

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491130 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.10(22) Дата подачи заявки
2022.10.28(51) Int. Cl. C07F 9/6558 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ПРОЛЕКАРСТВА L-VNDU И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 63/273,403

(32) 2021.10.29

(33) US

(86) PCT/US2022/048241

(87) WO 2023/076611 2023.05.04

(71) Заявитель:

ЮНИВЕРСИТИ ОФ ДЖОРДЖИЯ
РЕСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, ИНК. (US);
ЭНТЕРОДЖЕН КО. ЛТД (KR)

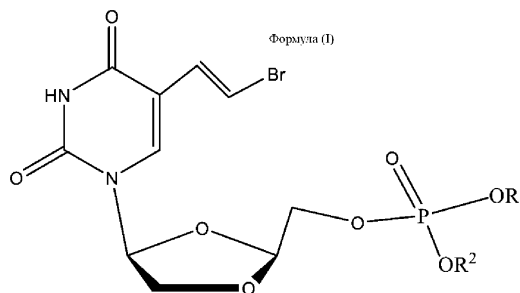
(72) Изобретатель:

Сингх Ума Шаран, Чу Чун К. (US)

(74) Представитель:

Виноградов С.Г. (BY)

(57) В одном варианте реализации данное изобретение относится к пролекарственным соединениям L-VNDU в соответствии с химической структурой I:



где R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$; R^2 представляет собой H, группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$; R^{1a} представляет собой независимо C_6 - C_{30} -алкильную группу, часто C_{12} - C_{22} -алкильную группу, часто C_{14} - C_{20} -алкильную группу или C_{16} - C_{18} -алкильную группу, часто C_{16} - или C_{18} -алкильную группу; R^{2a} представляет собой независимо C_1 - C_{12} -алкильную группу, часто C_2 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_4 -алкильную группу, изопропильную, трет-бутильную или втор-бутильную группу или изопропильную или трет-бутильную группу; каждый j равен независимо 1-6, 1-3, часто 1 или 2; каждый k равен 0 или 1; каждый n равен независимо 1-6, 1-4, 2-4 или 2 или 3; или их фармацевтически приемлемым соли, сольвату или полиморфной форме. Дополнительные варианты реализации изобретения относятся к фармацевтическим композициям на основе описанных химических соединений и способам лечения или снижения вероятности VZV-, HSV-1- или HSV-2-инфекций. Способы синтеза соединений в соответствии с данным изобретением представляют собой дополнительные варианты реализации данного изобретения.

A1

202491130

202491130

A1

ПРОЛЕКАРСТВА L-VHDU И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Область изобретения

Данное изобретение относится к пролекарственным соединениям β -L-[5-(E-2-бромвинил)-2-(гидроксиметил)-1,3-(диоксолан-4-ил)-урацила (L-VHDU), их фармацевтическим соединениям и способам лечения инфекций, вызванных вирусом ветряной оспы (VZV) и вирусами простого герпеса. (HSV-1 и 2). Также описаны способы синтеза этих соединений.

Родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке с порядковым номером US63/273,403, поданной 29 октября 2021 г., содержание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники и обзор изобретения

Вирус ветряной оспы (VZV) вызывает у людей ветряную оспу (ветрянку) при первичном инфицировании и опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) при реактивации на латентной стадии.¹ VZV принадлежит к семейству γ -герпесвирусов и частично подлежит лечению путем инокуляции живой аттенуированной вакцины на основе штамма Ока-Merck.² При этом вакцинация у детей снижает число случаев ветряной оспы, однако опоясывающий герпес остается нерешенной проблемой у людей пожилого возраста. У лиц старшего возраста эффективность вакцины снижается на примерно 50%, что быстро приводит к повторной инфекции и развитию болезненного опоясывающего герпеса. Постгерпетическая невралгия является одним из основных осложнений опоясывающего герпеса.³ Она характеризуется кожной сыпью вследствие реактивации VZV с постоянной болью. Из-за естественных случаев и случаев «пробивания» вакцины против VZV пациенты с ослабленным иммунитетом не могут получить вакцину. Следовательно, течение ветрянки легко начинается у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у пациентов, страдающих синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), реципиентов трансплантатов и пациентов с раком. В этих условиях VZV-инфекция может представлять угрозу для жизни.

Существующие в настоящее время варианты лечения в виде аналогов лекарственных средств на основе нуклеозидов представляют собой ацикловир (ACV), валацикловир (VACV) и фамцикловир.⁴ Однако эти лекарственные средства демонстрируют низкую эффективность и низкую биодоступность, а длительное

использование этих вариантов терапии ассоциировано с резистентностью к лекарственному средству. Пациентам с резистентностью к лекарственному средству внутривенно вводят фоскарнет (фосфоноформат) для лечения резистентной VZV-инфекции, что ассоциировано с множеством побочных эффектов и цитотоксичностью.⁵ Доступные лекарственные средства на основе нуклеозидов действуют на вирусную ДНК-полимеразу в активной трифосфатной форме и имитируют репликацию вируса. Клеточные ферменты, такие как тимидинкиназа (ТК) и клеточная киназа (СК), превращают лекарственные средства на основе нуклеозидов в активный трифосфатный фрагмент.⁶ Для лечения VZV-инфекции были созданы циклические производные уридина, являющиеся другим классом соединений. Опоясывающий герпес с поражением глаза (глазная инфекция) можно лечить трифлуридином и идоксуридином для местного применения.⁷ Сперва, для аналога бромвинила, бривудина (BVDU, E-5-(2-бромвинил)-2'-дезоксуридин, была показана лучшая противогерпесная активность, и он был одобрен в Европе для лечения VZV-инфекций.⁸ Аналогично, BVDU также превращается в 5'-монофосфатную и 5'-дифосфатную форму под действием вирусного фермента ТК, которая в конечном итоге превращается в 5'-трифосфонатную (BVDU-TP) форму под действием клеточных киназ. BVDU-TP селективно взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой либо в форме конкурентного ингибитора, либо включается в ДНК-цепь и приводит к терминации синтеза ДНК-цепи. BVDU продемонстрировал лучший профиль активности, чем ацикловир и его производные. Кроме того, простота дозирования BVDU делает его более привлекательным для пожилых пациентов, чем другие лекарственные средства, используемые при VZV-инфекции. Основным недостатком этого лекарственного средства является то, что в ходе метаболизма он расщепляется с образованием метаболитов BVD. BVD ингибирует дигидропиримидин-дегидрогеназу, которая является крайне важной для деградации тимидина и урацила. Следовательно, пациентам с раком, проходящим лечение 5-фторурацилом (5-FU), не можно вводить BVDU, поскольку использование BVDU будет вызывать накопление токсичного 5-FU у таких пациентов и приводить в результате к преждевременной смерти.⁹ В связи с описанными недостатками и значимыми нежелательными эффектами назначаемых в настоящее время лекарственных средств существует значительная потребность в новых противовирусных лекарственных средствах, способных препятствовать распространению VZV в коже, тем более что одобренные препараты практически не влияют на рост вируса.

Следовательно, существует постоянная потребность в новых противовирусных лекарственных средствах против VZV. Чтобы справиться с текущими вызовами, связанными с лечением VZV-инфекции, авторы данного изобретения разработали

производное уридина β -L-[5-(Е-2-бромвинил)-2-(гидроксиметил)-1,3-(диоксолан-4-ил)-урацил (L-BHDU).¹⁰ L-BHDU *in vitro* характеризуется значением EC₅₀ 0,22 мкМ против VZV в фибробластах крайней плоти человека (HFFS). Также было обнаружено, что он является нетоксичным для клеток при концентрации 200 мкМ и имеет индекс селективности (SI) >909.¹¹ Для повышения клеточной биодоступности и поглощения клетками L-BHDU были синтезированы пролекарства L-BHDU. Из этих содержащих аминоксиппу пролекарств, L-валил-L-BHDU продемонстрировал усиленную противовирусную активность со значением EC₅₀ 0,03 мкМ и CC₅₀ 200 мкМ, при этом SI составляет >6667. *In vivo* исследования L-BHDU и L-валил-L-BHDU показали значимое снижение роста VZV по сравнению с ACV и VACV. Кроме того, результаты исследования L-BHDU указывали на то, что он не ингибирует активность дигидропиримидиндегидрогеназы.¹¹ Таким образом, проходящим противораковое лечение с использованием 5-FU пациентам также можно вводить L-BHDU.

Мотивированные этими обнаружениями, авторы данного изобретения стремились изучить различные подходы к пролекарствам для улучшения противовирусной активности L-BHDU в отношении VZV. В данной заявке описаны синтез и противовирусная оценка РОМ-, РОС-, октадецильных и гексадецильных пролекарств L-BHDU. Было доказано, что группы как РОМ, так и РОС демонстрируют повышение биодоступности и облегчают превращение в активную трифосфатную форму исходного нуклеозида.¹² На сегодняшний день FDA США одобрило адефовир дипивоксил [бис(пивалоилоксиметил), РОМ]^{13, 14} для HBV и тенофовира дизопроксил фумарат [бис(изопропилоксиметилкарбонат, РОС)]¹⁵ для лечения ВИЧ-инфекции. В процессе метаболизма РОМ-пролекарств первая сложноэфирная группа РОМ разрушается и образует нестабильное промежуточное соединение гидроксиметилалкоголят, которое подвергается химической перестановке с высвобождением формальдегида. После расщепления второй сложноэфирной группы РОМ образуется свободный монофосфат.¹⁶ Аналогично, РОС-пролекарства также метаболизируются посредством ферментативного разрушения. Карбонаты РОС разлагаются под действием эстеразы и образуют карбоксилатное промежуточное соединение, которое, при последовательном высвобождении углекислого газа, а затем формальдегида, образует свободный нуклеотидмонофосфат. Учитывая такое частое превращение нуклеозида в монофосфатную форму, РОМ- (8) и РОС- (14) пролекарства (Фигуры 2 и 3 соответственно) L-BHDU синтезировали и оценивали *in vitro* и *in vivo* в отношении VZV. Эти пролекарства продемонстрировали лучшую *in vitro* и *in vivo* активность в сравнении с L-BHDU. Кроме того, РОМ-L-BHDU был выбран для дальнейшей

оценки *in vivo*, в рамках которой это пролекарство продемонстрировало лучшую активность по сравнению с исходной молекулой.

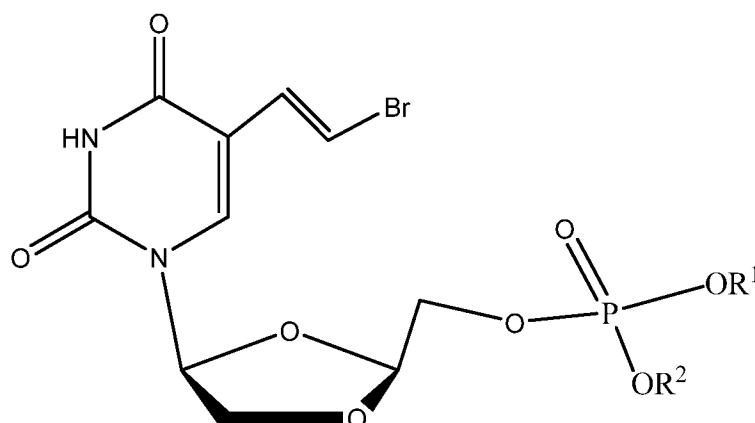
Доказано, что для 1-*O*-гексадецилоксипропила и 1-*O*-октадецилоксиэтила цидофовира была показана повышенная активность в отношении цитомегаловируса и герпесвируса. Эти пролекарства ингибируют вирусную репликацию эффективнее, чем цидофовир.¹⁷ Это пролекарство на основе длинноцепочечного липида также показывает улучшенную абсорбцию клетками и пероральную биодоступность. Однако, мишенями являются нервные клетки, которые преимущественно инфицируются VZV. Следовательно, необходима более липофильная природа L-BH DU. Для повышения липофильности и биодоступности для клеток L-BH DU, синтезировали октадецилоксиэтил-L-BH DU (ODE-L-BH DU, 5) и гексадецилоксипропил-L-BH DU (HDP-L-BH DU, 6), Фиг. 1, схема 1, и подвергли их скринингу *in vitro* и *in vivo* в отношении противовирусной активности. Эстерификация L-BH DU с помощью октадецилоксиэтила (ODE) и гексадецилоксипропила (HDP) была предназначена для повышения клеточного поглощения фосфолипидов на основе L-BH DU/липофильной функции клеточной мембраны. Добавление этих длинных углеводородных цепей может приводить к потенциальному улучшению внутриклеточного транспорта соединений. Однако, для этих аналогов, повышенная противовирусная активность *in vitro* была неожиданной. Как и предполагалось, *in vitro* HDP-L-BH DU и ODE-L-BH DU проявляли более низкую противовирусную активность по сравнению с L-BH DU. Кроме того, ODE-L-BH DU (5) был выбран для исследований *in vivo*, в которых это пролекарство продемонстрировало лучшую противовирусную активность в сравнении с L-BH DU.

