

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392303 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.12(51) Int. Cl. C07D 473/18 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.03.14(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА ЭНТЕКАВИРА (ETV) И ИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

(31) 63/161,719

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.16

Чаттерджи Арнаб К., Гупта Анил,
Элиасен Андерс Микал (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/071137

(74) Представитель:

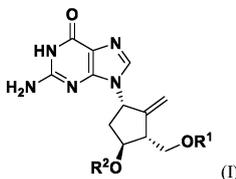
(87) WO 2022/198195 2022.09.22

Нилова М.И. (RU)

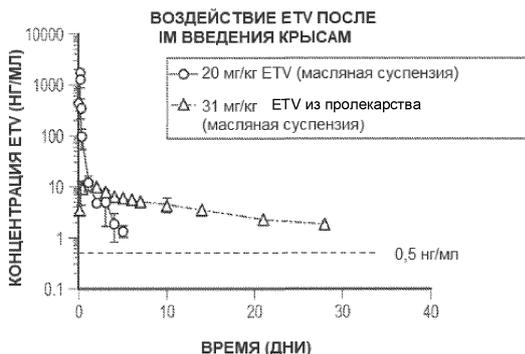
(71) Заявитель:

ЗЕ СКРИППС РИСЕРЧ
ИНСТИТЮТ (US)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, композиции и способы их применения для лечения и/или предотвращения инфекций HBV у субъекта путем введения соединения структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где R¹ и R² имеют значения, определенные в настоящем документе.



202392303

A1

A1

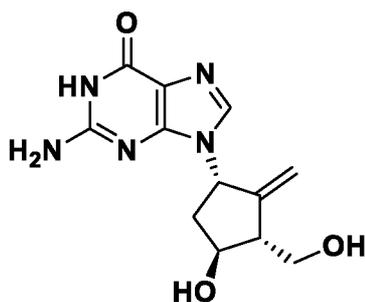
202392303

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА ЭНТЕКАВИРА (ETV) И ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/161719, поданной 16 марта 2021 года, которая полностью включена в настоящую заявку, как если бы она была полностью изложена в настоящем документе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

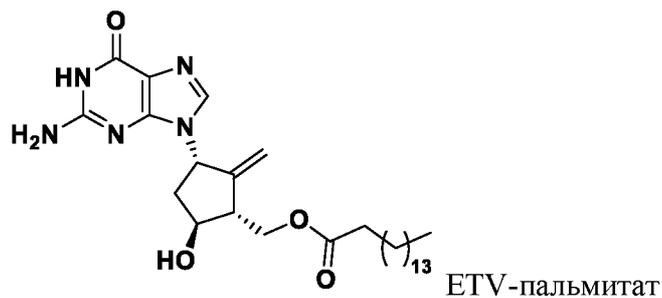
[0002] Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая ежегодно затрагивает миллионы людей во всем мире. Некоторые нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ), такие как энтекавир (ETV), имеют высокий барьер в отношении резистентности к HBV (*Curr Med Res Opin* **2005**, *21* (11), 1845-1856).



Энтекавир (ETV)

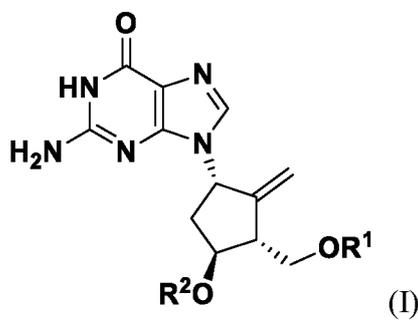
[0003] Ингибиторы обратной транскриптазы могут быть эффективными для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусами, при которых функция обратной транскриптазы необходима для репликации вируса и выработки вирусных белков, включая HBV. В случае HBV, который представляет собой ДНК-вирус, вирусная ДНК-полимераза также выполняет функцию обратной транскриптазы, генерируя вирусную ДНК из вирусного РНК-посредника во время репликации. Противовирусным примером соединения, которое лечит HBV, является ламивудин.

[0004] Поскольку проблемы соблюдения пациентом режима лечения связаны с ежедневным введением доз ETV, были предприняты попытки обеспечения устойчивого высвобождения ETV. Например, пролекарством ETV является ETV-пальмитат, который демонстрирует уровни в плазме выше терапевтического уровня в течение до 1 месяца (*Int. J. Pharm.* **2018**, *543* (1), 52-59).



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] Для решения указанной и других проблем, в различных вариантах реализации настоящего изобретения предложено биоактивное пролекарство ETV формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

R^1 представляет собой H или представляет собой $X-L_m$,

$m = 1$ или 2 ;

$X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$, $-C(=O)OL$, $-C(=O)NH(L)$, $-C(=O)N(L)_2$, $-CH(R)OC(=O)L$, $-C(=O)CH(R)-NH(L)$, $-C(=O)CH(R)-N(L)_2$, $-P(=O)(NHL)_2$, $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ или $-P(=O)(NL_2)_2$,

каждый L независимо выбран из (C1-22, линейного и разветвленного)алкила, (C3-22, линейного и разветвленного)алкенила, (C3-7)циклоалкила, $(CHR)_n$ -фенила, где $n=0$ или 1 , и $-CHR-N(R)_2$;

или R^1 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, фосфатный остаток или остаток его производного, содержащий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, сложный фосфатный полиэфир, фосфатный амидат (моно- и ди-), фосфоротиоат, фосфороселеноат или фосфоробораноат;

R представляет собой H, (C1-22)алкил, (C3-22)алкенил, (C3-7)циклоалкил или (C6-C12)арил;

R^2 представляет собой H или представляет собой $X-L_m$;

или R^2 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, фосфатный остаток или остаток его производного, содержащий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, сложный фосфатный полиэфир, фосфатный амидат (моно- и ди-), фосфоротиоат, фосфороселеноат или фосфоробораноат, и при этом R^1 и R^2 не являются одновременно H.

[0006] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0007] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложена лекарственная форма, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе. Указанное соединение суспендируют в водном растворе, содержащем водорастворимый полимер на основе целлюлозы и неионогенное поверхностно-активное вещество.

[0008] В другом варианте реализации также предложен способ ингибирования биологической активности вирусной обратной транскриптазы. Предложенный способ включает приведение вируса, экспрессирующего фермент с биологической активностью обратной транскриптазы, в контакт с эффективным количеством или концентрацией соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

[0009] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения вирусной инфекции у пациента, такой как инфекция, при которой ингибирование обратной транскриптазы показано с медицинской точки зрения. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении или предотвращении, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0010] Фиг. 1. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) ETV.

[0011] Фиг. 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) ETV.

[0012] Фиг. 3. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) микронизированного ETV и его лекарственной формы.

- [0013] Фиг. 4. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) пролекарства 9.
- [0014] Фиг. 5. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) пролекарства 9.
- [0015] Фиг. 6. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) пролекарства 11.
- [0016] Фиг. 7. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) пролекарства 11.
- [0017] Фиг. 8. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) пролекарства 11 в виде лекарственной формы.
- [0018] Фиг. 9. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) пролекарства 36.
- [0019] Фиг. 10. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) пролекарства 36.
- [0020] Фиг. 11. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) микронизированного пролекарства 36 и его лекарственной формы.
- [0021] Фиг. 12. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) пролекарства 29.
- [0022] Фиг. 13. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) пролекарства 29.
- [0023] Фиг. 14. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) микронизированного пролекарства 29 и его лекарственной формы.
- [0024] Фиг. 15. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) ETV-пальмитата.
- [0025] Фиг. 16. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) ETV-пальмитата.
- [0026] Фиг. 17. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) микронизированного ETV-пальмитата и его лекарственной формы.
- [0027] Фиг. 18. ФК данные для ETV и пролекарства 9 после ИМ введения крысам (пример 39; таблица 2).
- [0028] Фиг. 19. ФК данные для пролекарств 11, 29 и ETV после ИМ введения собакам (пример 40; таблица 3).
- [0029] Фиг. 20. ФК данные для пролекарств 11, 36 и ETV-пальмитата после ИМ/SC введения собакам (пример 41; таблица 4).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0030] Настоящее изобретение частично относится к соединениям, которые являются пролекарствами ETV. Кроме того, лекарственные формы указанных пролекарств

обеспечивают терапевтическое и профилактическое лечение пациентов от вирусных инфекций, вызванных вирусами, такими как HBV, при этом ингибирование фермента обратной транскриптазы (РНК-направленной ДНК-полимеразы) замедляет или блокирует вирусную инфекцию. Способ введения для предложенных способов лечения может включать, но не ограничивается ими, пероральный, парентеральный и в виде имплантатов (композиции и устройства). Лекарственные формы согласно настоящему изобретению обеспечивают медленное, или контролируемое, или устойчивое высвобождение ETV из указанных пролекарств, например, при инъекционном введении в лекарственной форме в виде водной суспензии и/или масляного раствора, что позволяет пролекарствам ETV согласно настоящему изобретению выполнять функцию агентов пролонгированного действия.

[0031] Определения

[0032] «Алкил» относится к неразветвленному (линейному) или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 1 до примерно 25 атомов углерода. Например, алкил может содержать от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкила включают неразветвленные алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и подобные, а также включают разветвленные изомеры неразветвленных алкильных групп, например, без ограничения, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и тому подобные. Таким образом, алкильные группы включают первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы.

[0033] Термин «алкенил» относится к неразветвленным или разветвленным углеводородным группам, содержащим от 2 до примерно 25 атомов углерода, имеющим от 1 до 10, от 1 до 8, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 2 или по меньшей мере одну ненасыщенную связь, т.е. двойную углерод-углеродную связь.

[0034] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической 3-14-членной кольцевой

системе, такой как C₃-C₈-циклоалкил. Циклоалкил может быть присоединен через любой атом. Иллюстративные примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Полициклический циклоалкил включает кольца, которые могут быть конденсированы, соединены мостиком и/или спироконденсированы.

[0035] «Арил» при использовании отдельно или в составе другого термина означает конденсированную или не конденсированную карбоциклическую ароматическую группу, имеющую указанное количество атомов углерода или, если не указано, до 14 атомов углерода, такую как C₆-C₁₀-арил или C₆-C₁₄-арил. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и тому подобные (см., например, *Lang, Handbook of Chemistry* (под ред. Dean, J.A.) 13^e изд., таблица 7-2 [1985]). «Арил» также предусматривает арильное кольцо, которое является частью конденсированной полициклической системы, такое как арил, конденсированный с циклоалкилом, определение которого приведено в данном документе. Примером арила является фенил.

[0036] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в различных изомерных формах, включая конфигурационные, геометрические и конформационные изомеры, включая, например, *цис*- или *транс*-конформации. Предложенные соединения также могут существовать в одной или более таутомерных формах, включая как отдельные таутомеры, так и смеси таутомеров. Подразумевается, что термин «изомер» охватывает все изомерные формы соединения согласно настоящему описанию, включая таутомерные формы указанного соединения. Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в форме открытой цепи или в циклизованной форме. В некоторых случаях одна или более циклизованных форм могут образовываться в результате потери воды. Конкретный состав формы открытой цепи и циклизованной формы может зависеть от способа выделения, хранения или введения соединения. Например, соединение может существовать, в основном, в форме открытой цепи в кислой среде, но циклизоваться в нейтральной среде. В настоящее изобретение включены все формы.

[0037] Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение, описанное в настоящем документе, может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, настоящее

изобретение охватывает соединения и их применения, описанные в настоящем документе, в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены известными методами, такими как асимметрический синтез, хиральная хроматография, технология с псевдодвижущимся слоем или путем химического разделения стереоизомеров с применением оптически активных разделительных агентов.

[0038] Если не указано иное, термин «стереоизомер» означает один стереоизомер соединения, который по существу не содержит других стереоизомеров указанного соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не содержит противоположного энантиомера соединения. Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не содержит других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит более примерно 80% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 20% мас. других стереоизомеров соединения, например, более примерно 90% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 10% мас. других стереоизомеров соединения, или более примерно 95% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 5% мас. других стереоизомеров соединения, или более примерно 97% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 3% мас. других стереоизомеров соединения, или более примерно 99% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 1% мас. других стереоизомеров соединения. Стереоизомер, как описано выше, можно рассматривать как композицию, содержащую два стереоизомера, которые присутствуют в их соответствующих массовых процентных содержаниях, описанных в настоящем документе.

[0039] Если есть расхождение между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, то следует руководствоваться изображенной структурой. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, то структуру или часть структуры следует интерпретировать как предусматривающую все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда существует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены в виде отдельных энантиомеров для облегчения описания относительной стереохимии. Специалистам в области органического синтеза на

основании способов, используемых для получения соединений, будет понятно, получены ли они в виде отдельных энантиомеров.

[0040] В контексте настоящего описания и если не указано иное, термин «соединение» является включительным в том смысле, что он охватывает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или таутомер. Так, например, соединение согласно настоящему изобретению включает фармацевтически приемлемую соль таутомера указанного соединения.

[0041] В настоящем описании «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в настоящем документе, с органическими или неорганическими кислотой или основанием. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфатные), бензолсульфонатные, бензоатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальциево-эдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавулатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, аммониевые соли N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоатные, эйнбонатные), пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли. Фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В данном примере фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

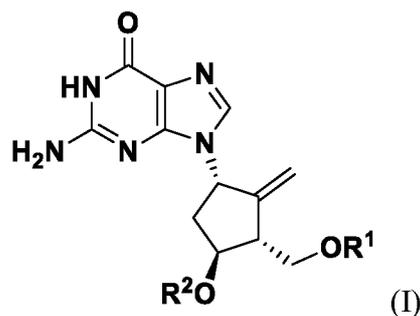
[0042] Термины «лечить», «проведение лечения» и «лечение» относятся к облегчению или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах реализации такие термины относятся к минимизации распространения или усугубления заболевания в результате введения пациенту с таким заболеванием одного или более профилактических или терапевтических агентов.

[0043] Термины «предотвращение», «предупреждение» и «профилактика» относятся к предотвращению возникновения, рецидива или распространения заболевания у пациента в результате введения профилактического или терапевтического агента.

[0044] Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, или другого активного ингредиента, достаточному для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или предотвращении заболевания, описанного в настоящем документе, или для задержки возникновения или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество по отношению к соединению, описанному в настоящем документе, означает такое количество терапевтического агента отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или предотвращении заболевания. При использовании по отношению к соединению, описанному в настоящем документе, указанный термин может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания, или повышает терапевтическую эффективность, или является синергетическим с другим терапевтическим агентом.

[0045] «Пациент» или «субъект» включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. В соответствии с некоторыми вариантами реализации, животное представляет собой млекопитающее, такое как отличное от примата и примат (например, обезьяна и человек). В одном из вариантов реализации пациентом является человек, такой как младенец, ребенок, подросток или взрослый человек. В настоящем изобретении термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо.

[0046] В различных вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

R^1 представляет собой H или представляет собой $X-L_m$,

$m = 1$ или 2 ;

$X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$, $-C(=O)OL$, $-C(=O)NH(L)$, $-C(=O)N(L)_2$, $-CH(R)OC(=O)L$, $-C(=O)CH(R)-NH(L)$, $-C(=O)CH(R)-N(L)_2$, $-P(=O)(NHL)_2$, $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ или $-P(=O)(NL_2)_2$,

каждый L независимо выбран из (C1-22, линейного и разветвленного)алкила, (C3-22, линейного и разветвленного)алкенила, (C3-7)циклоалкила, $(CHR)_n$ -фенила, где $n=0$ или 1 , и $-CHR-N(R)_2$;

или R^1 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, фосфатный остаток или остаток его производного, содержащий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, сложный фосфатный полиэфир, фосфатный моноамидат, фосфатный диамидат, фосфоротиоат, фосфороселеноат или фосфоробораноат;

R представляет собой H, (C1-22)алкил, (C3-22)алкенил, (C3-7)циклоалкил или (C6-C12)арил;

R^2 представляет собой H или представляет собой $X-L_m$;

или R^2 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, фосфатный остаток или остаток его производного, содержащий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, сложный фосфатный полиэфир, фосфатный моноамидат, фосфатный диамидат, фосфоротиоат, фосфороселеноат или фосфоробораноат,

и при этом R^1 и R^2 не являются одновременно H.

[0047] В различных вариантах реализации каждый из R^1 и R^2 представляет собой $X-L_m$.

В некоторых вариантах реализации в одном или в обоих случаях $X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$. В иллюстративных вариантах реализации каждый из R^1 и R^2 представляет собой $-C(=O)L$.

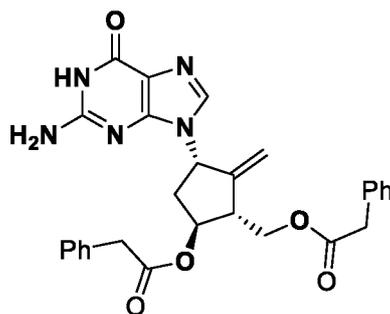
[0048] В других вариантах реализации, несмотря на положения формулы (I), определения которых представлены в настоящем документе, формула (I) исключает одну или более из следующих комбинаций:

- а) $R^1 = H$, и $R^2 = X-L_m$, $R^1 = X-L_m$, и $R^2 = H$, или $R^1 = R^2 = X-L_m$. В указанных комбинациях $X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$, $-C(=O)OL$ или $-C(=O)NH(L)$, и каждый L независимо выбран из (C6-30, линейного и разветвленного)алкила, (C7-30, линейного и разветвленного)алкенила, где алкенил может содержать 1-6 ненасыщенных связей;
- б) $R^1 = -C(=O)CH_2(CH_2)_n-CH_3$, $n = 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15$, и $R^2 = H$; и
- с) R^1 представляет собой монофосфат, а R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_3-C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} алканоила, замещенного или незамещенного $-C(O)O-C_1-C_{10}$ алкила; где заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, нитро, гидроксигруппы, $-NR^aR^b$ и цианогруппы, причем каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H , C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_3 галогеналкил.

[0049] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения **1 – 38** и их фармацевтически приемлемые соли, представленные ниже в таблице 1.

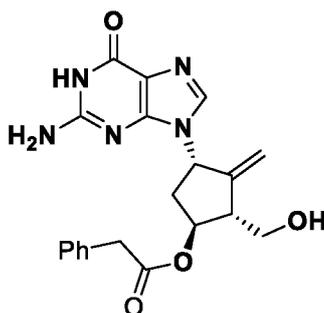
[0050] В различных вариантах реализации указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, являются твердыми. Например, твердое вещество выбрано из аморфного вещества и одного или более кристаллических твердых веществ (полиморфов). Аморфные и кристаллические твердые вещества описывают, например, с помощью инструментальных методик, известных в данной области техники, включая порошковую рентгеновскую дифракцию и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК). Примеры характеристических данных кристаллических твердых веществ предложенных соединений включают данные, представленные на фиг. 4 – 14.

[0051] В иллюстративном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение **11** в кристаллической форме:



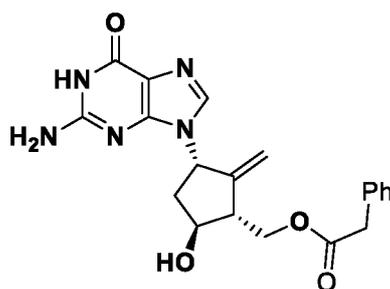
[0052] Твердая кристаллическая форма соединения **11** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики: 9,00, 17,28, 21,72 и 23,80 $^{\circ}2\theta \pm 0,20$ $^{\circ}2\theta$, при измерении на дифрактометре с использованием излучения Cu-K α_1 при длине волны 1,54056 Å. В другом варианте реализации дифрактограмма дополнительно содержит следующие пики: 11,74, 19,48, 25,00 и 27,16 $^{\circ}2\theta \pm 0,20$ $^{\circ}2\theta$.

[0053] В другом иллюстративном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение **36** в кристаллической форме:



[0054] Твердая кристаллическая форма соединения **36** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики: 16,44, 19,36, 20,88 и 26,46 $^{\circ}2\theta \pm 0,20$ $^{\circ}2\theta$, при измерении на дифрактометре с использованием излучения Cu-K α_1 при длине волны 1,54056 Å. В одном из вариантов реализации дифрактограмма дополнительно содержит следующие пики: 15,18, 22,16, 24,56 и 28,58 $^{\circ}2\theta \pm 0,20$ $^{\circ}2\theta$.

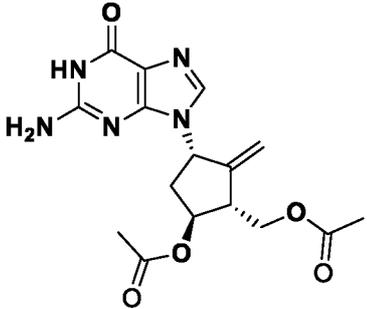
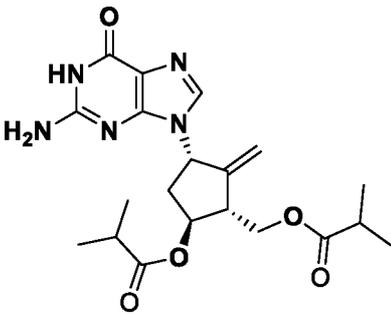
[0055] В настоящем изобретении также предложено соединение **29** в кристаллической форме:

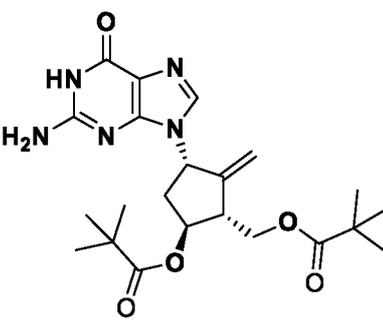
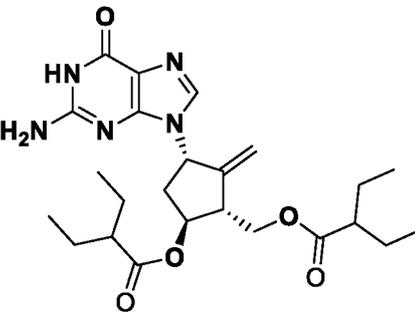
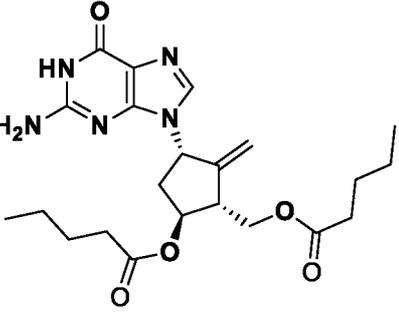


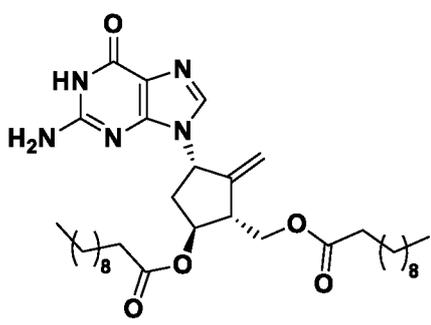
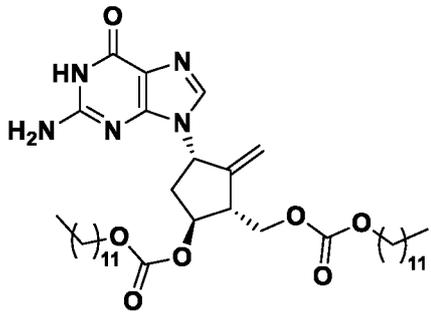
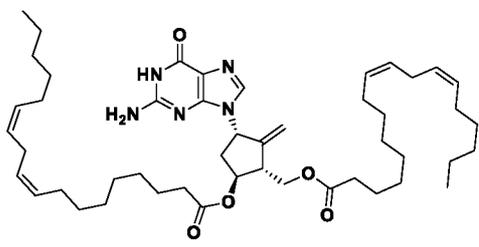
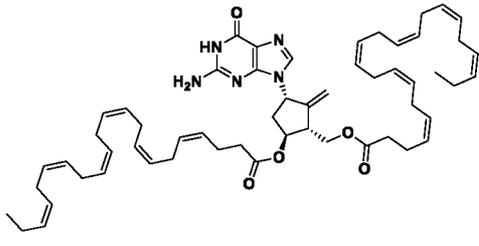
[0056] Твердая кристаллическая форма соединения **29** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики: 12,30, 18,62, 20,34 и 25,54 $^{\circ}2\theta \pm 0,20$ $^{\circ}2\theta$, при измерении на дифрактометре с использованием излучения Cu-K α_1 при длине волны 1,54056 Å. В одном из вариантов реализации дифрактограмма дополнительно содержит следующие пики: 14,96, 16,54, 21,38 и 27,74 $^{\circ}2\theta \pm 0,20$ $^{\circ}2\theta$.

