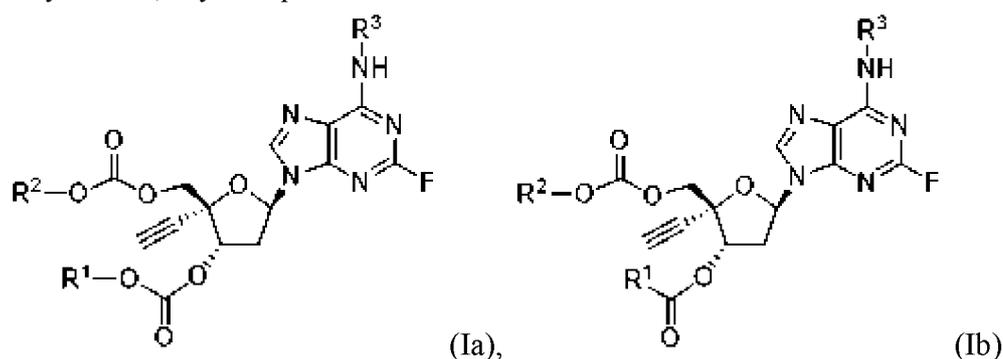
1l. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1g, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-15-членное гетероциклическое кольцо.

1m. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1l, где R^3 представляет собой $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $-(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил.

1n. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-1m, где R^3 представляет собой H.

2. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное

аденозина представляет собой соединение формулы (Ia), (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



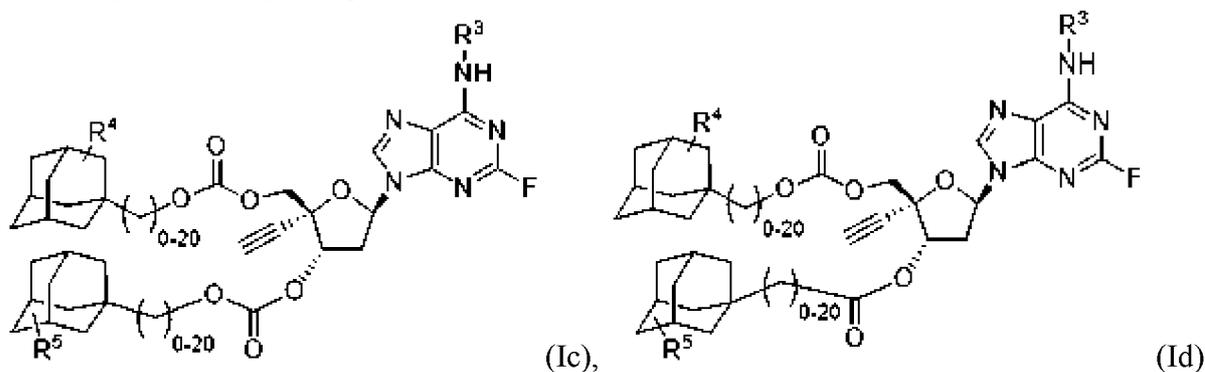
где:

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, C_{3-20} гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, C_{3-20} гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

3. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ic), (Id) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

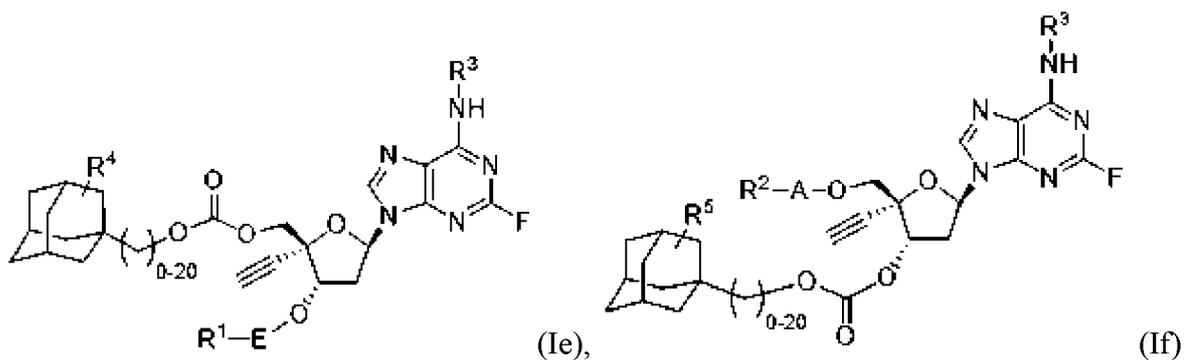
R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

4. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное

аденозина представляет собой соединение формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

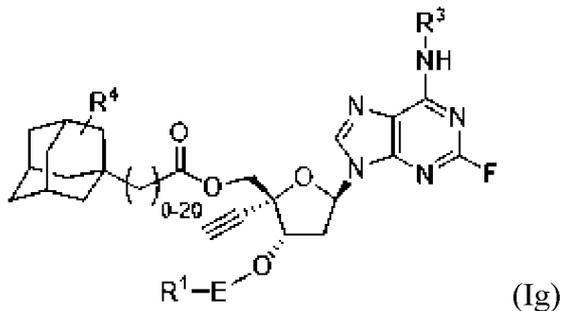
R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C₁₋₁₀алкила; и

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

5. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Е выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}алкилен)-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}алкенилен)-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}алкинилен)-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

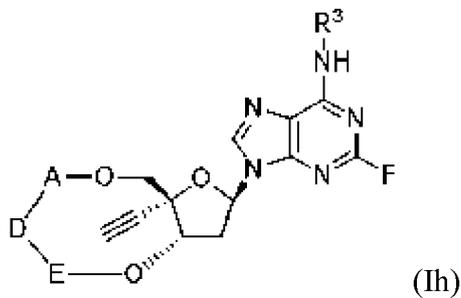
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, C_{3-20} гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

6. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}алкилен)-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}алкенилен)-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}алкинилен)-J-$; где:

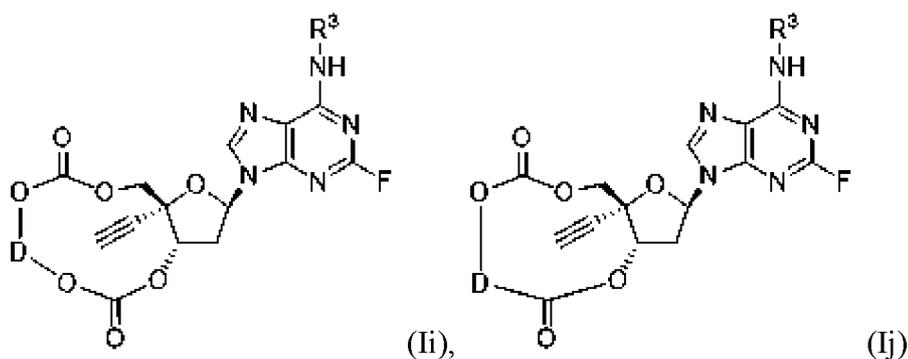
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}$ алкилена-, $-C_{2-20}$ алкенилена- и $-C_{2-20}$ алкинилена-, $-C_{1-20}$ галогеналкилена-, $-C_{1-20}$ алкоксиалкилена-, C_{3-20} циклоалкила, C_{3-20} гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила.

7. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ii), (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:

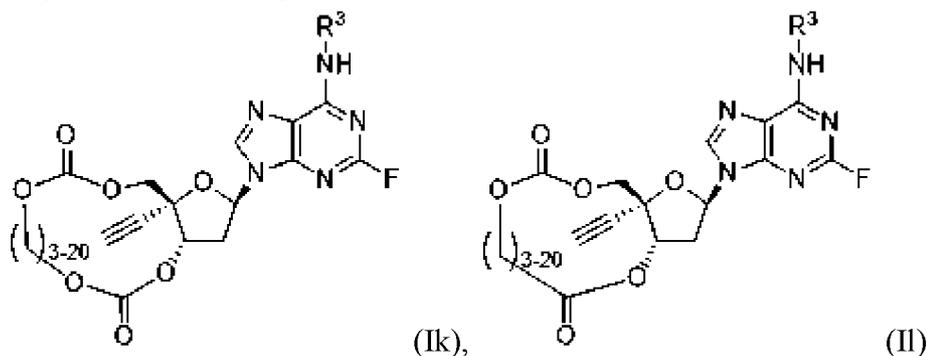


где:

D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}$ алкилена-, $-C_{2-20}$ алкенилена- и $-C_{2-20}$ алкинилена-, $-C_{1-20}$ галогеналкилена-, $-C_{1-20}$ алкоксиалкилена-, C_{3-20} циклоалкила, C_{3-20} гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила.

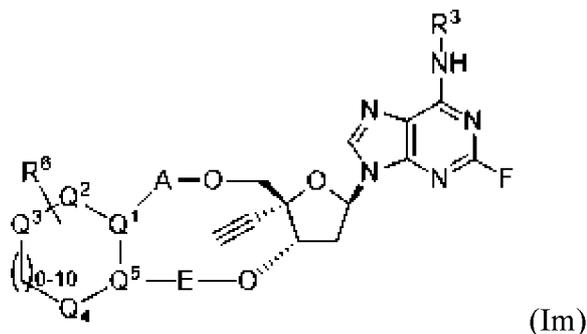
8. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ik), (Il) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

9. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-$

G-, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$;
где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

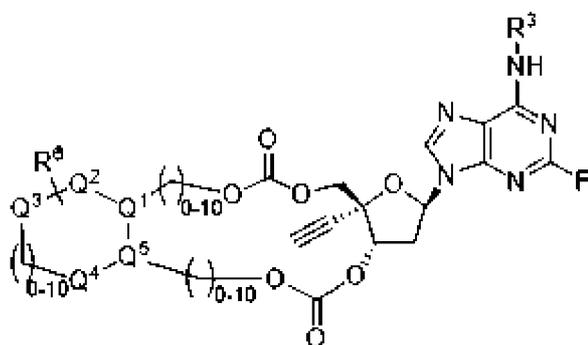
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

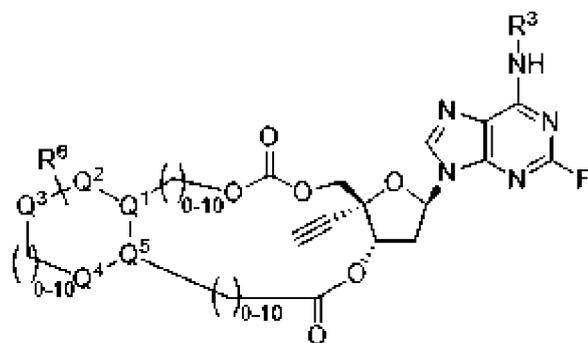
Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

10. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (In), (Io) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(In),



(Io)

где:

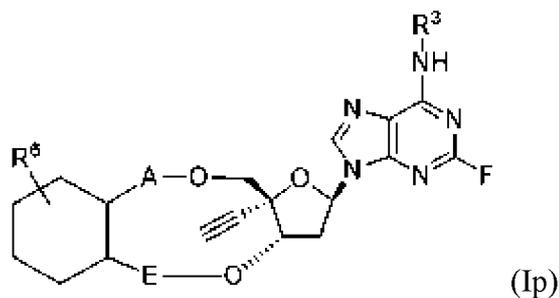
R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила

11. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ip) или его

фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

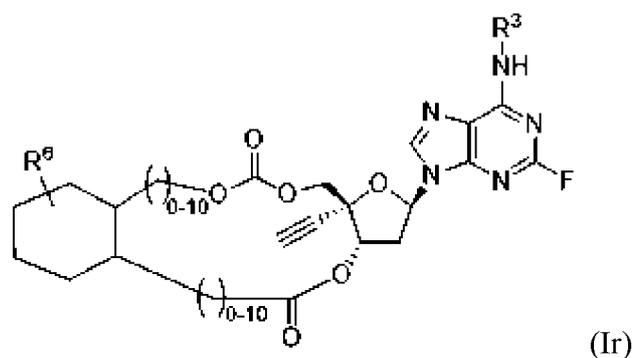
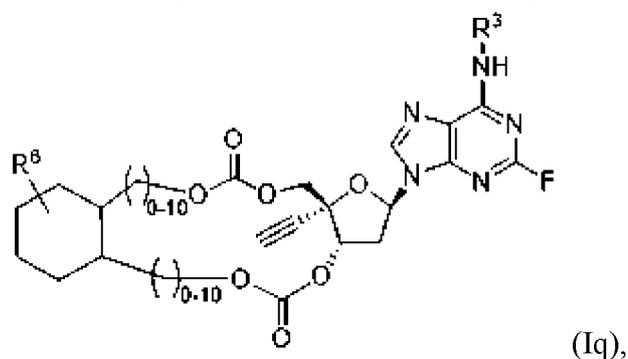
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}\text{алкила}$, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₃₋₁₂гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₃₋₁₂гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

12. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Iq), (Ir) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



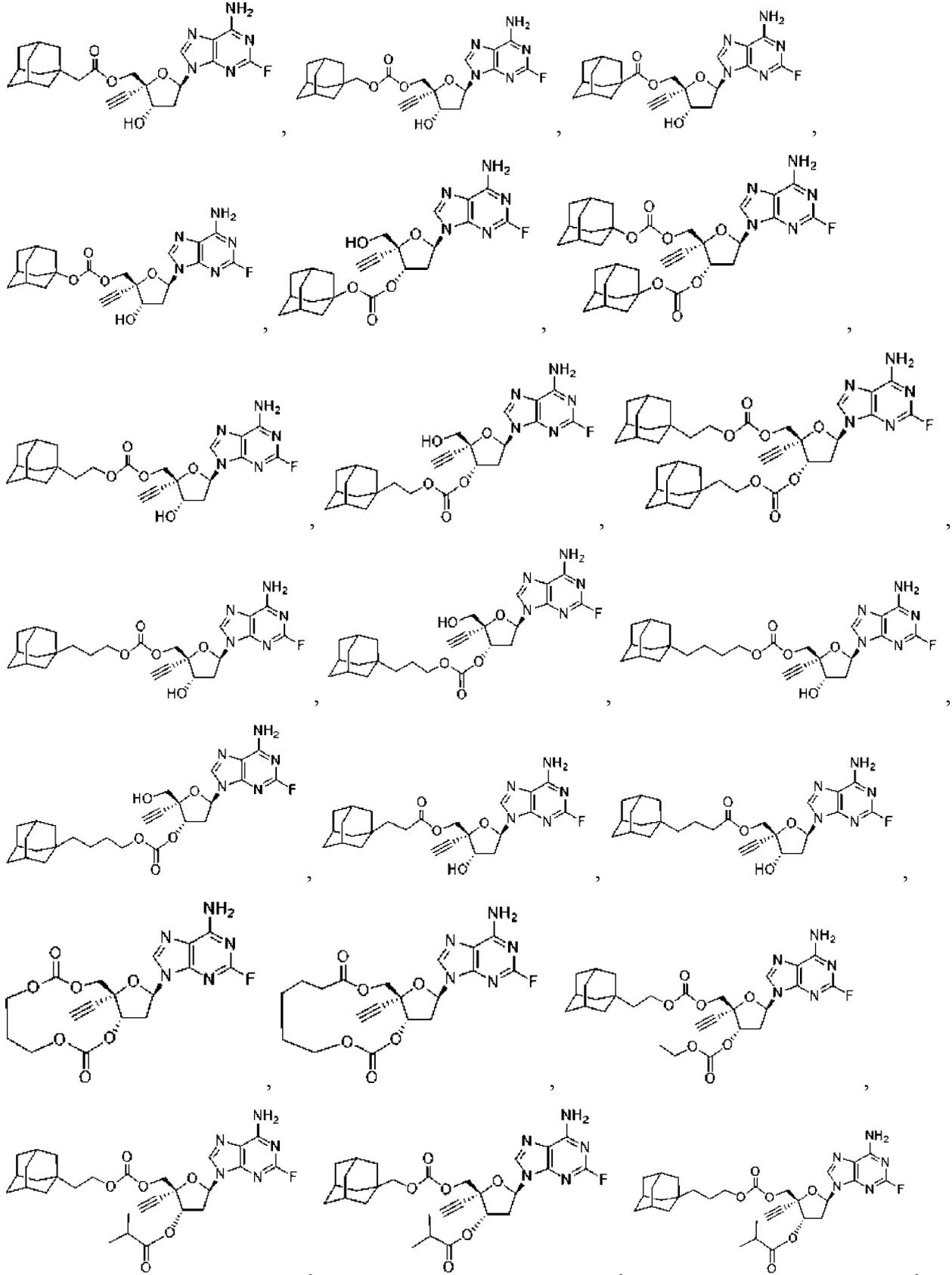
где:

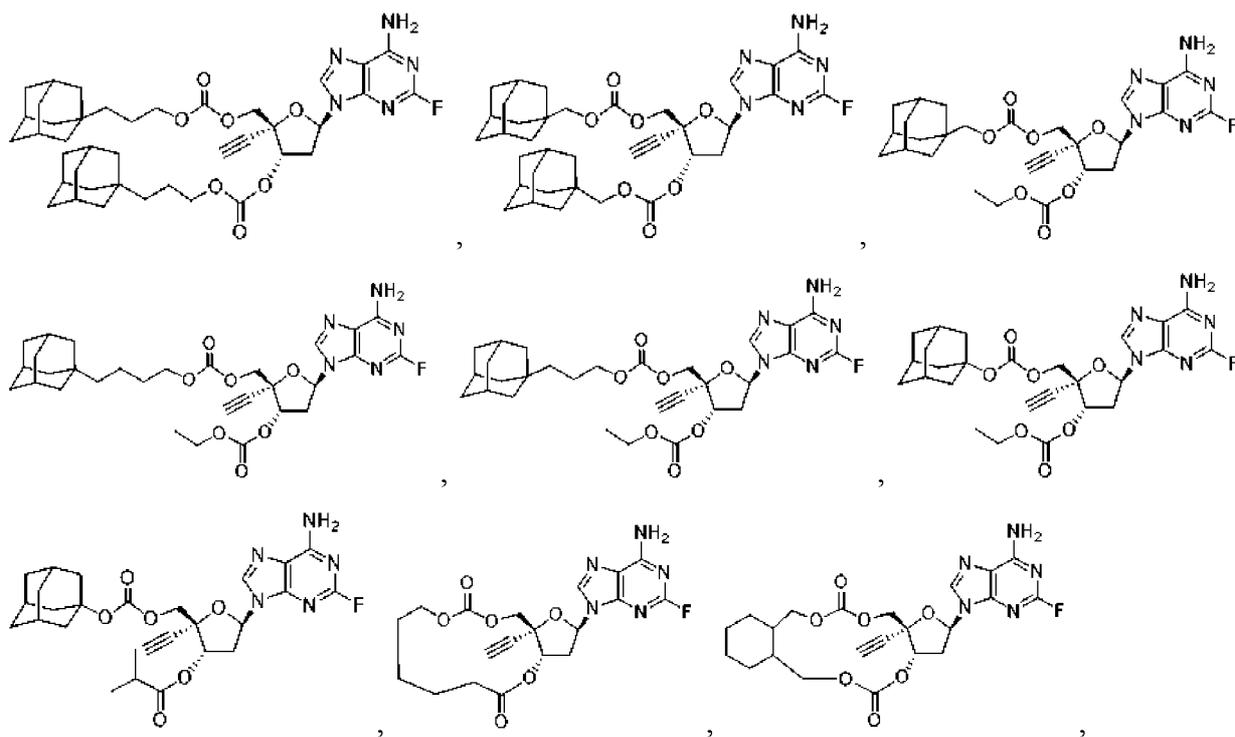
R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}\text{алкила}$, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₃₋₁₂гетероциклоалкила,

арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-12} гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

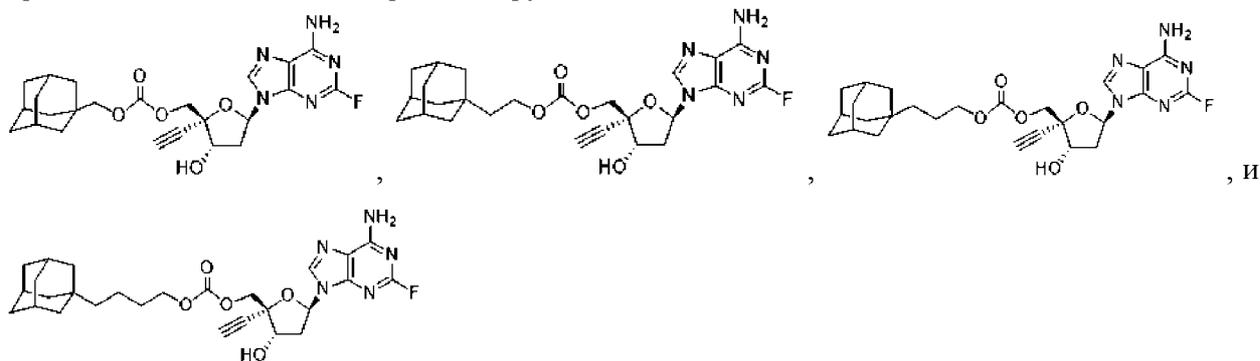
13. Производное аденозина по варианту осуществления 1, где указанное производное аденозина выбрано из группы, состоящей из:





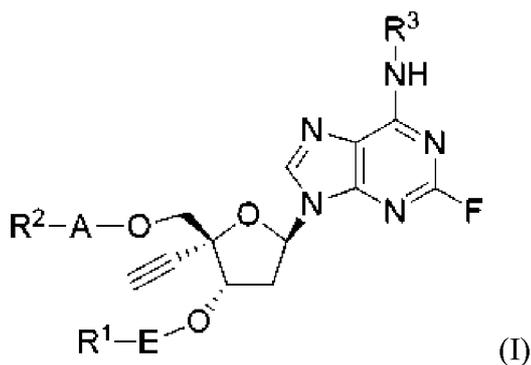
и его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

13а. Производное аденозина по варианту осуществления 1 или 13, где указанное производное аденозина выбрано из группы, состоящей из:



14. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 1-13, где указанное производное аденозина обладает активностью ингибитора обратной транскриптазы *in vivo*, активностью терминатора цепи обратной транскриптазы *in vivo*, активностью ингибитора транслокации ДНК *in vivo*, или их комбинацией.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая производное аденозина, имеющее структуру формулы (I):



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}алкилен)-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}алкенилен)-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}алкинилен)-J-$;

Г выбран из группы, состоящей из связи, О, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи О, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H;

R^1 и R^2 могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

15a. Производное аденозина по варианту осуществления 15, где А выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-J-$.