Вирус ветряной оспы (VZV) представляет собой альфагерпесвирус, который вызывает ветряную оспу и опоясывающий герпес. Ацикловир и его пролекарства, бривудин (BVdU), и фоскарнет в настоящее время являются назначаемыми лекарственными средствами против VZV-инфекции. По-прежнему существует потребность в новых противовирусных лекарственных средствах с повышенной активностью и специфичностью для лечения VZV, особенно для лечения постгерпетической невралгии. Авторы данного изобретения показали, что β -L-1-[5-(Е-2-бромвинил)-2-(гидроксиметил)-1,3-(диоксолан-4-ил)]-урацил (L-BH DU, 1) продемонстрировал потенциальную активность против VZV в трех моделях репликации VZV: в первичных фибробластах крайней плоти человека (HFF), в органной культуре кожи (SOC) и у мышей SCID-Hu с ксенотрансплантатами кожи. Для повышения активности, биодоступности для клеток и противовирусной эффективности L-BH DU, согласно данной работе, авторы данного изобретения синтезировали содержащие длинноцепочечный липид пролекарства октадецилоксиэтил-L-BH DU (ODE-L-BH DU, 5) и

гексадецилоксипропил-L-BHDU (HDP-L-BHDU, 6). Кроме того, выполняли синтез пролекарств POM-L-BHDU (8) и POC-L-BHDU (14), содержащих сложный эфир фосфорной кислоты, и эти средства оценивали в отношении их противовирусной активности *in vitro* в клетках ARPE-19, инфицированных VZV-ORF57-Luc. POM-L-BHDU (8) и POC-L-BHDU (14) продемонстрировали значимую активность в отношении VZV. Для POM-пролекарства 8 было показано EC_{50} 0,028 мкМ и POC-пролекарство 14 проявляло активность, соответствующую EC_{50} 0,034 мкМ, без какой-либо клеточной токсичности, $CC_{50} > 100$ мкМ. Для октадецильного пролекарства, ODE-L-BHDU, 5 была показана активность *in vitro* EC_{50} 0,068 мкМ, с CC_{50} 32 мкМ. Исследования *in vivo* POM-, POC- и октадецильных пролекарств, по сравнению с L-BHDU, осуществляли с использованием мышинной модели NuSkin репликации VZV, и было обнаружено, что POM-L-BHDU (8) и ODE-L-BHDU (5) являются наиболее активными соединениями, без значимой токсичности. Эти синтезированные аналоги пролекарств, включая L-BHDU, также тестировали *in vitro* в отношении HSV-1 и HSV-2. Все соединения проявляли противовирусную активность в отношении HSV-1, но только в случае POM-L-BHDU (8) было обнаружено, что он является активным в отношении HSV-2, EC_{50} 1,4 мкМ, со значением $CC_{50} > 100$ мкМ.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном варианте реализации данное изобретение относится к пролекарственным соединениям L-BHDU в соответствии с химической структурой I:



где R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$;

R^2 представляет собой H, группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$;

R^{1a} представляет собой независимо C_6 - C_{30} -алкильную группу, часто C_{12} - C_{22} -алкильную группу, часто C_{14} - C_{20} -алкильную группу или C_{16} - C_{18} -алкильную группу, часто C_{16} - или C_{18} -алкильную группу;

R^{2a} представляет собой независимо C_1 - C_{12} -алкильную группу, часто C_2 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_4 -алкильную группу, изопропильную, трет-бутильную или втор-бутильную группу или изопропильную или трет-бутильную группу;

Каждый j равен независимо 1-6, 1-3, часто 1 или 2;

Каждый n равен независимо 1-6, 1-4, 2-4 или 2 или 3;

Каждый k равен независимо 0 или 1; или

их фармацевтически приемлемым соли, сольвату или полиморфной форме.

В вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$, n равен 2-4, часто 2 или 3, и R^{1a} представляет собой C_{14} - C_{20} -алкил или C_{16} - C_{18} -алкильную группу, наиболее часто C_{16} - или C_{18} -алкил. В вариантах реализации изобретения, где R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$, R^2 часто представляет собой H.

В вариантах реализации изобретения R^2 часто представляет собой H или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$.

В вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$, где j равен 1-4, 1 или 2, часто 1, k равен 0 или 1 и R^{2a} представляет собой C_1 - C_{12} -алкильную группу, C_2 - C_6 -алкильную группу, часто C_3 - или C_4 -алкильную группу, чаще изопропил или трет-бутил. В вариантах реализации изобретения как R^1 , так и R^2 представляют собой группы $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$, где j равен 1-4, 1 или 2, часто 1, k равен 0 или 1 и R^{2a} представляет собой C_1 - C_{12} -алкильную группу, C_2 - C_6 -алкильную группу, часто C_3 - или C_4 -алкильную группу, чаще изопропил, втор-бутил или трет-бутил. В вариантах реализации изобретения k равен 1. В вариантах реализации изобретения k равен 0. В вариантах реализации изобретения k равен 1 и R^{2a} представляет собой C_3 -алкильную группу, часто изопропил. В вариантах реализации изобретения k равен 0 и R^{2a} представляет собой C_4 -алкильную группу, часто втор-бутил или трет-бутил, наиболее часто трет-бутил. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 являются одинаковыми (оба не являются H).

В вариантах реализации данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество по меньшей мере одного пролекарственного соединения L-BH DU, как описано в данном документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или эксципиентом. В вариантах реализации изобретения пролекарственное соединение L-BH DU часто представляет собой соединение 5 из Фиг. 1, схема 1, соединение 8 из Фиг. 2, схема 2, или соединение 14 из Фиг. 3, схема 3. Фармацевтические композиции могут быть составлены для перорального, парентерального или других путей введения, как описано в данном документе. В вариантах реализации данное изобретение часто вводят посредством перорального или парентерального пути введения, часто перорального пути введения. В вариантах

реализации изобретения фармацевтические композиции содержат пролекарственное соединение L-BHDU, как описано в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным средством. В вариантах реализации изобретения дополнительное биологически активное средство представляет собой ацикловир, бривудин, фоскарнет, цидофовир (CDV), валацикловир, фамцикловир, иммуноглобулин против ветряной оспы (ZIG), видарабин или их смесь. В вариантах реализации изобретения пролекарственное соединение L-BHDU часто комбинируют с фоскарнетом и/или цидофовиром (CDV) с целью обеспечения особенно эффективной терапии против мутантов VZV (TK-, TS- и TK-TS-). В других вариантах реализации изобретения дополнительное биологически активное средство представляет собой противораковое соединение. В других варианты реализации изобретения дополнительное биологически активное средство представляет собой 5-фторурацил (5FU).

В вариантах реализации данное изобретение относится к способам лечения, ингибирования или снижения вероятности инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы (VZV), или инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (HSV I и II), или их осложнений, включающим введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, как описано в данном документе. В вариантах реализации изобретения инфекция представляет собой VZV-инфекцию (ветряная оспа или опоясывающий герпес). В вариантах реализации изобретения инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I или II (HSV-1 или HSV-2). В вариантах реализации изобретения в способе лечения используется комбинация средств, часто пролекарства L-BHDU, как описано в данном документе, и необязательного дополнительного биологически активного средства, как описано в данном документе, которое совместно вводят нуждающемуся в этом пациенту или субъекту.

В вариантах реализации данное изобретение относится к способам синтеза соединений в соответствии с данным изобретением, как описано в данном документе.

Краткое описание чертежей

На Фиг. 1, схема 1, показан химический синтез фосфата длинноцепочечного липида L-BDHU, соединения 5 и 6. *Реагент и условия:* (a) 1,2,4-триазол, Et₃N, THF, rt; (b) ROH, N-метилимидазол (NMI), THF, rt; (c) 0,5N NaOH, THF/H₂O, 50 °C.

На Фиг. 2, схема 2, показан химический синтез POM-L-BHDU, соединение 8. *Реагент и условия:* (a) NMI, THF, от 0 °C до rt.

На Фиг. 3, схема 3, показан химический синтез пролекарства бис-РОС-L-BHDU. *Реагенты и условия:* (а) РОС-I, Cs₂CO₃, ацетон, rt, 24 ч; (b) NaI, ацетонитрил, rt, 24 ч; (с) РОС-I, Cs₂CO₃, ацетон, rt, 24 ч (d) Pd/C, 5-10 фунтов/кв. дюйм, rt, 2 ч (e) L-BHDU, BOP-Cl, 3-нитро-1, 2, 4-триазол, DIPEA, THF, rt, 2-3 ч.

На Фиг. 4 показан график противовирусной активности L-BHDU и его пролекарств в отношении VZV-BAC-Luc в клетках ARPE-19.

На Фиг. 5, таблица 1, показана активность в отношении VZV соединений в клетках ARPE-19. В этом анализе было обнаружено, что L-BHDU в 10 раз более активен, чем в предшествующем анализе с использованием HFF, инфицированных VZV-BAC-Luc (0,22 мкМ для HFF, 22 нМ для ARPE-19).¹¹ L-BHDU проявлял надлежащую противовирусную активность, характеризуясь EC₅₀ 0,022 мкМ

На Фиг. 6 показаны результаты оценки L-BHDU и его пролекарств OED-L-BHDU (L-BHDU-C₁₈), POM-L-BHDU и РОС-L-BHDU *in vivo*. Мышей обрабатывали средой-носителем или лекарственными средствами, и выход вируса измеряли с помощью биолюминесцентной визуализации. Скорость роста VZV для отдельных мышей (символы) и среднее по группе (столбцы) показаны на (А) и (В). Значимое снижение скорости роста VZV по сравнению с группой, получающей среду-носитель, отмечено как s.c. (А), так и p.o. и s.c. (В). Общий уровень значимости на 10-е сутки после инокуляции (DPI 10) составляет p=0,0352 (однофакторный дисперсионный анализ). ** p<0,01 для OED-L-BHDU и POM-L-BHDU (t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча). Группа цидофовира (i.p.) характеризуется средней кратностью изменения 2-5 для DPI 10. (В).

На Фиг. 7 представлены результаты исследований изменения массы, которые показывают, что все тестируемые соединения хорошо переносились как у самцов, так и у самок мышей.

На Фиг. 8 показан график активности в отношении HSV-1 пролекарств L-BHDU в клетках Vero.

На Фиг. 9, таблица 2, представлены данные по активности в отношении HSV-1 пролекарств L-BHDU в клетках Vero.

На Фиг. 10 показан эффект L-BHDU и его POM-, РОС- и октадецильных пролекарств в отношении репликации HSV-2 в клетках Vero в сравнении с ацикловиром. Выход HSV-2 определяли с помощью биолюминесцентной визуализации. Каждая точка представляет собой среднее ± стандартное отклонение для образца в трех повторах.

На Фиг. 11, таблица 3, показана активность L-BHDU, его пролекарств и ацикловира в отношении HSV-2 в клетках Vero.

На Фиг. 12 показано, что L-BH DU и его пролекарство, L-BH DU-РОМ, были высокоэффективными для предупреждения распространения VZV и HSV1 в клетках кожи взрослого человека. Каждое соединение было составлено в масле какао и нанесено местно. РОМ был составлен в концентрациях, эквивалентных 0,1% L-BH DU. Соединения были нетоксичными по отношению к коже (результаты гистологического исследования не показаны).

На Фиг. 13 показаны результаты противовирусного скрининга для L-BH DU и его C18 (ODE-L-BH DU) РОМ, и РОС-L-BH DU в отношении ассоциированных с клетками VZV-ORF57-Luc, VZV ТК-, VZV ТS- и VZV ТКТS-. Цидофовир и ацикловир являются положительными контролями. Каждый символ соответствует среднему для лунок в 6 повторах; линия представляет собой кривую наилучшего приближения (для ясности планки погрешностей опущены).