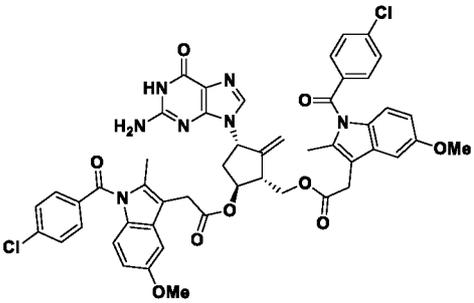
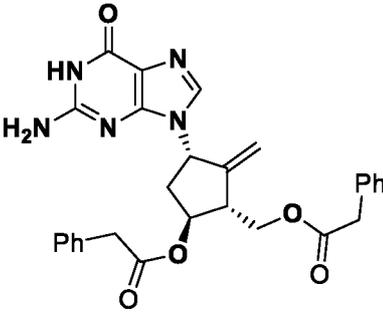
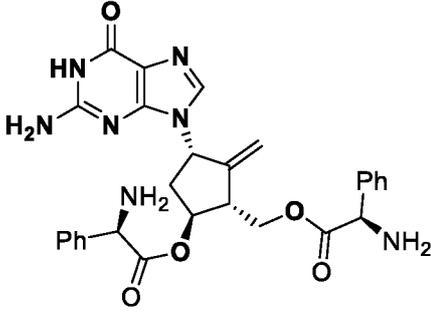
[0057] В дополнительных иллюстративных вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, как показано в таблице 1. Соединения описаны с помощью характеристических данных (ЯМР и ЖХМС).

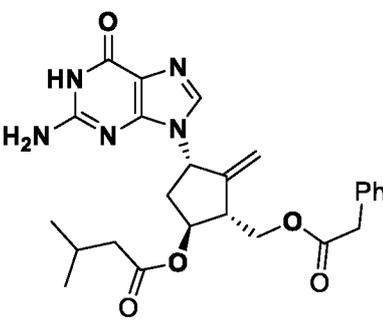
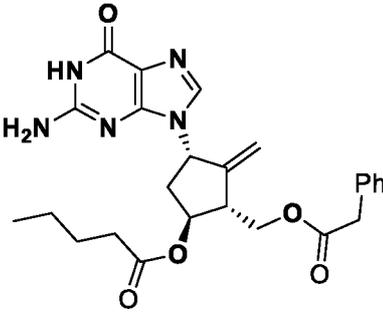
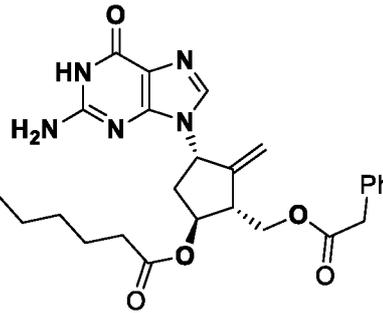
[0058] Таблица 1: Иллюстративные соединения 1 – 38

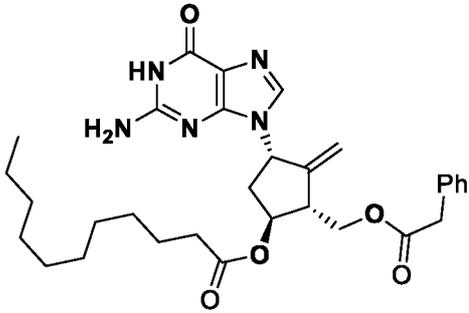
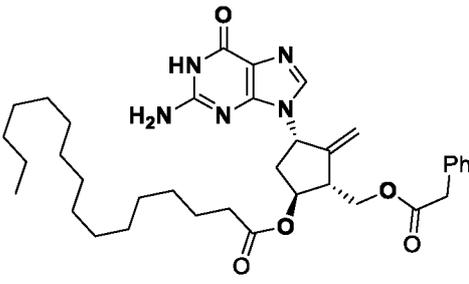
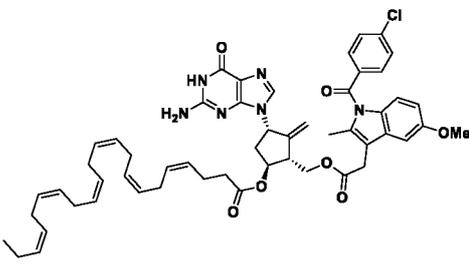
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
1		МС-ИЭР: наблюдаемое значение m/z 362,42 (M+H) ⁺
2		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,62 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,41 (шс, 2H), 5,37-5,33 (м, 1H), 5,21-5,20 (м, 2H), 4,66 (т, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,94-2,89 (м, 1H), 2,69-2,50 (м, 3H), 2,27-2,22 (м, 1H), 1,13-1,09 (м, 12H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение m/z 418,2 (M+H) ⁺

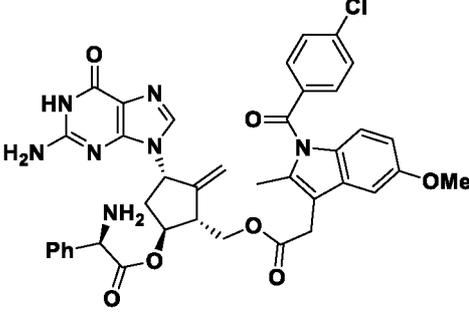
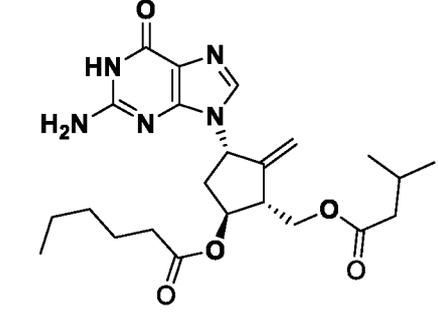
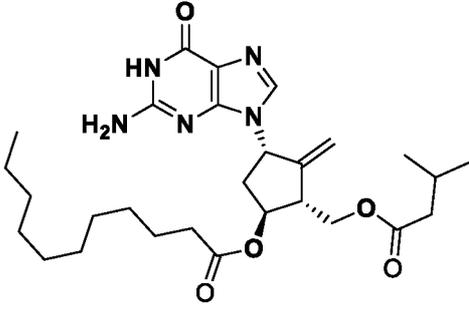
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
3		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,61 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,34 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,21-5,18 (м, 2H), 4,65 (т, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 4,25 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,91 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,26-2,21 (м, 1H), 1,19 (с, 9H), 1,18 (с, 9H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 446,2 (M+H) ⁺
4		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,60 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,33 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,69 (т, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,29 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 3H), 1,60-1,45 (м, 8H), 0,87-0,82 (м, 12H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 474,2 (M+H) ⁺
5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,61 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,41 (шс, 2H), 5,33 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,20-5,18 (м, 2H), 4,65 (с, 1H), 4,26 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 4H), 2,26-2,21 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 4H), 1,34-1,23 (м, 4H), 0,87 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 446,2 (M+H) ⁺

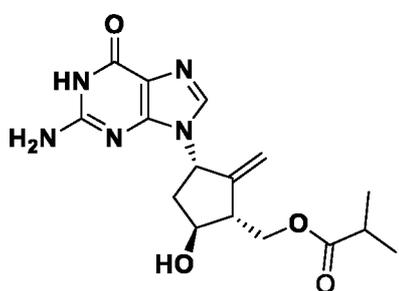
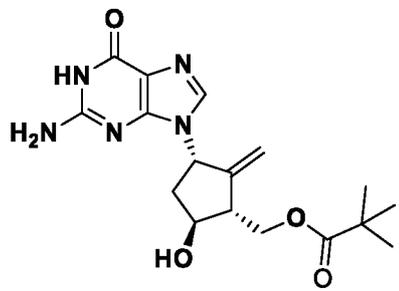
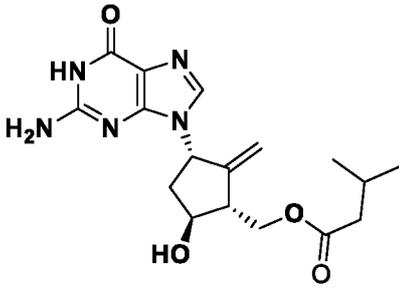
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
6		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 10,59 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 5,35-7,30 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,64 (с, 1H), 4,26-4,23 (м, 2H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 4H), 2,25-2,21 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 4H), 1,23 (с, 28H), 0,86-0,83 (м, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 614,5 (M+H) ⁺
7		МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 702,5 (M+H) ⁺
8		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,61 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,41 (шс, 2H), 5,37-5,19 (м, 9H), 5,15 (с, 2H), 4,64 (с, 1H), 4,30-4,20 (м, 2H), 2,94-2,88 (м, 1H), 2,74-2,72 (м, 4H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 4H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 8H), 1,58-1,47 (м, 4H), 1,32-1,26 (м, 24H), 0,85 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 802,6 (M+H) ⁺
9		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,63 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,41 (шс, 2H), 5,36-5,26 (м, 25H), 5,20 (с, 2H), 4,65 (с, 1H), 4,26 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 20H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,41-2,20 (м, 9H), 2,20-2,00 (м, 4H), 0,91 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 898,6 (M+H) ⁺

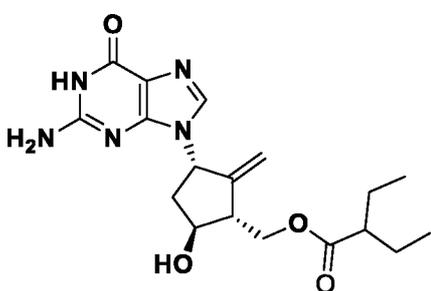
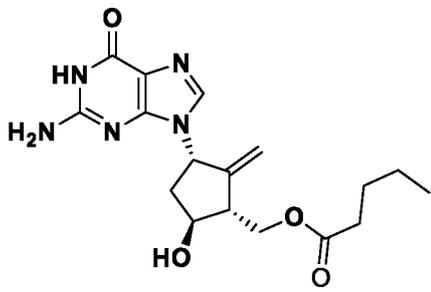
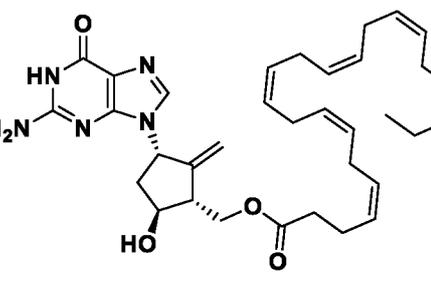
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
10		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,62 (с, 1H), 7,68-7,58 (м, 9H), 7,03-7,01 (м, 2H), 6,93-6,88 (м, 2H), 6,72 - 6,67 (м, 2H), 6,37 (с, 2H), 5,33 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,31 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,73 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,01-2,95 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 4H), 2,15 (с, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 956,2 (M+H) ⁺
11		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,64 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37-7,22 (м, 10H), 6,44 (шс, 2H), 5,33 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 5,20 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,71 (с, 4H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 1H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 514,2 (M+H) ⁺
12	 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,74 (с, 1H), 9,31-9,26 (м, 6H), 8,88-8,78 (м, 1H), 7,57-7,39 (м, 10H), 7,25 (с, 2H), 5,54-5,05 (м, 5H), 5,03-4,79 (м, 1H), 4,73-4,27 (м, 2H), 3,12 (с, 0,5H), 2,87 (с, 0,5H), 2,73-2,55 (м, 1H), 2,51-2,14 (м, 1H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 544,2 (M+H) ⁺

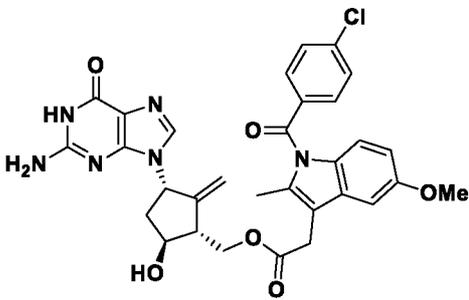
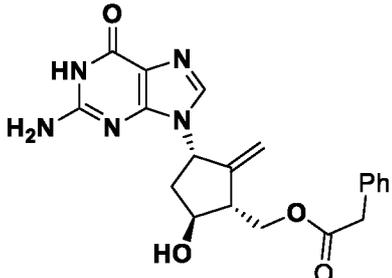
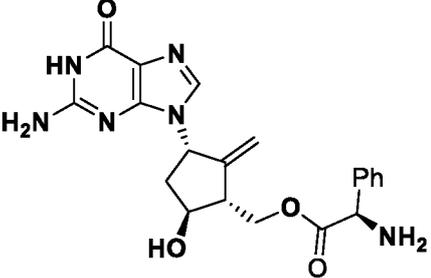
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
13		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 5H), 6,40 (с, 1H), 5,34-5,29 (м, 1H), 5,19-5,16 (м, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,30 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,97-2,93 (м, 1H), 2,65-2,53 (м, 1H), 2,22-2,20 (м, 3H), 2,05-1,97 (м, 1H), 0,92 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 580,2 (M+H) ⁺
14		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 5H), 6,40 (шс, 2H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,17-5,15 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,28 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,59-2,49 (м, 1H), 2,31 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,24-2,18 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 2H), 1,33-1,23 (м, 2H), 0,86 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 480,2 (M+H) ⁺
15		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,72 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 5H), 6,53 (шс, 2H), 5,43-5,40 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,41 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,43 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,38-2,30 (м, 1H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,40-1,38 (м, 4H), 0,99 (т, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 493,2 (M+H) ⁺

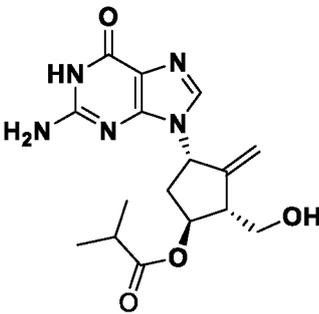
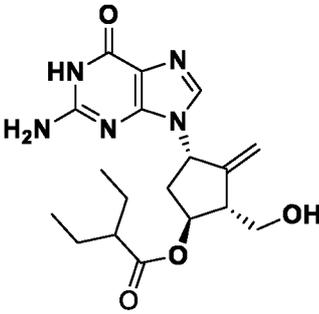
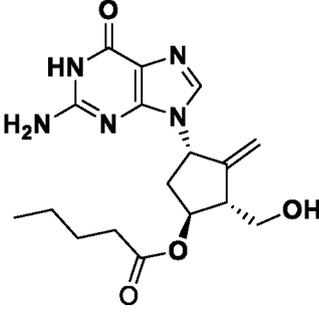
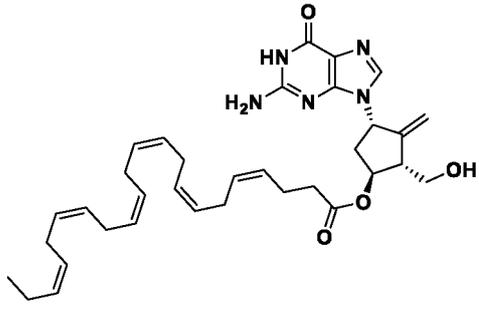
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
16		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,60 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 5H), 6,42 (с, 1H), 5,34-5,29 (м, 1H), 5,18-5,15 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,28 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,30 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,23-2,18 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,25-1,23 (м, 14H), 0,84 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 563,3 (M+H) ⁺
17		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 6,40 (шс, 2H), 5,33-5,29 (м, 1H), 5,17-5,14 (м, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,30 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,23-2,15 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 2H), 1,24-1,22 (м, 24H), 0,85 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 633,4 (M+H) ⁺
18		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,58 (с, 1H), 7,68-7,61 (м, 5H), 7,04 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,37-5,31 (м, 13H), 5,15-5,12 (м, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,30 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 10H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,37-2,26 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,21-2,13 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 2H), 0,90 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 927,4 (M+H) ⁺

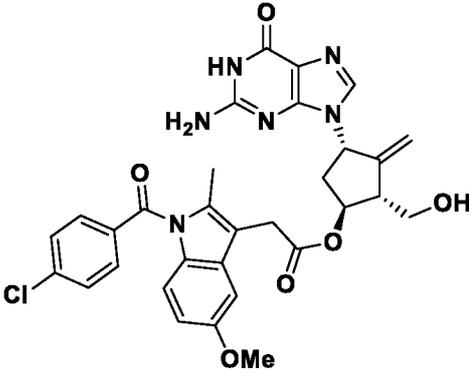
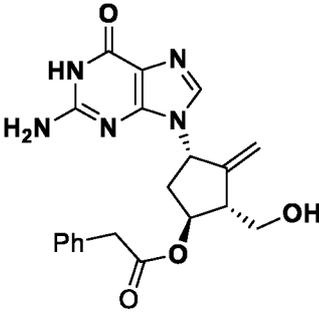
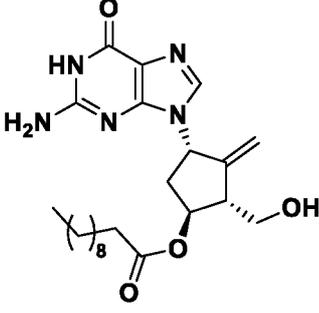
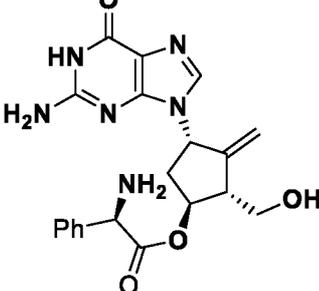
№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
19		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,64 (с, 1H), 7,68-7,56 (м, 5H), 7,38-7,21 (м, 5H), 7,04 (т, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,76-6,72 (м, 1H), 6,39 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 5,32-5,08 (м, 3H), 4,63-4,56 (м, 1H), 4,52 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 3,84-3,76 (м, 2H), 3,72 (т, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3H), 3,00-2,93 (м, 0,5H), 2,79-2,73 (м, 0,5H), 2,56-2,42 (м, 1H), 2,40-2,26 (м, 2,5H), 2,20 (д, <i>J</i> = 13,6 Гц, 3H), 2,02-1,96 (м, 0,5H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 750,2 (M+H) ⁺
20		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,63 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,44 (шс, 2H), 5,39-5,32 (м, 1H), 5,24-5,22 (м, 2H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,29 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 5H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,33-1,26 (м, 4H), 0,95 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,91-0,86 (м, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 460,2 (M+H) ⁺
21		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,41 (с, 2H), 5,35-5,30 (м, 1H), 5,21-5,18 (м, 2H), 4,65 (с, 1H), 4,27-4,25 (м, 2H), 2,96 -2,89 (м, 1H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,30 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,25-2,23 (м, 3H), 1,99-1,97 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,25-1,23 (м, 14H), 0,92-0,90 (м, 6H), 0,84 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 530,2 (M+H) ⁺

№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
22		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,38 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 5,15 (т, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 5,08 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 4,61 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,22-4,14 (м, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,12-1,09 (м, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 348,1 (M+H) ⁺
23		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,56 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,38 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 5,09 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,22-4,13 (м, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,17 (с, 9H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 362,1 (M+H) ⁺
24		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,67 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 5,40-5,35 (м, 1H), 5,18-5,16 (м, 1H), 5,11-5,07 (м, 1H), 4,62-4,61 (м, 1H), 4,23-4,16 (м, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,22 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 2,09-1,97 (м, 1H), 0,93-0,91 (м, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 362,2 (M+H) ⁺

№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
25		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,38 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 5,16 (т, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 5,08 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,62 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,26-4,16 (м, 3H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 4H), 0,84 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 376,2 (M+H) ⁺
26		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,60 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,41 (шс, 2H), 5,38 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 5,08 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,22-4,17 (м, 3H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,36-2,29 (м, 3H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,35-1,23 (м, 2H), 0,87 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 362,2 (M+H) ⁺
27		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,58 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,40 (шс, 2H), 5,35-5,34 (м, 13H), 5,15 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,21-4,12 (м, 3H), 2,87-2,70 (м, 11H), 2,51-2,49 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 3H), 2,13-1,98 (м, 2H), 0,95-0,82 (м, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 588,3 (M+H) ⁺

№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
28		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,56 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 4H), 7,57 (с, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,92 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,39 (шс, 2H), 5,36 (т, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 5,06 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,73 (с, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 617,1 (M+H) ⁺
29		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,58 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,39-7,22 (м, 5H), 6,39 (шс, 2H), 5,37 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 5,07 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 396,1 (M+H) ⁺
30	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,61 (с, 1H), 9,16 (с, 3H), 8,81 (д, <i>J</i> = 17,6 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 5H), 7,17 (с, 2H), 5,49-5,42 (м, 1H), 5,36-5,31 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 4,14-4,06 (м, 1H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,38-2,22 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 411,2 (M+H) ⁺

№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
31		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,42 (шс, 2H), 5,33-5,26 (м, 2H), 5,17 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,63 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,68 (с, 1H), 2,57-2,48 (м, 2H), 2,20 (дд, <i>J</i> = 13,6, 8,0 Гц, 1H), 1,11-1,09 (м, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 348,2 (M+H) ⁺
32		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 10,62 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,42 (шс, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,20 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,69 (с, 1H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 4H), 0,86 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 376,2 (M+H) ⁺
33		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,43 (шс, 2H), 5,32-5,26 (м, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,62 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,55-2,47 (м, 1H), 2,31 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,23-2,17 (м, 1H), 1,46-1,48 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 2H), 0,88 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 362,1 (M+H) ⁺
34		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,40 (шс, 2H), 5,38-5,26 (м, 14H), 5,16 (с, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,65-3,58 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 10H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,54-2,50 (м, 1H), 2,49-2,22 (м, 4H), 2,15-2,06 (м, 1H), 2,03-1,99 (м, 2H), 0,91 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение <i>m/z</i> 588,3 (M+H) ⁺

№ соединения	Структура	Характеристические данные (ЯМР и ЖХМС)
35		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 5H), 7,03 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 5,36-5,25 (м, 2H), 5,20-5,17 (м, 1H), 5,01-4,99 (м, 1H), 4,65-4,59 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,69-3,55 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 4H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение m/z 617,2 (M+H) $^+$
36		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 5H), 6,46 (шс, 2H), 5,37-5,30 (2H), 5,20 (с, 1H), 5,03 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,64 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,74-2,70 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение m/z 396,1 (M+H) $^+$
37		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,43 (с, 2H), 5,59-5,57 (м, 2H), 5,31-5,26 (м, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,62-3,61 (м, 2H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,31-2,28 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,49-1,08 (м, 12H), 0,86-0,83 (м, 3H). МС-ИЭР: наблюдаемое значение m/z 446,3 (M+H) $^+$
38		

[0059] ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

[0060] В различных вариантах реализации настоящего изобретения также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или таутомера в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит, в соответствии с принятой практикой составления фармацевтических композиций, один или более дополнительных терапевтических агентов, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей, адъювантов, стабилизаторов, эмульгаторов, консервантов, красителей, буферов, вкусовых агентов.