15b. Производное аденозина по варианту осуществления 15 или 15a, где А представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-J-$.

15c. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15b, где Е представляет собой связь, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}алкилен)-J-$.

15d. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15c, где Е представляет собой связь.

15e. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15d, где G представляет собой связь или О.

15f. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15e, где J представляет собой связь или О.

15g. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15f, где G представляет собой О, и J представляет собой связь.

15h. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15g, где R^1

представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил ().

15i. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15h, где R^1 представляет собой H.

15j. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15i, где R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил.

15k. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15j, где R^2

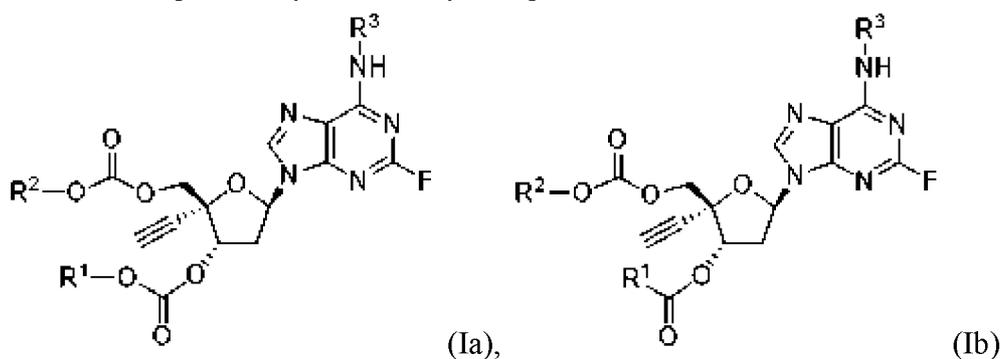
представляет собой адамантил ().

15l. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15g, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-15-членное гетероциклическое кольцо.

15m. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15l, где R^3 представляет собой $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $-(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил.

15n. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 15-15m, где R^3 представляет собой H.

16. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ia), (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



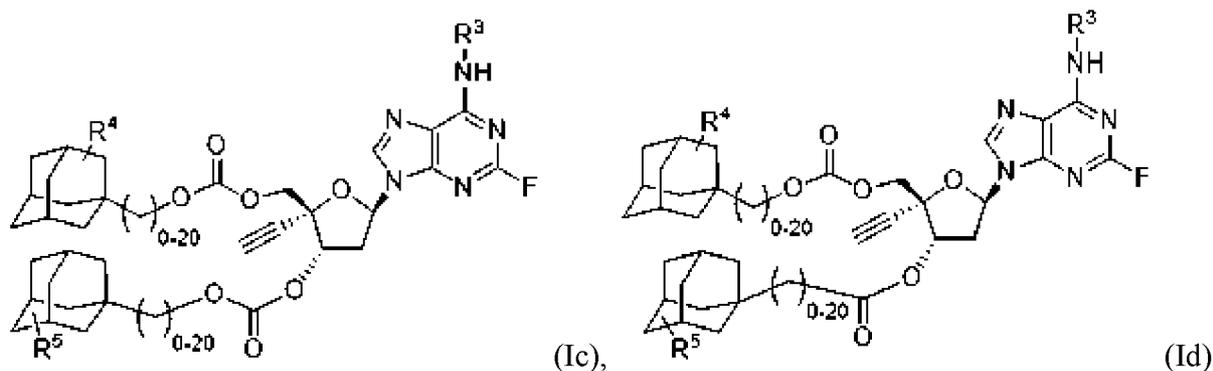
где:

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} галогеналкила, C_{1-20} алкокси, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является H; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

17. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ic), (Id) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



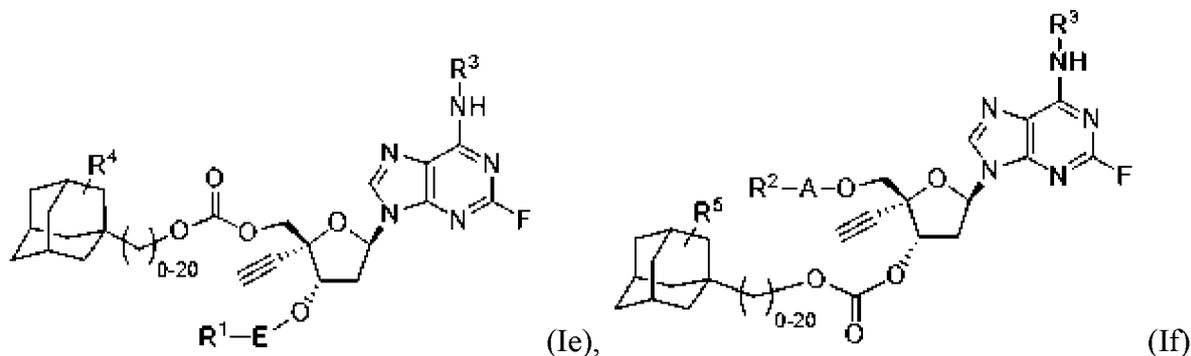
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

18. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

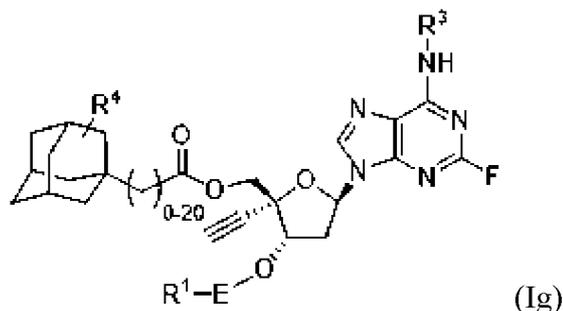
R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

19. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

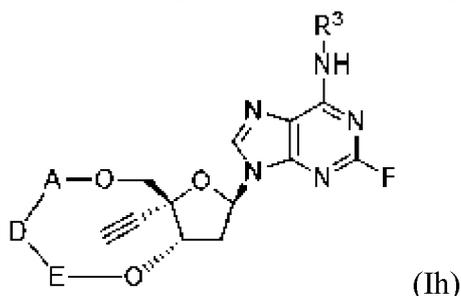
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

20. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-$

G-, -(CO)-G-(C₁₋₁₀алкилен)-J-, -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкенилен)-J- и -(CO)-G-(C₂₋₁₀алкинилен)-J-;
где:

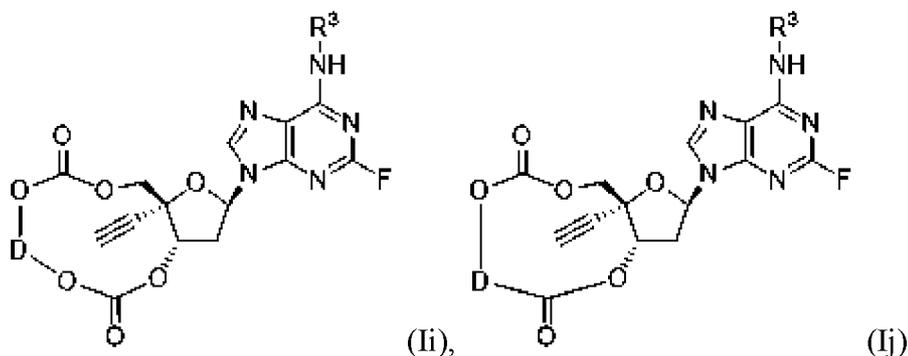
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, -(CO)-G-;

D выбран из группы, состоящей из -C₁₋₂₀алкилена-, -C₂₋₂₀алкенилена-, -C₂₋₂₀алкинилена-, -C₁₋₂₀галогеналкилена-, -C₁₋₂₀алкоксиалкилена-, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила и C₁₋₁₀алкила.

21. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ii), (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:

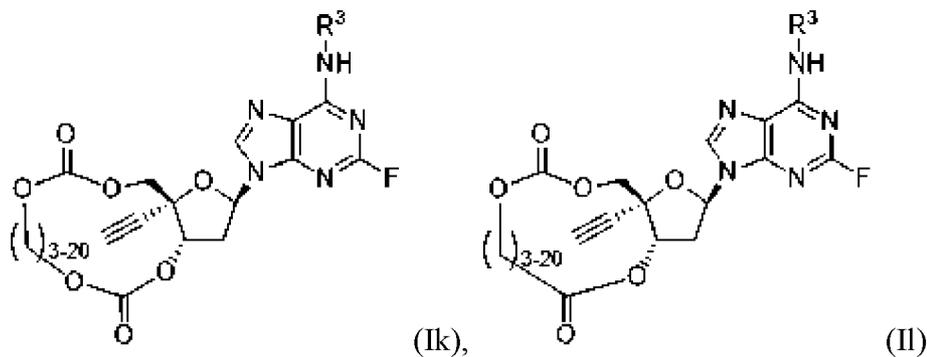


где:

D выбран из группы, состоящей из -C₁₋₂₀алкилена-, -C₂₋₂₀алкенилена-, -C₂₋₂₀алкинилена-, -C₁₋₂₀галогеналкилена-, -C₁₋₂₀алкоксиалкилена-, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила и C₁₋₁₀алкила.

22. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ik), (II) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:

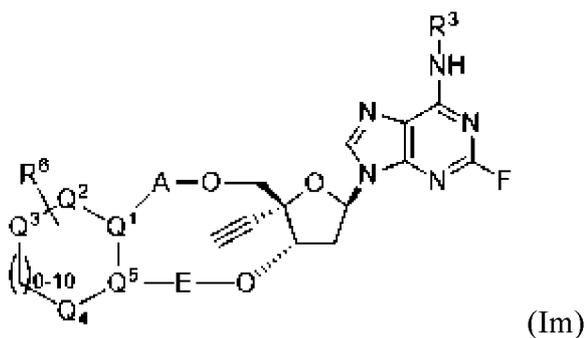


где:

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-O-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

23. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное

производное аденозина представляет собой соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

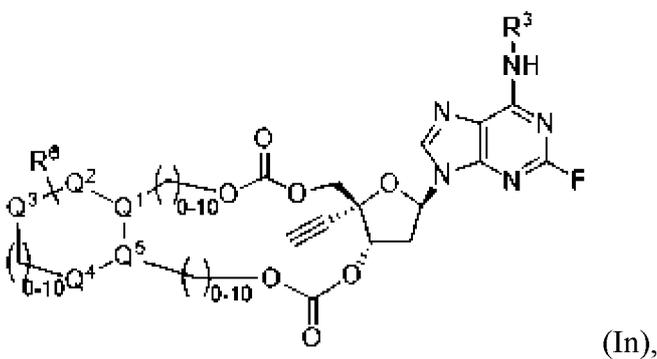
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

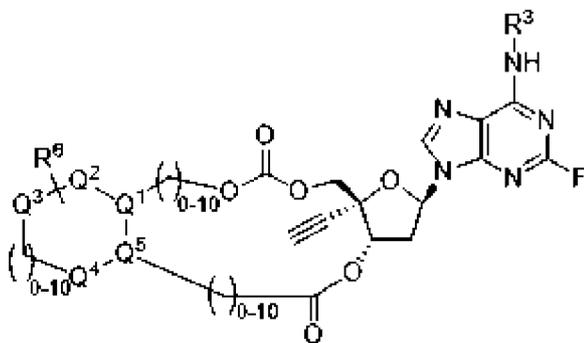
R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{галогеналкила}$, $C_{2-10}\text{алкенила}$, $C_{2-10}\text{алкинила}$, $C_{3-12}\text{циклоалкила}$, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из $C_{1-10}\text{алкила}$, $C_{1-10}\text{галогеналкила}$, $C_{1-10}\text{алкокси}$, $C_{2-10}\text{алкенила}$, $C_{2-10}\text{алкинила}$, $C_{3-12}\text{циклоалкила}$, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

24. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (In), (Io) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:





(Io)

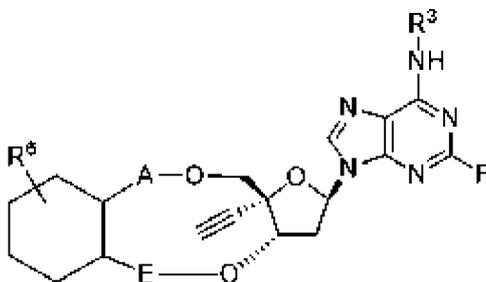
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила

25. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ip) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(Ip)

где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

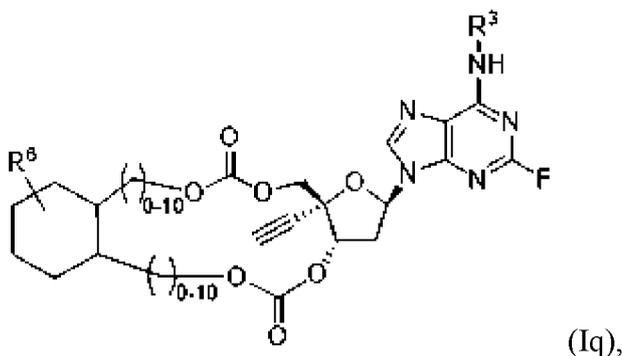
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

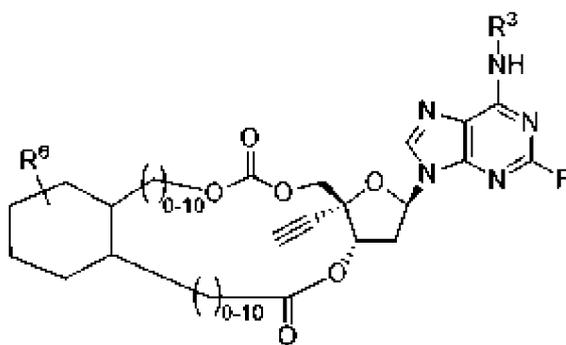
R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

26. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное

производное аденозина представляет собой соединение формулы (Iq), (Ir) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(Iq),



(Ir)

где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

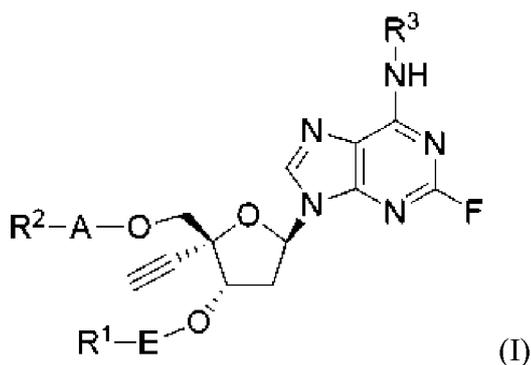
27. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где указанное производное аденозина выбрано из группы, состоящей из соединения, описанного в таблице 1 варианта осуществления 13 и его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

28. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 15-27, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

29. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 14-27, дополнительно содержащая эффективную дозу одного или более дополнительных противовирусных средств, выбранных из ленакапавира, биктегравира, каботегравира, атазанавира, атазанавира сульфата, дарунавира, долутегравира, доравиринина, эфавиренца, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, этравиринина, комбинации дарунавира и кобицистата, маравирока, рилпивиринина, МК-8507 или их комбинации.

30. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции, содержащей производное

аденозина, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R¹ и R² не является H;

R¹ и R² могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

30a. Производное аденозина по варианту осуществления 30, где А выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$.

30b. Производное аденозина по варианту осуществления 30 или 30a, где А представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$.

30c. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30b, где Е представляет собой связь, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$.

30d. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30c, где Е представляет собой связь.

30e. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30d, где G представляет собой связь или O.

30f. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30e, где J представляет собой связь или O.

30g. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30f, где G

представляет собой O, и J представляет собой связь.

30h. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30g, где R¹

представляет собой H, C₁₋₅алкил или адамантил ().

30i. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30h, где R¹ представляет собой H.

30j. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30i, где R² представляет собой H, C₁₋₅алкил или адамантил.

30k. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30j, где R²

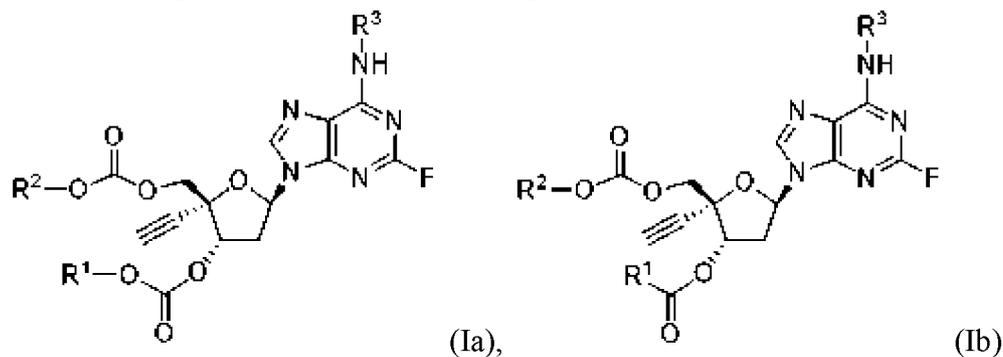
представляет собой адамантил ().

30l. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30g, где R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-15-членное гетероциклическое кольцо.

30m. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30l, где R³ представляет собой -(CO)-C₁₋₅алкил, -(CO)-O-C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил.

30n. Производное аденозина по любому из вариантов осуществления 30-30l, где R³ представляет собой H.