На Фиг. 14, таблица 4, показана противовирусная активность L-BH DU и нескольких пролекарств в отношении ассоциированных с клетками мутантных вирусов VZV и таковых дикого типа в клетках ARPE-19.

Подробное описание сущности изобретения

Следующие термины должны использоваться во всем описании для описания данного изобретения. Если термин конкретно не определен в данном документе, следует понимать, что этот термин используется в соответствии с его использованием специалистами в данной области техники.

Если представлен диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное значение, до десятой единицы измерения нижнего предела, если только в контексте явно не предписано иное, между верхним и нижним пределом такого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением в этом указанном диапазоне, охватывается данным изобретением. Верхние и нижние пределы таких меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, и также охватываются данным изобретением, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. В случаях, когда указанный диапазон включает один или оба из пределов, диапазоны, исключаящие один из или оба из таких включенных пределов, также включены в данное изобретение. В случаях, когда заместитель возможен в одной или нескольких группах Маркуша, подразумевается, что следует использовать только те заместители, которые образуют стабильные связи.

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понятны специалисту в области техники,

к которой относится данное изобретение. Хотя для реализации на практике или тестирования данного изобретения можно также использовать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, предпочтительными являются способы и материалы, описанные в данном документе.

Следует отметить, что при использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе включают соответствующие формы во множественном числе, если контекстом явно не указано иное.

В контексте данного документа термин «соединение», если не указано иное, относится к любому конкретному химическому соединению, описанному в данном документе, в целом относится к пролекарственным формам β -L-[5-(E-2-бромвинил)-2-(гидроксиметил)-1,3-(диоксолан-4-ил)-урацила (L-BH DU), как описано в данном документе, но может включать, с учетом контекста, таутомеры, региоизомеры, геометрические изомеры, аномеры, и, где это применимо, оптические изомеры (энантиомеры) или диастереоизомеры (два хиральных центра) этих соединений, а также их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и/или полиморфные формы. При использовании в контексте, термин «соединение» в целом относится к отдельному соединению, но также может включать другие соединения, такие как стереоизомеры, региоизомеры и/или оптические изомеры (включая рацемические смеси и/или диастереоизомеры, как описано в данном документе), а также конкретные энантиомеры, энантиомерно обогащенные или отдельные диастереоизомеры или смеси описанных соединений, в зависимости от контекста использования термина. Следует отметить, что в случае, если для соединения указан диапазон числа атомов углерода, этот диапазон означает, что каждый углерод в отдельности считается частью диапазона. Например, C₁-C₂₀-группа описывает группу с одним атомом углерода, двумя атомами углерода, тремя атомами углерода, четырьмя атомами углерода и т.д. вплоть до двадцати атомов углерода.

Термин «пациент» или «субъект» используется в данном описании для описания животного, часто домашнего животного или человека, чаще человека, у которого проводится лечение, включая профилактическое лечение, с использованием композиций в соответствии с данным изобретением. Для лечения инфекций, состояний или болезненных состояний, которые являются специфическими для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к такому конкретному животному. В целом, в данном изобретении термин «пациент» относится к пациенту-человеку, если не указано иное. Согласно данному изобретению, помимо людей с помощью соединений в

соответствии с данным изобретением также можно лечить домашних животных (например, лошадей, коров, собак, кошек и т. д.).

Термин «вирус ветряной оспы» или «VZV» используется для описания одного из восьми вирусов герпеса, которые, как известно, инфицируют людей (и других позвоночных). VZV обычно вызывает ветряную оспу у детей и как опоясывающий герпес, так и постгерпетическую невралгию у взрослых. Вирус ветряной оспы известен под разными названиями, включая: вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы, вирус варицелла-зостер, вирус *varicella-zoster* и герпесвирус человека 3 типа (HHV-3). Первичная VZV-инфекция приводит к развитию ветряной оспы (ветрянка), которая редко может приводить к осложнениям, включая энцефалит или пневмонию. Даже если клинические симптомы ветряной оспы были разрешены, VZV остается в состоянии покоя в нервной системе инфицированного индивидуума (вирусная латентность), в тройничном и дорсальном корешковом ганглии. Примерно в 10-20% случаев VZV реактивируется в более позднем возрасте, вызывая заболевание, известное как опоясывающий лишай или опоясывающий герпес. Серьезные осложнения опоясывающего герпеса включают постгерпетическую невралгию, опоясывающий лишай с поражением множественных дерматом (*zoster multiplex*), миелит, офтальмогерпес или опоясывающий лишай без образования сыпи (*zoster sine herpette*). Соединения в соответствии с данным изобретением являются пригодными для ингибирования, лечения или разрешения осложнений, ассоциированных с этими вирусными инфекциями.

VZV является близкородственным с вирусами простого герпеса (HSV I и II), имея значительную геномную гомологию. Многие из известных гликопротеинов оболочки VZV соответствуют таковым у HSV. VZV, в отличие от HSV, не может производить LAT (транскрипты, связанные с латентностью), которые играют важную роль в обеспечении латентности HSV (вирус простого герпеса). Вирус очень чувствителен к дезинфицирующим средствам, особенно к гипохлориту натрия. В организме человека, наряду с соединениями по данному изобретению, вызванную им инфекцию можно лечить с помощью ряда лекарственных средств и терапевтических средств, включая ацикловир, иммуноглобулин против ветряной оспы (ZIG) и видарабин.

Термин «вирус простого герпеса», «вирус простого герпеса-1» (HSV-1), «вирус простого герпеса-2» (HSV-2) относится к двум видам семейства вирусов герпеса, *Herpesviridae*, которые вызывают инфекции у людей. Как и в случае других *herpesviridae*, вирус простого герпеса может провоцировать продолжающиеся всю жизнь инфекции. Они также называются *герпесвирус человека 1* и *2* (HHV-1 и HHV-2) и являются нейротропными и нейроинвазивными вирусами; они проникают и скрываются в нервной системе человека,

что обеспечивает их продолжительное пребывание в организме человека. HSV-1 обычно ассоциирован с вспышками герпеса на лице, известными как герпес губ или герпетическая лихорадка, тогда как HSV-2 чаще ассоциирован с генитальным герпесом, хотя каждый из двух штаммов HSV может обнаруживаться в областях, обычно связанных с другим штаммом.

Заражение вирусом простого герпеса характеризуется осложнениями или симптомами в виде водянистых волдырей на коже или слизистых оболочках ротовой полости, губах или гениталиях. Поражения заживают струпом, характерным для герпетической болезни. Однако инфекция является стойкой, и симптомы могут периодически повторяться в виде *вспышек* язв вблизи места первоначальной инфекции. После начальной, или *первичной*, инфекции, HSV становится *латентным* в телах клеток нервов в пораженной области. У некоторых инфицированных людей наблюдаются спорадические эпизоды вирусной *реактивации* с последующим перемещением вируса по аксону нерва в кожу, где происходит репликация и высвобождение вируса. Герпес является контагиозным, если у носителя продуцируется и высвобождается вирус. Это особенно вероятно во время вспышки, но возможно и в другое время. Лекарства пока не существует, но есть методы лечения, которые снижают вероятность высвобождения вируса.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» используется в данном описании для описания, где это применимо, солевой формы одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, которые предназначены для повышения растворимости соединения, часто в желудочном соке желудочно-кишечного тракта пациента, чтобы способствовать растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний и соли аммония, а также многочисленные другие кислоты, хорошо известные в фармацевтике. Соли натрия и калия особенно предпочтительны в качестве солей нейтрализации фосфатов в соответствии с данным изобретением. Другие соли, такие как соли присоединения оснований, также можно использовать в определенных варианты реализации изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемое производное» используется в данном описании для описания любой фармацевтически приемлемой пролекарственной формы по данному изобретению, из которой, при введении пациенту, прямо или опосредованно образуется L-BHDU или активный метаболит L-BHDU.

Термин «алкил» в своем контексте означает C₁-C₃₀, предпочтительно C₁-C₂₀-линейный, разветвленный или циклический, часто линейный или разветвленный полностью насыщенный углеводородный радикал. Следует отметить, что в случае, если указан диапазон числа атомов углерода, этот диапазон означает, что каждый углерод считается частью диапазона. Например, C₁-C₂₀-группа описывает группу с одним атомом углерода, двумя атомами углерода, тремя атомами углерода, четырьмя атомами углерода и т.д. Термин «эфир» означает необязательно замещенную C₁-C₂₀-эфирную группу, образуемую кислородом и алкильной группой, или, в альтернативном варианте, также может содержать по меньшей мере один атом кислорода в пределах алкильной или алкиленовой цепи.

Термин «эффективное количество» означает количество или концентрацию соединения в соответствии с данным изобретением, которые являются эффективными в контексте его введения или использования, которые могут быть ингибирующими, профилактическими и/или терапевтическими. С учетом контекста, все активные соединения, которые используют согласно данному изобретению, используют в эффективных количествах. Соединение по данному изобретению также относится к комбинациям соединений, которые содержат эффективные количества каждого из используемых соединений, независимо от того, является ли такая комбинация аддитивной или синергической по эффекту, при условии, что общий эффект комбинации соединений состоит в ингибировании роста вируса, снижении вероятности возникновения или лечении вирусных инфекций у пациентов, как описано в данном документе.

Термин «L-конфигурация», используемый в контексте данного изобретения, относится к конфигурации нуклеозидных соединений в соответствии с данным изобретением, которая имитирует неприродную конфигурацию сахарных фрагментов в отличие от встречающихся в природе нуклеозидов или конфигурации «D». Термин «β» или «β-аномер» используется для описания нуклеозидных аналогов в соответствии с данным изобретением, в которых азотистое основание нуклеозида расположено (размещено) над плоскостью диоксоланового фрагмента в соединении.

Термин «энантимерно обогащенный» используется в данном описании для описания нуклеозида, который включает по меньшей мере около 95%, предпочтительно по меньшей мере около 96%, более предпочтительно по меньшей мере около 97%, даже более предпочтительно по меньшей мере около 98% и еще более предпочтительно по меньшей мере около 100% или больше одного энантиомера такого нуклеозида. Нуклеозидные соединения пролекарства L-BH DU в соответствии с данным изобретением в целом представляют собой β-L-нуклеозидные соединения. Если в данном описании упоминаются

соединения в соответствии с данным изобретением, предполагается, что нуклеозиды имеют конфигурацию L-нуклеозида и являются энантимерно обогащенными (предпочтительно, примерно 100% L-нуклеозида), если не указано иное. Термин «стехиометрически чистый» используется для описания одного диастереоизомера соединения в соответствии с данным изобретением, которое содержит по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100% по массе одного диастереоизомера с включением других возможных диастереоизомеров.

Термины «совместно вводить» и «совместное введение» используются как синонимы для описания введения по меньшей мере одного из нуклеозидных соединений в соответствии с данным изобретением в комбинации с по меньшей мере одним другим средством, предпочтительно по меньшей мере одним дополнительным противовирусным средством, включая другие нуклеозидные противовирусные средства, которые конкретно описаны в данном документе, в количествах или в концентрациях, которые будут считаться эффективными количествами, в одно и то же время или приблизительно в одно и то же время. Хотя предпочтительнее, чтобы средства совместно вводились в одно и то же время, средства можно вводить в определенные моменты времени так, что эффективные концентрации обоих (или больше) средств находились в организме пациента в одно и то же время в течение по меньшей мере короткого периода времени. В альтернативном варианте, в определенных аспектах данного изобретения возможной является ситуация, когда каждое совместно вводимое средство проявляет свой ингибирующий или терапевтический эффект в разные моменты времени у пациента, причем конечным результатом является ингибирование вируса и лечение вышеупомянутых инфекций. Разумеется, когда присутствует более одной вирусной или другой инфекции или другого состояния, соединения по данному изобретению можно комбинировать со средствами для лечения такой другой инфекции или состояния по мере необходимости. В определенных предпочтительных композициях и способах пролекарственные соединения L-BH DU по данному изобретению совместно составляют и/или совместно вводят с по меньшей мере одним дополнительным противовирусным средством, причем предпочтительное противовирусное средство представляет собой ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир, видарабин, фоскарнет, иммуноглобулин против ветряной оспы (ZIG) и их смеси. Данное изобретение также предполагает совместное введение с 5-фторурацилом (5-FU).