[0061] В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из соединений, представленных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0062] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению составляют, дозируют и вводят способом, соответствующим надлежащей медицинской практике. Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретного субъекта, подлежащего лечению, клиническое состояние субъекта, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

[0063] Вводимое «терапевтически эффективное количество» соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или таутомера определяется вышеуказанными соображениями и представляет собой минимальное количество, необходимое для ингибирования активности обратной транскриптазы, вирусной репликации, выработки вирусных белков или их комбинаций. Такое количество может быть меньше количества, которое является токсичным для здоровых клеток или субъекта в целом. Как правило, исходное терапевтически эффективное количество вводимого соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 200 мг/кг. Типичные диапазоны доз составляют от примерно 0,1 до примерно 400 мг/кг массы тела пациента в сутки, при этом типичный начальный

диапазон составляет от примерно 50 до примерно 200 мг/кг/сутки. Пероральные единичные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 25 мг до примерно 200 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 10 мг до примерно 100 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В дополнительном варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В любом из вышеуказанных вариантов реализации лекарственную форму можно вводить один, два, три или четыре раза в сутки.

[0064] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, местно, парентерально, путем ингаляции или распыления, например, для пульмонального введения, или ректально в единичных лекарственных формах. В данном контексте термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интрастернальные инъекции или инфузии.

[0065] Подходящие пероральные композиции, описанные в настоящем документе, включают, без ограничения, таблетки, троше, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсию, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

[0066] В другом аспекте также включены фармацевтические композиции, подходящие для разовых доз, которые содержат соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0067] Композиции согласно настоящему описанию, подходящие для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в данной области

техники для получения фармацевтических композиций. Например, жидкие лекарственные формы соединений по настоящему изобретению содержат один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, окрашивающих агентов и консервантов, для обеспечения фармацевтически привлекательных препаратов соединения.

[0068] Для таблеточных композиций используют соединение согласно настоящему изобретению в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для изготовления таблеток. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или аравийскую камедь, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут быть без покрытия, или они могут быть покрыты оболочкой известными методиками нанесения покрытия для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечения пролонгированного терапевтического действия в течение требуемого периода времени. Например, может быть использован материал, обеспечивающий временную задержку, такой как глицерилмоностерат или глицерилдистеарат.

[0069] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0070] Для водных суспензий соединение согласно настоящему изобретению смешивают со вспомогательными веществами, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь.

[0071] Пероральные суспензии также могут содержать диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, моноолеат полиэтиленсорбитана. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или более окрашивающих агентов, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0072] Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования соединения согласно настоящему изобретению в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин, или в касторовом масле, или в их комбинациях. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

[0073] Для получения лекарственных средств для перорального применения с приятным вкусом могут быть добавлены подсластители, такие как описаны выше, и ароматизаторы. В такие композиции в качестве консерванта может быть добавлен антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

[0074] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают соединение согласно настоящему изобретению в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются вещества, указанные выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и окрашивающие агенты.

[0075] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть представлены в виде эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может

представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, лецитин соевых бобов, а также сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидридов, например, сорбитанмонолеат, и продукты реакции конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмонолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

[0076] Сиропы и эликсиры могут содержать подсластители, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие составы также могут содержать разрыхлитель, консервант и ароматизаторы и окрашивающие агенты. Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Такая суспензия может быть получена согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, указанных выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для указанной цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0077] Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такие композиции могут быть получены путем смешивания соединений с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением соединения. Такие вещества представляют собой масло какао и полиэтиленгликоли.

[0078] Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от используемого носителя и концентрации соединений в лекарственной форме, препарат для парентерального введения может представлять собой суспензию или раствор, содержащий растворенное соединение. В парентеральные композиции также могут быть добавлены адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты.

[0079] В различных вариантах реализации настоящего изобретения предложена лекарственная форма, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе. Указанное соединение суспендируют в водном растворе, содержащем водорастворимый полимер на основе целлюлозы и неионогенное поверхностно-активное вещество.

[0080] Водорастворимый полимер на основе целлюлозы, в соответствии с различными вариантами реализации, выбран из группы, состоящей из алкилцеллюлоз, гидроксиалкилцеллюлоз, алкилгидроксиалкилцеллюлоз, карбоксиалкилцеллюлоз и их солей, и комбинаций указанных веществ. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, пропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их соли и комбинации указанных веществ. В одном из вариантов реализации указанный водорастворимый полимер на основе целлюлозы представляет собой карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) натрия. Водорастворимый полимер на основе целлюлозы присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 2,0% (мас./об.) или от примерно 0,3 до примерно 0,8% (мас./об.). Иллюстративное количество составляет примерно 0,5% (мас./об.).

[0081] В дополнительных вариантах реализации неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из сложных эфиров полиоксиэтилена и жирных кислот, ангидридов сложных эфиров сорбита и жирных кислот, сложных эфиров полиоксиэтилена и сорбита, простых алкиловых эфиров полиоксиэтилена, простых алкилфеноловых эфиров полиоксиэтилена, жирных аминов полиоксиэтилена, алкиламидов полиоксиэтилена, сложных эфиров жирных кислот и ангидрида сорбита, а также простых полиоксиэтиленовых эфиров. В некоторых вариантах реализации неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из сложных эфиров полиоксиэтилена и сорбита, таких как полиоксиэтилен (80)-сорбитанмоноолеат (твин-80). В различных вариантах реализации неионогенное поверхностно-активное вещество

присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 2,0% (мас./об.) или от примерно 0,3 до примерно 0,8% (мас./об.). Иллюстративное количество составляет примерно 0,5% (мас./об.).

[0082] В иллюстративном варианте реализации водорастворимый полимер на основе целлюлозы представляет собой КМЦ в количестве примерно 0,5% (мас./об.), а неионогенное поверхностно-активное вещество представляет собой твин-80 в количестве примерно 0,5% (мас./об.).

[0083] СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0084] В различных вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложен способ ингибирования биологической активности вирусной обратной транскриптазы. Предложенный способ включает приведение в контакт вируса, экспрессирующего фермент с биологической активностью обратной транскриптазы, с эффективным количеством или концентрацией соединения, описанного в настоящем документе.

[0085] В различных вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложен способ профилактики вирусной инфекции или лечения вирусной инфекции у пациента, у которого ингибирование обратной транскриптазы показано с медицинской точки зрения, включающий введение пациенту эффективных количества или концентрации соединения, описанного в настоящем документе. Например, указанное соединение вводят в лекарственной форме, которая обеспечивает медленное или контролируемое, или устойчивое высвобождение ETV из указанного соединения. Более конкретно, указанное соединение приготовлено в виде водных суспензий или растворов, как описано в настоящем документе, и оно может быть инкапсулировано в частицы, содержащие, например, сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA) для медленного высвобождения. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция вызвана HBV. Способы введения соединения включают, но не ограничиваются ими, пероральные, парентеральные и в виде имплантатов (композиции и устройства для доставки лекарственного средства).

[0086] В одном из вариантов реализации предложенного способа лечения или предотвращения HBV способ дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный агент против HBV. Такой агент включает, но не ограничивается ими,

адефовира дипивоксил, телбивудин, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамида фумарат и ламивудин.

[0087] ПРИМЕРЫ

[0088] Сокращения

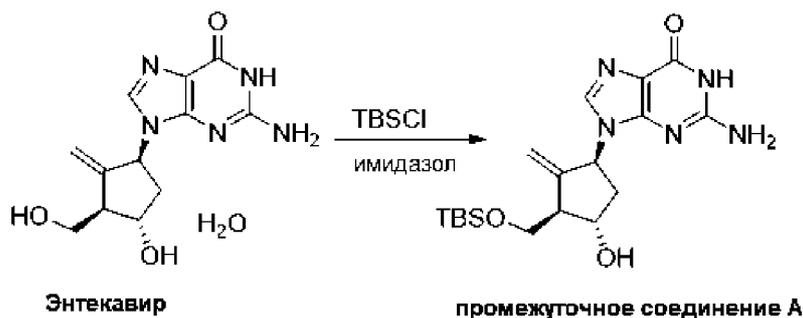
[0089] Использованы следующие сокращения: тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ), ацетонитрил (MeCN), *N,N*-диметилформамид (DMFA), диметилсульфоксид (DMCO), трифторуксусная кислота (ТФК), триэтиламин (ТЭА), диизопропилэтиламин (DIPEA), метанол (MeOH), этилацетат (EtOAc), 4-диметиламинопиридин (DMAP), гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (EDC•HCl), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC).

[0090] Общие примеры получения соединений согласно настоящему изобретению

[0091] Исходные вещества и промежуточные соединения для соединений, описанных в настоящем документе, получают путем применения или адаптации способов, описанных ниже, их очевидных химических эквивалентов или, например, как описано в литературе, такой как *The Science of Synthesis*, тома 1-8, под ред. E. M. Carreira et al. Thieme publishers (2001-2008). Подробная информация о реагенте и вариантах реакции также доступна для поиска по структуре и реакции с использованием коммерческих компьютерных поисковых систем, таких как Scifinder (www.cas.org) или Reaxys (www.reaxys.com).

[0092] Часть I: Получение промежуточного соединения А

[0093] Пример 1: Синтез 2-амино-9-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидрокси-2-метиленициклопентил)-1*H*-пурин-6(9*H*)-она (промежуточное соединение А)

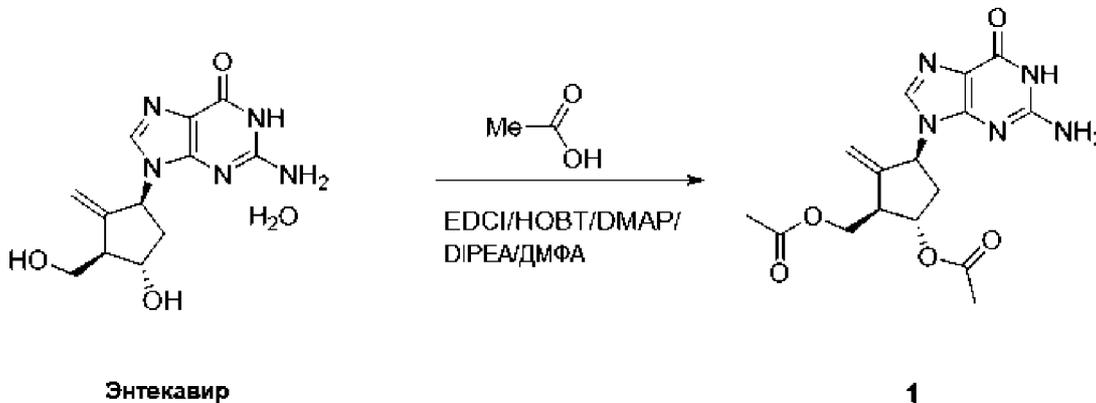


[0094] К смеси гидрата энтекавира (50,0 г, 170 ммоль) и имидазола (34,6 г, 510 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 л) добавляли *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (33,2 г, 220 ммоль) при 0-5 °С. После добавления полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение ночи. Смесь выливали в воду (4 л) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (400 мл), а затем раствором петролейного эфира в этилацетате (9/1, 1000 мл). Полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения **A** (57,9 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

[0095] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,50 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,36 (шс, 2H), 5,28 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,64 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H), 0,81 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

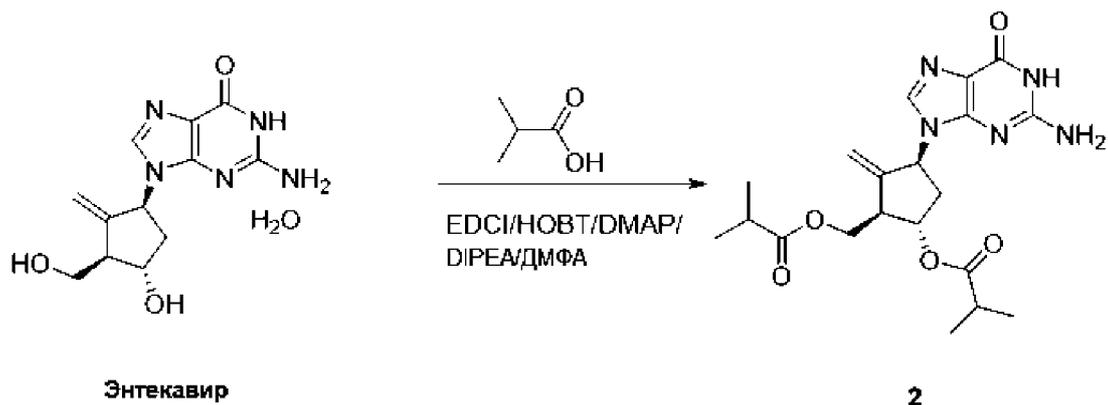
[0096] **Часть II: Получение примеров соединений**

[0097] **Пример 2: ((1R,3S,5S)-5-ацетокси-3-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2-метиленициклопентил)метилацетат (1):**



[0098] Пролекарство **1** получали способом, описанным для соединения **2**. ЖХ-МС (ИЭР+): *m/z* 362,42 [M+H]⁺.

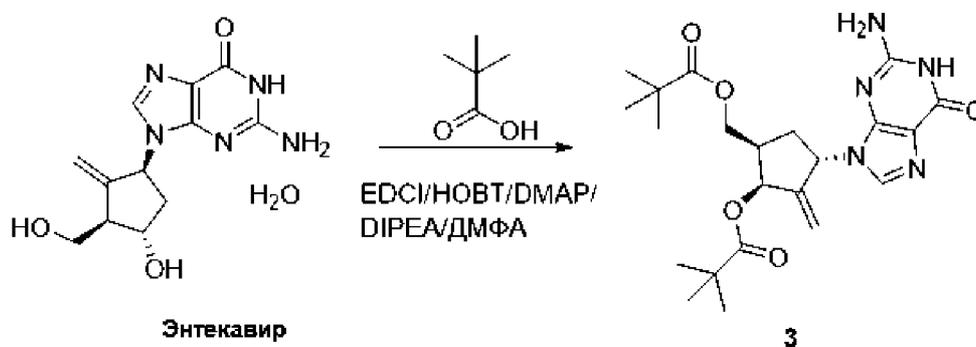
[0099] **Пример 3: ((1R,2S,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(изобутирилокси)-3-метиленициклопентил)метилизобутират (2):**



[00100] К смеси изомасляной кислоты (4,80 г, 54,2 ммоль), 1-гидроксibenзотризола (7,30 г, 54,2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (200 мг, 1,36 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (10,5 г, 81,4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (10,4 г, 54,2 ммоль) и гидрат энтекавира (4,00 г, 13,6 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (50 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (5 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в метаноле (5 мл) с получением требуемого соединения **2** (4,1 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

[00101] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,042$ мин, вычисленная масса 417,20 для $C_{20}H_{27}N_5O_5$, найденное значение m/z 418,2 $[M+H]^+$.

[00102] **Пример 4: (1*S*,3*S*,5*R*)-3-(2-амино-6-оксо-1*H*-пурин-9(6*H*)-ил)-2-метилен-5-((пивалоилокси)метил)циклопентилпивалат (3)**

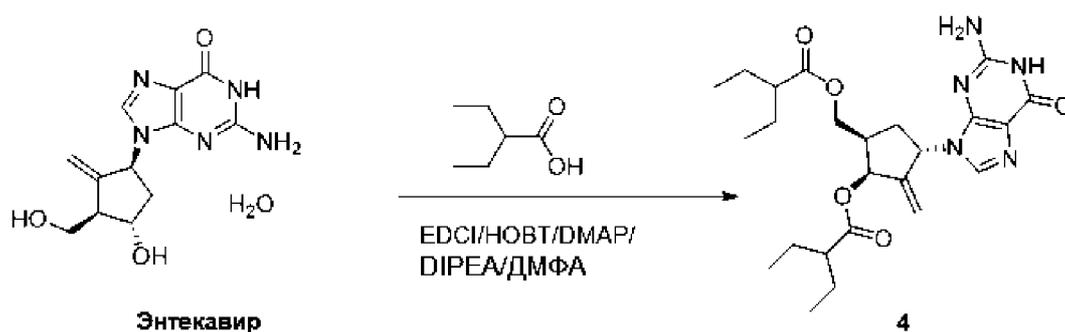


[00103] К смеси пивалевой кислоты (5,54 г, 54,2 ммоль), 1-гидроксibenзотризола (7,32 г, 54,2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,20 г, 1,36 ммоль) и *N,N*-

диизопропилэтиламина (10,5 г, 81,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (10,4 г, 54,2 ммоль) и гидрат энтекавира (4,00 г, 13,6 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (50 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (5 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в метаноле (20 мл) с получением требуемого соединения **3** (5,16 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

[00104] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 2,358$ мин, вычисленная масса 445,2 для $C_{22}H_{31}N_5O_5$, найденное значение m/z 446,2 $[M+H]^+$.

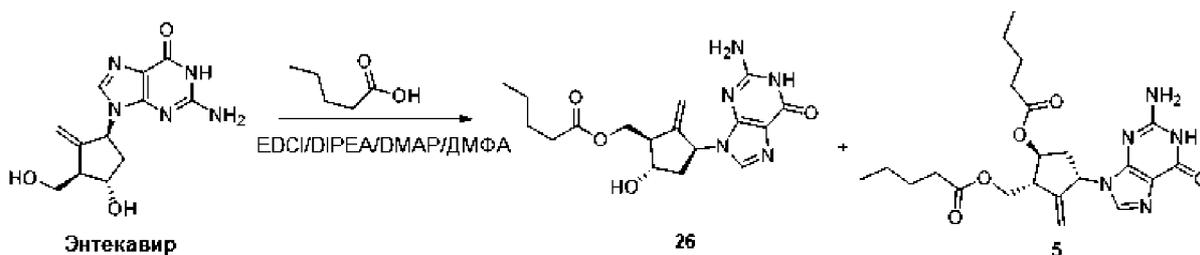
[00105] **Пример 5: ((1R,2S,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-((2-этилбутаноил)окси)-3-метиленциклопентил)метил-2-этилбутаноат (4)**



[00106] К смеси 2-этилбутановой кислоты (6,30 г, 54,2 ммоль), 1-гидроксibenзотризола (7,30 г, 54,2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (200 мг, 1,36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (10,5 г, 81,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (10,4 г, 54,2 ммоль) и гидрат энтекавира (4,00 г, 13,6 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (150 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (150 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в метаноле (30 мл) с получением требуемого соединения **4** (4,30 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

[00107] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,606$ мин, вычисленная масса 473,3 для $C_{24}H_{35}N_5O_5$, найденное значение m/z 474,2 $[M+H]^+$.

[00108] Пример 6: ((1R,3S,5S)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-метилен-5-(пентаноилокси)циклопентил)метилпентаноат (5) и ((1R,3S,5S)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-5-гидрокси-2-метиленициклопентил)метилпентаноат (26)



[00109] К смеси гидрата энтекавира (500 мг, 1,69 ммоль), пентановой кислоты (519 мг, 5,08 ммоль), гидрохлорида N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимида (1,30 г, 6,76 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (21 мг, 0,17 ммоль) в N,N -диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (874 мг, 6,76 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл). Добавляли EtOAc (100 мл \times 2) для экстракции требуемого соединения. Объединенные органические слои дважды промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (150 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колонки C18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 5-60% (%В)) с получением требуемого соединения **26** (40 мг, выход 6,5%) в виде белого твердого вещества и соединения **5** (190 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

[00110] **26**: ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 2,941$ мин, вычисленная масса 361,4 для $C_{17}H_{23}N_5O_4$, найденное значение m/z 362,2 $[M+H]^+$.

[00111] **5**: ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,836$ мин, вычисленная масса 445,5 для $C_{22}H_{31}N_5O_5$, найденное значение m/z 446,2 $[M+H]^+$.

солевым раствором (50 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = от 30:1 до 10:1) с получением требуемого соединения **37** (1,1 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

[00115] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,43 (с, 2H), 5,59-5,57 (м, 2H), 5,31-5,26 (м, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,62-3,61 (м, 2H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,31-2,28 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,49-1,08 (м, 12H), 0,86-0,83 (м, 3H).

[00116] **Пример 7С: ((1R,3S,5S)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-метилен-5-(ундеканоилокси)циклопентил)метилундеканоат (6):** К раствору (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленциклопентилундеканоата (**37**) (400 мг, 0,900 ммоль), смеси DMAP/п-толуолсульфоновая кислота (20 мг/20 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли DCC (556 мг, 2,70 ммоль) при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем выливали смесь в воду (50 мл) и три раза экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы дважды промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя ДХМ:MeOH = от 20:1 до 10:1 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения **6** (180 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

[00117] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,739$ мин, вычисленная масса 613,4 для $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_5$, найденное значение m/z 614,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10:1) с получением требуемого промежуточного соединения С (2,70 г, чистота 89%, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

[00120] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 4,030$ мин, вычисленная масса 653,4 для $C_{36}H_{59}N_5O_4Si$, найденное значение m/z 654,3 $[M+H]^+$.

[00121] **Пример 8В: (9Z,12Z)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентилоктадека-9,12-диеноат (промежуточное соединение D)**

[00122] К раствору (9Z,12Z)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метиленициклопентилоктадека-9,12-диеноата (2) (2,70 г, 3,6 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 1 М ТВАФ в тетрагидрофуране (25 мл, 25 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 15:1) с получением требуемого промежуточного соединения D (580 мг, выход 30%) в виде серого твердого вещества.

[00123] 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,49 (шс, 2H), 5,41-5,30 (м, 7H), 5,19 (с, 1H), 5,04 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,65 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,77-2,73 (м, 3H), 2,59-2,49 (м, 1H), 2,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,26-2,19 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 4H), 1,63-1,53 (м, 2H), 1,35-1,29 (м, 14H), 0,88 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H).

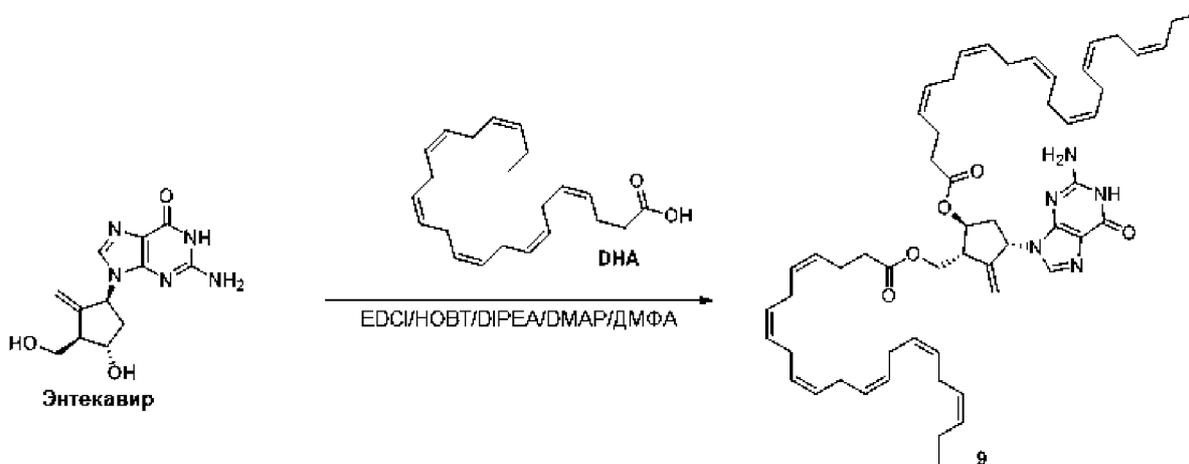
[00124] **Пример 8С: (9Z,12Z)-((1R,3S,5S)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-метилени-5-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноилокси)циклопентил)метилоктадека-9,12-диеноат (8)**

[00125] К раствору (9Z,12Z)-октадека-9,12-диеновой кислоты (445 мг, 1,58 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (403 мг, 2,10 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (26 мг, 0,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) при 0 °C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (407 мг, 3,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Добавляли раствор (9Z,12Z)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентилоктадека-9,12-диеноата (570 мг, 1,05 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1) и препаративной ТСХ (дихлорметан:метанол = 10:1) с

получением требуемого соединения 8 (250 мг, выход 30%) в виде серого полутвердого вещества.