31. Производное аденозина по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ia), (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

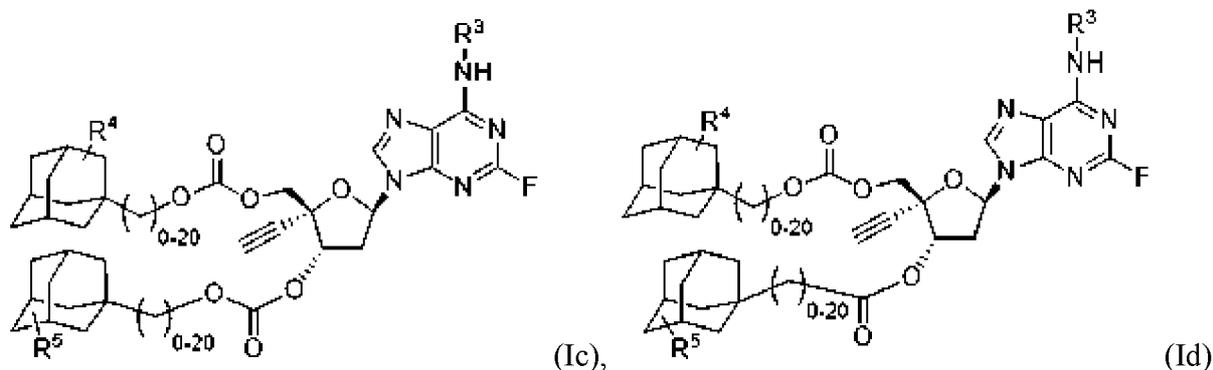
R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R¹ и R² не является H; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, -(CO)-G-C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного

гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

32. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ic), (Id) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



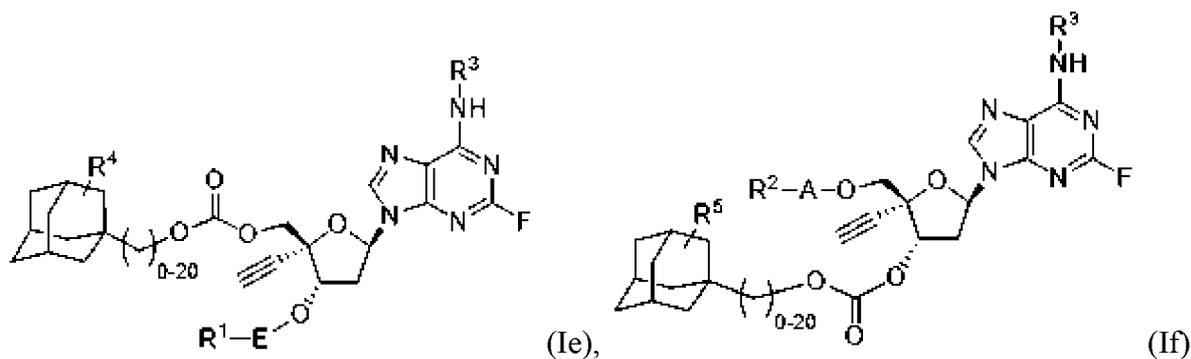
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

33. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

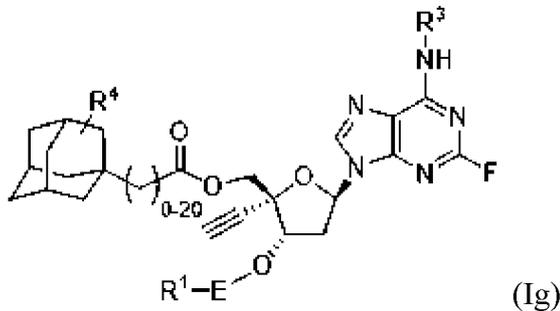
R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

34. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

E выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

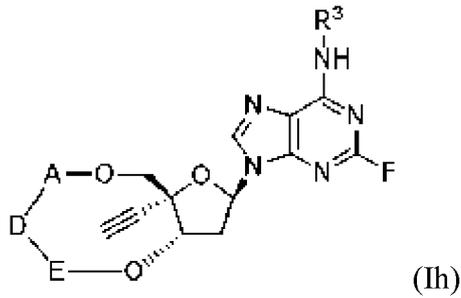
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

35. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$;

где:

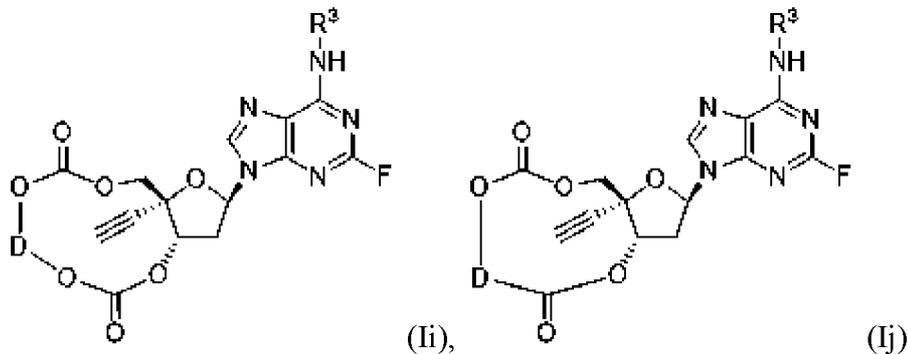
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}\text{алкилена}$ -, $-C_{2-20}\text{алкенилена}$ -, $-C_{2-20}\text{алкинилена}$ -, $-C_{1-20}\text{галогеналкилена}$ -, $-C_{1-20}\text{алкоксиалкилена}$ -, $C_{3-20}\text{циклоалкила}$, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}\text{алкила}$ и $C_{1-10}\text{алкила}$.

36. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ii), (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:

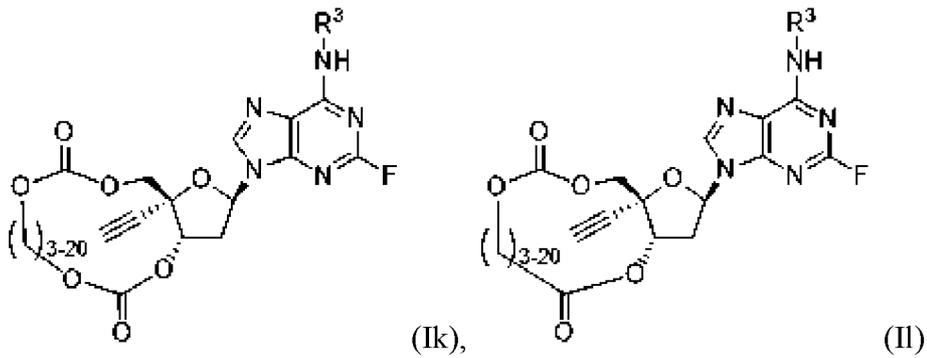


где:

D выбран из группы, состоящей из $-C_{1-20}\text{алкилена}$ -, $-C_{2-20}\text{алкенилена}$ -, $-C_{2-20}\text{алкинилена}$ -, $-C_{1-20}\text{галогеналкилена}$ -, $-C_{1-20}\text{алкоксиалкилена}$ -, $C_{3-20}\text{циклоалкила}$, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}\text{алкила}$ и $C_{1-10}\text{алкила}$.

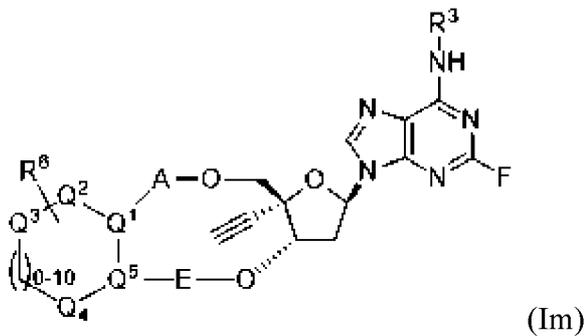
37. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ik), (Il) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

38. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-; где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

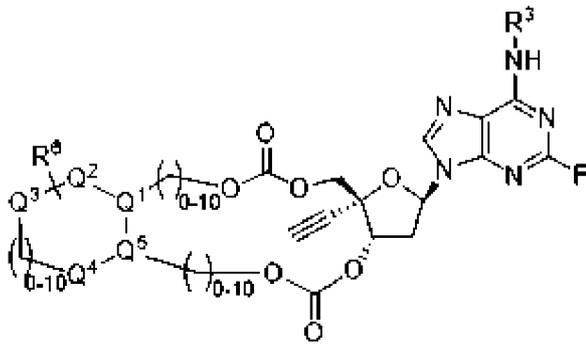
J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

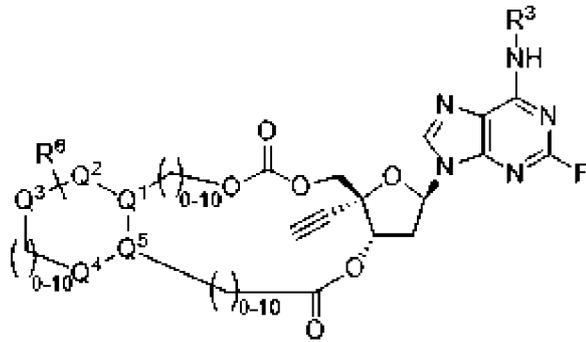
Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

39. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (In), (Io) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(In),



(Io)

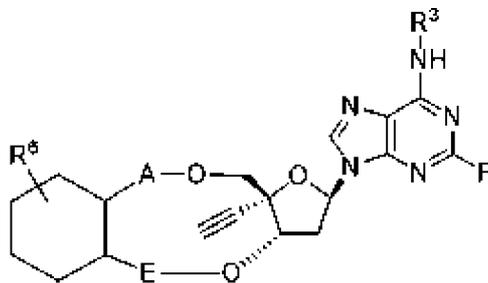
где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 образуют циклическое кольцо, где указанное кольцо выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила

40. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ip) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



(Ip)

где:

Каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где:

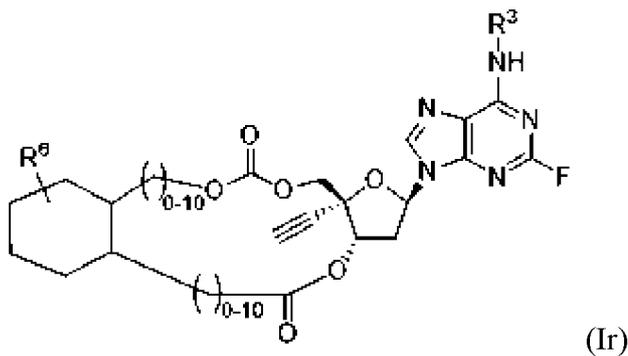
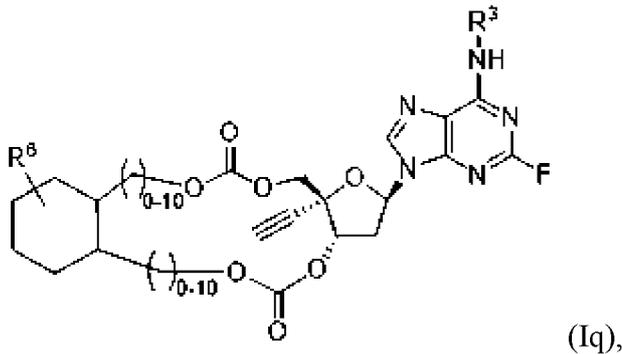
G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

41. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Iq), (Ir) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

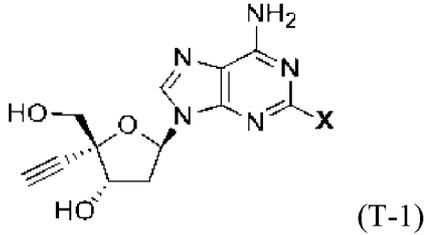
R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

42. Способ по варианту осуществления 30, где указанное производное аденозина выбрано из группы, состоящей из соединения, описанного в таблице 1 варианта осуществления 13 и его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

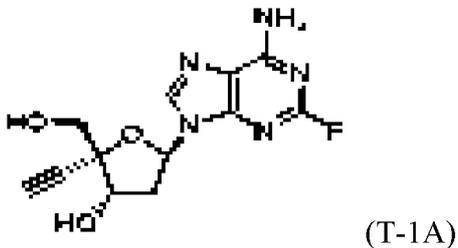
43. Способ по любому из вариантов осуществления 30-42, где указанную фармацевтическую композицию вводят указанному субъекту посредством внутримышечной (в/м) инъекции, подкожной (п/к) инъекции, внутривенной (в/в) инъекции, перорального введения, местного применения, применения путем имплантации или их комбинации.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 30-43, дополнительно включающий измерение образца указанного субъекта для определения измеренного уровня целевого лекарственного средства в указанном образце, где указанное целевое лекарственное средство имеет формулу (Т-1), где X представляет собой галоген, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I:



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, таутомер.

45. Способ по варианту осуществления 44, где указанное целевое лекарственное средство имеет формулу (Т-1А):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, таутомер.

46. Способ по варианту осуществления 44, где указанное целевое лекарственное средство представляет собой (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол или его фармацевтически приемлемую соль.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 44-46, дополнительно включающий корректировку указанной эффективной дозы для получения модифицированной эффективной дозы, если указанный измеренный уровень указанного целевого лекарственного средства отличается от предварительно определенного целевого уровня указанного целевого лекарственного средства, и введение указанной модифицированной эффективной дозы указанному субъекту.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 30-47, где указанное заболевание представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 30-48, дополнительно включающий введение указанному субъекту эффективной дозы одного или более дополнительных анти-ВИЧ агентов, выбранных из ленакапавира, биктегравира, каботегравира, атазанавира, атазанавира сульфата, дарунавира, долутегравира, доравиринна, эфавиренца, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, этравиринна, комбинации дарунавира и кобицистата, маравирока, рилпивиринна, МК-8507 или их комбинации.

50. Способ по варианту осуществления 49, где указанное производное аденозина и указанное одно или более дополнительных анти-ВИЧ агентов вводят указанному субъекту вместе или по отдельности посредством перорального введения, парентерального введения или их комбинации.

51. Способ по варианту осуществления 50, где указанное производное аденозина и указанное один или более дополнительных анти-ВИЧ агентов вводят указанному субъекту по схеме ежедневно, еженедельно, раз в две недели, ежемесячно, раз в два месяца или раз в полгода.

52. Применение производного аденозина по любому из вариантов осуществления 1-14 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где указанное заболевание представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-1, ВИЧ 2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

53. Применение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 15-29 для лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное заболевание представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

54. Применение способа по любому из вариантов осуществления 30-51 для лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное заболевание представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

55. Способ профилактики инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективной дозы фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 15-29, при этом указанный субъект не имеет обнаруживаемых симптомов указанной инфекции.

56. Способ по варианту осуществления 55, где указанная инфекция включает заболевание, выбранное из синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), инфекции ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивого к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью, или их комбинацию.

57. Способ по варианту осуществления 55, где указанные обнаруживаемые симптомы включают симптомы синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), симптомы заражения вирусами ВИЧ, включая ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или их комбинацию.

58. Способ по варианту осуществления 55, где указанную фармацевтическую композицию вводят указанному субъекту по схеме ежедневно, еженедельно, раз в две недели, ежемесячно, раз в два месяца или раз в полгода.

59. Способ по варианту осуществления 58, дополнительно включающий введение

указанному субъекту эффективной дозы одного или более дополнительных анти-ВИЧ агентов, выбранных из ленакапавира, атазанавира, атазанавира сульфата, биктагревира, каботегравира, дарунавира, долутегравира, доравирина, эфавиренза, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира алафенамида, этравирина, комбинации дарунавира и кобицистата, маравирока, рилпивирина или их комбинации.

60. Способ по варианту осуществления 59, где указанное одно или более дополнительных анти-ВИЧ агентов вводят указанному субъекту вместе с указанной фармацевтической композицией или отдельно.

61. Способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-29.

62. Способ профилактики ВИЧ-инфекции, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-29.

63. Способ по варианту осуществления 61 или 62, где ВИЧ-инфекция вызвана ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивым к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 61-63, где введение осуществляется перорально.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 61-63, где введение осуществляется парентерально.

66. Способ по варианту осуществления 65, где парентеральное введение представляет собой внутримышечную или подкожную инъекцию.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 61-66, где введение фармацевтической композиции приводит к более высокой концентрации EFdA в плазме по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

68. Способ по варианту осуществления 67, где введение фармацевтической композиции приводит к повышению концентрации EFdA в плазме крови по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или 200% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

69. Способ по варианту осуществления 67, где введение фармацевтической композиции приводит к повышению концентрации EFdA в плазме на 50-80%, 50-100% или 50-200% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 61-69, где введение фармацевтической композиции приводит к пролонгированному высвобождению EFdA по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

71. Способ по любому из вариантов осуществления 61-70, где введение фармацевтической композиции приводит к более высокой AUC EFdA по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

72. Способ по варианту осуществления 71, где введение фармацевтической

композиции приводит к повышению AUC EFdA по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

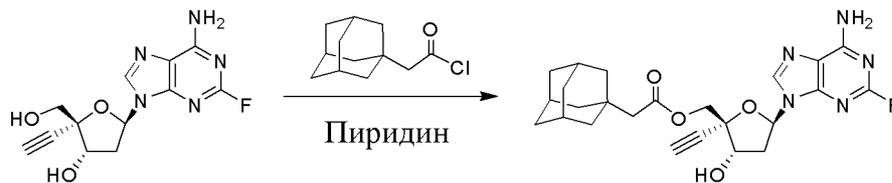
73. Способ по варианту осуществления 71, где введение фармацевтической композиции приводит к повышению AUC EFdA на 50-200%, 50-150% или 80-120% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях. состояние.

[000223] Настоящее изобретение теперь будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

[000224] Настоящее изобретение далее определено в следующих примерах. Следует понимать, что эти примеры, хотя и указывают предпочтительные варианты осуществления изобретения, приведены только в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и этих примеров специалист в данной области техники может определить основные характеристики настоящего изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации изобретения, чтобы адаптировать его к различным применениям и условиям.

Пример 1: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил) ацетат (соединение 1)

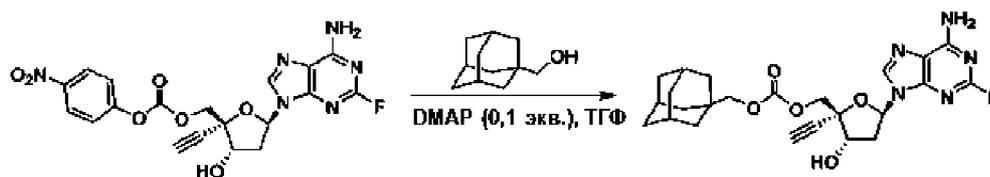


[000225] Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил) ацетата

[000226] К раствору ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв) в пиридине (2 мл) медленно добавляли 2-(1-адамантил)ацетилхлорид (39,9 мг, 0,19 ммоль, 1,1 экв) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 5 ч. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя смесью 0-5% MeOH/DCM при 30 мл/мин) с получением ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил) ацетат (17,9 мг, выход 22,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₄H₂₈FN₅O₄: рассчитано 469,21, обнаружено (M+H)⁺: 470,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,97 (с, 1H), 6,36 (шир. с, 2H), 6,26-6,23 (м, 1H), 4,76 (к, J=7,2 Гц, 1H), 4,27 (к, J=12 Гц, 2H), 3,72 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,91-2,89 (м, 1H), 2,59-2,55 (м, 1H), 2,22 (с, 1H), 1,84 (шир. с, 3H), 1,69-1,52 (м, 7H), 1,52-1,42 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,74 (с, 1F).

Пример 2: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил) ацетат

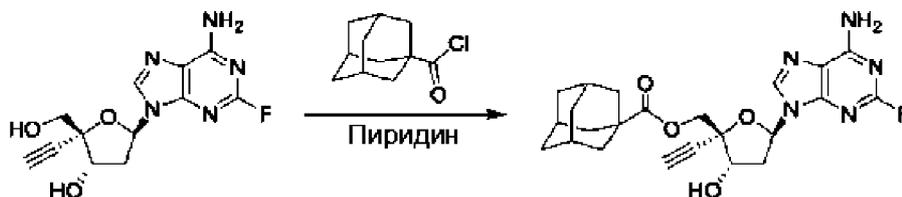
тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметил карбонат (соединение 2)



[000227] Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметилкарбоната

[000228] К раствору [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метил (4-нитрофенил) карбоната (330 мг, 0,72 ммоль, 1 экв) в ТГФ (15 мл), добавляли ДМАП (8,80 мг, 0,072 моль, 0,1 экв) и 1-адамантилметанол (299 мг, 1,80 ммоль, 2,5 экв). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80×30мм×3мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 9 мин) с получением ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилметилкарбоната (11,1 мг, выход 3,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₄H₂₈FN₅O₅: рассчитано 485,21, обнаружено (M+H)⁺: 486,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (ч./млн.) 8,15 (с, 1H), 6,35-6,32 (м, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,61 (шир. с, 1H), 4,42 (к, J=12 Гц, 2H), 3,73-3,66 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,20 (с, 1H), 2,87-2,85 (м, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,79-1,72 (м, 3H), 1,71-1,64 (м, 3H), 1,52 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ (ч./млн.) -52,90 (с, 1F).

Пример 3: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метиладамантан-1-карбоксилат (соединение 3)

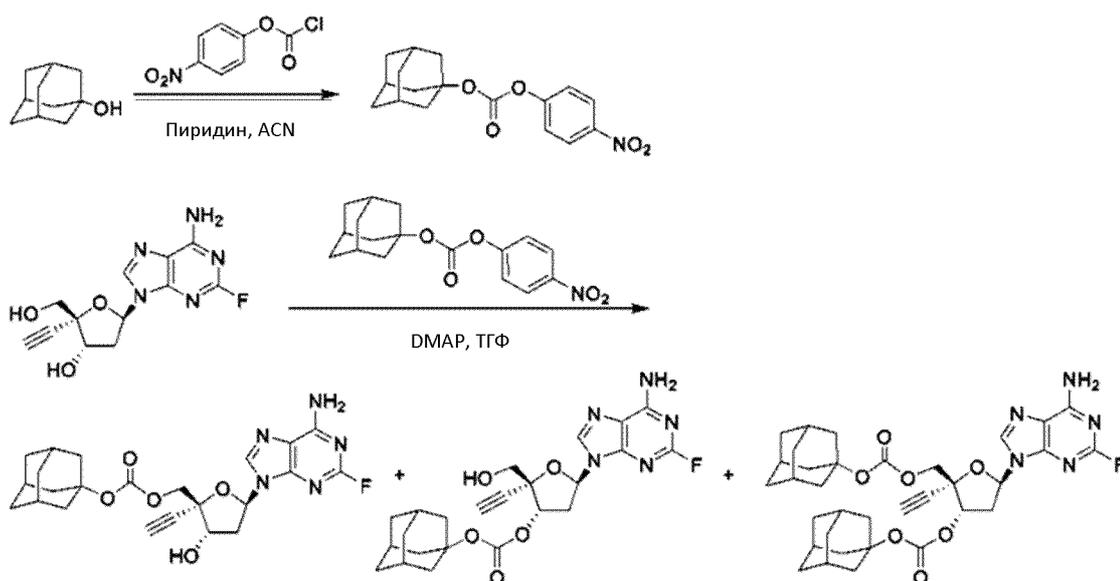


[000229] Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метиладамантан-1-карбоксилата

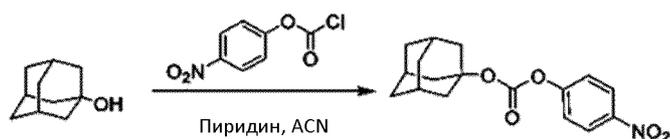
[000230] К раствору ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (500 мг, 1,71 ммоль, 1 экв) в пиридине (5 мл) добавляли адамантан-1-карбонилхлорид (4,51 г, 22,7 ммоль, 13,3 экв) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили H₂O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (70 мл). Органический слой промывали H₂O (60 мл), рассолом (60 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Полученный остаток

очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя градиентом 0-8% метанол/дихлорметан при 40 мл/мин) с получением ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метиладамантан-1-карбоксилат (172 мг, выход 21,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{23}H_{26}FN_5O_4$: рассчитано 455,20, обнаружено $(M+H)^+$: 456,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,98 (с, 1H), 6,32 (шир. с, 2H), 6,25-6,22 (м, 1H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,27 (к, $J=12$ Гц, 2H), 3,71-3,70 (м, 1H), 2,97 (с, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 1,75-1,54 (м, 15H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,72 (с, 1F).