Термин «независимо» используется в данном документе для обозначения того, что переменная, которая независимо применяется, зависит от применения.

Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения, как описано выше, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или эксципиентом. В альтернативных вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции также могут содержать одно или несколько дополнительных противовирусных средств, как описано в данном документе, в комбинации с добавкой, носителем или эксципиентом.

Способы лечения представляют собой дополнительные варианты реализации в соответствии с данным изобретением. В этом аспекте способ лечения или снижения вероятности вирусной инфекции или ее вторичного болезненного состояния или состояния, в частности, вирусной инфекции, вызванной VZV, HSV-1 или HSV-2, у пациента, нуждающегося в терапии, или с риском развития инфекции или ее вторичного болезненного состояния или состояния, включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения или композиции, как описано выше. Альтернативные варианты реализации изобретения основываются на совместном введении соединений в соответствии с данным изобретением в комбинации с дополнительными противовирусными средствами указанному пациенту. В предпочтительных аспектах способ лечения или снижения вероятности VZV- или HSV-1- или HSV-2-инфекции, включая их резистентные к лекарственным средствам штаммы, или вторичного заболевания или состояния, которое возникает вследствие VZV, HSV-1 или HSV-2, относится к введению нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или полиморфной формы.

Фармацевтические композиции на основе нуклеозидных соединений в соответствии с данным изобретением содержат одно или несколько из вышеописанных соединений в эффективном количестве для лечения или снижения вероятности вирусной инфекции, особенно VZV-, HSV-1- или HSV-2-инфекции, у пациента, нуждающегося в ее терапии, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемыми добавкой, носителем или эксципиентом. Специалисту в данной области техники известно, что терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от инфекции или состояния, подлежащих лечению, их тяжести, используемого курса лечения, фармакокинетических параметров используемого средства, а также пациента или субъекта (животное или человек), которого будут лечить.

В фармацевтическом аспекте в соответствии с данным изобретением, соединение в соответствии с данным изобретением составляют предпочтительно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В целом предпочтительным является введение

фармацевтической композиции в перорально вводимой форме, но определенные составы можно вводить посредством парентерального, внутривенного, внутримышечного, трансдермального, буккального, интраназального, подкожного пути, с помощью ингаляции, суппозитория или другого пути. Составы для внутривенного и внутримышечного применения часто вводят в стерильном солевом растворе. В определенных случаях можно использовать местное или трансдермальное введение. Разумеется, специалист в данной области техники может модифицировать составы в пределах идей данного описания для обеспечения множества составов для конкретного пути введения, не делая композиции по данному изобретению нестабильными или не ставя под угрозу их терапевтическую активность. В частности, модификация соединений по данному изобретению для того, чтобы сделать их более растворимыми в воде или других средах-носителях, например, без труда может быть выполнена с помощью незначительных модификаций (образование соли и т. д.), которые находятся в пределах компетентности специалиста в данной области техники. В пределах компетентности специалиста в данной области техники также находится модификация пути введения и схема дозирования конкретного соединения с целью управления фармакокинетическими параметрами соединений по данному изобретению для максимально благоприятного эффекта у пациентов.

В определенных лекарственных формах предпочтительными могут быть сложные монофосфатные эфиры и различные солевые формы соединений по данному изобретению. В вариантах реализации изобретения используют сложные фосфодиэфиры и триэфиры. Специалисту в данной области техники будет известно, как без труда модифицировать соединения по данному изобретению для усовершенствования пролекарственных соединений в соответствии с данным изобретением для содействия доставке активных соединений в целевой сайт в организме хозяина или пациента. Специалист в данной области техники также будет использовать преимущества благоприятных фармакокинетических параметров пролекарственных форм, где это применимо, для доставки соединений по данному изобретению в целевой сайт в организме хозяина или пациента, чтобы максимизировать предполагаемый эффект соединения.

Количество соединения, включенного в активные составы в соответствии с данным изобретением, представляет собой эффективное количество для лечения инфекции или состояния, особенно вирусной инфекции, как описано в данном документе. В целом, терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению в лекарственной форме обычно находится в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 100 мг/кг в сутки или больше, более предпочтительно от чуть менее чем около 1 мг/кг до около 25

мг/сутки/кг пациента или значительно больше, в зависимости от используемого соединения, состояния или инфекции, подлежащих лечению, и пути введения. Активное нуклеозидное соединение в соответствии с данным изобретением часто вводят в количествах в диапазоне от около 0,5 мг/кг до около 25 мг/сутки/кг пациента в зависимости от фармакокинетических параметров средства у пациента. Этот диапазон дозировок в целом дает эффективные уровни концентраций в крови активного соединения, которые могут находиться в диапазоне от около 0,05 до около 100 микрограмм/куб. см крови у пациента. Для целей данного изобретения профилактическое или превентивное эффективное количество (т. е. количество, которое является эффективным для снижения вероятности подверженного риску пациента развития вирусной инфекции) композиций в соответствии с данным изобретением находится в том же диапазоне концентраций, изложенном выше для терапевтически эффективного количества, и часто/обычно является таким же, как и терапевтически эффективное количество.

Введение активного соединения может варьироваться от непрерывного введения (внутривенное капельное вливание) до нескольких пероральных введений в сутки (например, один раз в сутки или четыре раза в сутки или Q.I.D.) или трансдермального введения, и может включать, среди прочих путей введения, пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, трансдермальное (которое может включать средство, улучшающее проникновение), буккальное введение и введение с помощью суппозиториев. Покрытые кишечнорастворимой оболочкой таблетки для перорального применения также можно использовать для повышения биодоступности соединений при пероральном пути введения. Наиболее эффективная лекарственная форма будет зависеть от биодоступности/фармакокинетических параметров конкретного выбранного средства, а также тяжести заболевания у пациента и размера и массы пациента. Пероральные лекарственные формы являются особенно предпочтительными, как и лекарственные формы для местного применения, из-за простоты введения и ожидаемого благоприятного соблюдения пациентами режима лечения.

Для получения фармацевтических композиций в соответствии с данным изобретением терапевтически эффективное количество одного или нескольких из соединений в соответствии с данным изобретением предпочтительно тщательно смешивают фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с традиционными методиками приготовления фармацевтических композиций для получения определенной дозы. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например, пероральной или парентеральной. При получении фармацевтических композиций в виде лекарственной формы для перорального

применения можно использовать любую из стандартных фармацевтических сред. Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, эликсиры и растворы, можно использовать подходящие носители и добавки, включая воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические средства, консерванты, красители и т. п. В случае твердых препаратов для перорального применения, таких как порошки, таблетки, капсулы, и в случае таких твердых препаратов, как суппозитории, можно использовать подходящие носители и добавки, включая виды крахмала, носители на основе сахара, такие как декстроза, маннит, лактоза и подобные носители, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие средства, связующие средства, средства для улучшения распадаемости таблеток и т. п. При необходимости, таблетки или капсулы могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой или выполнены с возможностью замедленного высвобождения с помощью стандартных методик, чтобы благоприятно повлиять на фармакокинетические параметры и/или биодоступность вводимых лекарственных средств. Использование этих лекарственных форм может значимо повысить биодоступность соединений у пациента.

В случае парентеральных составов, носитель обычно будет содержать стерильную воду или водный раствор хлорида натрия, хотя также могут быть включены другие ингредиенты, включая те, которые способствуют диспергированию. Разумеется, если необходимо использовать стерильную воду и поддерживать ее стерильность, композиции и носители также должны быть стерилизованы. Также могут быть приготовлены инъекционные суспензии, и в этом случае можно применять подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п.

Также с помощью традиционных способов можно приготовить суспензии липосом (включая липосомы, нацеленные на вирусные антигены) с получением фармацевтически приемлемых носителей. Это может быть целесообразным для доставки свободных нуклеозидов, ацил/алкилнуклеозидов или пролекарственных форм в виде сложного эфира фосфорной кислоты и нуклеозида или других соединений, используемых в соответствии с данным изобретением.

В особенно предпочтительных вариантах реализации в соответствии с данным изобретением соединения и композиции используют для лечения, предупреждения, снижения вероятности или отсрочки проявления вирусной инфекции, как описано в данном документе (VZV, HSV-1 или HSV-2). Предпочтительно, для лечения, предупреждения, снижения вероятности или отсрочки проявления этих инфекций или болезненных состояний и/или состояний, которые возникают вторично по отношению к этим вирусным инфекциям, композиции будут вводиться в лекарственной форме для перорального

применения в количествах в диапазоне от около 250 микрограмм до около 500 мг-1 грамм или больше по меньшей мере один раз в сутки, до четырех раз в сутки. В вариантах реализации изобретения соединения составляют в виде формы с замедленным высвобождением и вводят реже. Соединения по данному изобретению предпочтительно вводят перорально, но зачастую их можно вводить парентерально, местно или в форме суппозитория.

В случае совместного введения соединений по данному изобретению в комбинации с другим соединением, используемым для лечения вирусной инфекции, в частности, вирусной инфекции, такой как VZV-, HSV-1- или HSV-2-инфекция, количество подлежащего введению нуклеозидного соединения в виде пролекарства в соответствии с данным изобретением находится в диапазоне от около 1 мг/кг пациента до около 500 мг/кг пациента или больше или значительно больше, в зависимости от второго средства, подлежащего совместному введению, и его активности в отношении каждой из вирусных инфекций, подлежащих ингибированию, состояния или инфекции, подлежащих лечению, и пути введения. В случае совместного введения другое противовирусное средство предпочтительно можно вводить в количествах в диапазоне от около 100 мкг/кг (микрограмм на килограмм) до около 500 мг/кг. В определенных предпочтительных вариантах реализации изобретения эти соединения предпочтительно можно вводить в количестве в диапазоне от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг или больше (обычно до около 100 мг/кг), в целом, в зависимости от фармакокинетических параметров двух средств у пациента. Эти диапазоны дозировок в целом дают эффективные уровни концентраций в крови активного соединения у пациента. Типовые противовирусные средства, которые можно вводить совместно с соединениями в соответствии с данным изобретением, включают ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир, видарабин, иммуноглобулин против ветряной оспы (ZIG) и их смеси. 5-FU также зачастую вводят совместно с соединениями в соответствии с данным изобретением.

Соединения в соответствии с данным изобретением можно успешно использовать в профилактических целях для предупреждения или снижения вероятности вирусной инфекции или предупреждения или снижения вероятности возникновения клинических симптомов, ассоциированных с вирусной инфекцией, или для предупреждения или снижения вероятности передачи вирусной инфекции другому индивидууму. Таким образом, данное изобретение также охватывает способы профилактического лечения VZV-, HSV-1- или HSV-2-инфекции. В этом аспекте в соответствии с данным изобретением композиции по данному изобретению можно использовать для предупреждения, снижения вероятности и/или отсрочки проявления вирусной инфекции или связанного с вирусом

болезненного состояния или состояния или передачи инфекции другим людям. Этот профилактический способ включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту или пациенту с риском развития VZV-, HSV-1- или HSV-2-инфекции, включая связанное с вирусом болезненное состояние или состояние, или инфицированному пациенту, который желает предупредить или снизить вероятность передачи вирусной инфекции другому индивидууму, количества соединения в соответствии с данным изобретением отдельно или в комбинации с другим противовирусным средством, эффективным для смягчения, предупреждения, снижения вероятности или отсрочки проявления вирусной инфекции. При профилактическом лечении в соответствии с данным изобретением предпочтительно, чтобы используемое противовирусное соединение имело низкую токсичность и предпочтительно было нетоксичным для пациента. Особенно предпочтительно в этом аспекте данного изобретения, чтобы используемое соединение было максимально эффективным в отношении вируса и проявляло минимальную токсичность для пациента. В случае соединений по данному изобретению для профилактического лечения вирусных инфекций, эти соединения можно вводить в пределах диапазона дозировок для терапевтического лечения (т. е. от около 250 микрограмм до около 500 мг или больше от одного до четырех раз в сутки в случае лекарственной формы для перорального применения), аналогичного таковому в случае профилактического средства для предупреждения распространения вирусной инфекции или, в альтернативном варианте, для отсрочки проявления или снижения вероятности развития у пациента вирусной инфекции, которая проявляется клиническими симптомами.