[00126] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 7,179$ мин, вычисленная масса 801,6 для $C_{48}H_{75}N_5O_5$, найденное значение m/z 802,6 $[M+H]^+$.

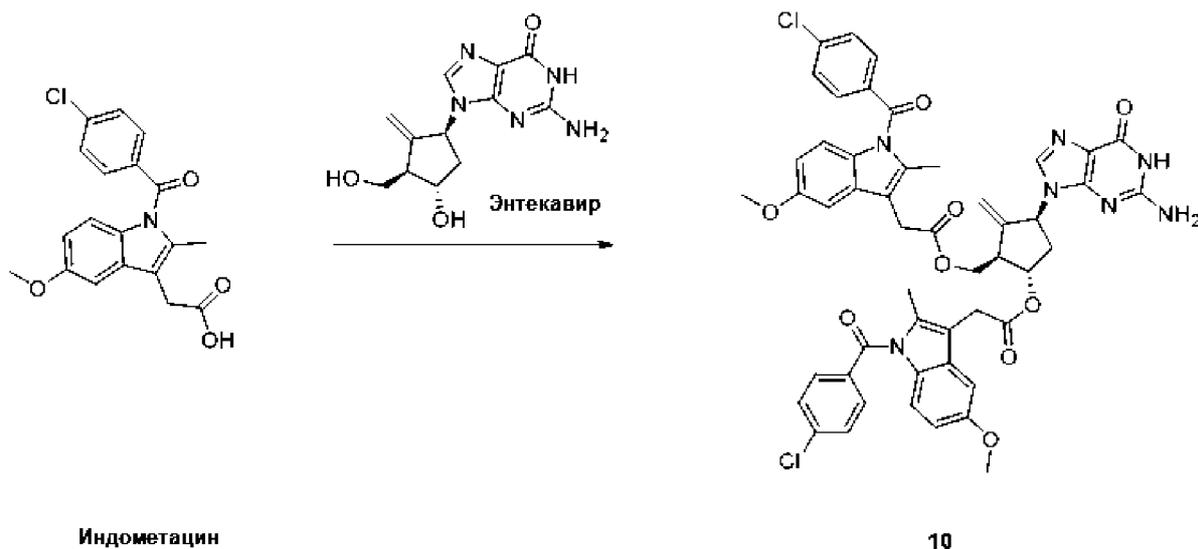
[00127] **Пример 9: (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноилокси)метил)-3-метиленициклопентилдокоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноат (9):**



[00128] Смесь докозагексаеновой кислоты (DHA) (44,5 г, 136 ммоль), 1-гидроксibenзотризола (27,5 г, 203 ммоль), 4-диметиламинопиридина (415 мг, 3,40 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (43,8 г, 339 ммоль) в N,N -диметилформамиде (300 мл) перемешивали при 0 °С в течение 45 минут. Добавляли гидрохлорид N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимида (39,0 г, 203 ммоль). Через 15 минут добавляли гидрат энтекавира (10,0 г, 33,9 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем смесь выливали в воду (1000 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (500 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колонки C18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 5-100% (%В), а затем 100% метанол) с получением требуемого соединения 9 (23,6 г, выход 77%) в виде коричневого полутвердого вещества.

[00129] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 11,775$ мин, вычисленная масса 897,6 для $C_{56}H_{75}N_5O_5$, найденное значение m/z 898,6 $[M+H]^+$

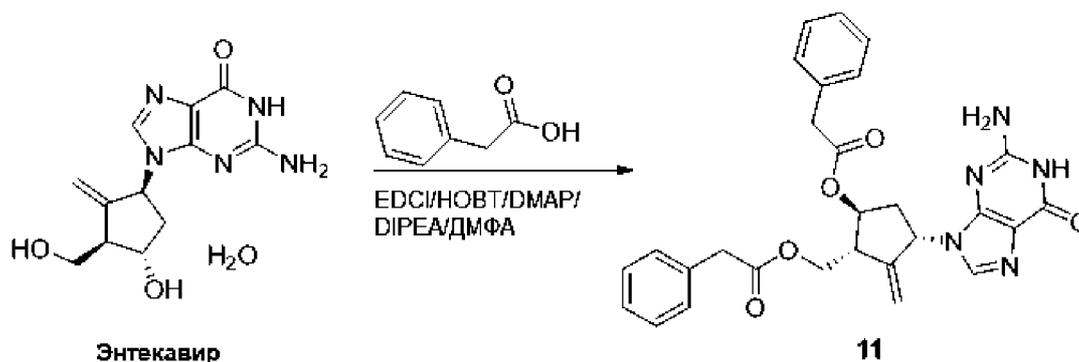
[00130] Пример 10: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-((2-(1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетокси)метил)-3-метиленциклопентил-2-(1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетат (10)



[00131] К смеси индометацина (35,7 г, 100 ммоль), гидрата энтекавира (10,0 г, 33,9 ммоль), 4-диметиламинопиридина (366 мг, 3 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (51,6 г, 400 ммоль) в N,N -диметилформамиде (200 мл) добавляли гидрохлорид N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимида (38 г, 200 ммоль) и НОВТ (27,0 г, 0,200 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь выливали в воду (600 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические фазы 3 раза промывали 1 М водным раствором гидрохлорида (200 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колонки С18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 5-100% (%В)) с получением требуемого соединения 10 (14,0 г, выход 44%) в виде желтого твердого вещества.

[00132] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,632$ мин, вычисленная масса 955,3 для $C_{50}H_{43}Cl_2N_7O_9$, найденное значение m/z 956,2 $[M+H]^+$.

[00133] **Пример 11: ((1R,3S,5S)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-метил-5-(2-фенилацетокси)циклопентил)метил-2-фенилацетат (11)**

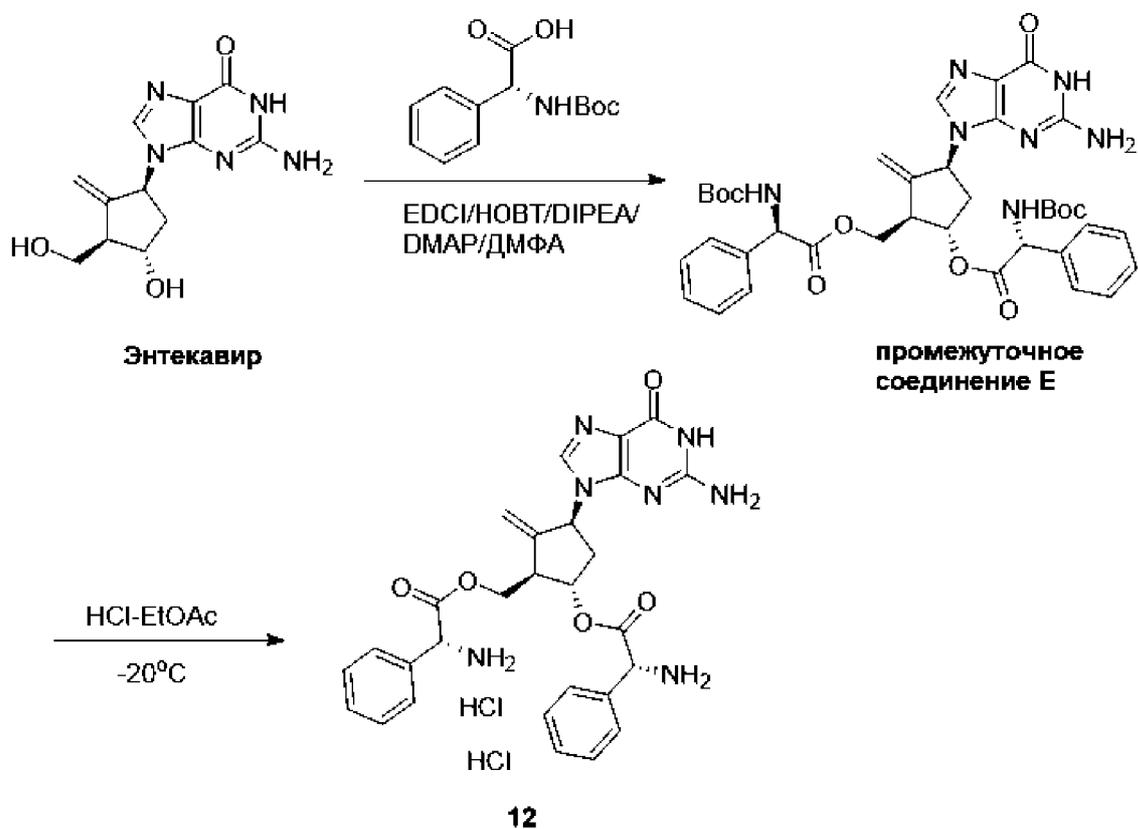


[00134] К смеси 2-фенилуксусной кислоты (14,8 г, 108 ммоль), 1-гидроксибензотризола (22,0 г, 163 ммоль), 4-диметиламинопиридина (330 мг, 2,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (35,1 г, 271 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (31,19 г, 163 ммоль) и гидрат энтекавира (8,00 г, 27,1 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (600 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (300 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в метаноле (30 мл) с получением требуемого соединения **11** (11,3 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

[00135] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,554$ мин, вычисленная масса 513,2 для $C_{28}H_{27}N_5O_5$, найденное значение m/z 514,2 $[M+H]^+$.

[00136] **Пример 12А: (R)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилацетокси)метил)-3-**

метиленициклопентил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилацетат
(промежуточное соединение E)



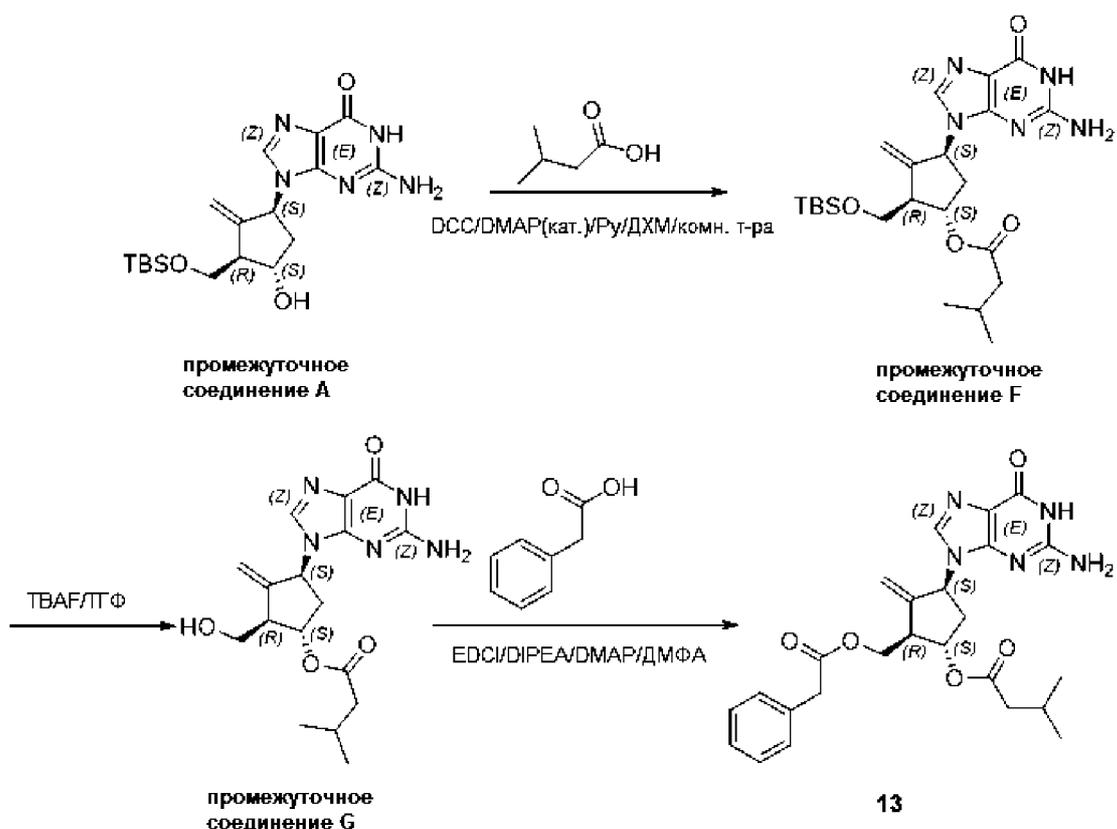
[00137] К смеси гидрата энтекавира (10,0 г, 33,9 ммоль), (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилуксусной кислоты (30,0 г, 119 ммоль), 4-диметиламинопиридина (1,00 г, 8,20 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (40 г, 310 ммоль) в N,N-диметилформамиде (200 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (40,0 г, 209 ммоль) и HOBT (22,0 г, 162 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (800 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические фазы 3 раза промывали 1 М водным раствором гидрохлорида (200 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением требуемого соединения **2** (28,0 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

[00138] **Пример 12В: (R)-((1R,3S,5S)-5-((R)-2-амино-2-фенилацетокси)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-метиленициклопентил)метил-2-амино-2-фенилацетата дигидрохлорид (12)**

[00139] Раствор (R)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилацетокси)метил)-3-метиленициклопентил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилацетата (**промежуточное соединение E**) (28,0 г, 37,7 ммоль) в 4 М растворе гидрохлорида в этилацетате (250 мл) перемешивали при -20 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и промывали остаток этилацетатом (100 мл) с получением требуемого соединения **12** (20,0 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

[00140] ЖХ-МС (ИЭР): R_T = 3,020 мин, вычисленная масса 543,2 для C₂₈H₂₉N₇O₅, найденное значение m/z 544,2 [M+H]⁺.

[00141] **Пример 13А: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метиленициклопентил-3-метилбутаноат (промежуточное соединение F):**



[00142] К смеси 2-амино-9-((1S,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидрокси-2-метиленициклопентил)-1H-пурин-6(9H)-

она (**промежуточное соединение А**) (2,0 г, 5,1 ммоль), 3-метилбутановой кислоты (1,04 г, 10,2 ммоль), пиридина (1,62 г, 20,4 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (62 мг, 0,51 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли N,N'-дициклогексилкарбодииимид (2,11 г, 10,2 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов смесь выливали в воду (100 мл). Дважды экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением требуемого **промежуточного соединения F** (2,18 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

[00143] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,49 (шс, 2H), 5,36-5,24 (м, 3H), 4,68 (с, 1H), 3,83-3,77 (м, 2H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,56-2,46 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 0,95 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

[00144] **Пример 13В: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентил-3-метилбутаноат (промежуточное соединение G)**

[00145] К раствору (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метиленициклопентил-3-метилбутаноата (**промежуточное соединение F**) (2,10 г, 4,40 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в тетрагидрофуране (15 мл, 15 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (100 мл). Дважды экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением требуемого **промежуточного соединения G** (780 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

[00146] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 1,955$ мин, вычисленная масса 361,4 для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$, найденное значение m/z 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

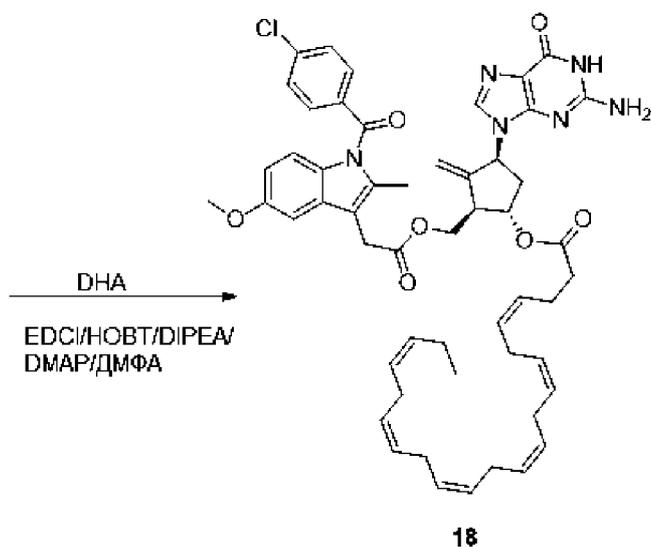
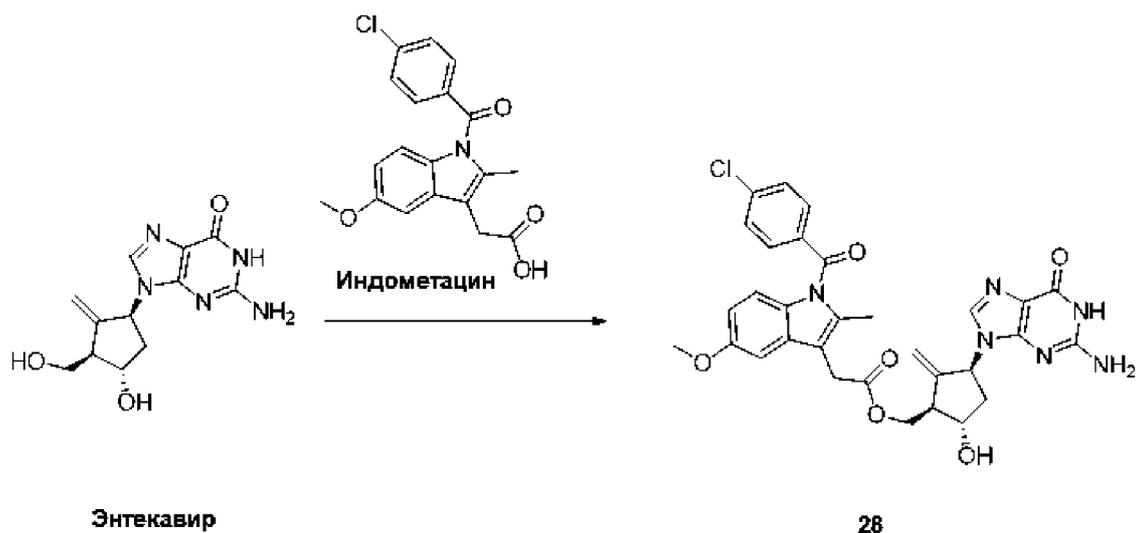
[00147] **Пример 13С: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-метилени-2-((2-фенилацетокси)метил)циклопентил-3-метилбутаноат (13)**

[00148] К смеси (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентил-3-метилбутаноата (**промежуточное соединение G**) (300 мг, 0,831 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (527 мг, 2,75 ммоль), 4-диметиламинопиридина (10 мг, 0,08 ммоль) и 2-фенилуксусной кислоты (278 мг, 2,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (350 мг, 2,71 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выливали в воду (100 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением требуемого соединения **13** (205 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

[00149] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,640$ мин, вычисленная масса 479,2 для $C_{25}H_{29}N_5O_5$, найденное значение m/z 580,2 $[M+H]^+$.

[00150] **Примеры 14-17:** Соединения **14-17** получали способом, описанным для соединения **13**.

[00151] **Пример 18A:** ((1R,2S,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-гидрокси-3-метиленициклопентил)метил-2-(1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетат (**28**)



[00152] К смеси индометацина (60,5 г, 169 ммоль), 1-гидроксибензотризола (45,8 г, 340 ммоль), 4-диметиламинопиридина (2,07 г, 20 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (102,8 г, 800 ммоль) в N,N-диметилформамиде (500 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (64,98 г, 340 ммоль) и гидрат энтекавира (50,0 г, 169 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (1 л) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (1 л). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (500 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в метаноле (50 мл) с получением требуемого соединения **28** (35 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

[00153] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,957$ мин, вычисленная масса 616,2 для $C_{31}H_{29}ClN_6O_6$, найденное значение m/z 617,1 $[M+H]^+$.

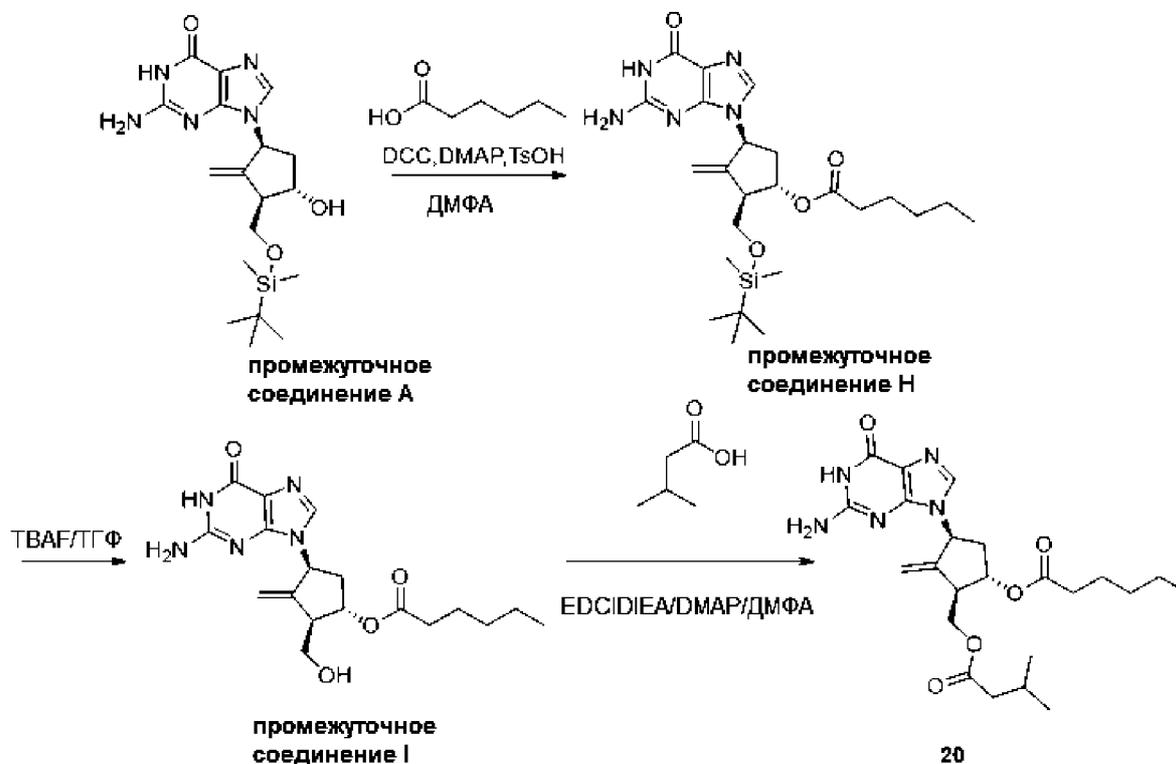
[00154] **Пример 18В: (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-((2-(1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетокси)метил)-3-метиленциклопентилдокоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноат (18)**

[00155] Смесь ДНА (23,4 г, 71,3 ммоль), 1-гидроксибензотризола (12,0 г, 89,0 ммоль), 4-диметиламинопиридина (217 мг, 1,78 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (16,1 г, 125 ммоль) в N,N-диметилформамиде (300 мл) перемешивали при 5 °С в течение 30 минут. Добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (17,1 г, 89,0 ммоль). Через 10 минут добавляли ((1R,3S,5S)-3-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-5-гидрокси-2-метиленциклопентил)метил-2-(1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетат (**28**) (11,0 г, 17,8 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Еще одну смесь ДНА (23,4 г, 71,3 ммоль), 1-гидроксибензотризола (12,0 г, 89,0 ммоль), 4-диметиламинопиридина (217 мг, 1,78 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (16,09 г, 124,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (300 мл) перемешивали при 5 °С в течение 30 минут. Добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (17,1 г, 89,0 ммоль). Через 30 минут добавляли новую смесь к предыдущей смеси. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем смесь выливали в воду (1000 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические фазы дважды промывали 1 М водным раствором гидрохлорида (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = от 20:1 до 10:1) с получением требуемого соединения **18** (7,60 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

[00156] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,344$ мин, вычисленная масса 926,4 для $C_{53}H_{59}ClN_6O_7$, найденное значение m/z 927,4 $[M+H]^+$.