Пример 4, пример 5 и пример 6: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилкарбонат(соединение 4), ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1-адамантилкарбонат (соединение 5) и (((2R,3S,5R)-3-(((1-адамантил)окси)карбонил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил)-1-адамантилкарбонат (соединение 6)



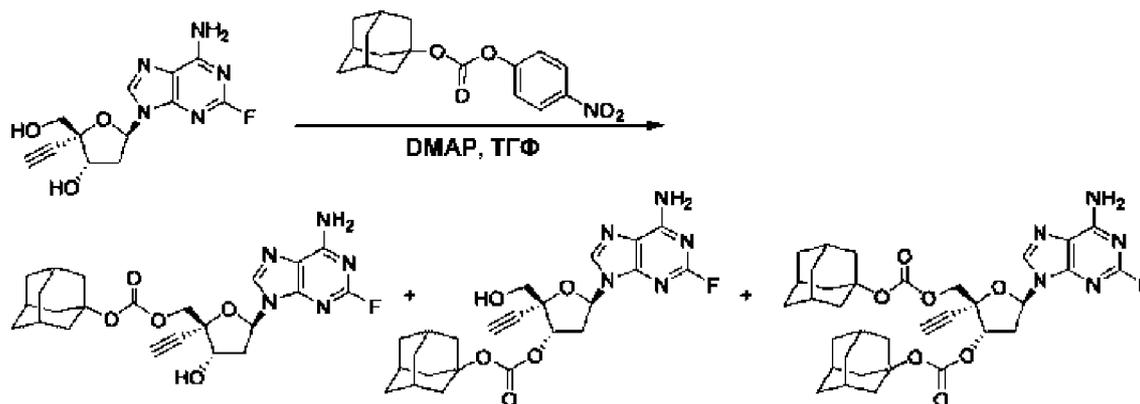
[000231] Получение 1-адамантил(4-нитрофенил)карбоната



[000232] К раствору (4-нитрофенил)карбонохлоридата (992 мг, 4,92 ммоль, 1,5 экв) в MeCN (15 мл) добавляли пиридин (10,6 мл, 131 ммоль, 40 экв) и адамантан-1-ол (500 мг, 3,28 ммоль, 1 экв). Полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле

(ISCO®; 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя градиентом 0-10% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением 1-адамантил(4-нитрофенил)карбонат (868 мг, выход 83,4%) в виде белого твердого вещества.

[000233] Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилкарбоната, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1-адамантилкарбонат и (((2R,3S,5R)-3-(((1-адамантил)окси)карбонил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил)-1-адамантилкарбонат



[000234] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (100 мг, 0,34 моль, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляли ДМАП (8,32 мг, 0,068 моль, 0,2 экв) и 1-адамантил(4-нитрофенил)карбонат (162 мг, 0,51 моль, 1,5 экв). Полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 32 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80×30мм×3мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 49%-79%, 9 мин) с получением трех продуктов.

[000235] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 1-адамантилкарбонат (16,5 мг, выход 10,3%, белое твердое вещество): ЖХ-МС (ИЭР) m/z, C₂₃H₂₆FN₅O₅: рассчитано 471,19, найдено (M+H)⁺: 472,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (м.д.) 7,95 (с, 1H), 6,32 (уш с, 2H), 6,24-6,23 (м, 1H), 4,75 (к, J=7,2 Гц, 1H), 4,44 (д, J=12 Гц, 1H), 4,14 (д, J=12 Гц, 1H), 3,70 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,85-2,84 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 5H), 1,92-1,85 (м, 4H), 1,63 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (м.д.) -52,78 (с, 1F).

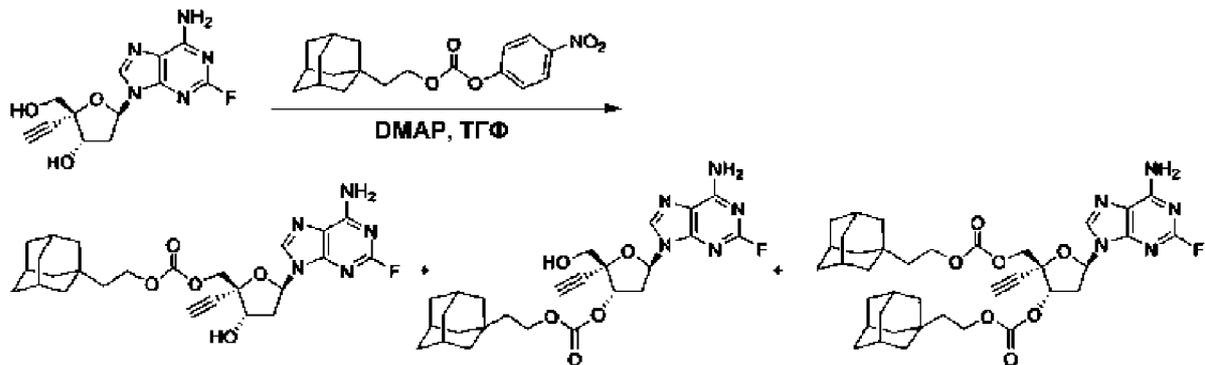
[000236] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1-адамантилкарбонат (7,8 мг, выход 4,87%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₃H₂₆FN₅O₅: рассчитано 471,19, обнаружено (M+H)⁺: 472,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,98 (с, 1H), 6,44 (шир. с, 2H), 6,37-6,33 (м, 1H), 5,49-5,47 (м, 1H), 5,09-5,05 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 2H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,59-2,57 (м, 1H), 2,15 (с, 8H), 1,71 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -53,38 (с, 1F).

[000237] (((2R,3S,5R)-3-(((1-адамантил)окси)карбонил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-

9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил)-1-адамантилкарбонат (4,2 мг, выход 1,90%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{34}H_{40}FN_5O_7$: рассчитано 649,29, обнаружено $(M+H)^+$: 650,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,96 (с, 1H), 6,35 (шир. с, 2H), 6,31-6,28 (м, 1H), 5,58 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,35 (к, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,14-3,12 (м, 1H), 3,04 (с, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (с, 9H), 2,02-1,95 (м, 5H), 1,91 (с, 1H), 1,72-1,59 (м, 12H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,46 (с, 1F).

Пример 7, пример 8 и пример 9: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)этилкарбонат(соединение 7), ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-адамантил)этил карбонат (соединение 8)

и ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-адамантил)этилкарбонат (соединение 9)



[000238] Титульные соединения получали в соответствии с методиками получения Примера 4, Примера 5 и Примера 6, заменяя 1-адамантил(4-нитрофенил)карбонат на 2-(1-адамантил)этил(4-нитрофенил)карбонатом. 2-(1-адамантил)этил(4-нитрофенил)карбонат получали аналогично 1-адамантил(4-нитрофенил)карбонату, за исключением замены адамантан-1-ола на 2-(1-адамантил)этан-1-ол.

[000239] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)этилкарбонат (12,7 мг, выход 14,9%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{25}H_{30}FN_5O_5$: рассчитано 499,22, обнаружено $(M+H)^+$: 500,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,29 (шир. с, 2H), 6,27-6,24 (м, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 4,36 (к, $J=12$ Гц, 2H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,69 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,63-2,50 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,75-1,58 (м, 6H), 1,49 (с, 6H), 1,35-1,31 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,84 (с, 1F).

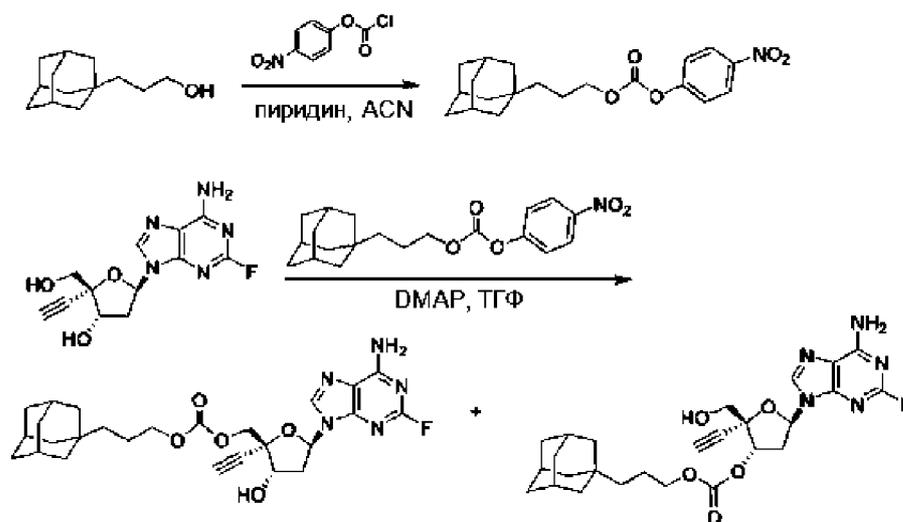
[000240] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 2-1-адамантил карбонат (5,9 мг, выход 6,93%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{25}H_{30}FN_5O_5$: рассчитано 499,22, обнаружено $(M+H)^+$: 500,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,42 (шир. с, 2H), 6,38-

6,31 (м, 1H), 5,51-5,49 (м, 1H), 5,01-4,97 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 2H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,04-3,02 (м, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,59-2,54 (м, 1H), 1,77-1,61 (м, 8H), 1,56 (м, 6H), 1,49-1,46 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -53,33 (с, 1F).

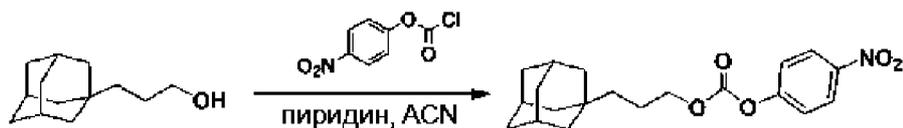
[000241] ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-адамантил)этилкарбонат (4,2 мг, выход 3,49%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z , $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{FN}_5\text{O}_7$: рассчитано 705,35, обнаружено $(\text{M}+\text{H})^+$: 706,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,32-6,29 (м, 3H), 5,66-5,63 (м, 1H), 4,42 (к, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 2H), 4,16-4,03 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,76-2,65 (м, 1H), 1,91 (с, 4H), 1,76-1,60 (м, 13H), 1,59-1,44 (м, 15H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,54 (с, 1F).

Пример 10 и пример 11: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат (соединение 10)

и ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбонат (соединение 11)



[000242] Получение 3-(1-адамантил)пропил(4-нитрофенил)карбоната

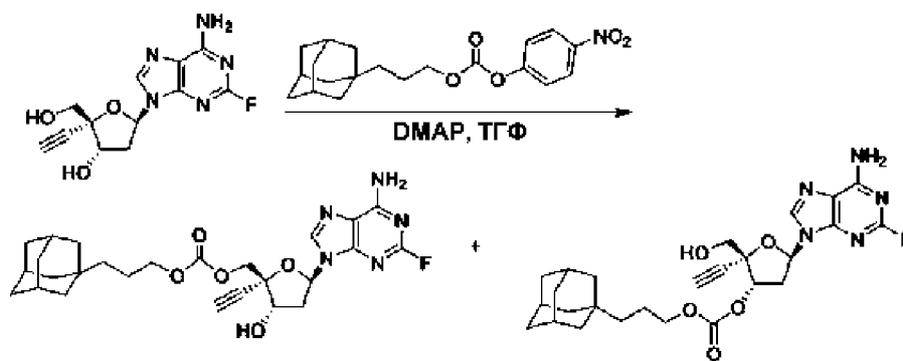


[000243] 3-(1-адамантил)пропан-1-ол получали из 1-адамантилметанола согласно литературным методикам (WO 2011/058582 A1).

[000244] К раствору 3-(1-адамантил)пропан-1-ола (100 мг, 0,51 ммоль, 1 экв) в MeCN (2 мл) добавляли пиридин (1,63 г, 20,6 ммоль, 40 экв) и (4-нитрофенил) карбонохлоридат

(207 мг, 1,03 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя градиентом 0-30% этилацетата/петролейного эфира при 15 мл/мин), с получением 3-(1-адамантил)пропил(4-нитрофенил)карбоната (130 мг, выход 70,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.) 8,31-8,27 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 2H), 4,28-4,25 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 3H), 1,77-1,69 (м, 5H), 1,65-1,61 (м, 3H), 1,52-1,47 (м, 6H), 1,18-1,14 (м, 2H).

[000245] Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбоната и ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбонат



[000246] К раствору 3-(1-адамантил)пропил (4-нитрофенил) карбоната (91,6 мг, 0,255 ммоль, 1,5 экв) и (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв) в ТГФ (2 мл) добавляли ДМАП (4,15 мг, 0,034 ммоль, 0,2 экв). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 32 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80×30ммх3мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 60%-90%, 9 мин) с получением двух продуктов.

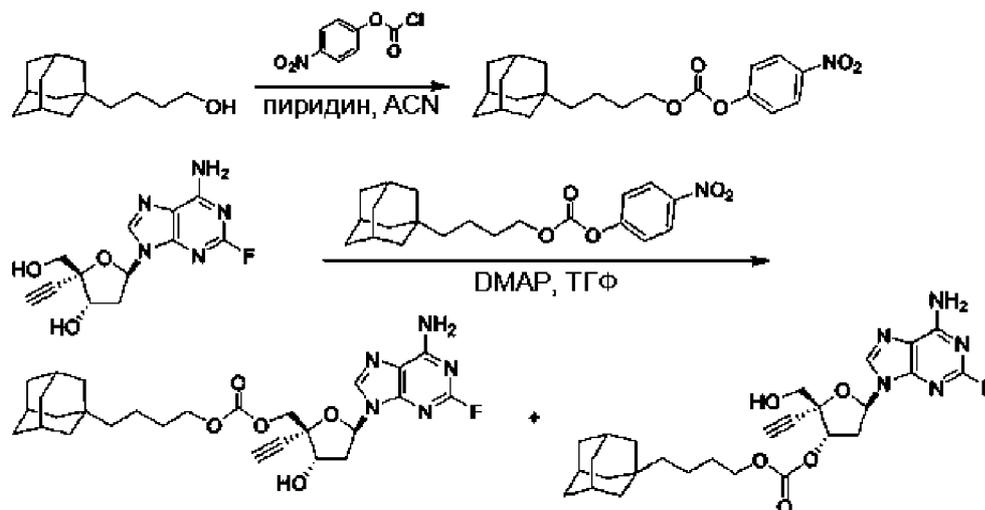
[000247] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбонат (4,5 мг, выход 5,2%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₆H₃₂FN₅O₅: рассчитано 513,24, обнаружено (M+H)⁺: 514,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,43-6,40 (м, 1H), 6,08-6,01 (м, 2H), 4,77-4,74 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 2H), 4,15-4,11 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 1H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,50-2,45 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 3H), 1,72-1,69 (м, 3H), 1,65-1,60 (м, 3H), 1,46-1,43 (м, 6H), 1,30-1,26 (м, 1H), 1,12-1,06 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ (ч./млн.) -49,39 (с, 1F).

[000248] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбонат (3,6 мг, выход 4,1%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₆H₃₂FN₅O₅: рассчитано 513,24, обнаружено (M+H)⁺: 514,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ч./млн.) 7,95 (с,

1H), 6,40-6,37 (м, 1H), 6,13-6,08 (м, 2H), 5,65-5,64 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 3H), 1,75-1,72 (м, 3H), 1,70-1,68 (м, 1H), 1,65-1,62 (м, 3H), 1,50-1,45 (м, 7H), 1,17-1,13 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ (ч./млн.) -49,66 (с, 1F).

Пример 12 и пример 13: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутилкарбонат (соединение 12)

и ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 4-(1-адамантил)бутилкарбонат (соединение 13)

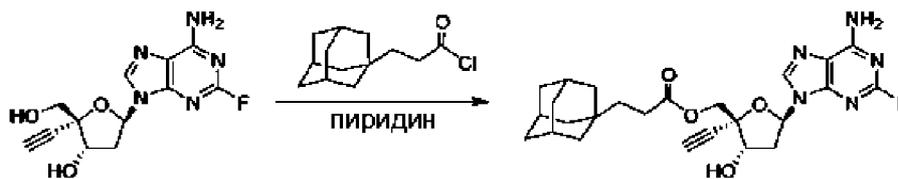


[000249] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутилкарбонат и ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 4-(1-адамантил)бутилкарбонат получали по той же методике, что и при получении ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропилкарбоната и ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 3-(1-адамантил)пропилкарбоната, заменив 3-(1-адамантил)пропан-1-ол на 4-(1-адамантил)бутан-1-ол. 4-(1-адамантил)бутан-1-ол получали из 2-(1-адамантил)этан-1-ола в соответствии с описанными в литературе методиками (WO 2011/058582 A1).

[000250] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутилкарбонат (4,6 мг, выход 5,1%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₇H₃₄FN₅O₅: рассчитано 527,25, обнаружено (M+H)⁺: 528,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,28-6,25 (м, 3H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 2H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 3H), 1,72-1,69 (м, 3H), 1,64-1,61 (м, 3H), 1,53-1,48 (м, 2H), 1,45-1,44 (м, 6H), 1,28-1,20 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,85 (с, 1F).

[000251] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил) 4-(1-адамантил)бутилкарбонат (6,4 мг, выход 7,1%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{27}H_{34}FN_5O_5$: рассчитано 527,25, обнаружено $(M+H)^+$: 528,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,95 (м, 1H), 6,40-6,32 (м, 3H), 5,52-5,49 (м, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 3H), 1,77-1,71 (м, 3H), 1,66-1,59 (м, 5H), 1,50-1,43 (м, 6H), 1,37-1,29 (м, 2H), 1,11-1,06 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -53,34 (с, 1F).

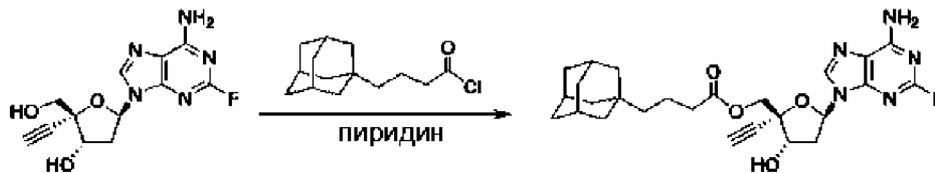
Пример 14: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропаноат (соединение 14)



[000252] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропаноат получали (65,1 мг, выход 53,9%, белое твердое вещество) с использованием той же процедуры, что и при получении ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)ацетат, заменив 2-(1-адамантил)ацетилхлорид на 3-(1-адамантил)пропаноилхлорид. 3-(1-адамантил)пропаноилхлорид синтезировали из метил 3-(1-адамантил)пропаноата в соответствии с описанными в литературе методиками (WO 2011/058582 A1).

[000253] ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{25}H_{30}FN_5O_4$: рассчитано 483,23, обнаружено $(M+H)^+$: 484,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ч./млн.) 8,10 (с, 1H), 6,36-6,25 (м, 3H), 4,79-4,75 (м, 1H), 4,50-4,42 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,33-2,28 (м, 2H), 1,97-1,93 (м, 3H), 1,71-1,68 (м, 3H), 1,62-1,59 (м, 3H), 1,44-1,43 (м, 6H), 1,40-1,38 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ (ч./млн.) -48,80 (с, 1F).