Кроме того, соединения в соответствии с данным изобретением можно вводить отдельно или в комбинации с другими средствами, включая другие соединения по данному изобретению. Определенные соединения в соответствии с данным изобретением могут быть эффективными для повышения биологической активности определенных средств в соответствии с данным изобретением за счет снижения метаболизма, катаболизма или инактивации других соединений и, следовательно, их вводят совместно для достижения предполагаемого эффекта.

ХИМИЯ

В целом, соединения в соответствии с данным изобретением легко синтезируют из L-VHDU в соответствии со схемами 1, 2 и 3, которые представлены в данном документе ниже. Практикующий специалист сможет без труда адаптировать конкретные стадии синтеза с целью обеспечения легкого синтеза всех соединений, которые описаны в данном документе, без проведения ненужных экспериментов.

ODE-L-BH DU и HDP-L-BH DU

Пролекарства октадецилоксиэтил-L-BH DU (ODE-L-BH DU, 5) и гексадецилоксипропил-L-BH DU (HDP-L-BH DU, 6) синтезировали в соответствии с описанным автором данного изобретения протоколом.¹⁸ Эти фосфаты длинноцепочечного липида L-BH DU синтезировали с использованием фосфотриэфирного подхода, как показано на Фиг. 1, схема 1. Синтез L-BH DU осуществляли с помощью ранее описанного авторами данного изобретения способа.¹⁰ L-BH DU подвергали реакции конденсации с 2-хлорфенилдихлорфосфатом (2) в присутствии 1,2,4-триазола и триэтиламина с получением связанного промежуточного соединения. Без дополнительной очистки промежуточное соединение обрабатывали длинноцепочечным жирным спиртом (3-гексадецилокси-1-пропанол или 2-октадецилокси-1-этанол) в присутствии *N*-метилимидазола (NMI) в THF с получением полностью защищенных соответствующих фосфотриэфиров (3 и 4) с выходом 64%, которые выделяли с помощью флэш-хроматографии с надлежащим выходом. Фосфотриэфир (3 или 4) показал два четко различающихся сигнала в ³¹P ЯМР, соответствующие двум диастереоизомерам. Присутствие диастереоизомеров также было обнаружено по данным ¹H ЯМР-спектроскопии. Для удаления 2-хлорфенильных групп фосфотриэфир растворяли в THF и обрабатывали 0,5 N NaOH при 50 °C в течение 1,5 ч с получением целевых пролекарств 5 и 6 с выходом примерно 85-90%.

POM-L-BH DU

Синтез POM-L-BH DU показан на Фиг. 2, схема 2, и он был инициирован сочетанием L-BH DU с хлорбис(РОМ)-фосфатом (7), как показано на схеме 2. Реагенты и условия для всех реакций химического синтеза описаны в разделе Краткое описание фигур. Хлорбис(РОМ)-фосфат (7) синтезировали в соответствии с протоколом, описанным в Hawang Y. et al.¹⁹ L-BH DU обрабатывали с помощью 7 в присутствии NMI в THF при температуре от 0 °C до rt с получением POM-L-BH DU с выходом 71%.

Синтез пролекарства бис-РОС-L-BH DU (14) был начат с соединения 9. Это показано на Фиг. 3, схема 3. Алкилирование 9 осуществляли с помощью РОС-I в карбонате цезия (Cs₂CO₃) в THF с получением РОС-алкилированного сложного эфира 10. Первоначально была предпринята попытка конверсии 10 в 11 в условиях гидрирования на Pd/C. При этой попытке не удалось достичь селективного снятия защитных групп в виде монобензила, и был получен основной дидебензилированный продукт. Таким образом, селективное снятие защитных групп в виде монобензила осуществляли с помощью LiBr, однако эта конверсия характеризовалась очень низким выходом и было получено лишь 7-9% соединения 11.

Следовательно, к этой реакции пришлось вернуться и провести ее с йодидом натрия (NaI) в ацетонитриле, в данном случае она дает исключительно 11 с выходом 92%. Повторное алкилирование 11 выполняли с помощью РОС-I в присутствии Cs₂CO₃ в THF с получением промежуточного соединения 12 с выходом 70%. Конечное снятие защитных групп с бензила 12 выполняли на Pd/C в водороде при 5 фунтах/кв. дюйм с получением ключевого промежуточного соединения 13 с выходом 85%. Промежуточное соединение 13 сочетали с L-BDHU в присутствии диизопропиламина (DIPEA), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорида (BOP-Cl) и 3-нитро-1,2,4-триазола в THF при температуре от 0 °C до rt с получением конечного бис-РОС-L-BHDU (14) с выходом 22%. Идентичность всех пролекарств была подтверждена масс-спектрами высокого разрешения ESI (ESI-MS), ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР и ³¹P-ЯМР. После этого эти пролекарства использовали в биологических экспериментах, описанных в данном документе ниже.

Противовирусная активность

L-BHDU обладает противовирусной активностью в отношении VZV и HSV-1. Противовирусную активность L-BHDU тестировали в модели репликации VZV с использованием мышей SCID-Hu, в которой используется фетальная кожа человека, и указанное соединение было эффективным при 15 мг/кг.¹¹ L-BHDU хорошо переносился в дозе вплоть до 150 мг/кг и достигал высоких уровней в органах мыши, но не в головном мозге. Противовирусная активность L-BHDU зависит от фосфорилирования тимидинкиназой, кодируемой VZV и HSV-1, и устойчивость связана с этим геном.²⁰

Для повышения противовирусной активности синтезировали пролекарства октадецилоксиэтил-L-BHDU (ODE-L-BHDU, 5) и гексадецилоксипропил-L-BHDU (HDP-L-BHDU, 6), POM-L-BHDU (8) и РОС-L-BDHU (14) (Фигуры 1-3, схемы 1-3) с внесением модификаций для повышения биодоступности и проникновения в клетку. Их противовирусную активность оценивали в клетках ARPE-19, инфицированных VZV-ORF57-Luc, новым репортерным вирусом. В этом анализе было обнаружено, что L-BHDU в 10 раз более активен, чем в предшествующем анализе с использованием HFF, инфицированных VZV-BAC-Luc (0,22 мкМ для HFF, 22 нМ для ARPE-19).¹¹ L-BHDU проявлял надлежащую противовирусную активность, характеризуясь EC₅₀ 0,022 мкМ (см. Фиг. 4 и Фиг. 5, таблица 1). Аналоги POM-L-BHDU и РОС-L-BHDU продемонстрировали надлежащую противовирусную эффективность в отношении VZV-ORF57-Luc в клетках ARPE-19. Для POM-L-BHDU было показано EC₅₀ 0,028, с SI 3619. Эти показатели подобны противовирусной эффективности исходных L-BHDU и РОС-L-BHDU, для которых было показано EC₅₀ 0,034 мкМ, с SI 2915. Пролекарства на основе длинноцепочечного

фосфолипида, OED-L-BH DU (5) и HDP-L-BH DU (6), характеризовались EC_{50} 0,068 и 0,90 мкМ соответственно, с SI 479 и 111.

Клеточную токсичность синтезированных аналогов определяли с использованием фибробластов человека (HFF) с малым количеством пассажей путем проведения анализов с поглощением нейтрального красного в течение 72 ч и МТТ-анализа клеточной пролиферации. Было обнаружено, что L-BH DU и его POM- и POC-пролекарства не проявляли цитотоксичность ($CC_{50} > 100$ мкМ) и не влияли на клеточную пролиферацию. Октадецильные и гексадецильные пролекарства на основе длинноцепочечного фосфолипида L-BH DU продемонстрировали клеточную токсичность при концентрации, соответствующей значению CC_{50} 32,5 и 10 мкМ соответственно. См. Фиг. 5, таблица 1.

Мотивированные данными по противовирусной активности *in vitro*, авторы данного изобретения затем попытались оценить *in vivo* противовирусную эффективность этих L-BH DU-пролекарств. После оценки данных для синтезированных соединений *in vitro*, из-за более высокой токсичности и низкой селективности HDP-L-BH DU (соединение 6), это соединение было изъято из дальнейшего тестирования *in vivo*. Противовирусную эффективность *in-vivo* октадецильных (Фиг. 1, схема 1, соединение 5), POM (Фиг. 2, схема 2, соединение 8) и POC (Фиг. 3, схема 3, соединение 14) пролекарств сравнивали с L-BH DU в мышинной модели NuSkin репликации VZV, в которой используются мыши Athymic Nude, которым были имплантированы ксенотрансплантаты кожи взрослого человека. Группе из 10 мышей (5 самцов, 5 самок) с ксенотрансплантатами кожи инокулировали VZV-ORF57-Luc, а затем была инициирована обработка спустя 3 суток подкожным путем. Группа, получающая среду-носитель, получала только Cremophor-DMSO-солевой раствор, и группа положительного контроля получала НРМРС (цидофовир) в дозе 10 мг/кг. Тестируемые соединения составляли в CDS в концентрации, эквивалентной НРМРС, в диапазоне от 11,4 до 24,9 мг/кг в пересчете на их молекулярную массу. Мышей обрабатывали один раз в сутки с 3-х по 9-е сутки после инфицирования. Каждые сутки их взвешивали и проводили сканирование с помощью системы визуализации In Vivo (In Vivo Imaging System, IVIS) на 3-14-е сутки для измерения распространения вируса. Противовирусную активность оценивали исходя из выхода вируса, измеренного как кратное повышение суммарного потока по сравнению со значением на 3-и сутки.

Авторы данного изобретения ожидали, что эти аналоги пролекарств будут обладать противовирусной активностью на основании предыдущих анализов *in vivo* с L-BH DU. Исследование этих производных *in vivo* показало, что из выбранных аналогов пролекарств, OED-L-BH DU и POM-L-BH DU продемонстрировали превосходную противовирусную активность по сравнению с L-BH DU, без какой-либо клеточной токсичности. Оба

пролекарства L-BHDU были эффективными *in vivo* в дозе приблизительно 25 мг/кг/сутки подкожно (s.c.). Это эквивалентно цидофовиру 10 мг/кг. Было обнаружено, что исходное соединение, L-BHDU, и РОС-L-BHDU являются неэффективными (Фиг. 6А). Следует упомянуть, что L-BHDU-РОМ также одинаково эффективен при пероральном применении в сравнении с цидофовиром (ip путь, Фиг. 6В). Ожидается, что L-BHDU будет демонстрировать меньшую активность *in vivo* из-за неудовлетворительных фармакокинетических параметров. Однако РОС-L-BHDU в виде сложного эфира может быть недостаточно стабильным при физиологическом pH для достижения эффективной концентрации внутри клеток. Это может объяснять падение эффективности РОС-пролекарства *in vivo*. Все тестируемые соединения также хорошо переносились мышами (как самцами, так и самками), и у них не наблюдали значимой потери массы (Фиг. 7).

После этих обнаружений OED-L-BHDU (L-BHDU-C18) и (РОМ-L-BHDU, 37) были выбраны для повторной оценки *in vivo* с использованием эталонного цидофовира (10 мг/кг внутривенным путем (iv)). В повторных исследованиях пролекарств L-BHDU-C18 и РОМ-L-BHDU *in vivo* было обнаружено, что они являются более активными, чем цидофовир, при подкожном (s.c.) введении, а также при пероральном (o.p.) пути введения (это показано на Фиг. 6b). Для РОМ-L-BHDU и L-BHDU-C18 была показана надлежащая активность *in vivo*, и они были выбраны для дальнейшего исследования фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD), механизма действия и токсикологических исследований. Кроме того, также необходима оценка РОМ-L-BHDU в отношении потенциального взаимодействия с катаболизмом 5-фторурацила, что является проблемой для бривудина, но не для L-BHDU.¹¹ Предварительные данные предусматривали, что L-BHDU препятствует биосинтезу пиримидинов, индуцированному VZV-инфекцией в неделящихся клетках.²²

Кроме того, все синтезированные соединения также тестировали *in vitro* в отношении вирусов простого герпеса (HSV-1, герпес ротовой полости) в клетках Vero, Фиг. 8. L-BHDU и его пролекарства, октадецильный OED-L-BHDU и РОС-L-BHDU, проявляли надлежащую активность в отношении HSV-1. Для L-BHDU было показано EC₅₀ 0,007 мкМ, с SI выше 12903 (Фиг. 9, таблица 2).