[00157] **Пример 19:** Соединение **19** получали способом, описанным для соединения **18**, с использованием (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилуксусной кислоты, с последующим снятием защиты с помощью HCl-EtOAc при 0 °С.

[00158] **Пример 20А: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1Н-пурин-9(6Н)-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метиленциклопентилгексаноат (промежуточное соединение Н)**



[00159] К раствору 2-амино-9-((1S,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидрокси-2-метиленциклопентил)-1Н-пурин-6(9Н)-она (**промежуточное соединение А**) (1,50 г, 3,84 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли DMAP (20 мг) и TsOH (10 мг). Добавляли гексановую кислоту (445 мг, 3,84 ммоль) и DCC (790 мг 3,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли 2-ю партию гексановой кислоты (445 мг, 3,84 ммоль) и DCC (790 мг 3,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли 3-ю партию гексановой кислоты (445 мг, 3,84 ммоль) и DCC (790 мг, 3,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли 4-ую партию гексановой кислоты (445 мг, 3,84 ммоль) и DCC (790 мг 3,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем смесь выливали в воду (100 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток

очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = от 50:1 до 20:1 до 10:1) с получением требуемого **промежуточного соединения Н** (1,65 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

[00160] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,44 (шс, 2H), 5,32-5,21 (м, 3H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,65-4,64 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 1H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,32-2,28 (м, 2H), 2,24-2,19 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,29-1,24 (м, 4H), 0,90-0,84 (м, 12H), 0,09-0,08 (м, 6H).

[00161] **Пример 20B: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентилгексаноат (промежуточное соединение I)**

[00162] К раствору (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метиленициклопентилгексаноата (**2**) (1,70 г, 3,47 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли 1 М раствор ТВАФ в тетрагидрофуране (10 мл, 10 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью колонки С18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 5-60% (%В)) с получением требуемого **промежуточного соединения I** (470 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

[00163] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,43 (шс, 2H), 5,35-5,26 (м, 2H), 5,19-5,12 (м, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,66-3,56 (м, 2H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,56-2,42 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,61-1,47 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 4H), 0,97-0,92 (м, 3H).

[00164] **Пример 20C: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-3-метилени-2-((2-фенилацетокси)метил)циклопентилгексаноат (20)**

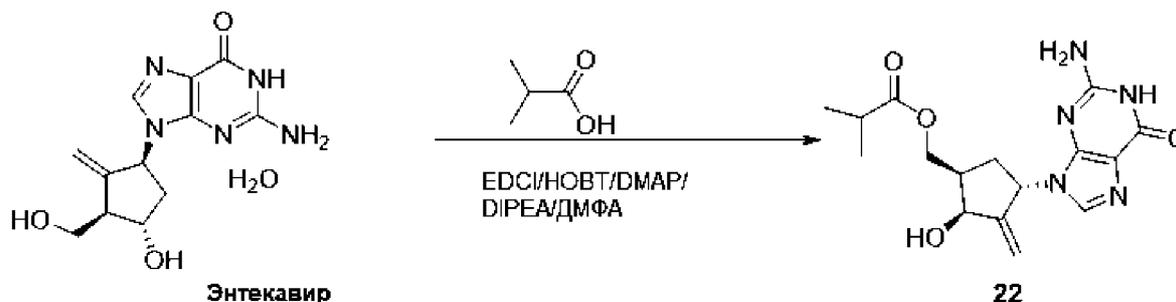
[00165] К смеси (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентилгексаноата (**промежуточное соединение I**) (200 мг, 0,530 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (275 мг, 2,14 ммоль), 4-диметиламинопиридина (7 мг, 0,06 ммоль) и 3-метилбутановой кислоты (102 мг, 1,07 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (408 мг, 2,14 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (50 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (20 мл), насыщенным водным

раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колонки С18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 5-60% (%В)) с получением требуемого соединения **20** (125 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

[00166] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,802$ мин, вычисленная масса 459,2 для $C_{23}H_{33}N_5O_5$, найденное значение m/z 460,2 $[M+H]^+$.

[00167] **Пример 21:** Соединение **21** получали способом, описанным для соединения **20**.

[00168] **Пример 22: ((1R,2S,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-гидрокси-3-метиленициклопентил)метилизобутират (22)**



[00169] К смеси изомасляной кислоты (1,10 г, 12,4 ммоль), 1-гидроксibenзотризола (3,10 г, 23,2 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,2 г, 1,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (6,00 г, 46,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (4,40 г, 23,2 ммоль) и гидрат энтекавира (4,60 г, 15,5 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в воду (50 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывали 0,5 М водным раствором гидрохлорида (5 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), а затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колонки С18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 5-80% (%В)) с получением требуемого соединения **22** (1,7 г, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

[00170] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 2,255$ мин, вычисленная масса 347,2 для $C_{16}H_{21}N_5O_4$, найденное значение m/z 348,1 $[M+H]^+$.

[00175] **Пример 31В: (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метиленициклопентилизобутират (31):** К смеси (1S,2R,4S)-4-(2-амино-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метиленициклопентилизобутирата (2) (7,45 г, 13,7 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли 4 М раствор гидрохлорида в этилацетате (30 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Остаток растирали в этаноле (20 мл) с получением требуемого соединения **31** (3,89 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

[00176] ЖХ-МС (ИЭР): $R_T = 3,540$ мин, вычисленная масса 347,2 для $C_{16}H_{21}N_5O_4$, найденное значение m/z 348,2 $[M+H]^+$.

[00177] **Примеры 32-37:** Соединения **32-37** получали способом, описанным выше для соединения **32** в примере 31, со следующими изменениями: а) каталитическое количество *n*-толуолсульфоновой кислоты (5 мг для реакции в масштабе 0,51 ммоль), использованное для соединений **33** и **34**; б) удаление защитной группы TBS выполняли с использованием i) TBAF для соединения **33**, ii) ТФК для соединения **34**, iii) HCl-ТГФ для соединений **35** и **36**.

[00178] **Пример 38: Микронизация выбранных соединений**

[00179] Выбранные соединения микронизировали с помощью Tecnologia Messanica J20 с давлением дробления 0,48 МПа и давлением на входе 0,38 МПа. Все образцы размалывали перед струйным измельчением. После микронизации размеры частиц составляли: ETV ($D_{50} = 2,4$ мкм; $D_{90} = 5,0$ мкм); ETV-пальмитат ($D_{50} = 3,0$ мкм; $D_{90} = 10,5$ мкм), пролекарство **29** ($D_{50} = 1,8$ мкм; $D_{90} = 4,0$ мкм) и пролекарство **36** ($D_{50} = 7,0$ мкм; $D_{90} = 16,6$ мкм).

[00180] **Фармакокинетические (ФК) исследования**

[00181] **Животные.** Животных (самцов крыс SD массой ~ 200-250 г и самцов собак породы бигль массой ~ 12-15 кг) приобретали у проверенного поставщика.

[00182] **Акклиматизация/карантин.** После прибытия животные оценивались на предмет их общего состояния здоровья сотрудником ветеринарного персонала или другим уполномоченным персоналом. Животных акклиматизировали в течение по меньшей мере 3 дней перед включением в исследование.

[00183] **Содержание животных.** Животных размещали в группе во время акклиматизации и индивидуально во время исследования. Контролировали среду в помещении для животных (требуемые условия: температура от 18 до 26 °С, относительная влажность от 30 до 70%, 12 часов искусственного света и 12 часов темноты). Ежедневно контролировали температуру и относительную влажность.

[00184] **Канюлирование животного:** нет

[00185] Животных не кормили по меньшей мере за 12 часов до введения. Все животные имели доступ к сертифицированному корму для грызунов и животных, отличных от грызунов, *ad libitum* через 4 часа после введения дозы.

[00186] Воду автоклавировали перед подачей животным *ad libitum*. Периодически выполняли анализы воды, и результаты были записаны в архив. В корме или воде отсутствовали известные загрязняющие вещества, которые в обнаруживаемой концентрации предположительно будут мешать цели, проведению или результату исследования.

[00187] **Лекарственная форма дозы.** Лекарственная форма для IM/SC введения: Лекарственные формы получали в соответствии с методикой, приведенной в таблице 2-4. Лекарственные формы получали в день введения доз. Животным вводили дозу в течение четырех часов после получения лекарственной формы. Брали две аликвоты по 20 мкл каждой лекарственной формы из каждого раствора лекарственной формы, переносили в полипропиленовые микроцентрифужные пробирки вместимостью 1,5 мл и проводили валидацию дозы с помощью ЖХ/УФ или ЖХ-МС/МС.

[00188] **Введение дозы.** Для SC/IM введения лекарственную форму дозы вводили путем подкожной/внутримышечной инъекции, соответственно, следуя стандартной рабочей процедуре (SOP) учреждения.

[00189] **Сбор образцов.** В каждой временной точке из подкожной вены собирали приблизительно 200 мкл крови для крыс и 0,5 мл для макак-резусов. Все образцы крови переносили в микроцентрифужные пробирки, содержащие 4 мкл К₂ЭДТА (0,5М) в качестве антикоагулянта, и помещали на влажный лед до переработки в плазму.

[00190] **Обработка крови/плазмы.** Кровь: Образцы крови перерабатывали в течение получаса после сбора для получения плазмы путем центрифугирования при приблизительно 4 °С, 3000 g в течение 15 минут. Образцы плазмы хранили в

полипропиленовых пробирках, быстро замораживали на сухом льду и выдерживали при -70 ± 10 °С до анализа ЖХ/МС/МС.

[00191] Анализ образцов

Верификация концентрации лекарственной формы

- Аликвоты лекарственных форм собирали в средней части каждой лекарственной формы в двух повторностях.
- Концентрации исследуемого соединения в образцах лекарственной формы определяли методом ЖХ/УФ или ЖХ/МС/МС.

Биоаналитический метод и анализ образцов

- Методы ЖХ-МС/МС для количественного определения исследуемого соединения в соответствующей биологической матрице были разработаны в условиях, не предусматривающих применение требований надлежащей лабораторной практики (GLP).
- Для данного метода была применена калибровочная кривая с 8 ненулевыми калибровочными стандартами, включая нижний предел количественного определения (НПКО).
- Для данного метода использовали набор образцов для контроля качества (КК), состоящий из низкой, средней и высокой концентрации.
- Анализ исследуемого образца будет выполняться одновременно с набором калибровочных стандартов и двумя наборами образцов для КК с использованием метода ЖХ-МС/МС (если количество образцов превышает 48, то применяют две калибровочные кривые с 2 наборами образцов для КК).
- Критерии приемлемости:

Линейность: при расчете по результатам измерений не менее 6 калибровочных стандартов имеют значения в пределах $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме.

Точность: При расчете по результатам измерений не менее 4 из 6 образцов для КК имеют значения в пределах $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме.

Специфичность: Средняя рассчитанная концентрация в одной холостой матрице должна быть в 0,5 раза выше НПКО.

Чувствительность: НПКО должен стремиться к значению 1~3 нг/мл.

Перенос: средняя рассчитанная концентрация переноса в одной холостой матрице сразу после введения стандарта с наибольшей концентрацией

должна быть равна НПКО. Если перенос не может соответствовать данному критерию, то процент переноса следует оценивать в соответствии с биоаналитической SOP собственной разработки.

[00192] **Анализ данных.** Данные о зависимости концентрации в плазме от времени анализировали с помощью некомпартментных подходов с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3. Значения C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$, %F и графики зависимости концентрации в плазме от времени.

[00193] **Пример 39**

[00194] Пролекарство **9** в форме бис-соли ДНА (31 мг/кг эквивалентной дозы ETV) и ETV (20 мг/кг) подвергали ФК исследованиям однократной дозы на крысах путем внутримышечного введения. Использовали немикронизированное пролекарство и ETV. Пролекарство **9** обеспечивало отсроченную и в 248 раз более низкую C_{max} , чем ETV. Для пролекарства **9** также наблюдали увеличенный период полувыведения и среднее время удерживания, что делает его пригодным в качестве агента длительного действия.

[00195] В таблице 2 приведены ФК данные для ETV и пролекарства **9** после ИМ введения у крыс. Данные представлены в графическом виде на фиг. 18.

[00196] **Таблица 2**

	ИМ ETV	ИМ Пролекарство 9
Доза ETV (мг/кг)	20	31
Лекарственная форма	Суспензия в кунжутном масле	Раствор в касторовом масле
Концентрация ETV (мг/мл)	100	77
$T_{1/2}$ (ч)	20,8 ± 7,9	330 ± 36
MRT_{0-last} (ч)	6,6 ± 1,3	237 ± 5
T_{max} (ч)	1 ± 0	24 ± 0
C_{max} (нг/мл)	1833 ± 323	11,6 ± 1,4

	IM ETV	IM Пролекарство 9
Нормализованное по дозе значение C_{max} (нг/мл/мг/кг)	91,65	0,37
C_{last} (нг/мл)	1,4 (5 дней)	1,9 (28 дней)
AUC_{0-last} (нг/мл*ч)	7107 ± 1558	2829 ± 85
AUC_{0-inf} (нг/мл*ч)	7149 ± 1582	3726 ± 318

[00197] Пример 40

[00198] Пролекарства **11** и **29**, а также ETV подвергали ФК исследованиям однократной дозы на собаках путем внутримышечной инъекции 20 мг/кг эквивалентной дозы ETV и контролировали в течение 112 дней (см. таблицу 3). Лекарственные формы в виде водных суспензий получали из 0,5% КМЦ-Na и 0,5% твин 80. Пролекарство **6** демонстрировало уровни ETV в плазме выше 0,5 нг/мл в течение почти >112 дней. Напротив, было обнаружено, что содержание энтекавира составляет менее 0,5 нг/мл на 23-й день. Пролекарство **29** на основе сложного моноэфира обеспечивало терапевтические уровни до 55 дней. Для этого исследования использовали микронизированный ETV ($D_{50} = 2,4$ мкм; $D_{90} = 5,0$ мкм) и пролекарство **29** ($D_{50} = 1,8$ мкм; $D_{90} = 4,0$ мкм), а также немикронизированное пролекарство **11** ($D_{50} = 4,4$ мкм; $D_{90} = 13,0$ мкм).

[00199] В таблице 3 показаны данные ФК собак для пролекарств **11**, **29** и ETV после IM введения. Данные представлены в графическом виде на фиг. 19.

[00200] Таблица 3

	IM ETV	IM Пролекарство 29	IM Пролекарство 11
Доза ETV (мг/кг)	20	20	20
Лекарственная форма	0,5% КМЦ-Na/0,5% твин 80		

	IM ETV	IM Пролекарство 29	IM Пролекарство 11
Концентрация ETV (мг/мл)	100	71	54
T_{1/2} (ч)	438 ± 263	327 ± 44	648 ± 201
MRT_{0-inf} (ч)	30,8 ± 4,8	234 ± 64	817 ± 150
T_{max} (ч)	2,3 ± 1,2	18,3 ± 9,8	480 ± 0,0
C_{max} (нг/мл)	2390 ± 219	145 ± 58,5	44,8 ± 10,0
C_{last} (нг/мл)	0,2 (41 день)	0,5 (55 дней)	1,3 (111 дней)
AUC_{0-last} (нг/мл*ч)	25134 ± 1970	39503 ± 3537	32178 ± 6823
AUC_{0-inf} (нг/мл*ч)	25294 ± 2044	39732 ± 3486	33232 ± 7243

[00201] Пример 41

[00202] Пролекарства **11** и **36**, а также ETV-пальмитат подвергали ФК исследованиям однократной дозы на собаках путем внутримышечного и подкожного введения различных эквивалентных доз ETV (~1-2 мг/кг) и контролировали в течение 56 дней (см. таблицу 4). Лекарственные формы в виде водных суспензий получали из 0,5% КМЦ-Na и 0,5% твин 80. Пролекарство **6** демонстрировало уровни ETV в плазме выше 0,5 нг/мл в течение почти 45 дней при эквивалентной дозе ETV 1 мг/кг при IM введении. Напротив, известное пролекарство, ETV-пальмитат, обеспечивало уровни в плазме выше 0,5 нг/мл в течение лишь ~27 дней при двойной эквивалентной дозе ETV. Подкожное введение пролекарства **6** обеспечивает концентрации выше 0,5 нг/мл в течение более 56 дней наряду с первоначальным медленным всасыванием. Для этого исследования использовали микронизированный ETV-пальмитат (D₅₀ = 3,0 мкм; D₉₀ = 10,5 мкм) и пролекарство **36** (D₅₀ = 7,0 мкм; D₉₀ = 16,6 мкм), а также немикронизированное пролекарство **11** (D₅₀ = 4,4 мкм; D₉₀ = 13,0 мкм).

[00203] В таблице 4 показаны данные ФК собак для пролекарств 11, 36 и ETV-пальмитата после IM/SC введения. Данные представлены в графическом виде на фиг. 12.

[00204] Таблица 4

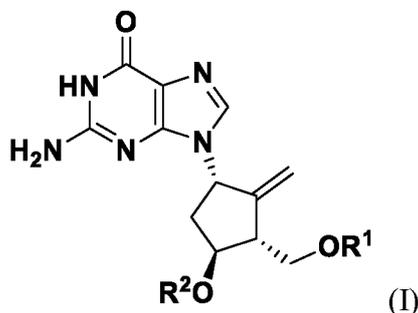
	SC ETV- пальмитат	SC Пролекарство 36	SC Пролекарство 11	IM Пролекарство 11
Доза ETV (мг/кг)	2,15	2,1	1,08	1,08
Лекарственная форма	0,5% КМЦ-Na/0,5% твин 80			
Концентрация ETV (мг/мл)	54	70	54	54
T _{1/2} (ч)	352 ± 64	639 ± 53	1047 ± 160	392 ± 94
MRT _{0-inf} (ч)	293 ± 37	318 ± 27	1780 ± 244	708 ± 74
T _{max} (ч)	152 ± 28	120 ± 42	216 ± 374	208 ± 180
C _{max} (нг/мл)	13,5 ± 3,3	17,3 ± 7,0	1,9 ± 0,5	2,4 ± 0,5
Нормализованное по дозе значение C _{max} (нг/мл/мг/кг)	6,3	8,2	1,8	2,2
C _{last} (нг/мл)	0,2 (41 день)	0,2 (55 дней)	0,6 (55 дней)	0,4 (55 дней)
AUC _{0-last} (нг/мл*ч)	3342 ± 404	3330 ± 692	944 ± 191	1389 ± 115
нормализованное по дозе значение AUC _{0-last} (нг/мл*ч/мг/кг)	1554	1586	874	1286
AUC _{0-inf} (нг/мл*ч)	3489 ± 400	3947 ± 697	1931 ± 506	1661 ± 182

[00205] **Пример 42.** Для анализа порошковой рентгеновской дифракции соответствующее количество порошкообразного образца соединения (обычно примерно от 20 до 50 мг) помещали в кювету для образцов и осторожно придавливали стеклянной

пластинкой с получением плоской поверхности для рентгеновского сканирования. Образцы, как правило, не измельчали и не просеивали во избежание возможных кристаллических переходов под действием внешних сил. Для некоторых блочных образцов использовали небольшой скребок для прессования в порошок. Сбор данных выполняли на дифрактометре Shimadzu XRD-6000 с использованием излучения CuK-альфа ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$); напряжения 40 кВ и силы тока 30 мА; и диапазона сканирования от 2 до 60 градусов при 5 град./мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

R^1 представляет собой H или представляет собой $X-L_m$,

$m = 1$ или 2 ;

$X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$, $-C(=O)OL$, $-C(=O)NH(L)$, $-C(=O)N(L)_2$, $-CH(R)OC(=O)L$, $-C(=O)CH(R)-NH(L)$, $-C(=O)CH(R)-N(L)_2$, $-P(=O)(NHL)_2$, $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ или $-P(=O)(NL_2)_2$,

каждый L независимо выбран из (C1-22, линейного и разветвленного)алкила, (C3-22, линейного и разветвленного)алкенила, (C3-7)циклоалкила, $(CHR)_n$ -фенила, где $n=0$ или 1 , и $-CHR-N(R)_2$;

или R^1 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, фосфатный остаток или остаток его производного, содержащий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, сложный фосфатный полиэфир, фосфатный моноамидат, фосфатный диамидат, фосфоротиоат, фосфороселеноат или фосфоробораноат;

R представляет собой H, (C1-22)алкил, (C3-22)алкенил, (C3-7)циклоалкил или (C6-C12)арил;

R^2 представляет собой H или представляет собой $X-L_m$;

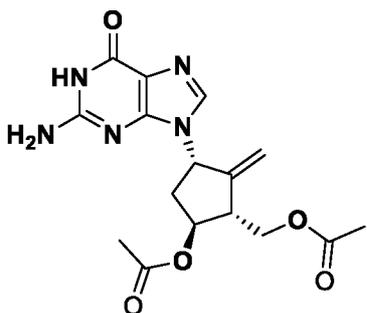
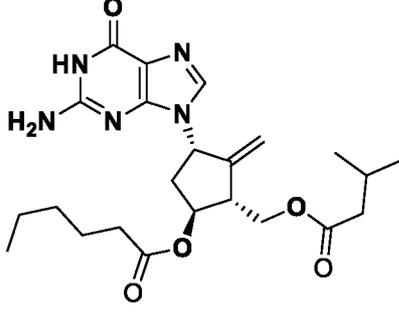
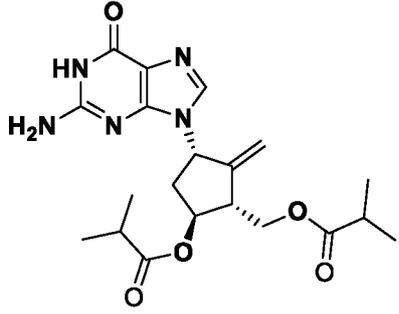
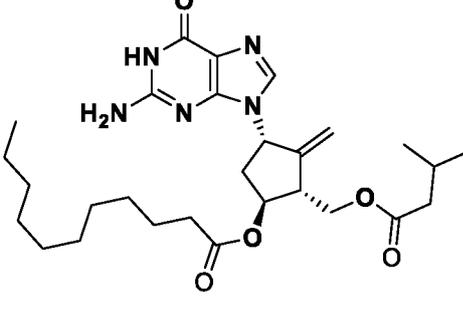
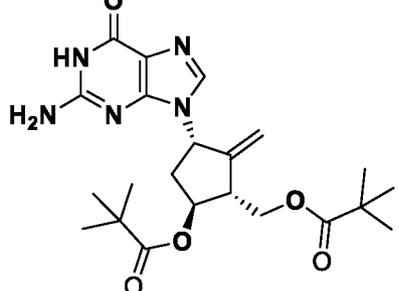
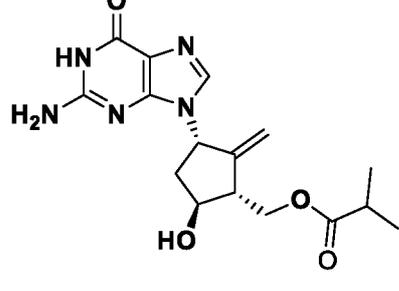
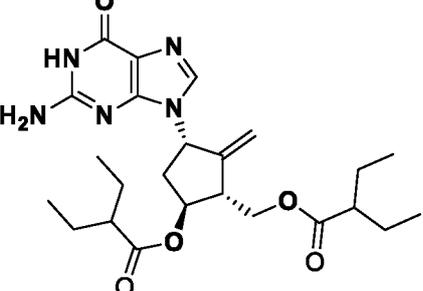
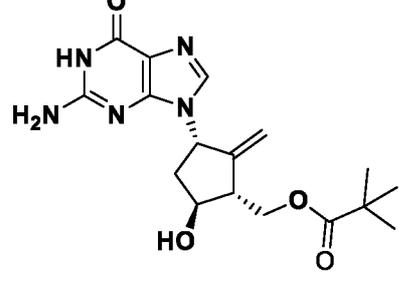
или R^2 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, фосфатный остаток или остаток его производного, содержащий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, сложный фосфатный полиэфир, фосфатный моноамидат, фосфатный диамидат, фосфоротиоат, фосфороселеноат или фосфоробораноат,

и при этом R^1 и R^2 не являются одновременно H.