Пример 15: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутаноат (соединение 15)

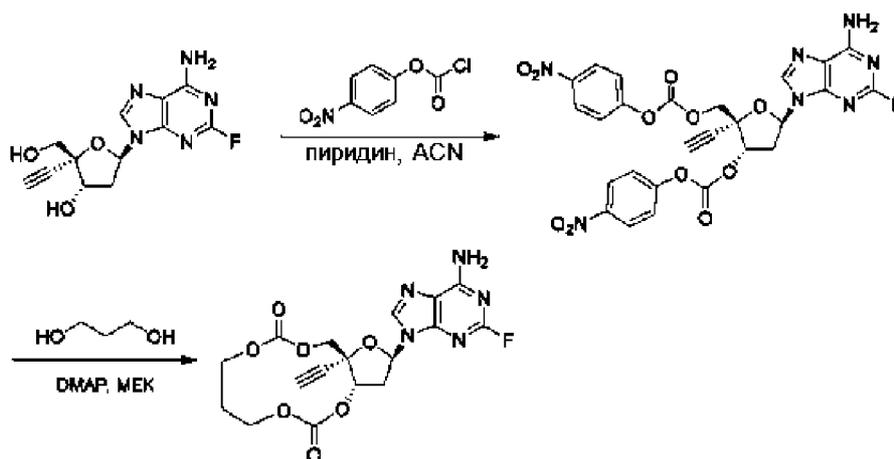


[000254] ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 4-(1-адамантил)бутаноат получали (61,4 мг, выход

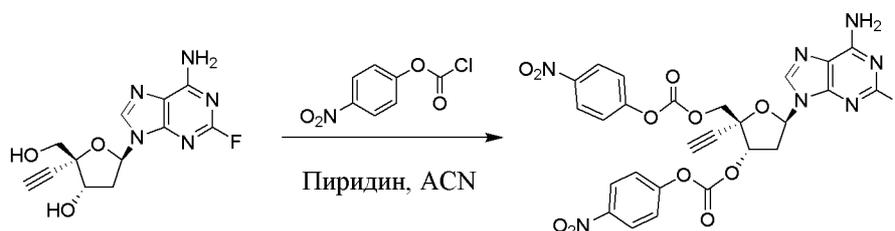
51,7%, белое твердое вещество) по той же методике, что и при получении ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил 3-(1-адамантил)пропаноата, заменив 3-(1-адамантил)пропаноилхлорид на 4-(1-адамантил)бутаноилхлорид. 4-(1-адамантил)бутаноилхлорид синтезировали из метил 4-(1-адамантил)бутаноата в соответствии с описанными в литературе методиками (WO 2011/058582 A1).

[000255] ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{26}H_{32}FN_5O_4$: рассчитано 497,24, обнаружено $(M+H)^+$: 498,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,96 (с, 1H), 6,30 (шир. с, 2H), 6,26-6,23 (м, 1H), 4,78-4,73 (м, 1H), 4,41 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,20 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,64 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,83-2,81 (м, 1H), 2,61-2,57 (м, 1H), 2,23-2,19 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 3H), 1,71-1,68 (м, 3H), 1,63-1,60 (м, 3H), 1,46-1,38 (м, 8H), 0,95-0,90 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,81 (с, 1F).

Пример 16: (10aR,12R,13aS)-12-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-10a-этинилгексагидро-4Н,10Н-фууро[3,2-d][1,3,7,9]тетраоксациклододecin-2,8-дион (соединение 16)



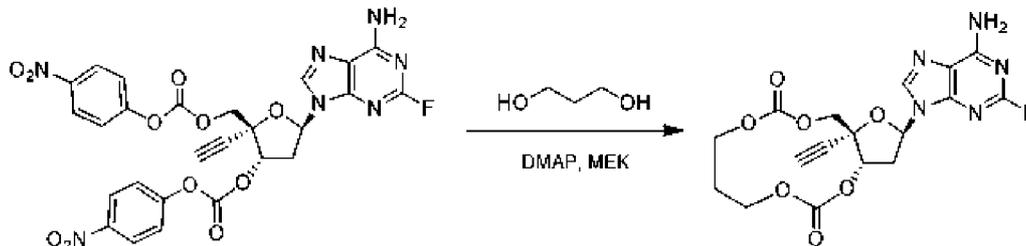
[000256] Получение (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (4-нитрофенил)карбоната



[000257] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (150 мг, 0,512 ммоль, 1 экв) в MeCN (15 мл), добавляли пиридин (1,62 г, 20,4 ммоль, 1,65 мл, 40 экв) и (4-нитрофенил)карбонхлоридат (619 мг, 3,07 ммоль, 6 экв). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 41 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя градиентом 0-5%

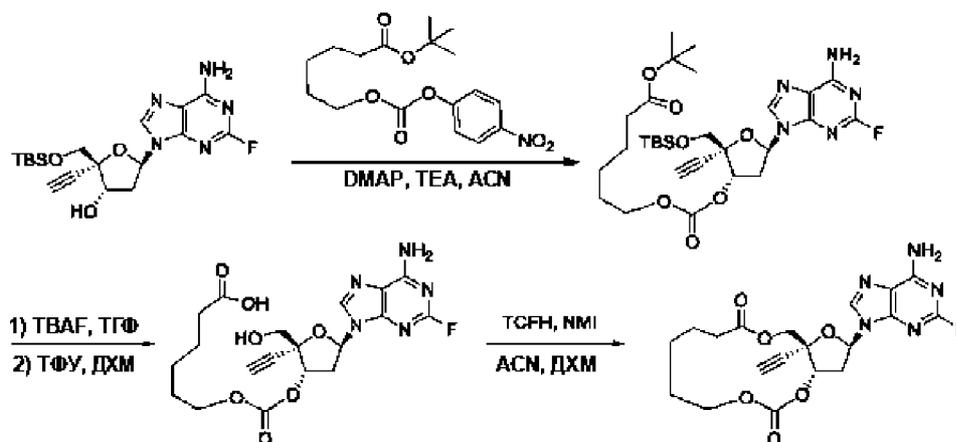
метанола/ДХМ при 50 мл/мин) с получением (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (4-нитрофенил)карбоната (250 мг, выход 78,3%) в виде белого твердого вещества.

[000258] Получение (10aR,12R,13aS)-12-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-10a-этинилгексагидро-4H,10H-фуоро[3,2-d][1,3,7,9]тетраоксациклододецин-2,8-дион



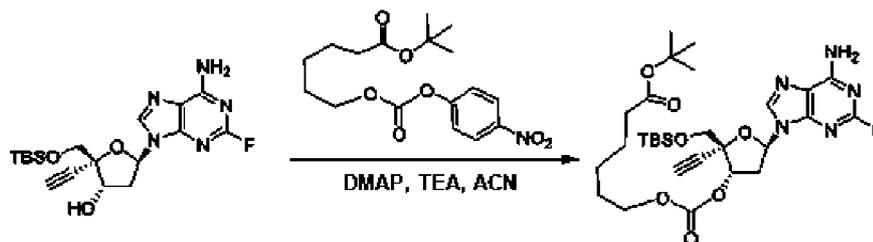
[000259] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (4-нитрофенил)карбоната (300 мг, 0,481 ммоль, 1 экв) в МЭК (30 мл), добавляли ДМАП (58,8 мг, 0,481 ммоль, 1 экв) и пропан-1,3-диол (32,9 мг, 0,433 ммоль, 0,9 экв). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 17%-47%, 9 мин) с получением (10aR,12R,13aS)-12-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-10a-этинилгексагидро-4H,10H-фуоро[3,2-d][1,3,7,9]тетраоксациклододецин-2,8-дион (5,2 мг, выход 2,56%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z, C₁₇H₁₆FN₅O₇: рассчитано 421,10, обнаружено (M+H)⁺: 422,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,96 (с, 1H), 6,34 (шир. с, 2H), 6,32-6,29 (м, 1H), 6,05-6,01 (м, 1H), 4,57-4,53 (м, 2H), 4,41-4,37 (м, 4H), 3,11 (с, 1H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,21-2,19 (м, 1H), 2,13-1,94 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,39 (с, 1F).

Пример 17: (11aR,13R,14aS)-13-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-11a-этинилгексагидро-11H-фуоро[3,2-d][1,3,7]триоксациклотридецин-2,9(4H)-дион (соединение 17)



[000260] Получение трет-бутил-6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-этинилтетрагидрофуран-3-

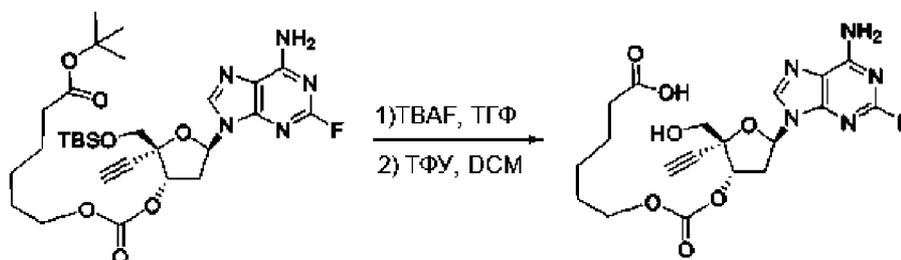
ил]оксикарбонилосигексаноат



[000261] трет-Бутил 6-(4-нитрофенокси)карбонилосигексаноат получали по той же методике, что и при получении 3-(1-адамантил)пропил(4-нитрофенил)карбоната, заменив 3-(1-адамантил)пропан-1-ол на трет-бутил-6-гидроксигексаноат. Трет-бутил-6-гидроксигексаноат синтезировали из оксепан-2-она в соответствии с описанной в литературе методикой (WO2015187596 A2).

[000262] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-этинилтетрагидрофурана-3-ола (200 мг, 0,49 ммоль, 1 экв) в MeCN (20 мл), добавляли ДМАП (60,0 мг, 0,49 ммоль, 1 экв), Et₃N (149 мг, 1,47 ммоль, 3 экв) и трет-бутил 6-(4-нитрофенокси)карбонилосигексаноат (346 мг, 0,98 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя смесь 0-3% MeOH/ДХМ при 30 мл/мин) с получением трет-бутил-6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилосигексаноат (250 мг, выход 81,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (м.д.) 8,22 (с, 1H), 6,52-6,48 (м, 1H), 6,08 (уш.с, 2H), 5,50-5,48 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 2H), 4,00 (к, J=12 Гц, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,26-2,22 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,65-1,61 (м, 2H), 1,47-1,43 (м, 11H), 0,93 (с, 9H), 0,14 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (м.д.) -49,79 (с, 1F).

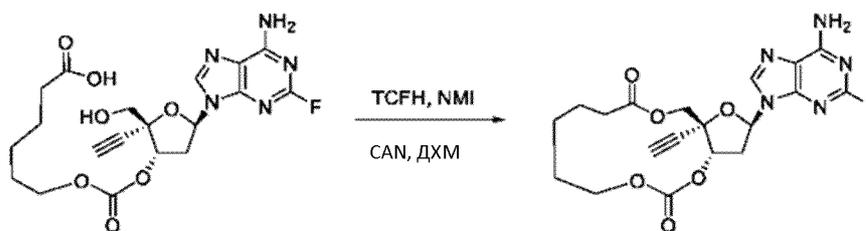
[000263] Получение 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилосигексановой кислоты



[000264] К раствору трет-бутил 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилосигексаноата (100 мкг, 0,16 ммоль, 1 экв) в ТГФ (5 мл) добавляли ТВАФ

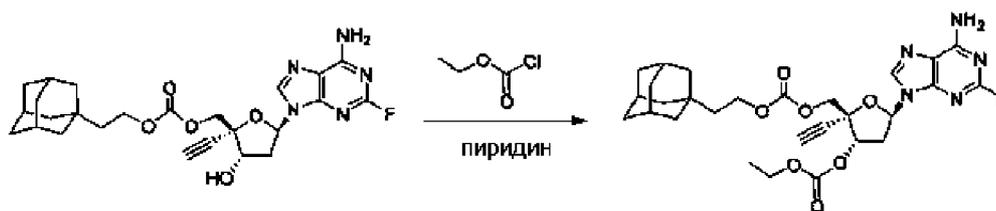
(1 М в ТГФ, 0,25 мл, 1,5 экв). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюируя градиентом 0-4% этилацетат/петролейный эфир при 25 мл/мин) с получением трет-бутил 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилксигексаноата (80 мг, выход 98,0%) в виде светло-желтой смолы. К раствору трет-бутил 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилксигексаноата (80 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ/MeOH=10/1) с получением 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилксигексановой кислоты (60 мг, выход 84,3%) в виде желтой смолы.

[000265] Получение (11aR,13R,14aS)-13-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-11a-этинилוקтагидро-11H-фуоро[3,2-d][1,3,7]триоксациклотридецин-2,9(4H)-диона



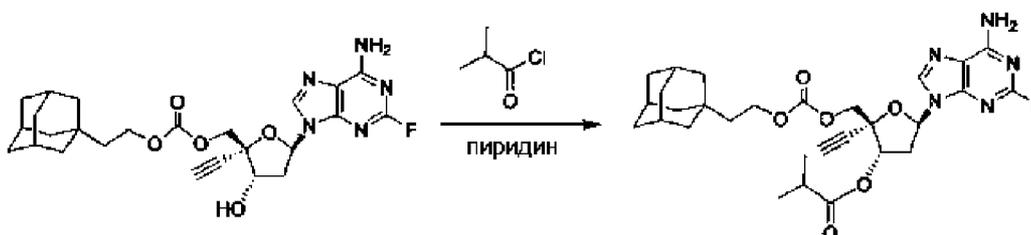
[000266] К раствору 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбонилксигексановой кислоты (60 мг, 0,13 ммоль, 1 экв) в ДХМ (6 мл) и АЦН (6 мл), добавляли ТCFH (104 мг, 0,37 ммоль, 2,8 экв) и NMI (36,0 мг, 0,44 ммоль, 3,3 экв). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (условия NH₄HCO₃; колонка: Welch Xtimate C18 150×25ммх5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 32%-62%, 9 мин) с получением (11aR,13R,14aS)-13-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-11a-этинилуктагидро-11H-фуоро[3,2-d][1,3,7]триоксациклотридецин-2,9(4H)-диона (3,4 мг, выход 6,03%, белое твердое вещество). ЖХМС (ЭИР) m/z, C₁₉H₂₀FN₅O₆: рассчитано 433,14, обнаружено (M+H)⁺: 434,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,37-6,34 (м, 3H), 5,86-5,83 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 2H), 4,33 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,43-2,40 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,37-1,34 (м, 1H), 0,98-0,95 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,52 (с, 1F).

Пример 18: ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат (соединение 18)



[000267] ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат (11,2 мг, выход 19,6%, белое твердое вещество) получали по той же методике, что и при получении ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)ацетата, заменив 2-(1-адамантил)ацетилхлорид на этилкарбонохлоридат. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{28}H_{34}FN_5O_7$: рассчитано 571,24, обнаружено $(M+H)^+$: 572,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,34-6,30 (м, 3H), 5,65-5,62 (м, 1H), 4,43 (к, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,24-4,20 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 3,04 (с, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 3H), 1,74-1,61 (м, 6H), 1,54-1,65 (м, 6H), 1,36-1,28 (м, 5H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,54 (с, 1F).

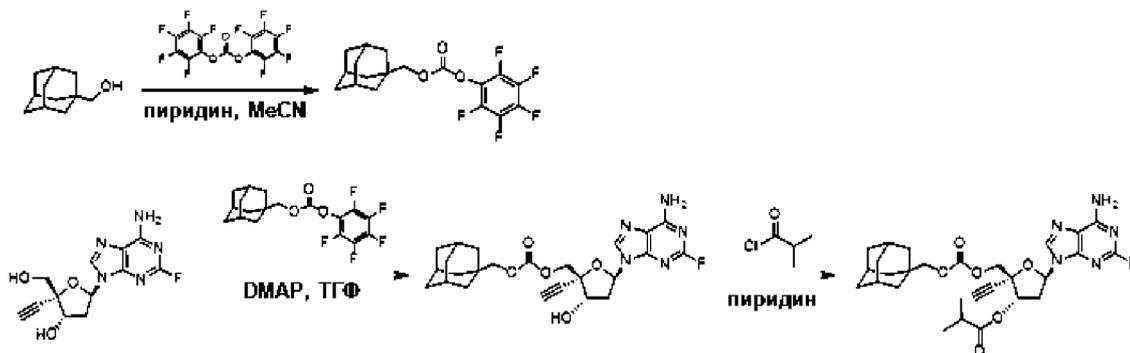
Пример 19: ((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират (соединение 19)



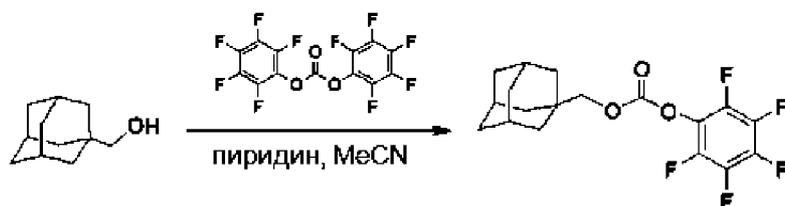
((2R,3S,5R)-2-(((2-(1-адамантил)этокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират получали (12,8 мг, выход 22,5%, белое твердое вещество) с использованием той же процедуры, что и при получении ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(1-адамантил)ацетата, заменив 2-(1-адамантил)ацетилхлорид на изобутирилхлорид. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{29}H_{36}FN_5O_6$: рассчитано 569,26, обнаружено $(M+H)^+$: 570,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,98 (с, 1H), 6,38 (шир. с, 2H), 6,35-6,32 (м, 1H), 5,73-5,70 (м, 1H), 4,41 (к, $J=12$ Гц, 2H), 4,13-4,06 (м, 2H), 3,12-3,08 (м, 1H), 3,06 (с, 1H), 2,69-2,64 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 3H), 1,74-1,58 (м, 6H), 1,50 (с, 6H), 1,40-1,32 (м, 2H), 1,24-1,16 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,63 (с, 1F).

Пример 20: ((2R,3S,5R)-2-(((1-адамантил)метокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират

(соединение 20)

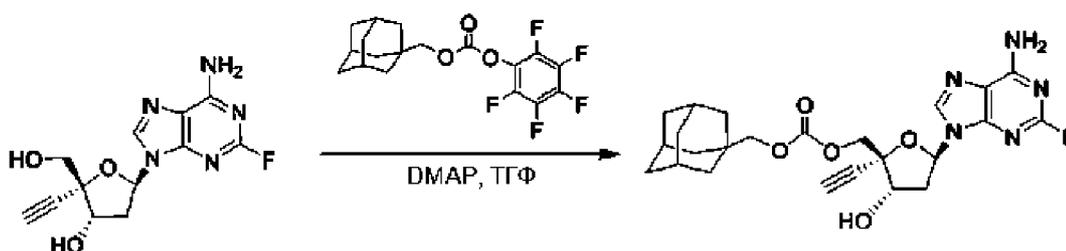


[000268] Получение 1-адамантилметил(2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбоната



[000269] К раствору 1-адамантилметанола (1,00 г, 6,01 ммоль, 1 экв) в пиридине (5 мл) и MeCN (5 мл) добавляли бис(2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбонат (3,08 г, 7,82 ммоль, 1,3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0-1% градиент этилацетата/петролейного эфира при 25 мл/мин) с получением 1-адамантилметил(2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбоната (2,20 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

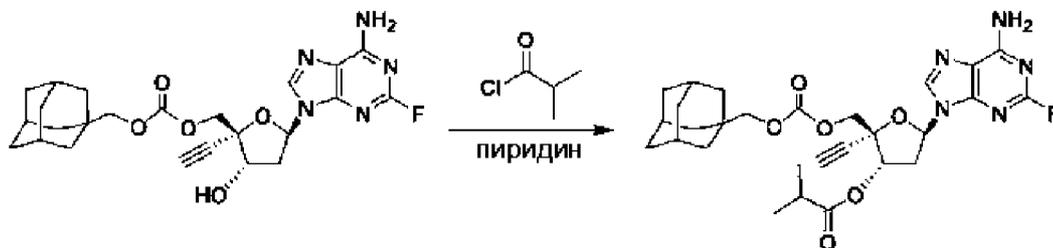
[000270] Получение 1-адамантилметил [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбоната



[000271] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (200 мг, 0,68 ммоль, 1 экв) в пиридине (2 мл) и ДХМ (0,5 мл), добавляли ДМАП (8,33 мг, 0,068 ммоль, 0,1 экв) и 1-адамантилметил(2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбонат (898 мг, 2,39 ммоль, 3,5 экв) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 20 ч. Полученную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0-1,5%

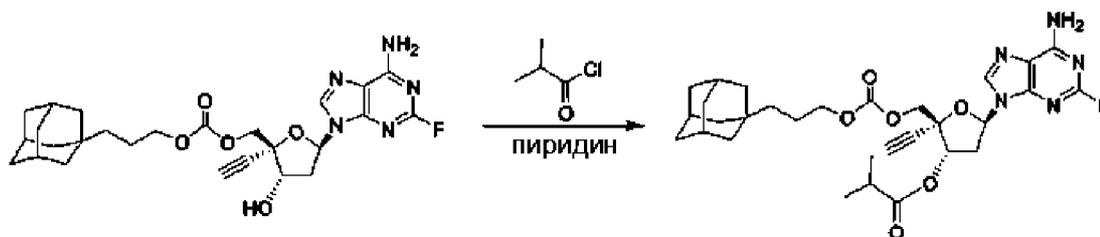
MeOH/ДХМ при 35 мл/мин) с получением 1-адамантилметил [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбонат (150 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

[000272] Получение ((2R,3S,5R)-2-((((1-адамантил)метокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират



[000273] К раствору 1-адамантилметил [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбоната (150 мг, 0,309 ммоль, 1 экв) в пиридине (5 мл) добавляли 2-метилпропаноилхлорид (98,8 мг, 0,927 ммоль, 3 экв) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали H₂O (30 мл), рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0-1% MeOH/ДХМ при 25 мл/мин) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ:MeOH=10:1) с получением титульного соединения (100 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₈H₃₄FN₅O₆: рассчитано 555,25, обнаружено (M+H)⁺: 556,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,99 (с, 1H), 6,36-6,33 (м, 3H), 5,73-5,69 (м, 1H), 4,42 (AB к, J=11,2 Гц, 2H), 3,72-3,64 (м, 2H), 3,08-3,06 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,66-2,62 (м, 2H), 1,95-1,93 (м, 3H), 1,79-1,71 (м, 3H), 1,71-1,59 (м, 3H), 1,50-1,49 (м, 6H), 1,22-1,18 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,62 (с, 1F).