РОМ-L-BHDU характеризовался EC₅₀ 0,028 мкМ, с SI >3546. Однако, напротив, для РОС-L-BHDU была показана более высокая противовирусная эффективность, при этом EC₅₀ составляло 0,0260 мкМ, с SI >3846. Было обнаружено, что октадецильное пролекарство является менее активным, при этом EC₅₀ составляло 0,7573 мкМ, с SI 26,5, по сравнению со всеми синтезированными аналогами. Было обнаружено, что L-BHDU и его пролекарства РОМ и РОС превосходят ацикловир (EC₅₀ = 0,0736 мкМ), не проявляя какую-

либо токсичность, $CC_{50} > 100$ мкМ. Однако октадецильное пролекарство проявляло клеточную цитотоксичность в концентрации 20 мкМ.

Кроме того, тестировали противовирусную активность этих аналогов *in vitro* в отношении HSV-2 (генитальный герпес) в клетках Vero с использованием ацикловира в качестве эталонного лекарственного средства. Интересно, что было обнаружено, что только POM-L-BHDU является активным в отношении HSV-2, EC_{50} 1,4 мкМ, с $SI > 71$ (Фиг. 10). Было обнаружено, что все другие аналоги, включая L-BDHU, являются неэффективными в отношении HSV-2 (Фиг. 11, таблица 3). После этих обнаружений, было определено, что POM-L-BHDU (37) обладает потенциалом в отношении HSV-1 и HSV-2. Дальнейшая оценка *in vivo* POM-пролекарства L-BDHU подтвердит активность. POM-пролекарство L-BHDU может продемонстрировать превосходную противовирусную эффективность в отношении HSV-2 в мышинной модели *in vivo*.

Кроме того, POM-L-BHDU оценивали как местное лечение при VZV- и HSV-инфекции в модели эксплантата кожи человека, и он был высокоэффективным в отношении обоих вирусов, будучи составленным в концентрации 0,2% в масле какао (Фиг. 12). Важно отметить, что в случае HSV1, L-BHDU-POM 0,2% при местном введении был более эффективным, чем ацикловир 0,5% при местном введении (Фиг. 12, правая панель).

Поскольку L-BHDU, ODE-L-BHDU, POM-L-BHDU и POC-L-BHDU имели одни из лучших противовирусных профилей в отношении VZV-ORF57-Luc, пролекарства подвергали скринингу в отношении мутантов VZV, VZV ТК (дефицитный по тимидинкиназе, -ТК), VZV TS (дефицитный по тимидилатсинтазе, -TS) и VZV ТКТС (дефицитный по тимидинкиназе и тимидилатсинтазе, -ТКТС). Эти исследования проводили таким же образом, что и исследования эффективности, описанные выше, за исключением того, что ассоциированные с клетками VZV-ORF57-Luc, VZV-ORF57-ΔТК, VZV-ORF57-ΔTS и VZV-ORF57-ΔТКТС использовали для инфицирования клеток ARPE-19. Как и прежде, CDV и ACV использовали в качестве положительных контролей. EC_{50} в случае каждого соединения в отношении ассоциированного с клетками VZV было аналогичным или немного более высоким, чем в случае таковых, полученных с использованием внеклеточного VZV (Фиг. 13). В большинстве случаев L-BHDU и его пролекарства были более активными в отношении VZV-ORF57-Luc, чем CDV или ACV, при этом исключение составляет ODE-L-BHDU, который был менее эффективным по сравнению с CDV, но в 9 раз более активным по сравнению с ACV (Фиг. 14, таблица 4).

ВЫВОДЫ

Таким образом, авторы данного изобретения синтезировали POM-, POC-пролекарства L-BHDU и его пролекарство на основе длинноцепочечного фосфолипида. Эти пролекарства проявляли значимую активность в отношении VZV. POM-L-BHDU (8) показал повышенную противовирусную активность в сравнении с L-BHDU, тогда как OED-L-BHDU (5) и HDP-L-BHDU (6) проявляли более низкую *in vitro* активность по сравнению с исходной молекулой, в отношении VZV. Кроме того, активное *in vitro* соединение POM-L-BHDU сохраняло свою противовирусную активность в мышинной модели *in vivo* без цитотоксичности. Более того, пролекарство OED-L-BHDU на основе длинноцепочечного фосфолипида (соединение 5) также продемонстрировало значимо повышенную *in vivo* противовирусную активность в сравнении с L-BHDU. Из этого исследования был сделан вывод, что POM-L-BDHU (8) и OED-L-BHDU (5) следует разрабатывать как кандидаты на лекарственное средство против VZV. Необходимы дополнительные биологические исследования, включая исследования активности в отношении VZV в случае резистентных к лекарственным средствам мутантов, исследования фармакокинетики, исследования молекулярного механизма действия, исследования распределения в ткани, для оценки полного потенциала этих перспективных пролекарств L-BHDU, 8 и 9. Следует отметить, что все синтезированные пролекарства в этом исследовании проявляли надлежащую противовирусную активность в отношении HSV-1 (герпес ротовой полости). POM-L-BDHU (8) также проявлял значимую активность в отношении HSV-2 (генитальный герпес), при этом было обнаружено, что другие аналоги пролекарств, включая L-BDHU, являются неактивными в отношении этого вируса. В целом POM-L-BDHU (8) и OED-L-BHDU (5) были активными, безопасными и хорошо переносились, что делает их хорошим выбором для лекарственной терапии. Также POM-L-BDHU (8) показал активность, согласующуюся с разработкой этого соединения в качестве хорошего кандидата на лекарственное средство против HSV-2 (генитальный герпес), что является необходимостью современной терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ

Общие аналитические методы

Реагенты и безводные растворители были куплены и использовались без дополнительной очистки. Реакции отслеживали с помощью пластинок для тонкослойной хроматографии (силикагель для TLC GF, 250 микрон), которые визуализировали с использованием УФ-лампы (254 нм) и проявляли с помощью 15% раствора серной кислоты в метаноле. Значения температуры плавления регистрировали на электронном приборе для определения температуры плавления, и они являются нескорректированными. Спектры ядерного

магнитного резонанса записывали на 500 МГц для ^1H ЯМР, ^{19}F ЯМР, 202 МГц для ^{31}P -ЯМР и 125 МГц для ^{13}C ЯМР с тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) обозначаются как s (синглет), bs (широкий синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), m (мультиплет), dd (двойной дублет) и dt (двойной триплет). Оптическое вращение измеряли на электронном поляриметре. Масс-спектры высокого разрешения ESI записывали на масс-спектрометре Q-TOF. Тонкослойную хроматографию осуществляли на стеклянной пластинке, покрытой силикагелем.

L-BH DU-5'-[(2-октадецилоксиэтил)фосфат] (5). К раствору 1,2,4-триазола (0,28 г, 4,1 ммоль) и триэтиламина (0,57 мл, 4,1 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли раствор 2-хлорфенилдихлорфосфата (2, 0,5 г, 2,0 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при гт в течение 30 мин, а затем фильтровали. К фильтрату последовательно добавляли 20 мл THF, L-BH DU (1, 0,49 г, 1,5 ммоль) и 1-метилимидазол (0,17 мл, 2,0 ммоль). Через 1 ч к смеси добавляли 2-(октадецилокси)этанол (0,48 г, 1,5 ммоль) и перемешивали в течение ночи при гт. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3%MeOH/DCM) с получением L-BH DU 5'-[(2-хлорфенил 2-октадецилоксиэтил)фосфат](3, 0,45 г, выход 64%) ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,13 (bs, 1H, NH), 7,71 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,20 (t, $J = 16,0$ и 8,5 Гц, 1H), 7,10 (t, $J = 15,5$ и 8,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, $J = 13,5$ и 4,5 Гц, 1H); 6,33 (dd, $J = 16,5$ и 7,5 Гц, 1H), 5,17-5,16 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,42 (t, $J = 13,5$ и 8,0 Гц, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 30H), 0,86 (t, $J = 14,0$ и 7,0 Гц, 3H); ^{31}P ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ -6,10, -6,36; ^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160,9, 149,3, 146,3, 130,9, 130,5, 128,2, 127,6, 126,6, 126,0, 125,5, 112,1, 110,8, 110,4, 81,5, 81,4, 81,2, 71,5, 71,4, 68,3, 31,9, 29,7, 29,5, 29,4, 26,0, 22,7, 14,2. Полученное промежуточное соединение 3 растворяли в THF и добавляли 0,5N раствор NaOH (1,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч и нейтрализовали 1N HCl при 0 °С. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH/DCM) с получением 5 с выходом 90%. Мр 115-117 °С; ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,04-5,03 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,08 (t, $J = 10,0$ и 4,5 Гц, 1H), 3,91-3,93 (m, 2H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,43 (t, $J = 10,0$ и 4,5 Гц, 2H), 3,35-3,34 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 30H), 0,85 (t, $J = 13,5$ и 8,6 Гц, 3H); ^{31}P ЯМР (202 МГц, DMSO- d_6): δ -1,06; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ 162,3, 150,0, 138,6 (d, $J = 21,5$ Гц), 111,2, 108,3, 107,8, 81,55 (d, $J = 34,4$ Гц), 70,9, 64,6, 46,7, 31,7, 29,4, 29,2, 29,1, 25,8, 22,4, 13,1, 13,0; HRMS (EI) рассчитано для $(\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{BrN}_2\text{O}_9\text{P}+\text{Na})^+$ 717,2492, обнаружено 717,2485.

Соединение 6 (50 мг) синтезировали с качественным выходом согласно той же процедуре, что и соединение 5. выход 85%; mp 122-123 °C; ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J = 7,5$ и $1,5$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,29 (dd, $J = 7,0$ и $2,0$ Гц, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,15-4,14 (m, 2H), 3,99 (d, $J = 6,5$ и $2,0$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J = 13,0$ и $7,0$ Гц, 2H), 3,43 (t, $J = 13,0$ и $6,5$ Гц, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 26H), 0,93 (t, $J = 13,5$ и $7,0$ Гц, 3H); ^{31}P ЯМР (202 МГц, CD_3OD): δ 0,58; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ 162,3, 150,0, 138,6 (d, $J = 20,1$ Гц), 129,6, 129,1, 111,2, 108,3, 107,8, 104,5, 103,9, 81,5 (d, $J = 34,6$ Гц), 71,1 (d, $J = 31,5$), 70,7, 67,0, 63,6, 62,4, 31,7, 30,8, 30,7, 30,6, 29,4, 29,3, 29,1, 25,9, 22,4, 13,0 (d, $J = 12,0$ Гц); HRMS (EI) рассчитано для $(\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{BrN}_2\text{O}_9\text{P}+\text{H})^+$ 681,2516, обнаружено 681,1507.

Процедура синтеза бис(РОМ) путем фосфорилирования L-BHDU: К перемешанному раствору L-BHDU (30 мг, 0,094 ммоль) и *N*-метилимидазола (0,61 мл, 0,75 ммоль) в сухом THF (3 мл) добавляли хлорбис(РОМ)-фосфат 7 (154 мг, 0,473 ммоль) путем растворения в 3 мл THF при 0 °C, и смесь перемешивали в течение 15 мин. После этого реакцию смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили метанолом и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0,5% MeOH/DCM) с получением 8 в виде бесцветного вязкого масла (42,0 мг, выход 71%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (bs, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,43 (d, $J = 15,0$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 5,71-5,64 (m, 4H), 5,14 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 2H), 1,22 (s, 18H); ^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 176,8, 160,9, 149,4, 137,3, 128,3, 112,2, 110,6, 102,9, 100,0, 83,1, 81,4, 71,5, 65,1, 38,8, 26,9; ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3) δ -3,02, HRMS (EI) рассчитано для $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BrN}_2\text{O}_{12}\text{P}+\text{H})^+$ 627,0954, обнаружено m/z 627,0953.

((Бис(бензилокси)фосфорил)окси)метилизопропилкарбонат (10). К перемешанной смеси соединения 9 (560 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (1,6 г, 4,97 ммоль) в ацетоне (10 мл) по каплям добавляли РОС-I (610 мг, 2,38 ммоль) при rt и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера, и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением 650 мг соединения 10 в виде бесцветного масла с выходом 82%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,35-7,30 (m, 10H), 5,61-5,58 (d, $J = 15,0$ Гц, 2H), 5,07-5,05 (d, $J = 10,0$ Гц, 4H), 4,90-4,85 (s, 1H), 1,29-1,28 (d, $J = 5,0$ Гц, 6H); ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3) δ -2,02.