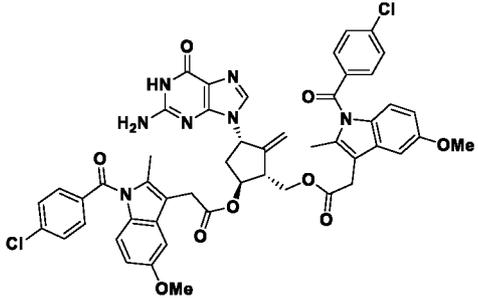
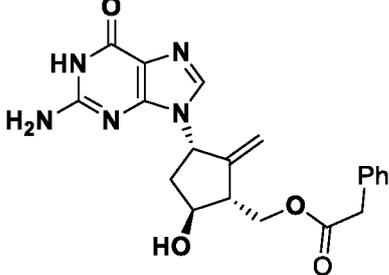
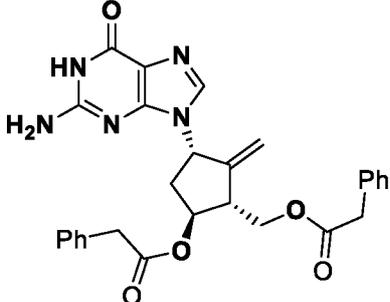
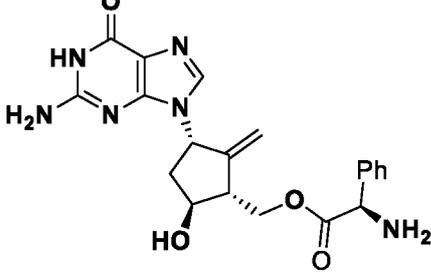
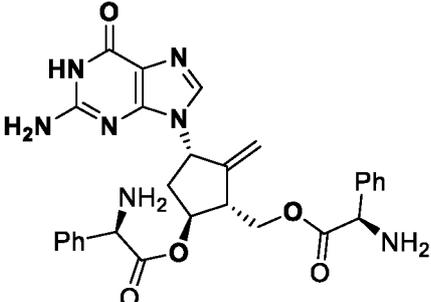
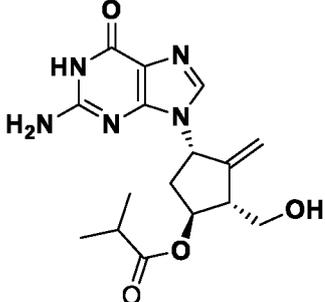
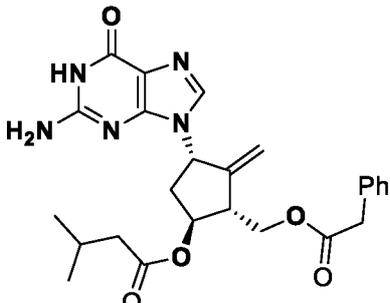
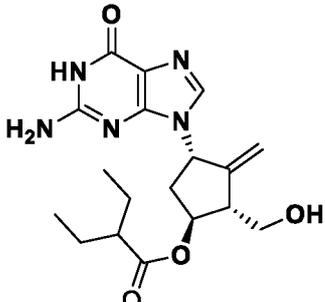
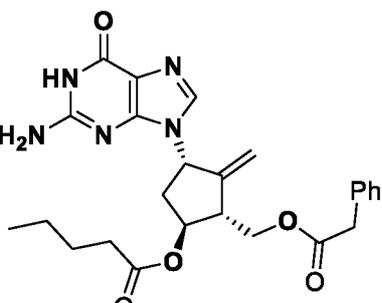
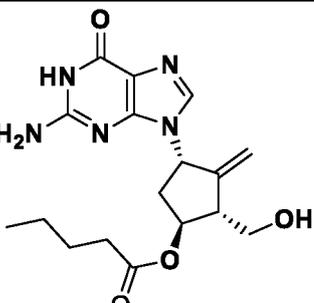
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый из R^1 и R^2 представляет собой $X-L_m$.

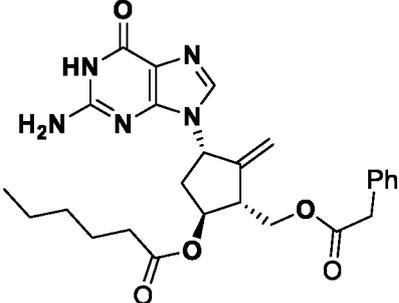
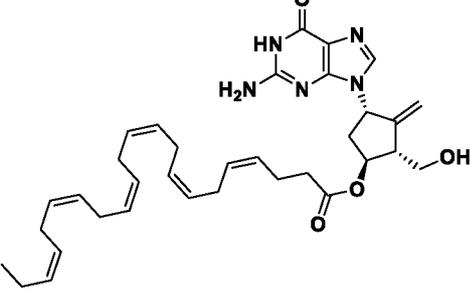
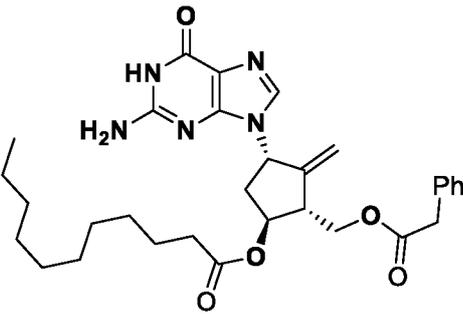
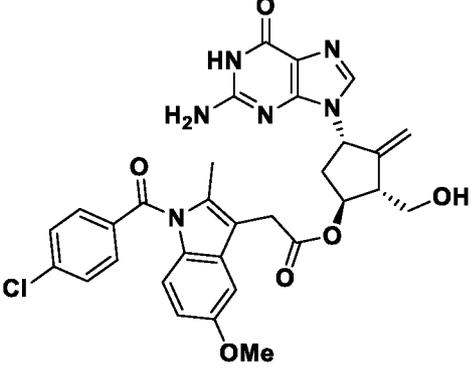
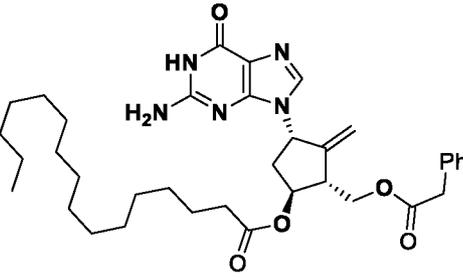
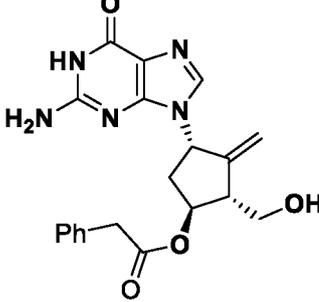
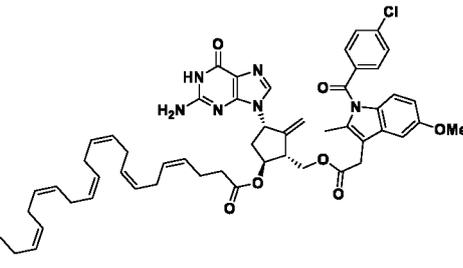
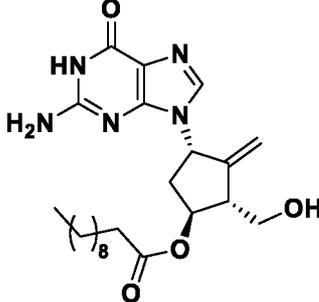
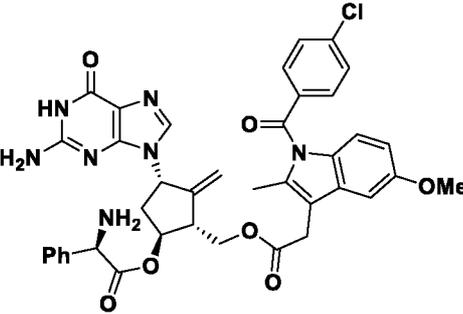
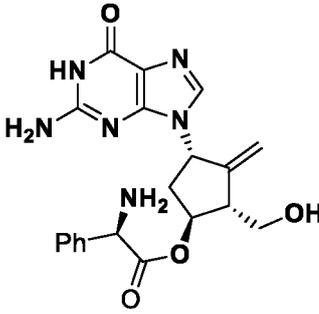
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где X-L_m представляет собой -C(=O)L.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из следующей таблицы:

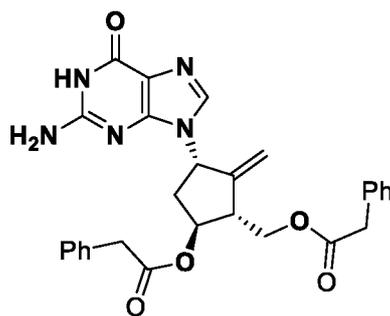
1		20	
2		21	
3		22	
4		23	

5		24	
6		25	
7		26	
8		27	
9		28	

10		29	
11		30	
12		31	
13		32	
14		33	

15		34	
16		35	
17		36	
18		37	
19		38	

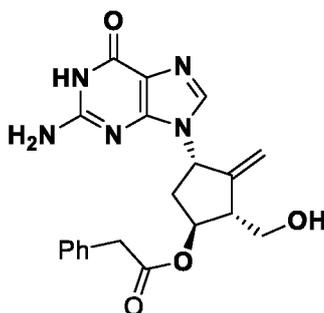
5. Соединение **11** по п. 4:



где указанное соединение находится в кристаллической форме и характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики: 9,00, 17,28, 21,72 и 23,80 $^{\circ}2\theta \pm 0,20^{\circ}2\theta$, при измерении на дифрактометре с использованием излучения $\text{Cu-K}\alpha_1$ при длине волны 1,54056 Å.

6. Соединение по п. 5, где дифрактограмма дополнительно содержит следующие пики: 11,74, 19,48, 25,00 и 27,16 $^{\circ}2\theta \pm 0,20^{\circ}2\theta$.

7. Соединение **36** по п. 4:



где указанное соединение находится в кристаллической форме и характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики: 16,44, 19,36, 20,88 и 26,46 $^{\circ}2\theta \pm 0,20^{\circ}2\theta$, при измерении на дифрактометре с использованием излучения $\text{Cu-K}\alpha_1$ при длине волны 1,54056 Å.

8. Соединение по п. 7, где дифрактограмма дополнительно содержит следующие пики: 15,18, 22,16, 24,56 и 28,58 $^{\circ}2\theta \pm 0,20^{\circ}2\theta$.

9. Соединение **29** по п. 4:

гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и их солей и комбинаций указанных веществ.

16. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 15, отличающаяся тем, что указанный водорастворимый полимер на основе целлюлозы представляет собой карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) натрия.

17. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 16, отличающаяся тем, что неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из сложных эфиров полиоксиэтилена и жирных кислот, ангидридов сложных эфиров сорбита и жирных кислот, сложных эфиров полиоксиэтилена и сорбита, простых алкиловых эфиров полиоксиэтилена, простых алкилфеноловых эфиров полиоксиэтилена, жирных аминов полиоксиэтилена, алкиламидов полиоксиэтилена, сложных эфиров жирных кислот и ангидрида сорбита, а также простых полиоксиэтиленовых эфиров.

18. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 17, отличающаяся тем, что указанное неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из сложных эфиров полиоксиэтилена и сорбита.

19. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 18, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер на основе целлюлозы присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 2,0% (мас./об.).

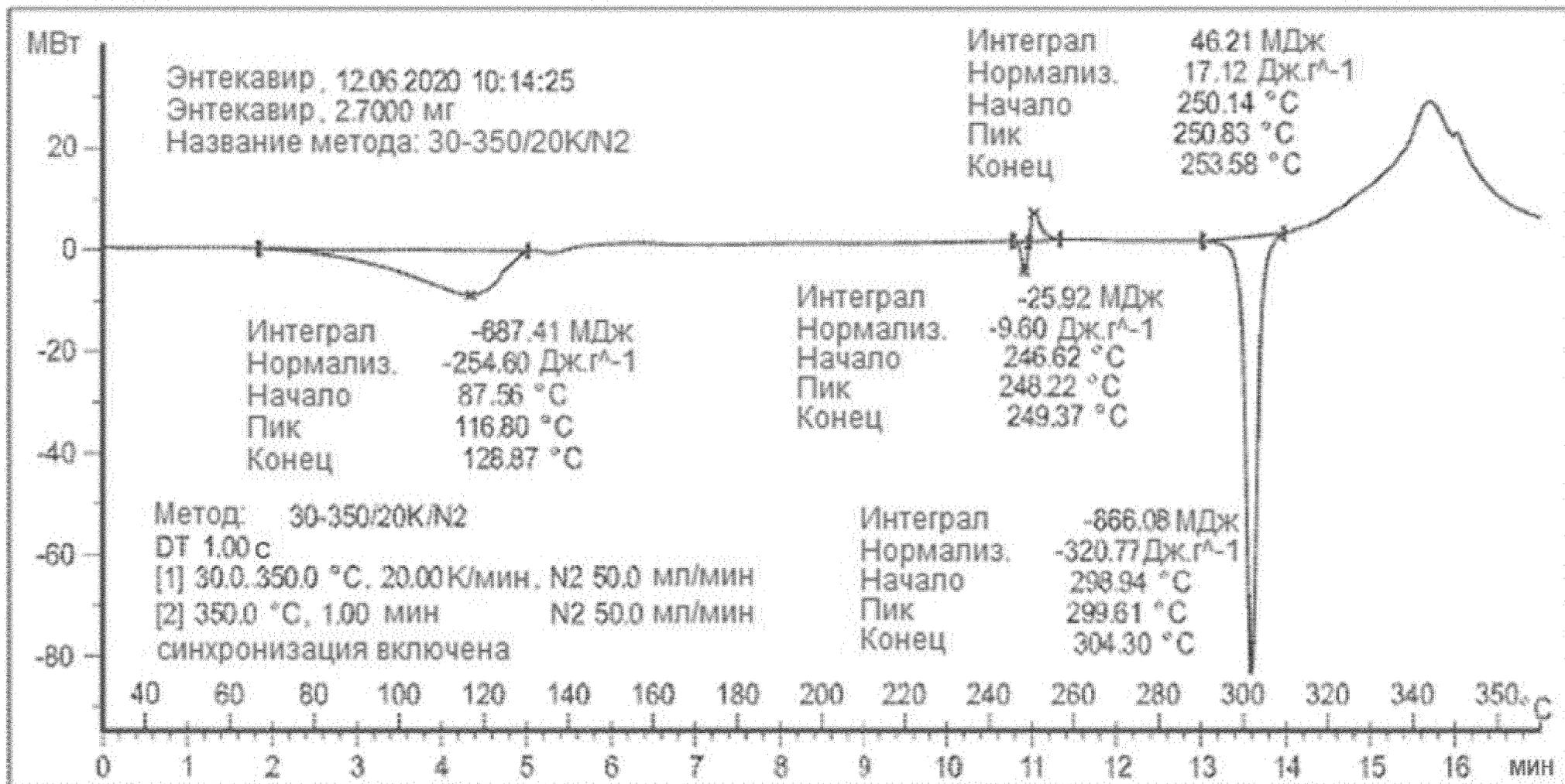
20. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 19, отличающаяся тем, что указанный водорастворимый полимер на основе целлюлозы присутствует в количестве от примерно 0,3 до примерно 0,8% (мас./об.).

21. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 20, отличающаяся тем, что указанный водорастворимый полимер на основе целлюлозы присутствует в количестве примерно 0,5% (мас./об.).

22. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 21, отличающаяся тем, что неионогенное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 2,0% (мас./об.).

23. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 22, отличающаяся тем, что указанное неионогенное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от примерно 0,3 до примерно 0,8% (мас./об.).
24. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 23, отличающаяся тем, что указанное неионогенное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве примерно 0,5% (мас./об.).
25. Лекарственная форма по любому из пп. 13 – 24, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер на основе целлюлозы представляет собой КМЦ в количестве примерно 0,5% (мас./об.), а неионогенное поверхностно-активное вещество представляет собой твин-80 в количестве примерно 0,5% (мас./об.).
26. Способ ингибирования биологической активности обратной транскриптазы вируса, включающий приведение вируса, экспрессирующего фермент с биологической активностью обратной транскриптазы, в контакт с эффективным количеством или концентрацией соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 – 10.
27. Способ лечения вирусной инфекции у пациента, у которого ингибирование обратной транскриптазы показано с медицинской точки зрения, при этом указанный способ включает введение пациенту эффективных количества или концентрации соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 – 10.
28. Способ лечения или предотвращения вирусной инфекции у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении или предотвращении, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 – 10.
29. Способ по п. 27 или 28, отличающийся тем, что введение выбрано из пероральных, парентеральных и имплантационных способов введения.
30. Способ по любому из пп. 27 – 29, отличающийся тем, что указанное соединение приготовлено в виде водной суспензии или раствора или инкапсулировано в частицы, содержащие сополимер (молочной и гликолевой кислот) (PLGA) для медленного высвобождения.

31. Способ по любому из пп. 27 – 30, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция вызвана вирусом гепатита В (HBV).
32. Способ по любому из пп. 27 – 31, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного агента против HBV.
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанный агент против HBV выбран из адефовира дипивоксила, телбивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида фумарата, ламивудина и их комбинаций.
34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 – 10 для лечения или предотвращения вирусной инфекции HBV.