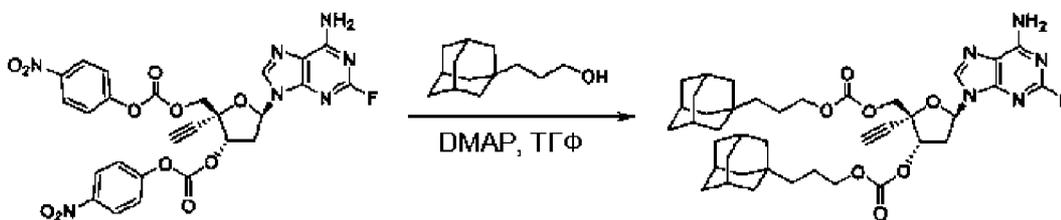
Пример 21: ((2R,3S,5R)-2-((((3-(1-адамантил)пропокси)карбонил)окси)метил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)изобутират (соединение 21)



[000274] К раствору 3-(1-адамантил)пропил[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбоната (24 мг, 0,047 ммоль, 1 экв) в пиридине (1 мл) добавляли 2-метилпропаноилхлорид (0,1 мл, 0,94 ммоль, 20 экв) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили

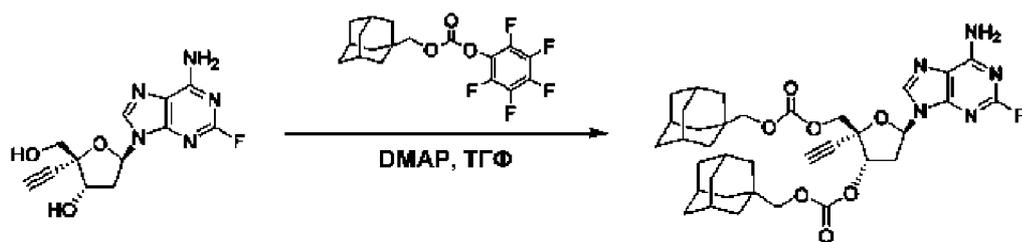
водой (10 мл) и разбавляли EtOAc (40 мл). Органический слой промывали H₂O (40 мл x 3) и расолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80×30 ммx3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 73%-100%, 9 мин) с получением титульного соединения (5,6 мг, выход 20,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₃₀H₃₈FN₅O₆: рассчитано 583,28, обнаружено (M+H)⁺: 584,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,98 (с, 1H), 6,37-6,32 (м, 3H), 5,72-5,69 (м, 1H), 4,49 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,11-3,05 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 1,91 (шир. с, 3H), 1,72-1,61 (м, 6H), 1,57-1,51 (м, 2H), 1,45 (д, J=2,4 Гц, 6H), 1,22-1,18 (м, 6H), 1,06-1,02 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,62 (с, 1F).

Пример 22: ((2R,3S,5R)-3-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонилокси]-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-тетрагидрофуран-2-ил)метил-3-(1-адамантил)пропилкарбонат (соединение 22)



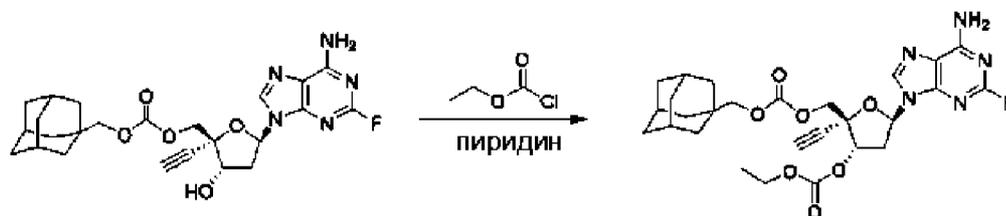
[000275] К раствору 3-(1-адамантил)пропан-1-ола (28,0 мг, 0,144 ммоль, 3 экв) и [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-2-[(4-нитрофенокси)карбонилосиметил]тетрагидрофуран-3-ил]-(4-нитрофенил)карбоната (30 мг, 0,048 ммоль, 1 экв) в ТГФ (2 мл) добавляли ДМАП (5,88 мг, 0,048 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 32 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80×30ммx3мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 82%-100%, 9 мин) с получением титульного соединения (10,1 мг, выход 28,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₄₀H₅₂FN₅O₇: рассчитано 733,39, обнаружено (M+H)⁺: 734,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,71 (с, 1H), 6,28-6,05 (м, 3H), 5,37 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,07 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,75-3,73 (м, 2H), 2,88-2,86 (м, 1H), 2,78 (с, 1H), 2,48-2,46 (м, 1H), 1,69-1,67 (м, 6H), 1,44-1,38 (м, 12H), 1,24-1,19 (м, 16H), 0,87-0,80 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,49 (с, 1F).

Пример 23: ((2R,3S,5R)-3-(1-адамантилметоксикарбонилокси)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метил-1-адамантилметилкарбонат (соединение 23)



[000276] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (35 мг, 0,119 ммоль, 1 экв) в ТГФ (5 мл), добавляли ДМАП (29,2 мг, 0,239 ммоль, 2 экв) и 1-адамантилметил (2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбонат (404 мг, 1,07 ммоль, 9 экв). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 40 ч и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0-4% i-PrOH/ДХМ при 25 мл/мин) до получения титульного соединения (72,8 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{36}H_{44}FN_5O_7$: рассчитано 677,32, обнаружено $(M+H)^+$: 678,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,98 (с, 1H), 6,38-6,32 (м, 3H), 5,63 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,81 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 3,05 (с, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 2H), 2,11-1,96 (м, 4H), 1,77-1,63 (м, 12H), 1,58-1,57 (м, 6H), 1,50-1,49 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,49 (с, 1F).

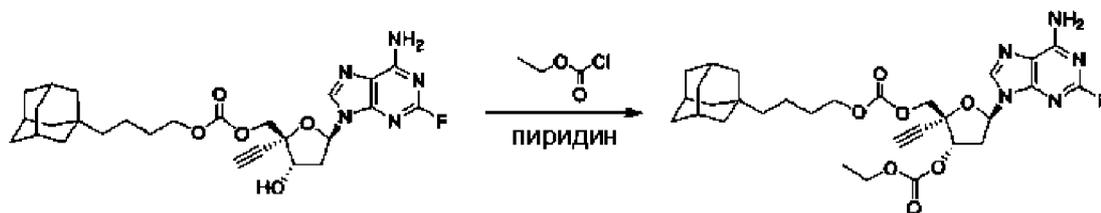
[000277] **Пример 24: ((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилметоксикарбонилосиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) этилкарбонат (соединение 24)**



[000278] К раствору 1-адамантилметил [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбоната (15 мг, 0,031 ммоль, 1 экв) в пиридине (2 мл) добавляли этилкарбонхлоридат (0,07 мл 0,74 ммоль, 24 экв). Смесь перемешивали при 0°С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25ммx5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]; В%: 67%-97%, 9 мин) с получением титульного соединения (2,5 мг, 11% выхода) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{27}H_{32}FN_5O_7$: рассчитано 557,23, обнаружено $(M+H)^+$: 558,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./млн.) 7,72 (с, 1H), 6,13-6,07 (м, 3H), 5,40-5,37 (м, 1H), 4,28 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,00-3,96 (м, 2H), 3,46-3,38 (м, 2H), 2,90-2,88 (м, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,50-2,48 (м, 1H), 1,69-1,68 (м, 3H), 1,46-1,41 (м, 3H), 1,38-1,24 (м, 3H), 1,26-1,21 (м, 6H), 1,05 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ

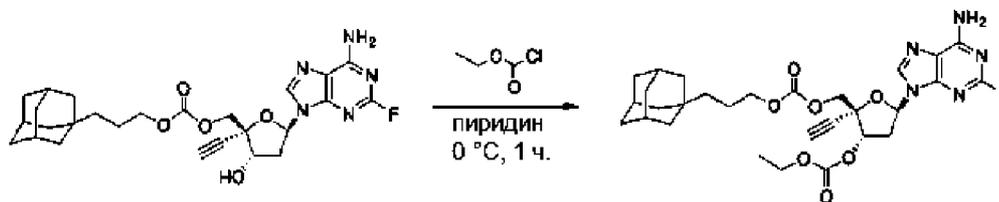
(ч./млн.) -52,51 (с, 1F).

[000279] **Пример 25: ((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилметоксикарбонилосиметил)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат (соединение 25)**



[000280] К раствору 4-(1-адамантил)бутил [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофурана-2-ил]метилкарбоната (20 мг, 0,038 ммоль, 1 экв) в пиридине (2 мл) добавляли этилкарбонохлоридат (0,20 мл, 2,09 ммоль, 55 экв). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25ммх5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 70%-100%, 9 мин) с получением тительного соединения (4,8 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₃₀H₃₈FN₅O₇: рассчитано 599,28, обнаружено (M+H)⁺: 600,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,73 (с, 1H), 6,12 (шир. с, 1H), 6,11-6,07 (м, 2H), 5,41-5,38 (м, 1H), 4,30 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,10 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,09-3,98 (м, 2H), 3,82-3,78 (м, 2H), 2,92-2,89(м, 1H), 2,81(с, 1H), 2,50-2,46 (м, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,48-1,45 (м, 3H), 1,40-1,37 (м, 3H), 1,32-1,25 (м, 2H), 1,22-1,21 (д, J=2,4 Гц, 6H), 1,8-1,04 (м, 3H), 1,03-0,97(м, 2H), 0,81-0,77(м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,55 (с, 1F).

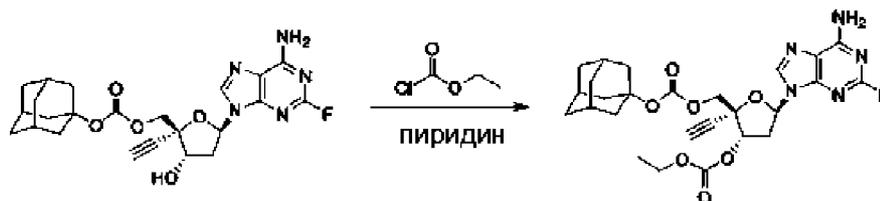
Пример 26: ((2R,3S,5R)-2-[3-(1-адамантил)пропоксикарбонилосиметил]-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-тетрагидрофуран-3-ил)этилкарбонат (соединение 26)



[000281] К раствору 3-(1-адамантил)пропил [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофурана-2-ил]метилкарбоната (20 мг, 0,039 ммоль, 1 экв) в пиридине (2 мл) добавляли этилкарбонохлоридат (0,07 мл, 0,74 ммоль, 19 экв). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка:

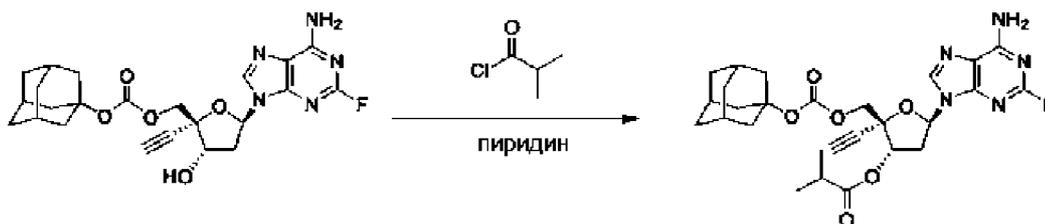
Welch Xtimate C18 150×25ммх5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 67%-97%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 мг, выход 5,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₉H₃₆FN₅O₇: рассчитано 585,26, обнаружено (M+H)⁺: 586,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,74 (с, 1H), 6,10 (т, J=6,4 Гц, 3H), 5,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,31(д, J=11,2 Гц, 1H), 4,15-4,07(д, J=11,2 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,85-3,70 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,53-2,45 (м, 1H), 1,70-1,68 (м, 3H), 1,53-1,45 (м, 3H), 1,44-1,37 (м, 3H), 1,36-1,26 (м, 2H), 1,27-1,20 (м, 6H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,84-0,79 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,54 (с, 1F).

Пример 27: 1-адамантил((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-3-этоксикарбонилокси-2-этинилтетрагидрофуран-2-ил) (соединение 27)



[000282] К раствору 1-адамантилметил[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбоната (15 мг, 0,032 ммоль, 1 экв) в пиридине (1 мл) добавляли этилкарбонохлоридат (0,175 мл, 1,86 ммоль, 58 экв). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часа. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) при 0 °С, затем разбавляли ДХМ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл х 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25ммх5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 57%-87%, 9 мин) с получением титального соединения (5,0 мг, выход 28,67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₆H₃₀FN₅O₇: рассчитано 543,21, обнаружено (M+H)⁺: 544,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,96 (с, 1H), 6,36-6,29 (м, 3H), 5,67-5,63 (м, 1H), 4,51 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,26-4,20 (м, 3H), 3,19-3,12 (м, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,14-2,11 (м, 5H), 1,95-1,93 (м, 2H), 1,90-1,88 (м, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,32-1,27 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,48 (с, 1F).

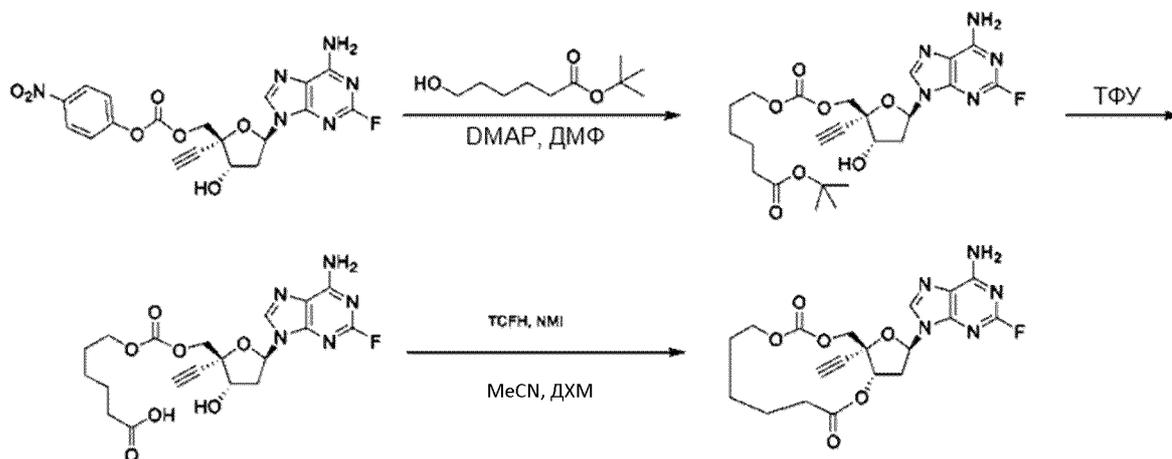
Пример 28: ((2R,3S,5R)-2-(1-адамантилоксикарбонилметил)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил) 2-метилпропаноат (соединение 28)



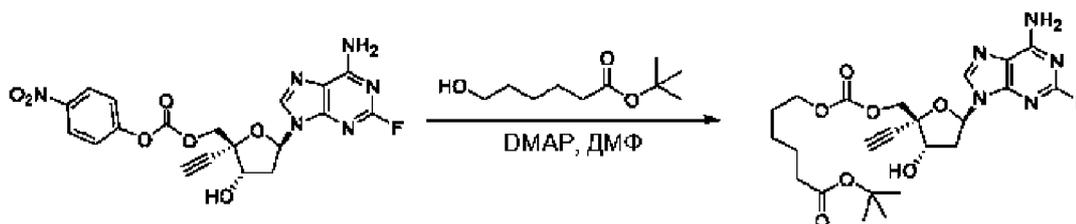
[000283] К раствору 1-адамантил[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-

этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилкарбоната (15 мг, 0,032 ммоль, 1 экв) в пиридине (1 мл) добавляли 2-метилпропаноилхлорид (0,2 мл, 1,92 ммоль, 60 экв). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), затем промывали H₂O (20 мл x 2), рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25ммx5мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 66%-99%, 9 мин) с получением титального соединения (2,6 мг, выход 15,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₇H₃₂FN₅O₆: рассчитано 541,23, обнаружено (M+H)⁺: 542,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,98 (с, 1H), 6,37-6,29 (м, 3H), 5,74-5,71 (м, 1H), 4,47 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,13-2,09 (м, 6H), 2,01-1,96 (м, 3H), 1,64 (шир. с, 6H), 1,22-1,18 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,58 (с, 1F).

Пример 29: (1R,13R,15R)-15-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-13-этинил-2,9,11,14-тетраоксабицикло[11.3.0]гексадекан-3,10-дион (соединение 29)



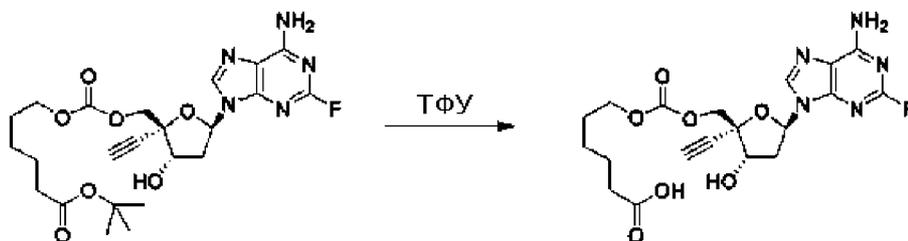
[000284] Получение трет-бутил 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метоксикарбонилокси]гексаноата



[000285] К раствору [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(4-нитрофенил)карбоната (150 мг, 0,327 ммоль, 1 экв) в ТГФ (10 мл), добавляли ДМАП (4,03 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв) и трет-бутил-6-гидроксигексаноат (185 мг, 0,982 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0-3% MeOH/ДХМ при 22

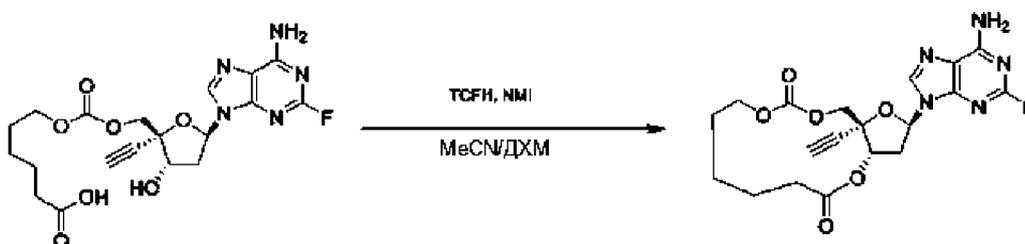
мл/мин) с получением трет-бутил-6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метоксикарбонилокси]гексаноата (60 мг, выход 36%) в виде светло-желтой смолы.

[000286] Получение 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метоксикарбонилокси]гексановой кислоты



[000287] К раствору трет-бутил 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метоксикарбонилокси]гексаноата (90 мг, 0,177 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ:MeOH=10:1) с получением 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метоксикарбонилокси]гексановой кислоты (40 мг, выход 50%) в виде желтой смолы.

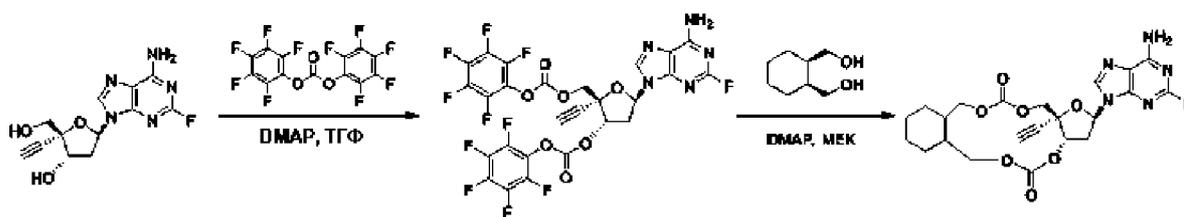
[000288] Получение (1R,13R,15R)-15-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-13-этинил-2,9,11,14-тетраоксабицикло[11.3.0]гексадекан-3,10-диона



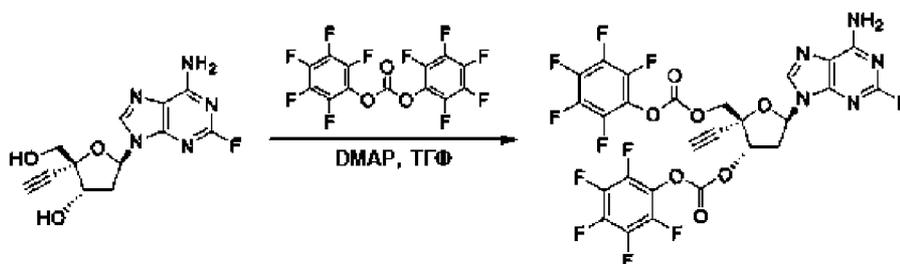
[000289] К раствору 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метоксикарбонилокси]гексановой кислоты (40 мг, 0,089 ммоль, 1 экв) в MeCN (3 мл) и ДХМ (3 мл), добавляли TCFH (69,9 мг, 0,248 ммоль, 2,8 экв) и 1-метилимидазол (24,1 мг, 0,292 ммоль, 3,3 экв). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 40 ч и затем концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия NH₄HCO₃; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80×30ммх3мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 31%-61%, 9 мин) с получением титульного соединения. (2,3 мг, выход 6,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₁₉H₂₀FN₅O₆: рассчитано 433,14, обнаружено (M+H)⁺: 434,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,95 (с, 1H), 6,33-6,31 (м, 3H), 5,83-5,79 (м, 1H), 4,76 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,58-4,57 (м, 1H), 4,16 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 2H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 1H), 2,24-2,19 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 4H), 1,68-1,52 (м, 1H), 1,47-1,29 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц,

CD_3CN) δ (ч./млн.) -52,44 (с, 1F).