(((Бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)метилизопропилкарбонат (11). К перемешанному раствору соединения 10 (1,0 г, 2,54 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли NaI (0,76 г, 5,07 ммоль) и смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт промывали сухим эфиром и сушили под высоким вакуумом. После сушки остаток использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

((Бензолоксифосфорил)бис(окси))бис(метилен)диизопропил-бис(карбонат) (12). К перемешанной смеси соединения 11 (231 мг, 0,75 ммоль) и карбоната цезия (371 мг, 1,13 ммоль) в ацетоне (10 мл) по каплям добавляли РОС-I (240 мг, 0,98 ммоль) при rt и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера, и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15% EtOAc/гексан) с получением 30 мг соединения 12 в виде бесцветного масла с выходом 70%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,33 (m, 5H), 5,64-5,62 (d, $J = 10,0$ Гц, 4H), 5,13-5,12 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 4,94-4,86 (s, 2H), 1,30-1,28 (t, $J = 10,0$ Гц, 6H); ^{31}P ЯМР (202 МГц, CDCl_3) δ -3,77.

((Гидроксифосфорил)бис(окси))бис(метилен)диизопропил-бис(карбонат) (13). Суспензию соединения 12 (300 мг, ммоль) и 10% Pd/C (30 мг) в метаноле при температуре окружающей среды обрабатывали H_2 при 5 фунтах/кв. дюйм в течение 2 ч. Смесь пропускали через целитовую прокладку и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 13 в виде бесцветной вязкой жидкости с выходом 85%. Соединение 13 использовали для реакции следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (bs, 1H), 5,63-5,60 (d, $J = 15,0$ Гц, 4H), 4,95-4,88 (s, 2H), 1,31-1,30 (t, $J = 5,0$ и 2,0 Гц, 6H); ^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 153,19, 85,46, 73,44, 21,66; ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3) δ -3,36.

Соединение 13 (92 мг, 0,282 ммоль) для получения бис(РОС)-пролекарства L-BH DU (14) помещали в ТЕА (1 мл) и пиридин (0,5 мл), перемешивали при rt в течение 10 мин, затем содержимое концентрировали при пониженном давлении с последующим совместным выпариванием с толуолом (3 мл). Остаток растворяли в сухом THF (3 мл) и охлаждали до 0 °С, после этого добавляли L-BH DU (30 мг, 0,094) с последующим последовательным добавлением DIPEA (0,05 мл, 0,282 ммоль), BOP-Cl (48,0 мг, 0,189 ммоль) и 3-нитро-1,2,4-триазола (21 мг, 0,189 ммоль). Смесь перемешивали при этой же температуре в течение 2 ч, разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали

насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл X 2), после чего соевым раствором (10 мл), и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0,8% метанол/DCM) с получением соединения 14 в виде бесцветного вязкого твердого вещества (13 мг, выход 22%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (bs, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44-7,41 (d, $J = 15,0$ МГц, 1H), 6,79-6,76 (d, $J = 15,0$ МГц, 1H), 6,35-6,34 (d, $J = 5,0$ МГц, 1H), 5,71-5,64 (m, 4H), 5,15 (s, 1H), 4,95-4,88 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,33-4,17 (m, 2H), 1,31-1,29 (t, $J = 15,0$ и 7,0 Гц, 6H); ^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3): 160,95, 153,05, 149,4, 137,3, 128,3, 112,2, 110,5, 102,9, 85,8, 81,4, 77,4, 73,7, 71,5, 65,2, 21,7; ^{31}P -ЯМР (202 МГц, CDCl_3) -3,14; HRMS (EI) рассчитано для $(\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_{14}\text{P}+\text{H})^+$ 631,0540, обнаружено 631,0538.

Список литературы

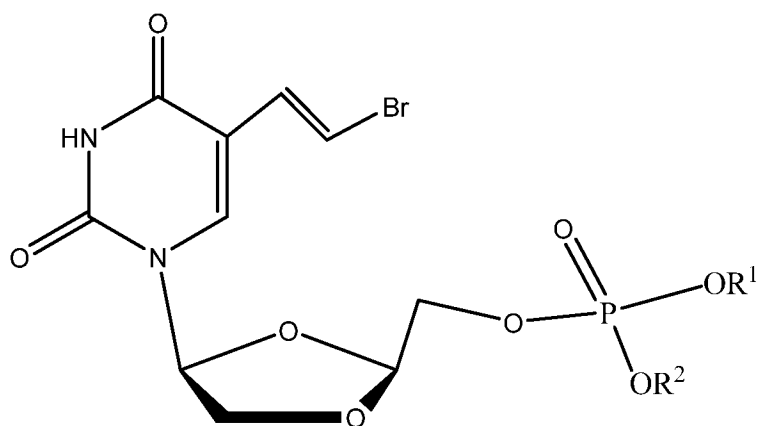
1. Gershon, A. A.; Breuer, J.; Cohen, J. I.; Cohrs, R. J.; Gershon, M. D.; Gilden, D.; Grose, C.; Hambleton, S.; Kennedy, P. G. E.; Oxman, M. N.; Seward, J. F.; Yamanishi, K., Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015, 1.
2. Marin, M.; Leung, J.; Gershon, A. A., Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. *Pediatrics* 2019, 144 (3).
3. Sampathkumar, P.; Drage, L. A.; Martin, D. P., Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Mayo Clin Proc* 2009, 84 (3), 274-280.
4. Field, H. J.; Hodge, R. A. V., Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Brit Med Bull* 2013, 106 (1), 213-249.
5. Lee, M. Y.; Kim, K. S.; Lee, W. K., Intravitreal Foscarnet for the Treatment of Acyclovir-resistant Acute Retinal Necrosis Caused by Varicella Zoster Virus. *Ocul Immunol Inflamm* 2011, 19 (3), 212-213.
6. Andrei, G.; Snoeck, R., Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules* 2021, 26 (4).
7. Hoffman, J., Overview of antiviral medications used in ophthalmology. *Community Eye Health*. 2020, 33 (108), 85-88.
8. De Clercq, E., (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU). *Med Res Rev* 2005, 25 (1), 1-20.
9. De Clercq, E., Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol* 2004, 68 (12), 2301-2315.
10. Choi, Y.; Li, L.; Grill, S.; Gullen, E.; Lee, C. S.; Gumina, G.; Tsujii, E.; Cheng, Y. C.; Chu, C. K., Structure-activity relationships of (E)-5-(2-bromovinyl) uracil and related pyrimidine nucleosides as antiviral agents for herpes viruses. *J Med Chem* 2000, 43 (13), 2538-2546.
11. De, C.; Liu, D. M.; Zheng, B.; Singh, U. S.; Chavre, S.; White, C.; Arnold, R. D.; Hagen, F. K.; Chu, C. K.; Moffat, J. F., beta-L-1-[5-(E-2-bromovinyl)-2-(hydroxymethyl)-1,3-(dioxolan-4-yl)] uracil (L-BH DU) prevents varicella-zoster virus replication in a SCID-Hu

- mouse model and does not interfere with 5-fluorouracil catabolism. *Antivir Res* 2014, *110*, 10-19.
12. Pradere, U.; Garnier-Amblard, E. C.; Coats, S. J.; Amblard, F.; Schinazi, R. F., Synthesis of Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrugs. *Chem Rev* 2014, *114* (18), 9154-9218.
 13. Naesens, L.; Neyts, J.; Balzarini, J.; Bischofberger, N.; Declercq, E., In-Vivo Antiretroviral Efficacy of Oral Bis(Pom)-Pmea, the Bis(Pivaloyloxymethyl)Prodrug of 9-(2-Phosphonylmethoxyethyl)Adenine (Pmea). *Nucleos Nucleot* 1995, *14* (3-5), 767-770.
 14. Marcellin, P.; Chang, T.; Lim, S. G.; Tong, M. J.; Sievert, W.; Shiffman, M. L.; Jeffers, L.; Goodman, Z.; Wulfsohn, M. S.; Xiong, S.; Fry, J.; Brosgart, C. L.; Afdhal, N.; O'Conner, C.; Andreone, P.; Cursaro, C.; Angus, P.; Vaughan, R.; Bain, V.; Gutfreund, K.; Barange, K.; Duffant, M.; Barnes, E.; Bennett, M.; Pressman, J.; Bernstein, D.; Bonino, F.; Coco, B.; Borum, M.; Schuck, S.; Bourliere, M.; Benali, S.; Boyer, N.; Castelnau, C.; Brown, R.; Scales, S.; Buggisch, P.; Peterson, J.; Cooksley, G.; MacDonald, G.; Couzigou, P.; Foucner, D.; Crawford, D.; Der, A.; Desmond, P.; Boussioutas, A.; DiBisceglie, A.; Bacon, B.; Dieterich, D.; Goldman, D.; Dusheiko, G.; Enriquez, J.; Gallego, A.; Esposito, S.; Lemieszewski, J.; Esteban, R.; Buti, M.; Faust, T.; Wherity, K.; Francavilla, A.; Malcangi, F.; Fried, M.; Nakayama, C.; Gilson, R.; Lascar, M.; Gish, R.; Trinh, H.; Gordon, S.; Colar, S.; Gregor, M.; Kaiser, S.; Heathcote, J.; Imagawa, D.; Jacobson, I.; Rooney, J.; James, C.; Fallis, R.; Jain, A.; Chen, S.; Ma, J.; Hsing, A.; Nonaka-Wong, S.; Kraus, M.; Jen, C. M.; Kaita, K.; Koval, G.; Parrish, H.; Kowdley, K.; Kronborg, I.; Nicoll, A.; Kullavanijaya, P.; Amonrattanakosol, J.; Lao-Tan, J.; Garcia, L.; Liaw, Y. F.; Chien, R. N.; Lok, A.; Richtmyer, P.; Luengrojanakul, P.; Tanwandee, T.; Manns, M.; Schueler, A.; Martin, P.; Peacock, V.; McCaughan, G.; Strasser, S.; McHutchison, J.; Pockros, P.; Merican, I.; Lachmanan, S.; Mohamed, R.; Naccarato, R.; Fagiuoli, S.; Nelson, M.; Higgs, C.; Pastore, G.; Perrillo, R.; Denham, C.; Pol, S.; Fontaine, H.; Riely, C.; Litley, D.; Rizzetto, M.; Lagget, M.; Rodriguez, M.; Espiga, M.; Rustgi, V.; Lee, P.; Sacks, S.; Farley, J.; Samuel, D.; Feray, C.; Sasadeusz, J.; Gioupouki, M.; Shaw, D.; Le Mire, M.; Shelton, D.; Sherman, M.; Bartolucci, A.; Schiff, E.; Siebert, A.; Sollano, J.; Dy, F.; Thuluvath, P.; Tong, L.; Trepo, C.; Maynard, M.; Trinchet, J. C.; Carrie, N.; Vetter, D.; Metzger, S.; Vierling, J.; Clarke-Platt, J.; Wakil, E.; Bzowej, N.; Warnes, T.; Wright, T.; Kwong, A.; Young, Y. Y.; Zarski, J. P.; Leroy, V.; Grp, A. D. S.; Grp, R. F. V. H., Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *New Engl J Med* 2003, *348* (9), 808-816.
 15. Fung, H. B.; Stone, E. A.; Piacenti, F. J., Tenofovir disoproxil fumarate: A nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther* 2002, *24* (10), 1515-1548.
 16. Wiemer, A. J.; Wiemer, D. F., Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier. *Top Curr Chem* 2015, *360*, 115-160.
 17. Beadle, J. R.; Hartline, C.; Aldern, K. A.; Rodriguez, N.; Harden, E.; Kern, E. R.; Hostetler, K. Y., Alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir exhibit multiple-log enhancement of antiviral activity against cytomegalovirus and herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Ch* 2002, *46* (8), 2381-2386.
 18. Liang, Y.; Narayanasamy, J.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K., Phosphoramidate and phosphate prodrugs of (-)-beta-D-(2R,4R)-dioxolane-thymine: synthesis, anti-HIV activity and stability studies. *Bioorg Med Chem* 2006, *14* (7), 2178-89.