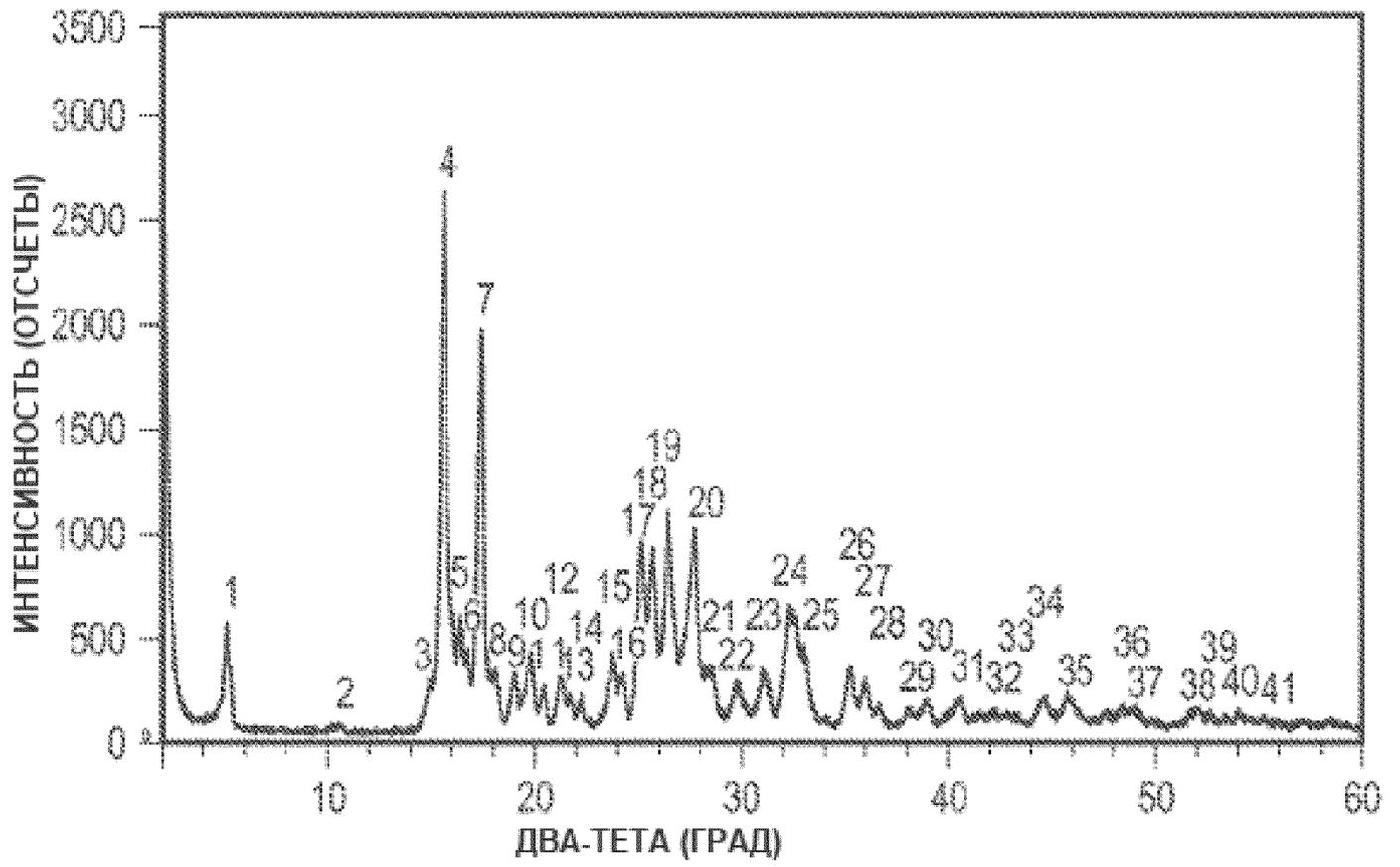


Лаб.: METTLER

STAR E SW 14.00

Фигура 1

[ЭНТЕКАВИР.ИСХ.] ЭНТЕКАВИР

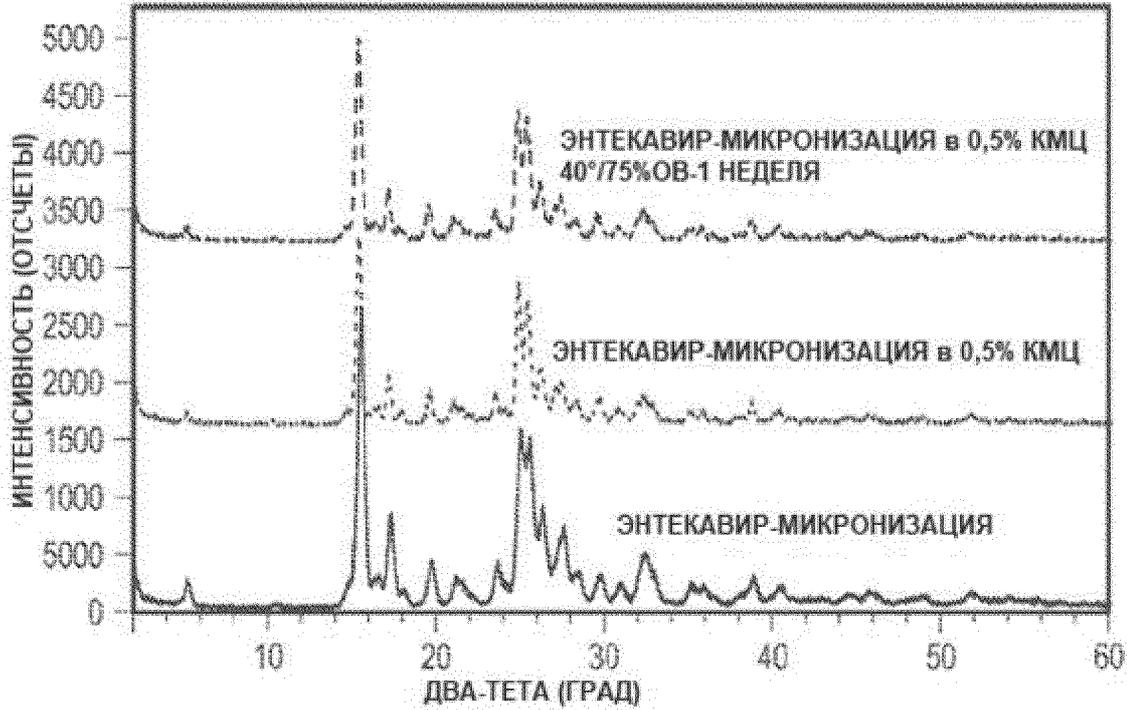


Фигура 2

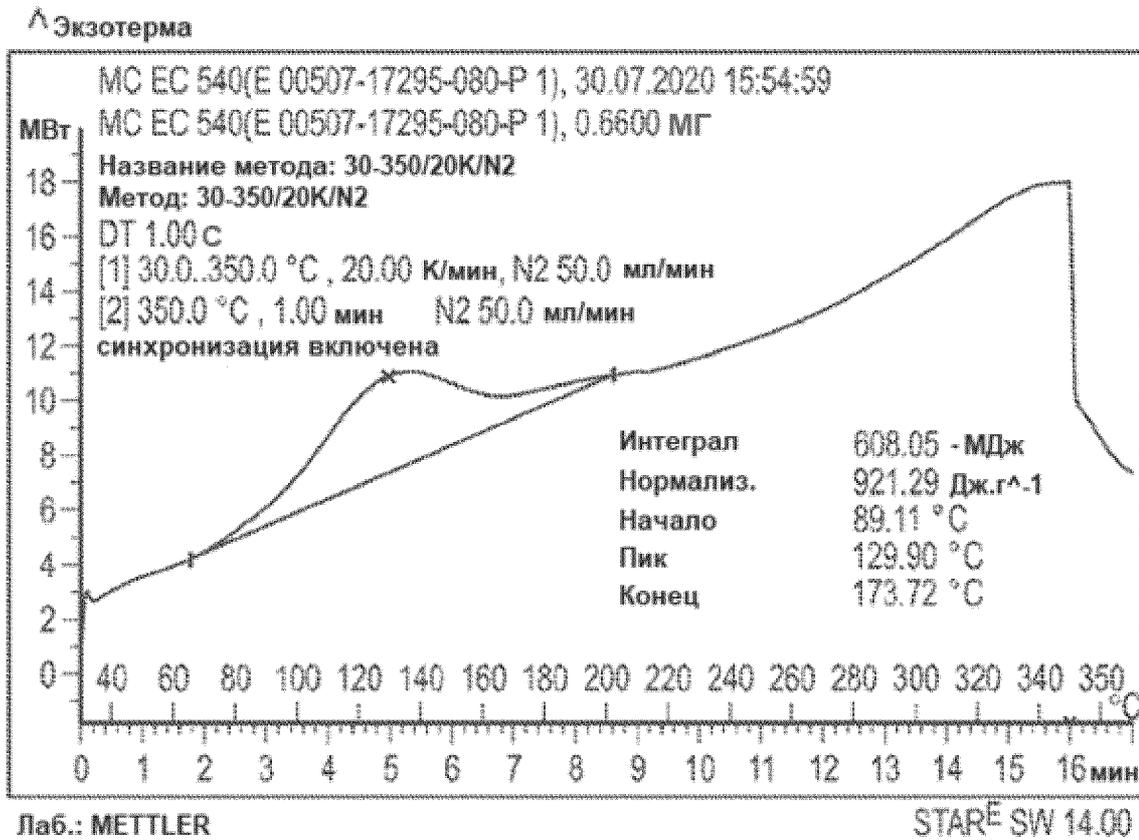
[ЭНТЕКАВИР-МИКРО-0_5%КМЦ-40С-1НЕД.ИСХ.]

[ЭНТЕКАВИР-МИКРОНИЗАЦИЯ-0_5%КМЦ.ИСХ.]

[ЭНТЕКАВИР-МИКРОНИЗАЦИЯ.ИСХ.]

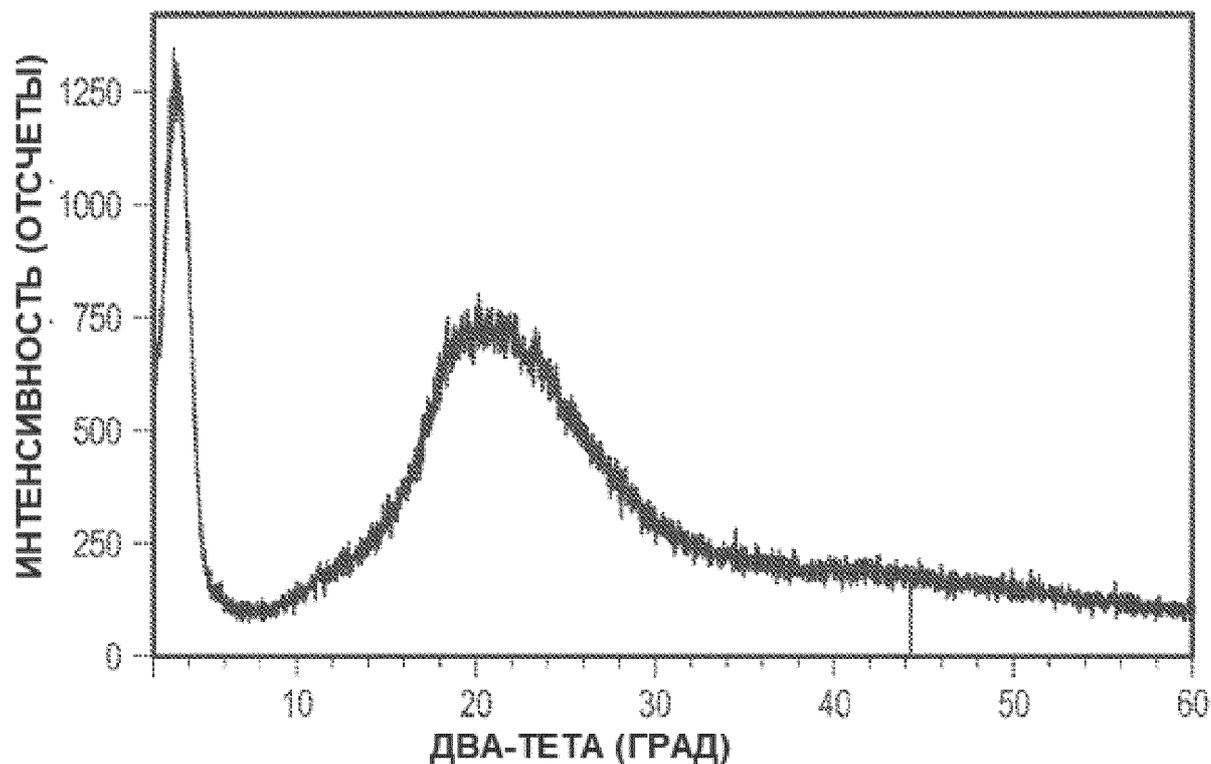


Фигура 3

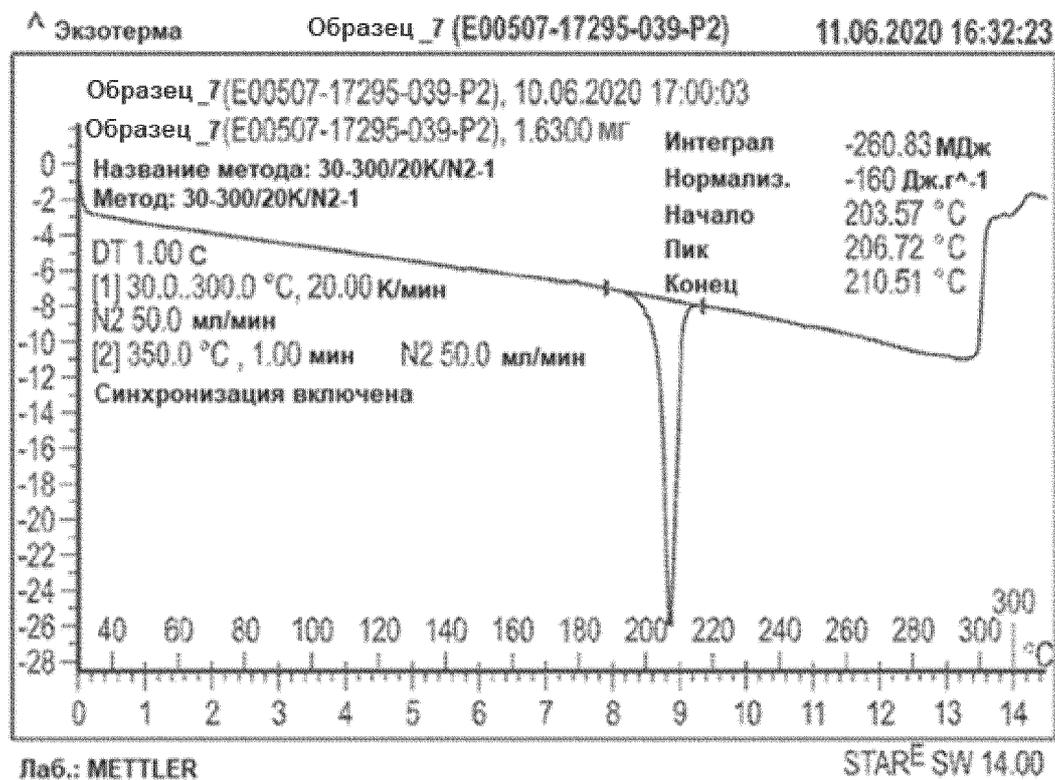


Фигура 4

[MCEC540(E00507-17295-080-P1).ICX]

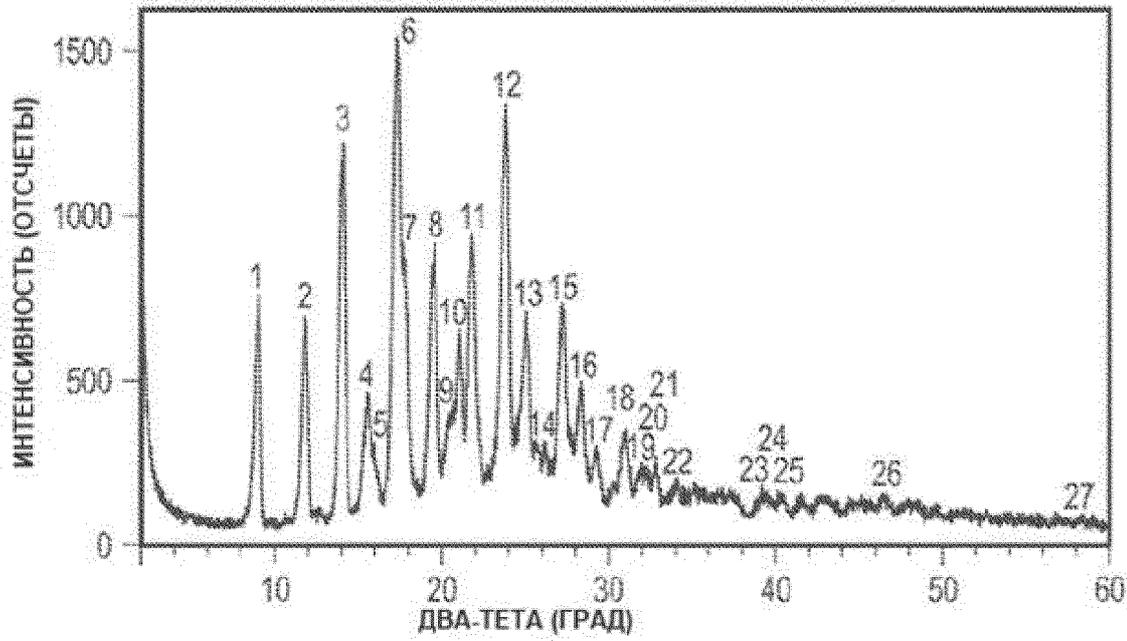


Фигура 5



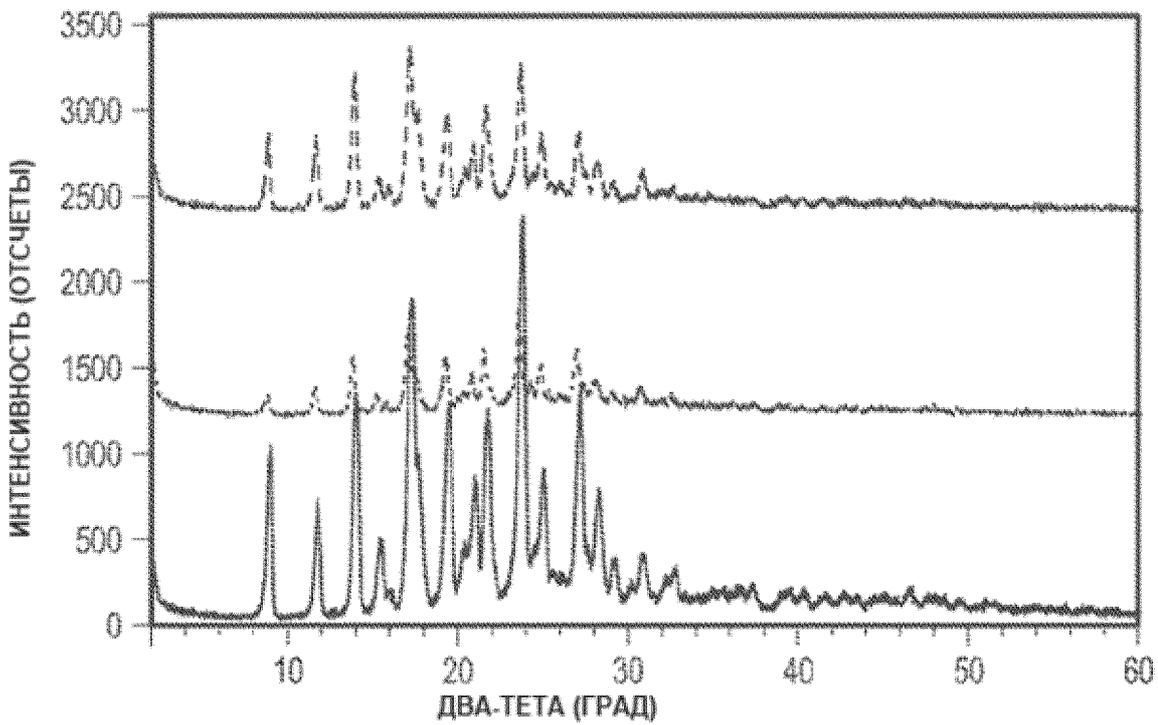
Фигура 6

[Образец_7 (E0050-17295-039-P2.ИСХ) E00507-17295-030-P2



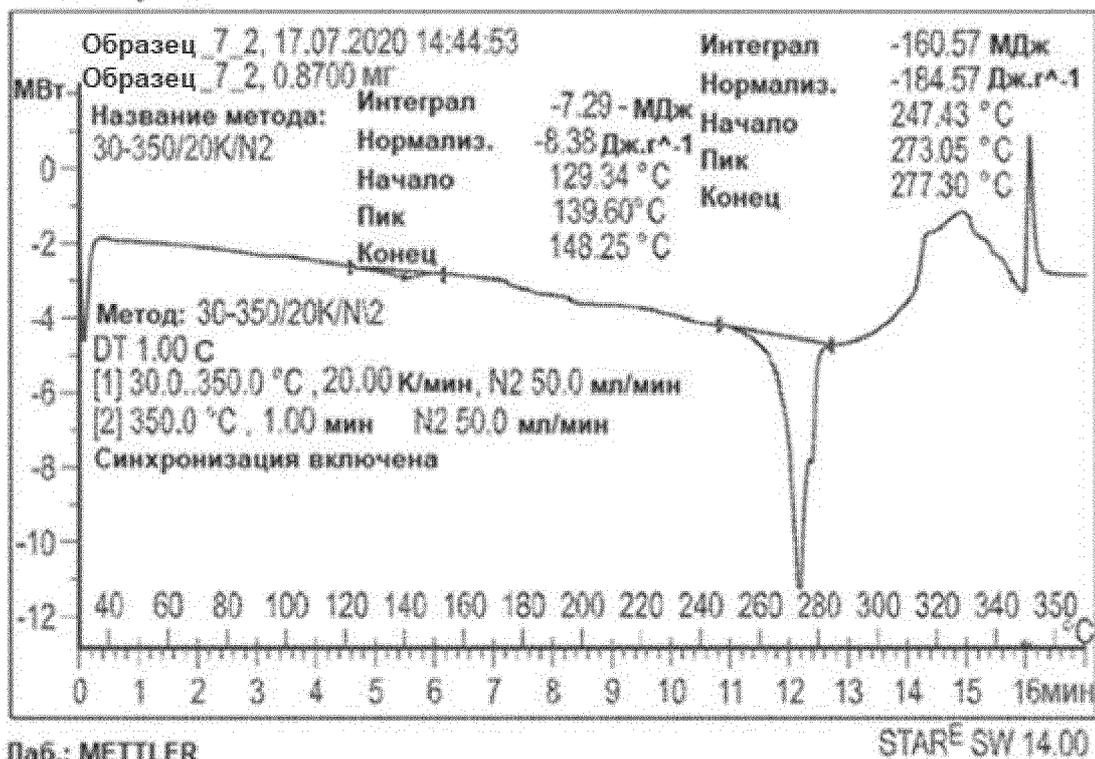
Фигура 7

[ОБРАЗЕЦ_7-0_5%КМЦ-40С-1НЕД.ИСХ.]
[ОБРАЗЕЦ_7-0_5%КМЦ-40С-0Д.ИСХ.]
[ОБРАЗЕЦ_7(E02873-17380-066-P1).ИСХ.]

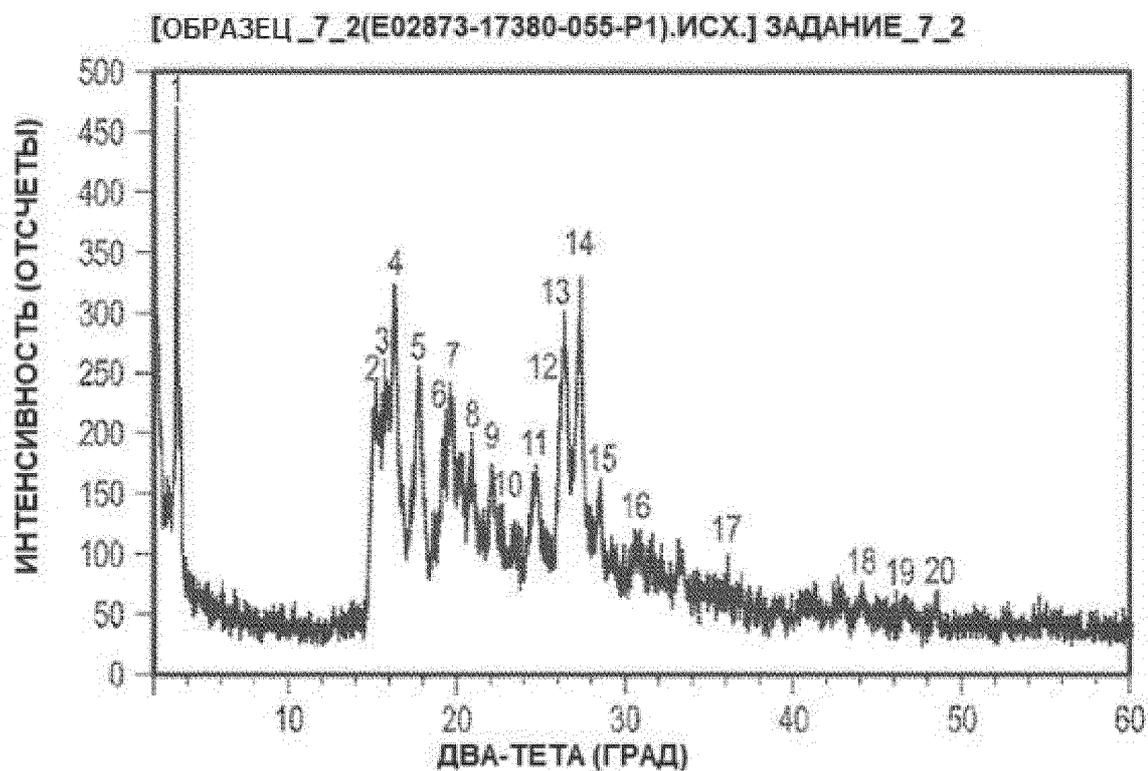


Фигура 8

^ Экзотерма

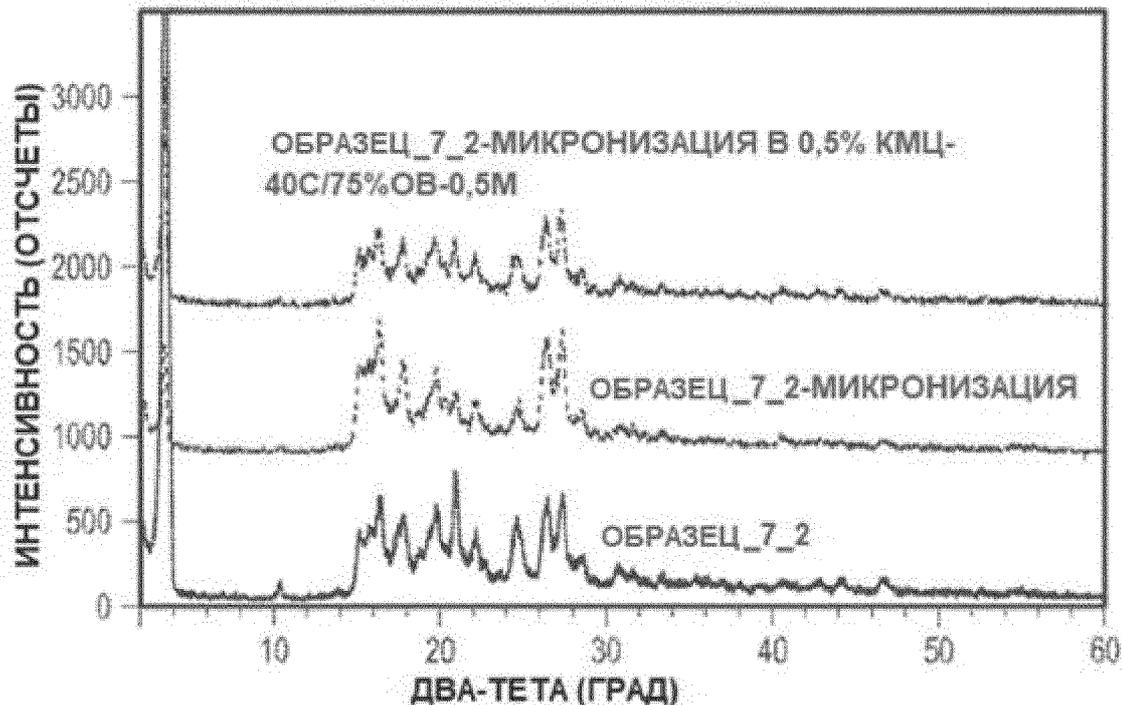


Фигура 9

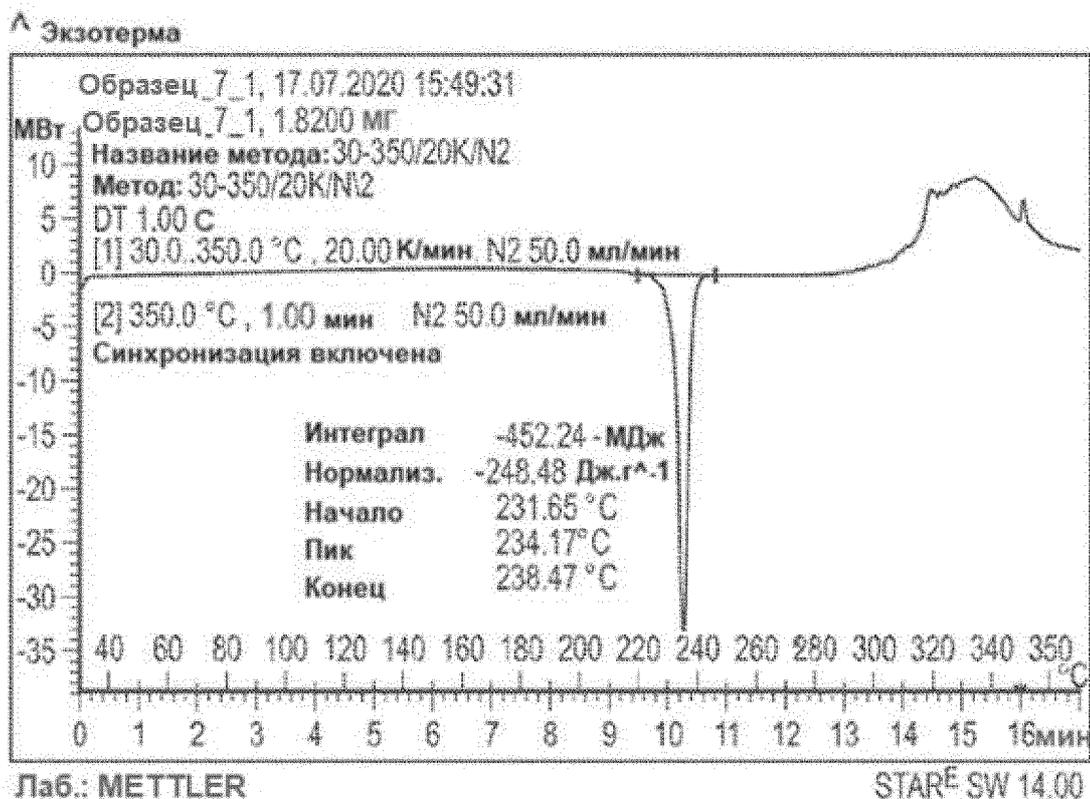


Фигура 10

[ОБРАЗЕЦ_7_2-40С-15Д.ИСХ.]
 [ОБРАЗЕЦ_7_2-МИКРОНИЗАЦИЯ.ИСХ.]
 [ОБРАЗЕЦ_7_2.ИСХ.]