Пример 30: (6R,8R,10R)-8-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-10-этинил-3,5,9,12,14-пентаоксатрицикло[14.4.0.0_{6,10}]икозан-4,13-дион (соединение 30)

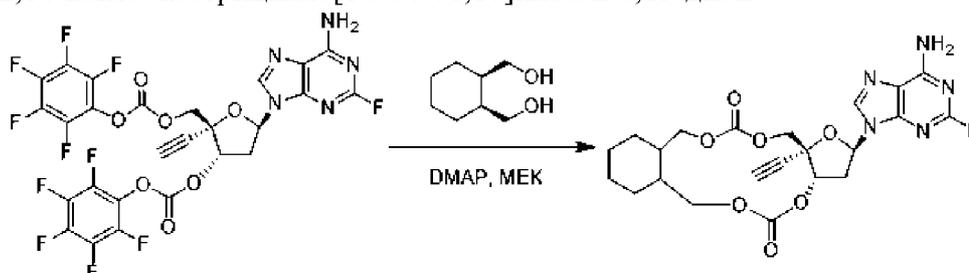


[000290] Получение [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-[(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)карбонил оксиметил]тетрагидрофуран-3-ил](2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбонат



[000291] К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (100 мг, 0,341 ммоль, 1 экв) в ТГФ (10 мл), добавляли ДМАП (8,3 мг, 0,068 ммоль, 0,2 экв) и бис(2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбонат (282 мг, 0,716 ммоль, 2,1 экв). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 6 ч и затем концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент: градиент 0~5% MeOH/ДХМ, 50 мл/мин) с получением [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-[(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)карбонил оксиметил]тетрагидрофуран-3-ил](2,3,4,5,6-пентафторфенил)карбоната (80 мг, выход 32,9%) в виде белого твердого вещества.

[000292] Получение (6R,8R,10R)-8-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-10-этинил-3,5,9,12,14-пентаоксатрицикло[14.4.0.0_{6,10}]икозан-4,13-дион



[000293] К раствору [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-[(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)карбонил оксиметил]тетрагидрофуран-3-ил](2,3,4,5,6-

пентафторфенил)карбоната (80 мг, 0,112 ммоль, 1 экв) в ТГФ (12 мл) добавляли ДМАП (13,7 мг, 0,112 ммоль, 1 экв) и [(1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклогексил]метанол (16,2 мг, 0,112 ммоль, 1 экв). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 44 ч и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ:MeOH=10:1) с получением (6R,8R,10R)-8-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-10-этинил-3,5,9,12,14-

пентаоксатрицикло[14.4.0.0^{6,10}]икозан-4,13-диона (2,8 мг, выход 5,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₂H₂₄FN₅O₇: рассчитано 489,17, обнаружено (M+H)⁺: 490,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) 7,95 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,36-6,31 (м, 2H), 6,14-6,10 (м, 0,5H), 5,63-5,61 (м, 0,5H), 4,78 (д, J=11,2 Гц, 0,5H), 4,57-4,37 (м, 2,5H), 4,22-4,15 (м, 2H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 0,5H), 3,03 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,98-2,91 (м, 0,5H), 2,82-2,74 (м, 0,5H), 2,67-2,61 (м, 0,5H), 2,47 (шир. с, 0,5H), 2,21 (шир. с, 0,5H), 1,78-1,57 (м, 2,5H), 1,54-1,23 (м, 7,5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./млн.) -52,45 (с, 1F).

[000294]

Пример 31: Превращение и стабильность пролекарств производных аденозина.

[000295] Стабильность пролекарств и превращение пролекарств в исходный EFdA (формула Т-1А) измеряли в анализах S9 как в плазме, так и в печени, и данные приведены в **таблице 2**.

Стабильность плазмы

[000296] Объединенную замороженную плазму перед экспериментом оттаивали на водяной бане при 37°С. Плазму центрифугировали при 4000 об/мин в течение 5 мин и удаляли сгустки, если таковые имелись. При необходимости рН корректируется до 7,4 ± 0,1.

[000297] Приготовление испытуемых соединений и положительного контроля (пропантелина бромид): 1 мМ промежуточный раствор готовили путем разбавления 10 мкл маточного раствора 90 мкл MeOH; 1 мМ промежуточного продукта положительного контроля пропантелина готовили путем разбавления 10 мкл маточного раствора 90 мкл сверхчистой воды. Дозировочный раствор 100 мкМ готовили путем разбавления 20 мкл промежуточного раствора (1 мМ) 180 мкл MeOH. К 98 мкл пустой плазмы добавляли 2 мкл дозировочного раствора (100 мкМ) для достижения конечной концентрации 2 мкМ в двух повторениях, и образцы инкубировали при 37°С на водяной бане. В каждой временной точке (0,10, 30, 60 и 120 мин) к осажденному белку добавляли 400 мкл стоп-раствора (0,1% МК в MeOH, содержащего 200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола) и тщательно перемешивали. Планшеты с образцами центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Аликвоту супернатанта (100 мкл) переносили из каждой лунки в другие планшеты.

Анализ данных: % оставшегося тестируемого соединения после инкубации в плазме рассчитывали по следующему уравнению:

% Остатка=100 x (PAR в назначенное время инкубации/PAR в момент времени T₀)

где PAR представляет собой отношение площади пика аналита к внутреннему стандарту (IS) (условия подвижной фазы ЖХ/МС/МС: 0,1% муравьиной кислоты в воде/0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле). Назначенные временные точки

инкубации: T0 (0 мин), Tn (n=0, 10, 30, 60, 120 мин).

Стабильность печени S9

[000298] Промежуточный раствор: 5 мкл соединения или контроля (7-этоксикумарин) из исходного раствора (10 мМ) р азбавляли 495 мкл MeOH (конц.: 100 мкМ, 1% ДМСО, 99% MeOH). Стоп-раствор: холодный АЦН (включая 100 нг/мл толбутамида и лабеталола в качестве внутреннего стандарта). 2 мкл тестируемого соединения или контрольного рабочего раствора/лунка добавляли во все планшеты (T0, T5, T10, T20, T30, T60, NCF60), за исключением холостого образца. Добавляли 600 мкл/лунка стоп-раствора (холодного при 4°C, включая 100 нг/мл толбутамида/ 100 нг/мл лабеталола) для заполнения планшета T0, затем помещали его на лед. Распределяли 840 мкл/лунка раствора S9 в 96-луночный планшет в качестве резервуара в соответствии с картой планшета. Затем добавляли 100 мкл/лунка в каждый планшет с помощью Argicot. Инкубировали раствор S9 и соединение при 37°C в течение около 10 мин, за исключением NCF60 и T0. После добавления раствора S9 и 98 мк LPB буфера к NCF60 инкубировали при 37°C без предварительного нагревания, запускали таймер 1. Через 60 мин добавляли 600 мкл/лунка стоп-раствора для прекращения реакции. После предварительного нагрева распределяли раствор кофактора 760 мкл/лунка в 96-луночный планшет в качестве резервуара в соответствии с картой планшета. Затем добавляли 98 мкл/лунка в каждый планшет с помощью Argicot для начала реакции. Инкубировали при 37°C, запускали таймер 2, добавляли 600 мкл/лунка стоп-раствора (холодного при 4°C, включая 100 нг/мл толбутамида и лабеталола) для прекращения реакции. Образцы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 мин. Во время центрифугирования загружали 8×новый 96-луночный планшет 300 мкл воды для ВЭЖХ, затем переносили 100 мкл супернатанта, смешивали с водой для ЖХ/МС/МС, переносили в Bioanalytical Services для анализа ЖХ-МС/МС. Использовали уравнение кинетики первого порядка для расчета $t_{1/2}$ и CL: Уравнение кинетики первого порядка:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$C_t = \frac{1}{2}C_0, T_{1/2} = \frac{\ln 2}{-k_e} = \frac{0,693}{-k_e}$$

$$CL_{int(S9)} = Vd \cdot k_e$$

$$Vd = 1 \text{ мл/мг}$$

[000299] Результаты стабильности иллюстративных соединений в S9 плазме человека и печени человека приведены в **таблице 2** ниже.

Таблица 2. Данные по конверсии и периоду полураспада.

Соединение	Стабильность	Формирование EFdA в течение 30 мин	Стабильность	Формирование EFdA в течение 30 мин
	в плазме человека Период полураспада		в S9 печени человека Период полураспада	

1	A	Нет	C	Да
2	B	Да	C	Да
3	C	Нет	C	Да
4	A	Да	C	Да
6	A	Нет	C	Да
7	C	Да	C	Да
8	B	Да	C	Да
9	A	Нет	C	Да
10	C	Да	C	Да
11	НО	НО	C	Да
12	C	Да	C	Да
13	НО	НО	C	Да
14	C	Да	C	Да
15	C	Да	C	Да
16	B	Да	НО	НО
17	A	Да	C	Да
18	C	Нет	C	Да
19	C	Нет	C	Да
20	B	Нет	C	Да
21	B	Да	C	Да
22	A	Нет	B	Да
23	A	Нет	C	Да
24	B	Да	C	Да
25	B	Да	C	Да
26	C	Да	C	Да
27	A	Нет	C	Да
28	A	Нет	C	Да
29	C	Да	C	Да
30	B	Нет	C	Да

Диапазоны периода полураспада: А : >200 минут; В: 50-200 минут; С: < 50 минут; НО=не определено.

Пример 32: Воздействие на плазму после внутримышечного введения пролекарств яванским макакам

[000300] Фармакокинетику EFdA и соединений 2, 7, 10 и 12 изучали на яванских макаках после однократного внутримышечного (в/м) введения 10 мг/кг.

[000301] **Рецептуры:** пролекарства готовили в виде гомогенных непрозрачных суспензий с концентрацией 100 мг/мл в 20% ПЭГ400, 10% солютола и 88% воды в течение 0,5 часа до введения дозы.

[000302] **Введение дозы и сбор образцов:** Прижизненную фазу данного исследования проводили в WuXi Apptec (Suzhou) Co., Ltd, Сучжоу, Китай в соответствии со стандартными процедурами ухода за животными и их использования (IACUC) Комитета по уходу за животными WuXi Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) наряду с руководящими принципами IACUC, которые соответствуют Закону о благополучии животных, Руководству по уходу и Использованию лабораторных животных, и были одобрены Комитетом IACUA. Для исследований использовали ненаивных самцов яванского макака (3 +/- 1 кг). Каждое лекарственное средство вводили в виде однократной дозы 10 мг/кг путем внутримышечной инъекции (0,1 мл/кг). Образцы плазмы собирали через 0 (до введения дозы), через 15 и 30 минут, через 1, 2, 4, 7, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 часов после введения дозы. Кровь (приблизительно 0,9 мл) сразу же обрабатывали для получения плазмы путем центрифугирования при 3500 об/мин при 5°C в течение 10 минут сразу после сбора с использованием коммерчески доступных охлажденных льдом пробирок K₂EDTA, предварительно аликвотированных концентрированным коктейлем стабилизатора крови (соотношение 1:9). Образцы плазмы замораживали и хранили при -70°C до анализа.

[000303] **Определение EFdA и пролекарств в плазме:** Вкратце, плазму (20 мкл) смешивали с 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренние стандарты, для осаждения белка. В соответствии с процедурой сбора образцов тот же протокол коктейлей был также добавлен для стабилизации пролекарства в стандартных образцах и образцах для контроля качества.

[000304] **Биоанализ:** Для количественного анализа образцов плазмы использовали масс-спектрометр Sciex API-6500 plus с тройным квадруполем, соединенный с системой Waters ACQUITY UPLC (Milford, MA). Колонка представляла собой колонку Waters HSS T3 (2,1×50 мм, 1,8 мм). В качестве подвижных фаз использовали: А, 0,1% муравьиной кислоты в воде; В, 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин при общем времени анализа 2,0 мин. Градиент УЭЖХ был инициирован при 95% А/5% В с последующим линейным увеличением градиента до 30% В в течение следующих 0,7 мин; затем градиент увеличивали до 98% подвижной фазы В в течение следующих 0,5 мин, а затем выдерживали еще в течение 0,6 мин перед линейным снижением до 5% подвижной фазы В в течение следующих 0,2 мин. Детектирование пролекарства и EFdA осуществляли с использованием режима масс-спектроскопии с электрораспылением положительных ионов в режиме единичного разрешения. Для количественного определения пролекарств и EFdA использовались режимы мониторинга множественных реакций (MRM). Площади пиков интегрировали с помощью программы Sciex Analyst®, версия 1.6.3, где концентрации определяли с помощью взвешенной (1/x²) линейной регрессии отношений площадей пиков (площадь пика EFdA/площадь пика

соответствующего IS) по отношению к номинальным концентрациям калибровочных стандартов плазмы. Расчеты проводили на неокругленных числах. В целом, Analyst® определил прецизионность и точность для калибровочных стандартов и образцов для контроля качества.

[000305] **Фармакокинетические расчеты:** Некомпаратментальный (NCA) анализ данных зависимости концентрации EFdA и отдельных пролекарств в плазме от времени проводили с использованием модуля WinNonlin на платформе Phoenix PK/PD (Certara Inc., Princeton, NJ 08540). Расчеты проводились до округления, и в фармакокинетическом анализе использовалось номинальное время отбора проб. Воздействия выражали в виде площадей под кривыми концентрации в плазме от нуля до 168 часов ($AUC_{0-168ч}$). Значения AUC были рассчитаны с использованием линейного правила трапеции.

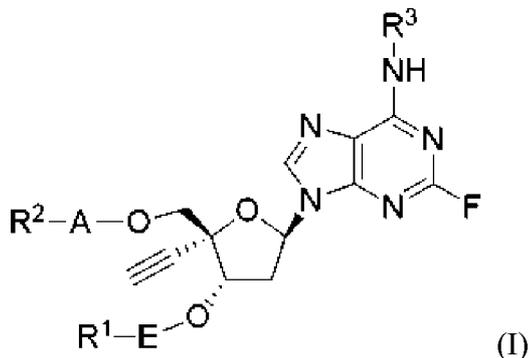
[000306] **Концентрации в плазме:** результаты фармакокинетических исследований представлены в таблице 3 и на фигурах 1-4. Эти данные показывают *in vivo*, что соединения 2, 7, 10 и 12 могут быть легко доставлены внутримышечно и могут эффективно высвобождать EFdA *in vivo* с минимальными или низкими уровнями пролекарства, обнаруженными в системном кровотоке.

Таблица 3: Воздействие EFdA и соединений 2, 7, 10 и 12 в плазме после однократной внутримышечной инъекции соединений 2, 7, 10 и 12 яванским макакам

Введенное соединение	Доза (мг/кг)	ФК параметры			
		Соединение	$AUC_{0-168ч}$ (нг*ч/мл)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)
2	10	Соединение 2	27,3	0,917	5,23
		EFdA	6408	12,7	142
7	10	Соединение 7	232	0,417	44,6
		EFdA	5859	1,00	127
10	10	Соединение 10	34,1	1,00	7,25
		EFdA	900	3,33	6,95
12	10	Соединение 12	813	0,583	79,6
		EFdA	5252	1,33	121

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное аденозина, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:



где:

каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}\text{алкилен})-J-$, $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкенилен})-J-$ и $-(CO)-G-(C_{2-10}\text{алкинилен})-J-$;

где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₂₀алкила, C₁₋₂₀галогеналкила, C₁₋₂₀алкокси, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где по меньшей мере один из R¹ и R² не является H;

R¹ и R² могут соединяться вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-25-членного гетероциклического кольца; и

R³ выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-G-C_{1-10}$ алкила, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀галогеналкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

2. Производное аденозина по п. 1, где А выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$.

3. Производное аденозина по п. 1 или п. 2, где А представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$.

4. Производное аденозина по любому из пп. 1-3, где Е представляет собой связь, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-J-$.

5. Производное аденозина по любому из пп. 1-4, где Е представляет собой связь.

6. Производное аденозина по любому из пп. 1-5, где G представляет собой связь или O.

7. Производное аденозина по любому из пп. 1-6, где J представляет собой связь или O.

8. Производное аденозина по любому из пп. 1-7, где G представляет собой O, а J

представляет собой связь.

9. Производное аденозина по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил.

10. Производное аденозина по любому из пп. 1-9, где R^1 представляет собой H.

11. Производное аденозина по любому из пп. 1-10, где R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил.

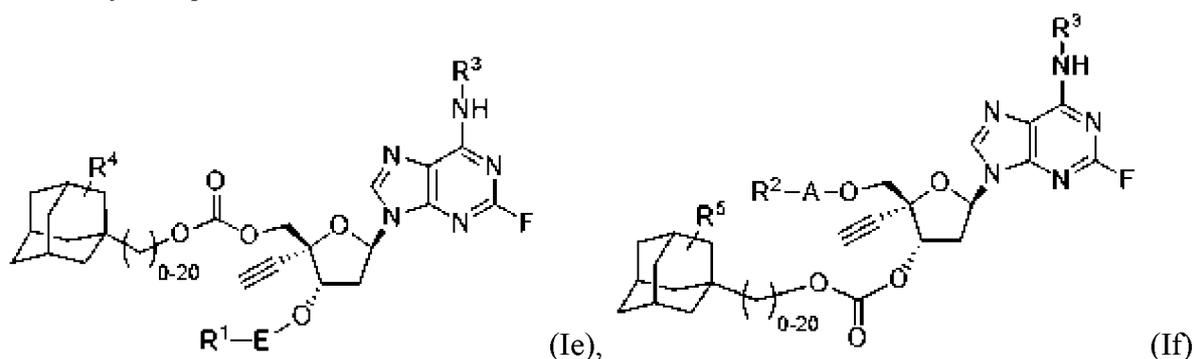
12. Производное аденозина по любому из пп. 1-11, где R^2 представляет собой адамантил.

13. Производное аденозина по любому из пп. 1-8, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-15-членное гетероциклическое кольцо.

14. Производное аденозина по любому из пп. 1-13, где R^3 представляет собой $-(CO)-C_{1-5}$ алкил, $-(CO)-O-C_{1-5}$ алкил или C_{1-5} алкил.

15. Производное аденозина по любому из пп. 1-14, где R^3 представляет собой H.

16. Производное аденозина по п. 1, при этом указанное производное аденозина представляет собой соединение формулы (Ie), (If) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват:



где:

каждый из A и E независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$, $-(CO)-G-(C_{1-10}$ алкилен)-J-, $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкенилен)-J- и $-(CO)-G-(C_{2-10}$ алкинилен)-J-;

где:

G выбран из группы, состоящей из связи, O, NH и S;

J выбран из группы, состоящей из связи O, NH, S, $-(CO)-G-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, 3-20-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, $-(CO)-O-C_{1-10}$ алкила и C_{1-10} алкила; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

17. Производное аденозина по п. 1, где каждый из А и Е независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-(CO)-$, $-(CO)-G-$ и $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-.

18. Производное аденозина по п. 17, где А представляет собой $-(CO)-G-$ или $-(CO)-G-(C_{1-5}$ алкилен)-J-.

19. Производное аденозина по п. 17 или п. 18, где Е представляет собой связь.

20. Производное аденозина по любому из пп. 17-19, где G представляет собой связь или O.

21. Производное аденозина по любому из пп. 17-20, где J представляет собой связь или O.

22. Производное аденозина по любому из пп. 17-21, где G представляет собой O, и J представляет собой связь.

23. Производное аденозина по любому из пп. 17-22, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил.

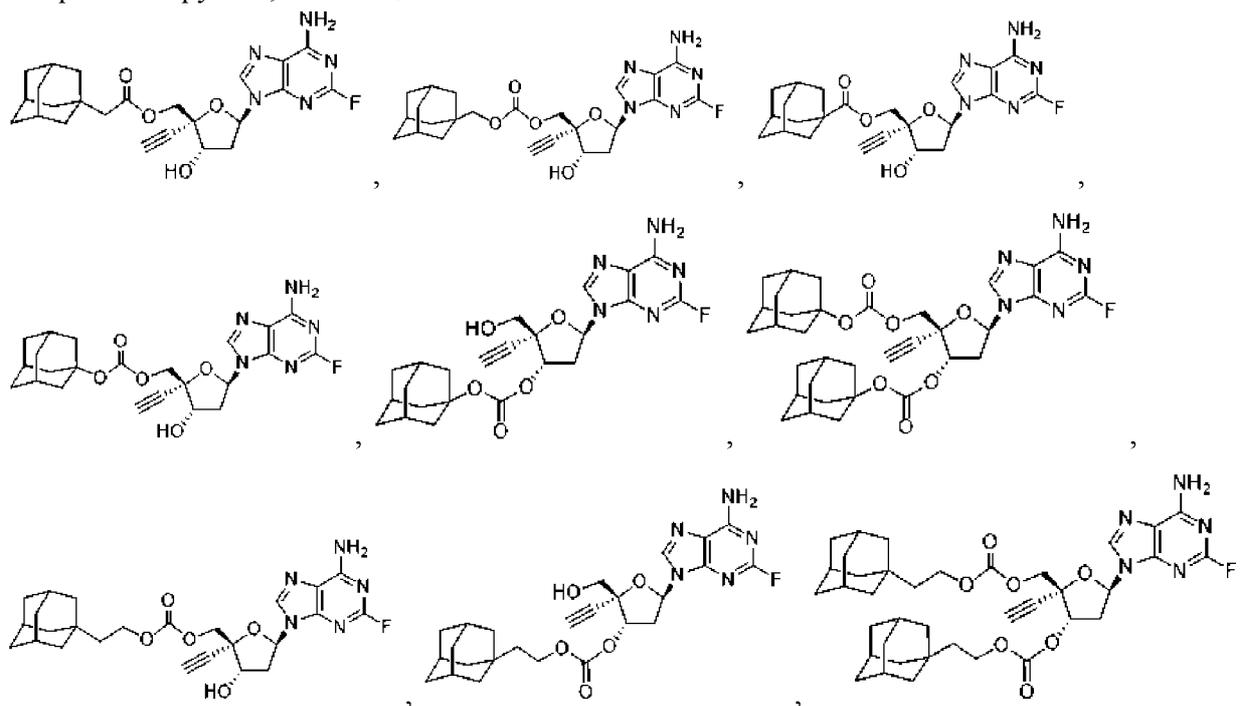
24. Производное аденозина по любому из пп. 17-23, где R^1 представляет собой H.

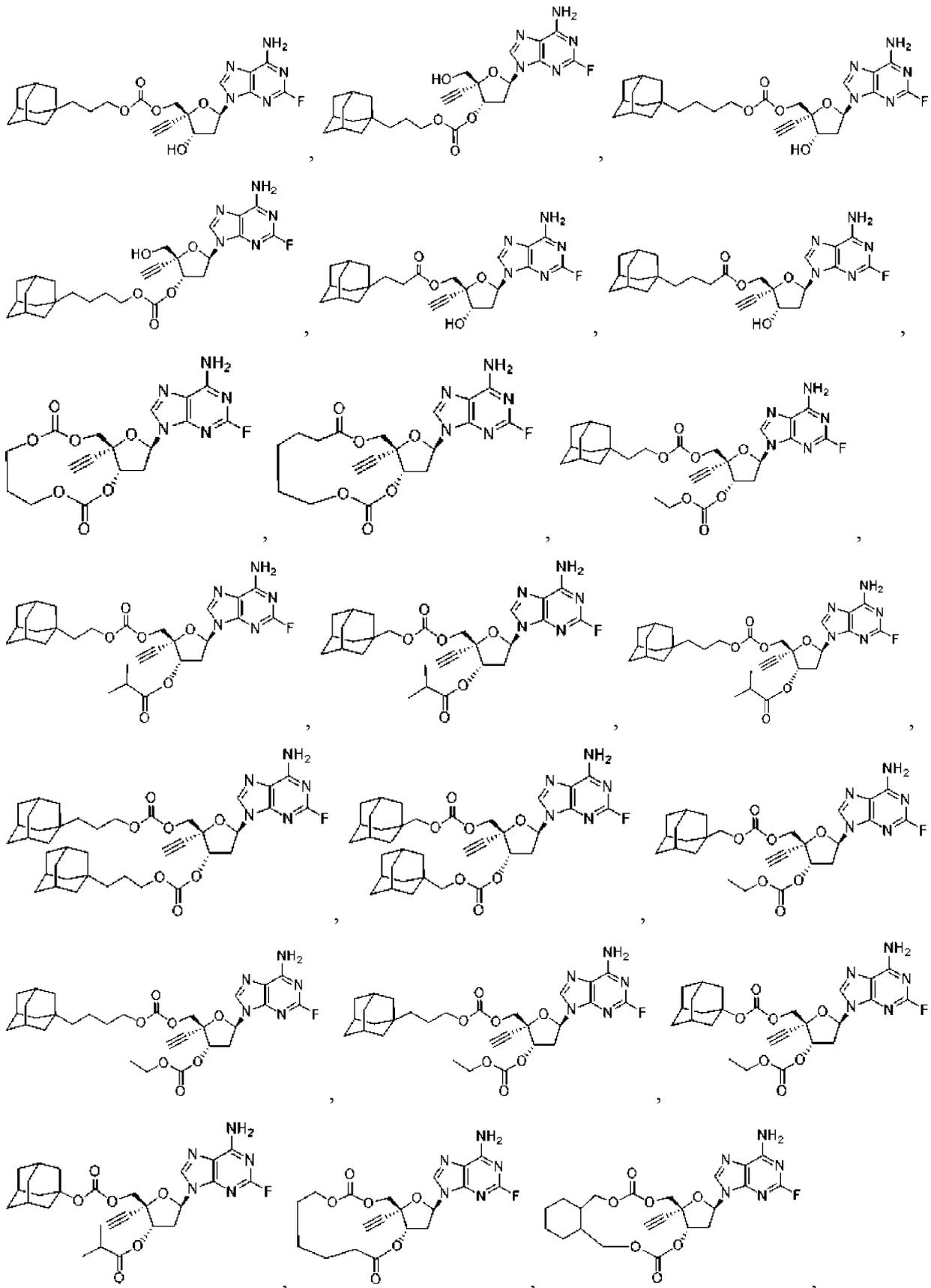
25. Производное аденозина по любому из пп. 17-24, где R^2 представляет собой H, C_{1-5} алкил или адамантил.

26. Производное аденозина по любому из пп. 17-25, где R^2 представляет собой адамантил.

27. Производное аденозина по любому из пп. 17-26, где R^3 представляет собой H.

28. Производное аденозина по п. 1, при этом указанное производное аденозина выбрано из группы, состоящей из:





и его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

29. Производное аденозина по любому из пп. 1-28, при этом указанное производное аденозина обладает активностью ингибитора обратной транскриптазы *in vivo*, активностью терминатора цепи обратной транскриптазы *in vivo*, активностью ингибитора транслокации

ДНК *in vivo* или их комбинацией.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая производное аденозина по любому из пп. 1-29 и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, при этом фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

32. Фармацевтическая композиция по п. 30, при этом фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, при этом фармацевтическая композиция представляет собой инъекционную композицию длительного действия.

34. Фармацевтическая композиция по п. 32 или п. 33, при этом фармацевтическая композиция подходит для внутримышечной или подкожной инъекции.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-34, при этом фармацевтическая композиция представляет собой жидкую лекарственную форму.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, при этом жидкая лекарственная форма представляет собой раствор, эмульсию или жидкую суспензию.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-34, при этом фармацевтическая композиция представляет собой твердую лекарственную форму.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, капсулу, гранулу, порошок, саше, восстанавливаемый порошок, сухой порошок для ингаляции или жевательную форму.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-38, при этом фармацевтически приемлемый носитель содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SRBCD), аравийскую камедь, животное масло, бензиловый спирт, бензилбензоат, стеарат кальция, карбомер, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, холестерин, циклодекстрины, декстрозу, диэтаноламин, эмульгирующий воск, пальмитостеарат этиленгликоля, глицерин, моностеарат глицерина, стеарат глицерина, моноолеат глицерина, моностеарат глицерина, гидратированный, гистидин, соляную кислоту, гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD), гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC)), ланолин, ланолиновые спирты, лецитин, триглицериды со средней длиной цепи, металлические мыла, метилцеллюлозу, минеральное масло, одноосновный фосфат натрия, моноэтаноламин, олеиновую кислоту, полиэтиленгликоль, сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена (полоксамер), полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полиоксиэтиленовое касторовое масло, производные полиоксиэтиленового касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, полисорбат, полиоксиэтилен(20)сорбитанмонолаурат (твин 20, полисорбат 20), полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат (твин 80, полисорбат 80), повидон, альгинат пропиленгликоля, физиологический раствор, хлорид натрия, цитрат натрия, дигидрат цитрата натрия, гидроксид натрия, лаурилсульфат натрия, одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия, сложные эфиры сорбитана, стеариновую кислоту,

стеариловый спирт, подсолнечное масло, трагакант, триэтаноламин, растительное масло, воду, ксантановую камедь или любую их комбинацию.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, при этом фармацевтически приемлемый носитель содержит полиэтиленгликоль 400.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-40, дополнительно содержащая эффективную дозу одного или более дополнительных противовирусных средств, выбранных из ленакапавира, атазанавира, атазанавира сульфата, биктегравира, каботегравира, дарунавира, долутегравира, доравирин, эфавиренца, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира алафенамида, этравирин, комбинации дарунавира и кобицистата, маравирока, рилпивирин, МК-8507 или их комбинации.

42. Фармацевтическая композиция по п. 41, при этом одно или более дополнительных противовирусных средств представляют собой ленакапавир, каботегравир или их пролекарства.

43. Способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции по любому из пп. 30-42.

44. Способ профилактики ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтической композиции по любому из пп. 30-42.

45. Способ по п. 43 или п. 44, в котором ВИЧ-инфекция вызвана ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивым к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

46. Способ по любому из пп. 43-45, в котором введение осуществляют перорально.

47. Способ по любому из пп. 43-45, в котором введение осуществляют парентерально.

48. Способ по п. 47, в котором парентеральное введение осуществляется путем внутримышечной или подкожной инъекции.

49. Способ по любому из пп. 43-48, в котором введение фармацевтической композиции приводит к длительно сохраняющейся концентрации EFdA в плазме по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

50. Способ по любому из пп. 43-48, в котором введение фармацевтической композиции приводит к более высокой концентрации EFdA в плазме по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

51. Способ по п. 50, в котором введение фармацевтической композиции приводит к повышению концентрации EFdA в плазме по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40% или 50% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

52. Способ по любому из пп. 43-48, в котором введение фармацевтической композиции приводит к пролонгированному высвобождению EFdA по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

53. Способ по любому из пп. 43-52, в котором введение фармацевтической

композиции приводит к более высокой AUC EFdA по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

54. Способ по п. 53, в котором введение фармацевтической композиции приводит к повышению AUC EFdA по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

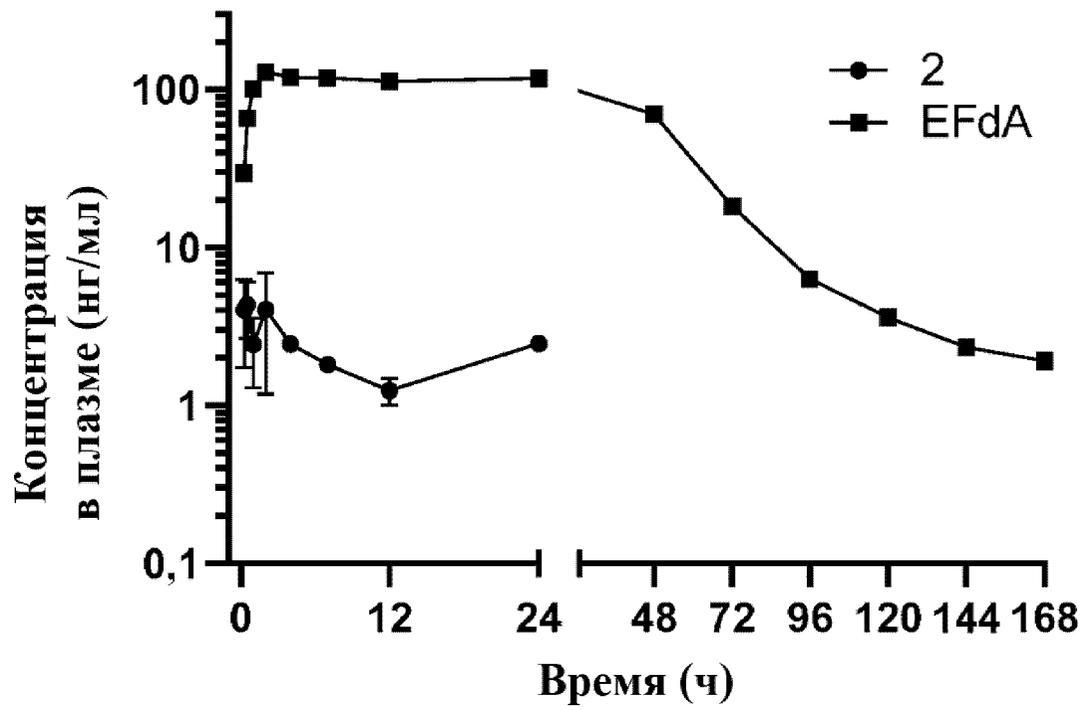
55. Способ по любому из пп. 43-48, в котором введение фармацевтической композиции приводит к более высокой $C_{\text{макс}}$ EFdA по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

56. Способ по п. 55, в котором введение фармацевтической композиции приводит к повышению $C_{\text{макс}}$ EFdA по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по сравнению с введением эквивалентной дозы EFdA при тех же условиях.

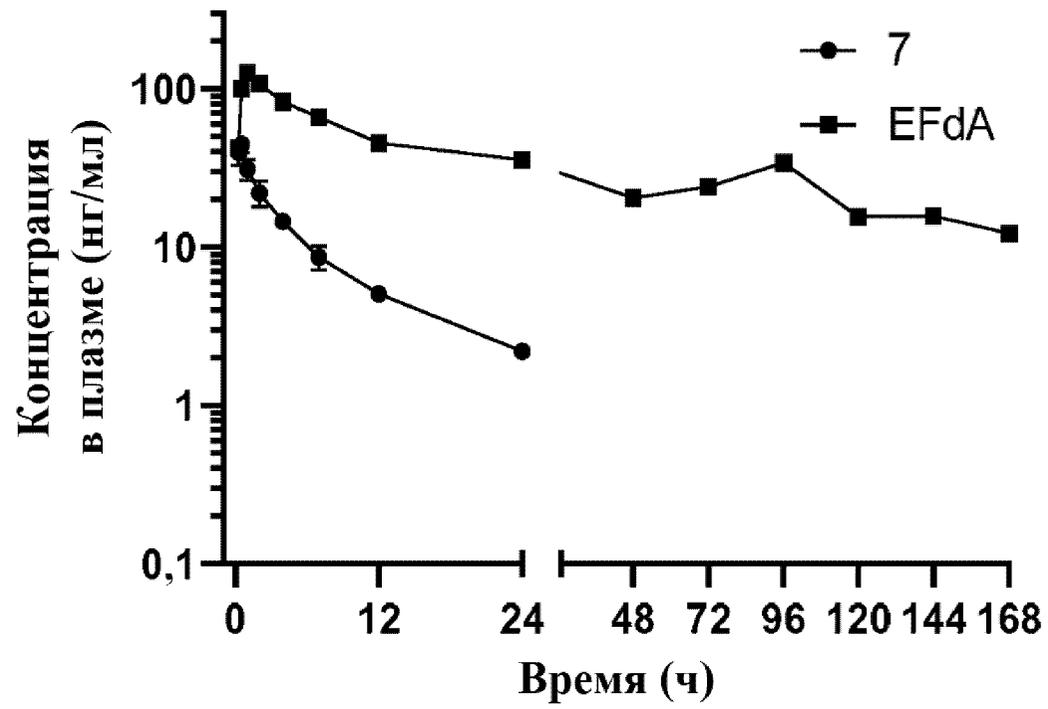
57. Способ по любому из пп. 43-56, дополнительно включающий эффективную дозу одного или более дополнительных противовирусных средств, выбранных из ленакапавира, атазанавира, атазанавира сульфата, биктегравира, каботегравира, дарунавира, долутегравира, доравирина, эфавиренца, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, этравирина, комбинации дарунавира и кобицистата, рилпивирина, МК-8507 или их комбинации.

58. Способ по п. 57, в котором эффективной дозой одного или более дополнительных противовирусных средств является ленакапавир, каботегравир или их пролекарства.

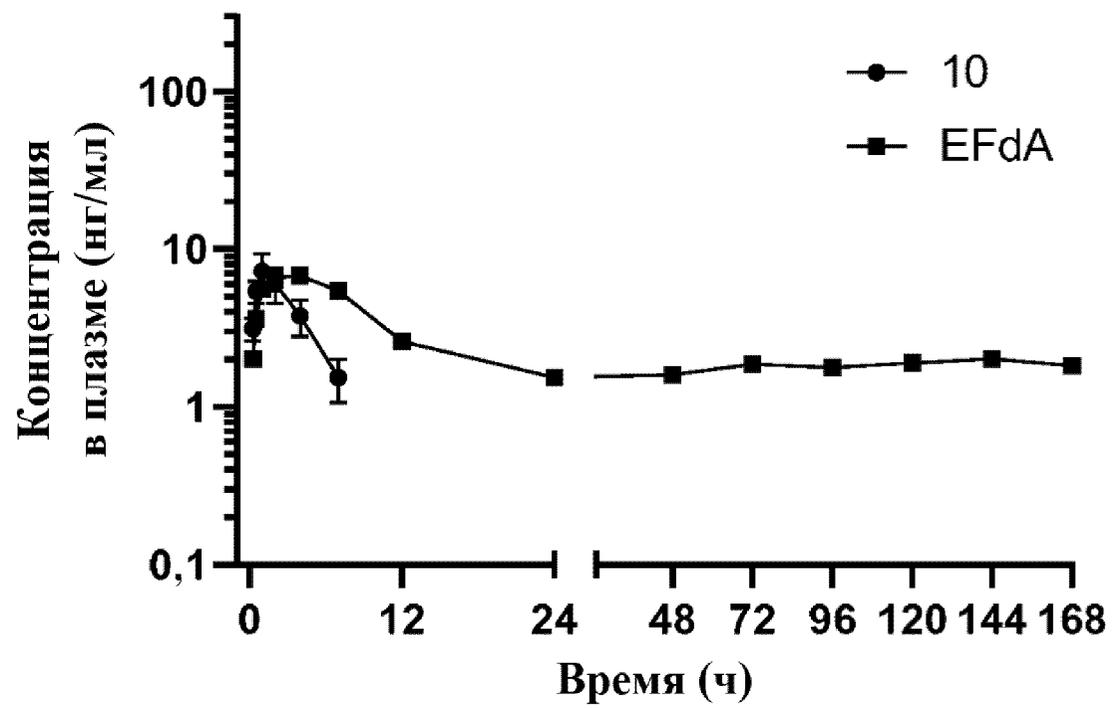
По доверенности



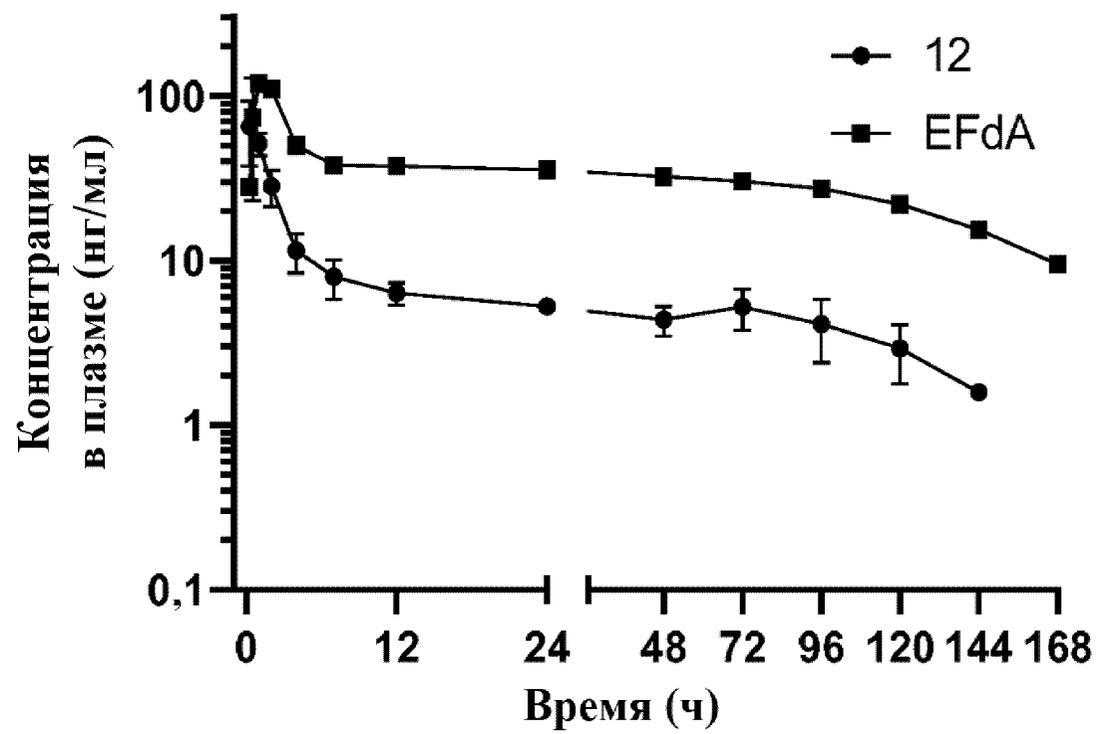
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4