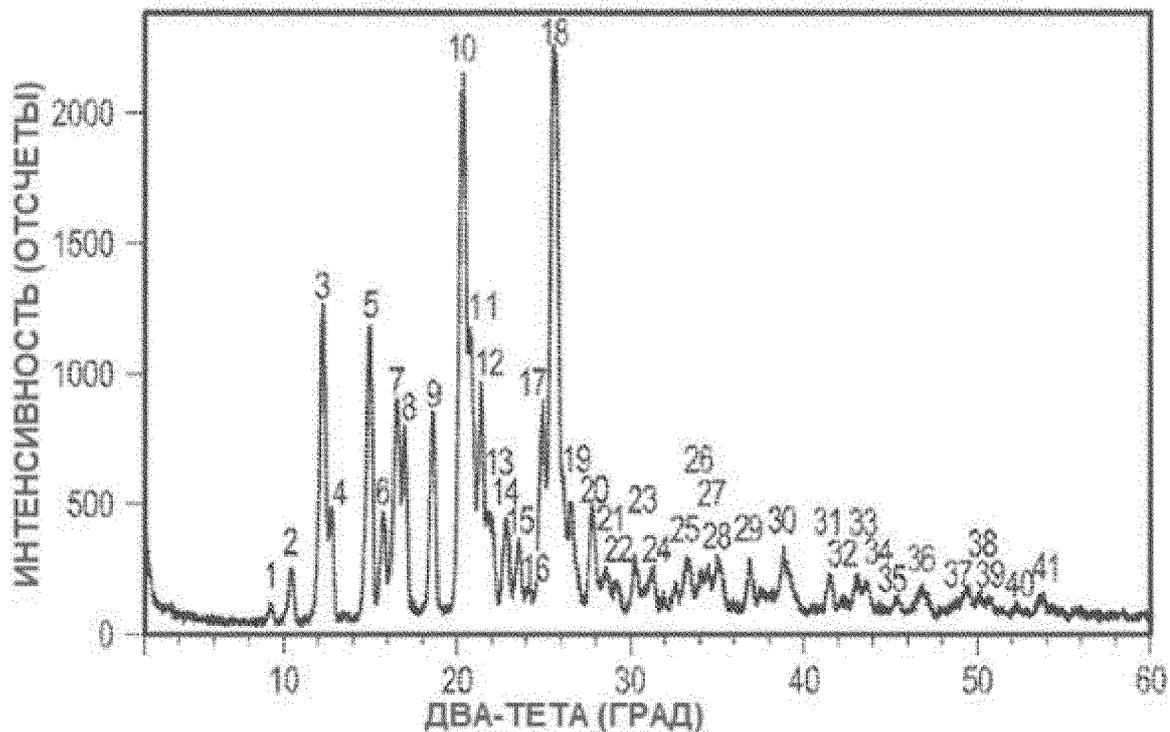


Фигура 11



Фигура 12

[Образец_7_1(E02873-17380-049-P1).Исх.] Образец_7_1

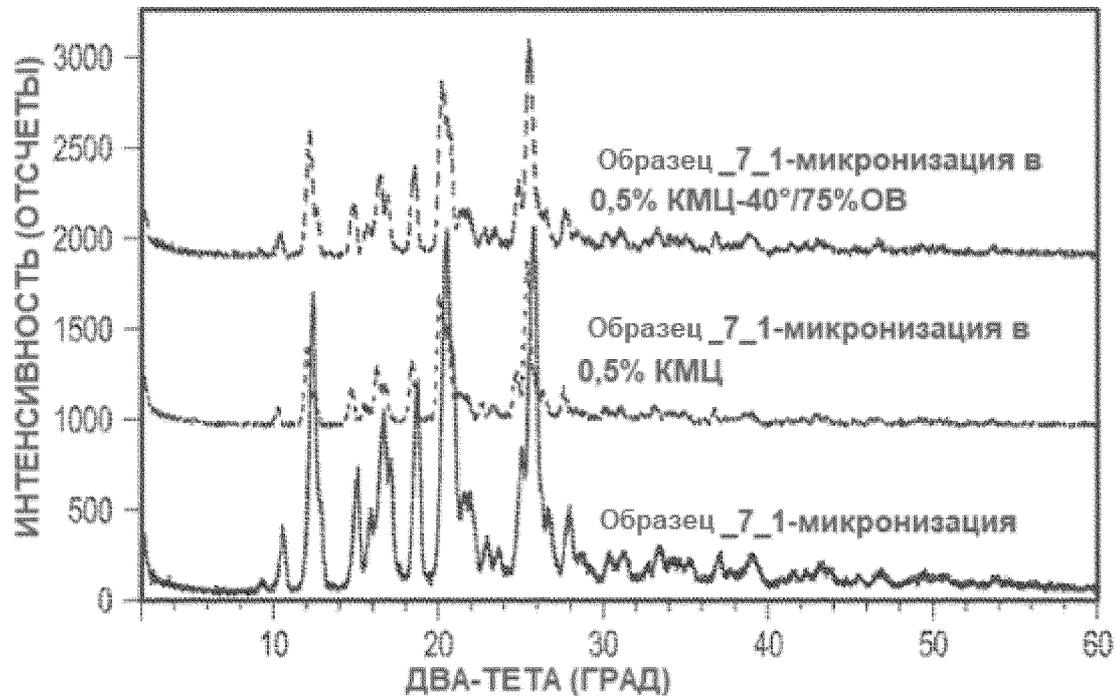


Фигура 13

[ОБРАЗЕЦ_7_1-МИКРО-0_5%КМЦ-40С-1НЕД.ИСХ.]

[ОБРАЗЕЦ_7_1-МИКРОНИЗАЦИЯ-0_5%КМЦ.ИСХ.]

[ОБРАЗЕЦ_7_1-МИКРОНИЗАЦИЯ.ИСХ.]

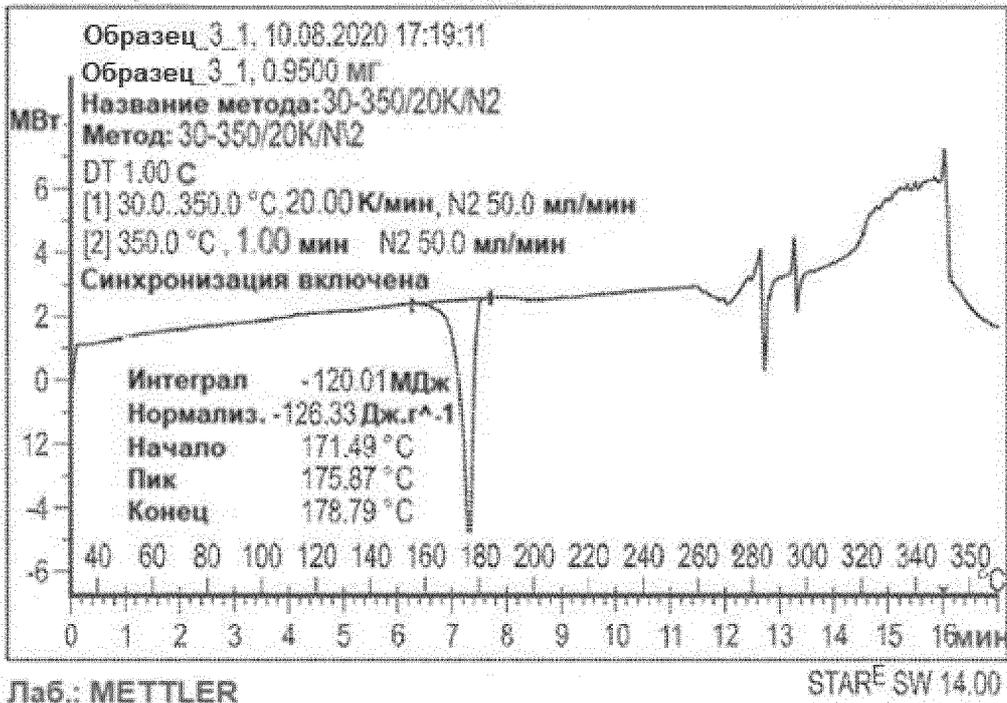


Фигура 14

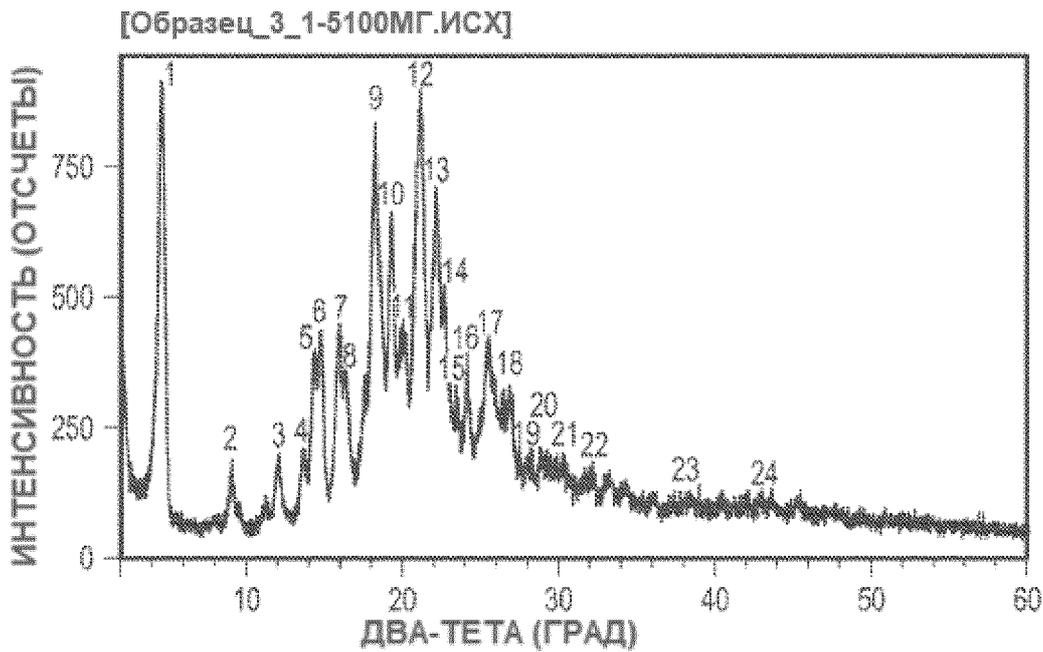
^ Экзотерма

Образец_3_1

11.08.2020 13:31:45



Фигура 15

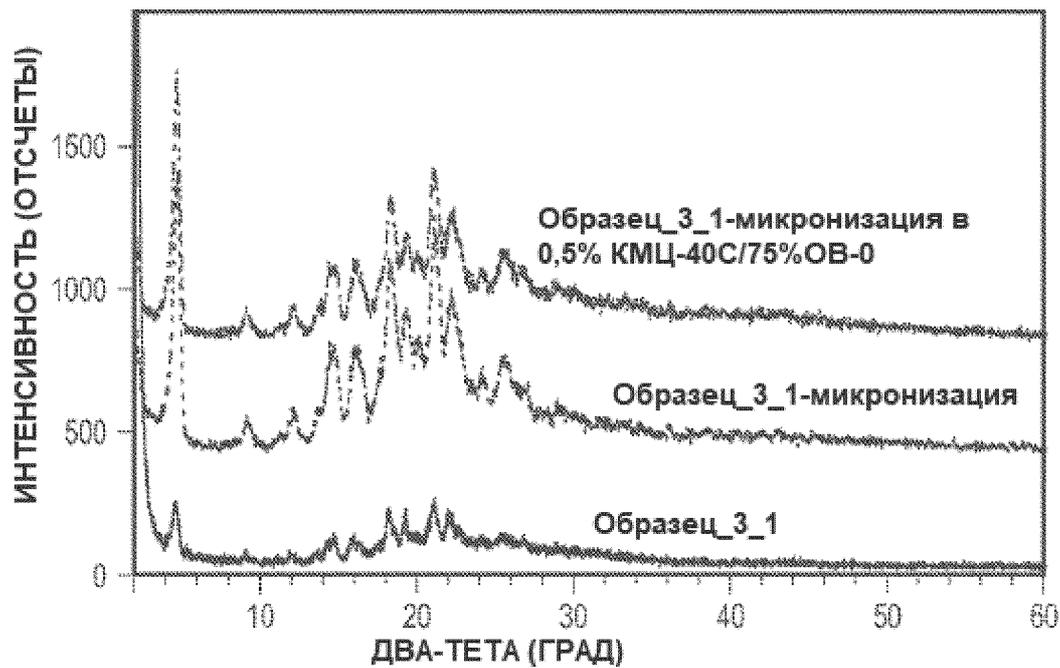


Фигура 16

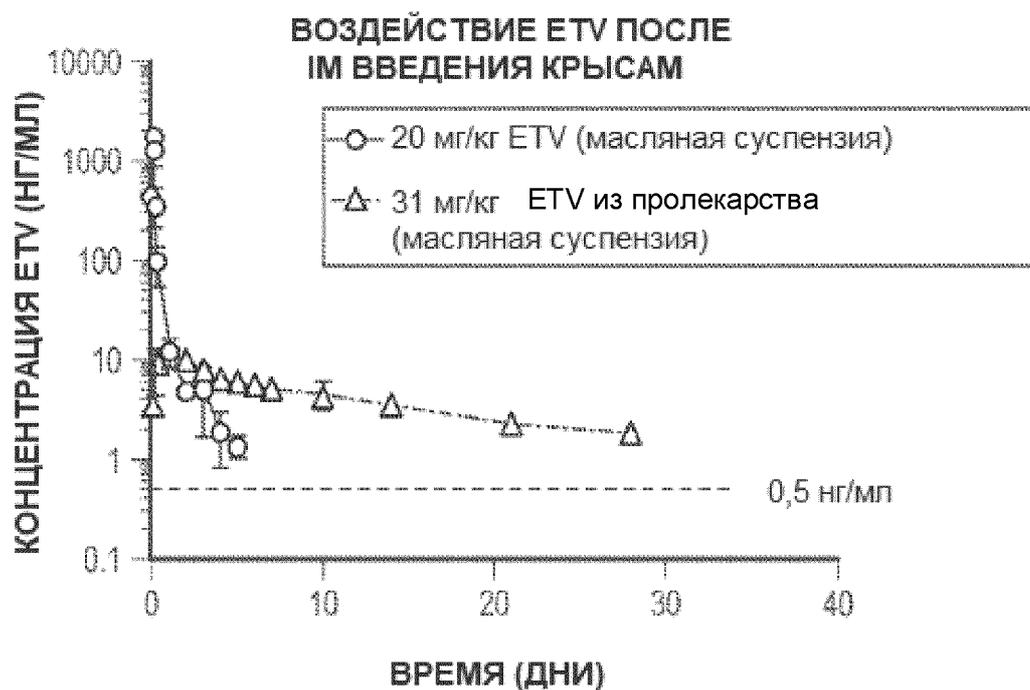
[ОБРАЗЕЦ_3_1-40С-15Д.ИСХ.]

[ОБРАЗЕЦ_3_1-МИКРОНИЗАЦИЯ.ИСХ.]

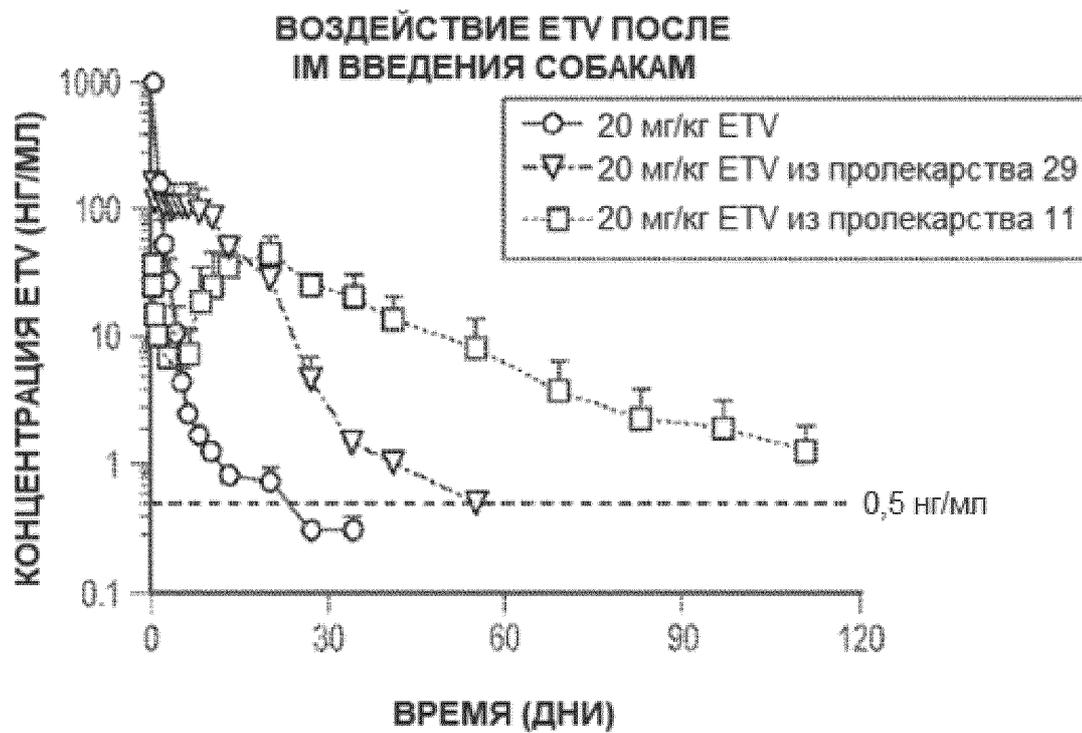
[ОБРАЗЕЦ_3_1(E01874-17351-010P1).ИСХ.]



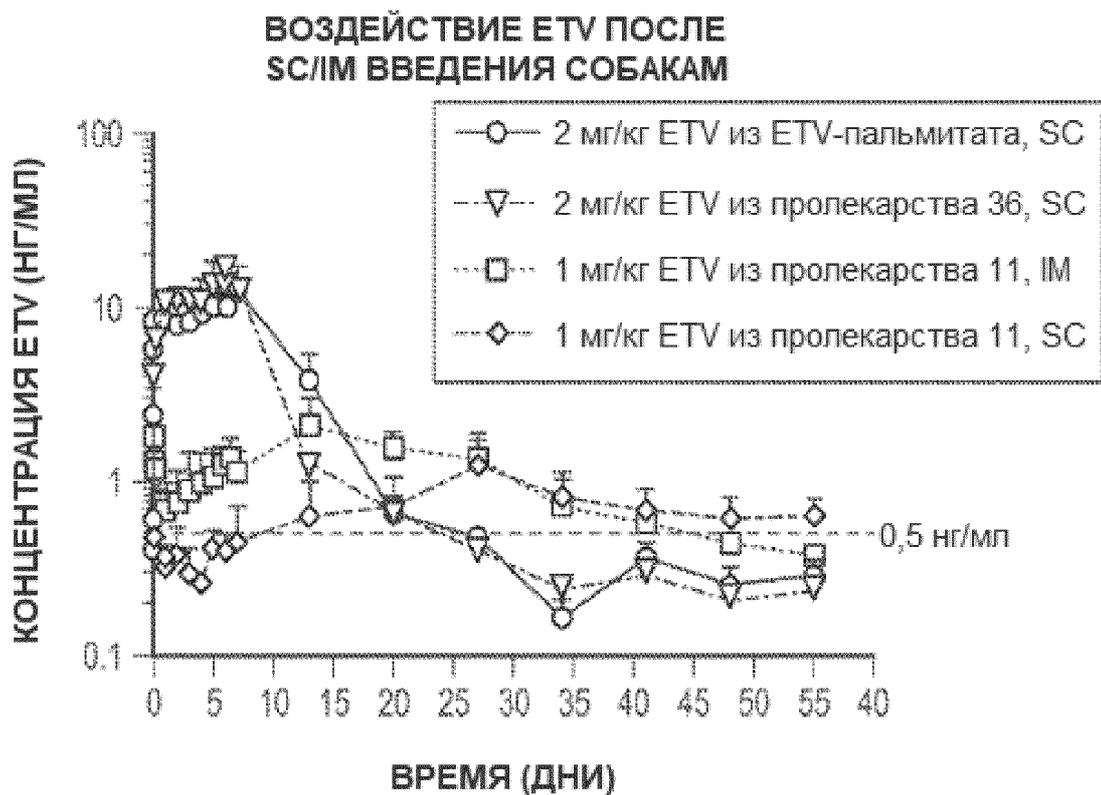
Фигура 17



Фигура 18



Фигура 19



Фигура 20