19. Hwang, Y. S.; Cole, P. A., Efficient synthesis of phosphorylated prodrugs with bis(POM)-phosphoryl chloride. *Org Lett* 2004, 6 (10), 1555-1556.
20. De, C.; Liu, D.; Singh, U. S.; Chu, C. K.; Moffat, J. F., β -L-1-[5-(E-2-Bromovinyl)-2-(Hydroxymethyl)-1,3 Dioxolan-4-yl] Uracil (L-BH DU) Inhibits Varicella Zoster Virus Replication by Depleting the Cellular dTTP Pool. *bioRxiv* 2020, 02.13.948216.
21. De, C.; Liu, D.; Depledge, D.; Breuer, J.; Singh, U. S.; Hartline, C.; Prichard, M. N.; Chu, C. K.; Moffat, J. F., β -L-1-[5-(E-2-Bromovinyl)-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] uracil (L-BH DU) effectiveness against varicella-zoster virus and herpes simplex virus type 1 depends on thymidine kinase activity. . *bioRxiv* 2020, 02.13.948190.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пролекарственное соединение L-BH DU в соответствии с химической структурой I:



где R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$;

R^2 представляет собой H, группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$;

R^{1a} представляет собой независимо C_6 - C_{30} -алкильную группу, часто C_{12} - C_{22} -алкильную группу, часто C_{14} - C_{20} -алкильную группу или C_{16} - C_{18} -алкильную группу, часто C_{16} - или C_{18} -алкильную группу;

R^{2a} представляет собой независимо C_1 - C_{12} -алкильную группу, часто C_2 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_4 -алкильную группу, изопропильную, трет-бутильную или втор-бутильную группу или изопропильную или трет-бутильную группу;

каждый j равен независимо 1-6, 1-3, часто 1 или 2;

каждый k равен 0 или 1;

каждый n равен независимо 1-6, 1-4, 2-4 или 2 или 3; или

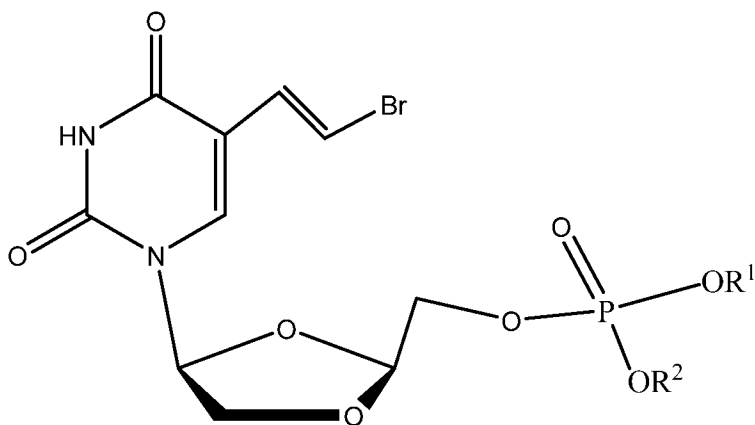
его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморфная форма.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ и n равен 2 или 3.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой C_{14} - C_{20} -алкильную или C_{16} - C_{18} -алкильную группу и n равен 2 или 3.

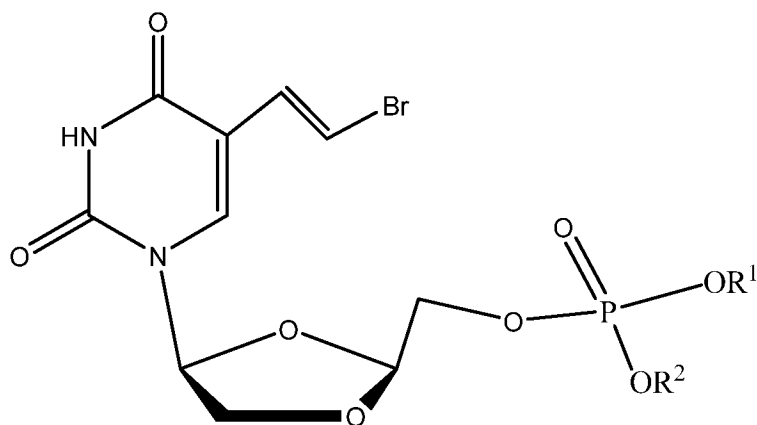
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой C_{16} или C_{18} и R^2 представляет собой H.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой C_{18} и n равен 2.
6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой C_{16} и n равен 2.
7. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ и R^2 представляет собой H или $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$.
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H или группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$.
9. Соединение по п. 1 или 8, отличающееся тем, что R^2 представляет собой группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$ и j равен 1-4.
10. Соединение по любому из пп. 1, 8 или 9, отличающееся тем, что j равен 1 или 2 и R^{2a} представляет собой C_1-C_{12} -алкильную группу.
11. Соединение по любому из пп. 1 или 8-10, отличающееся тем, что j равен 1 или 2 и R^{2a} представляет собой C_2-C_6 -алкильную группу.
12. Соединение по любому из пп. 1 или 8-11, отличающееся тем, что j равен 1 и R^{2a} представляет собой C_3 - или C_4 -алкильную группу.
13. Соединение по любому из пп. 1 или 8-12, отличающееся тем, что j равен 2 и R^{2a} представляет собой C_3 - или C_4 -алкильную группу.
14. Соединение по любому из пп. 1 и 8-13, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$.
15. Соединение по любому из пп. 1, 8-11 и 14, отличающееся тем, что j равен 1.
16. Соединение по любому из пп. 1 и 8-15, отличающееся тем, что k равен 0.
17. Соединение по любому из пп. 1 и 8-15, отличающееся тем, что k равен 1.
18. Соединение по любому из пп. 1-6 и 8-17, отличающееся тем, что R^1 и R^2 являются одинаковыми.
19. Соединение в соответствии с химической структурой:



где R^1 представляет собой группу $-(CH_2)_n-O-R^{1a}$, n равен 2 или 3, R^{1a} представляет собой C_{16} - или C_{18} -алкильную группу и R_2 представляет собой H, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморфная форма.

20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что n равен 2 и R^{1a} представляет собой C_{18} -алкильную группу.
21. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что n равен 3 и R^{1a} представляет собой C_{16} -алкильную группу.
22. Соединение в соответствии с химической структурой:



где каждый из R^1 и R^2 представляет собой группу $-(CH_2)_j-O-C(O)O_k-R^{2a}$,
 R^{2a} представляет собой независимо изопропильную или трет-бутильную группу;
каждый j равен независимо 1 или 2;
каждый k равен 0 или 1; или

его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморфная форма.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^1 и R^2 являются идентичными, j равен 1, k равен 1 и R^{2a} представляет собой изопропильную группу.

24. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^1 и R^2 являются идентичными, j равен 1, k равен 0 и R^{2a} представляет собой трет-бутильную группу.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-24 в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой или эксципиентом.

26. Композиция по п. 25, дополнительно содержащая дополнительное биологически активное средство.

27. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанное биологически активное средство представляет собой ацикловир, бривудин, фоскарнет, цидофовир (CDV), валацикловир, фамцикловир, иммуноглобулин против ветряной оспы (ZIG), видарабин или их смесь.

28. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанное биологически активное средство представляет собой 5-фторурацил.

29. Композиция по п. 27, отличающаяся тем, что указанное биологически активное средство представляет собой фоскарнет, цидофовир или их смесь.

30. Способ лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества композиции по любому из пп. 25-29, причем вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом ветряной оспы (VZV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I (HSV-1), или инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса II (HSV-2).

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой VZV-инфекцию.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция вызвана VZV дикого типа или мутантным VZV (TK-, TS- или TK-TS-).

33. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой HSV-1-инфекцию.

34. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой HSV-2-инфекцию.

35. Способ лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или композиции по любому из пп. 25-29, причем вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом ветряной оспы (VZV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I (HSV-1), или инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса II (HSV-2).

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение 5 по Фиг. 1, схема 1, соединение 8 по Фиг. 2, схема 2, или соединение 14 по Фиг. 3, схема 3.

37. Способ снижения вероятности вирусной инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества композиции по любому из пп. 25-29, причем вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом ветряной оспы (VZV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I (HSV-1), или инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса II (HSV-2).

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой VZV-инфекцию.

39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой HSV-1-инфекцию.

40. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой HSV-2-инфекцию.

41. Способ ингибирования или разрешения осложнений VZV-инфекции у нуждающегося в этом пациента или субъекта, причем указанные осложнения представляют собой постгерпетическую невралгию, опоясывающий лишай с поражением множественных дерматом, миелит, офтальмогерпес или опоясывающий лишай без образования сыпи, включающий введение соединения по любому из пп. 1-24 или композиции по любому из пп. 25-29 указанному нуждающемуся в этом пациенту или субъекту.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение 5 по Фиг. 1, схема 1, соединение 8 по Фиг. 2, схема 2, или соединение 14 по Фиг. 3, схема 3.

43. Применение композиции по любому из пп. 25-29 в производстве лекарственного препарата для лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом пациента, причем вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом ветряной оспы (VZV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I (HSV-1), или инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса II (HSV-2).

44. Применение соединения по любому из пп. 1-24 в производстве лекарственного препарата для лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом пациента, причем вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом ветряной оспы (VZV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I (HSV-1), или инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса II (HSV-2).

45. Применение по п. 43, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение 5 по Фиг. 1, схема 1, соединение 8 по Фиг. 2, схема 2, или соединение 14 по Фиг. 3, схема 3.

46. Применение композиции по любому из пп. 25-29 в производстве лекарственного препарата для снижения вероятности вирусной инфекции у нуждающегося в этом пациента, причем вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом ветряной оспы (VZV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса I (HSV-1), или инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса II (HSV-2).

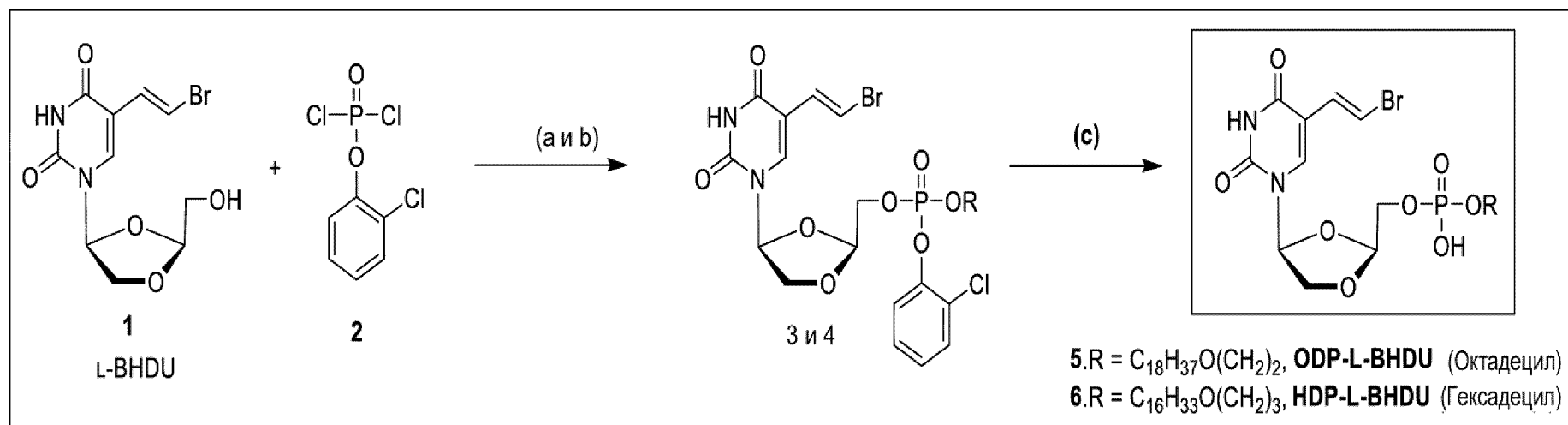
47. Применение соединения по любому из пп. 1-24 или композиции по любому из пп. 25-29 в производстве лекарственного препарата для ингибирования или разрешения осложнений VZV-инфекции у нуждающегося в этом пациента или субъекта, причем указанные осложнения выбраны из группы, состоящей из постгерпетической невралгии, опоясывающего лишая с поражением множественных дерматом, миелита, офтальмогерпеса и опоясывающего лишая без образования сыпи.

48. Применение по п. 47, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение 5 по Фиг. 1, схема 1, соединение 8 по Фиг. 2, схема 2, или соединение 14 по Фиг. 3, схема 3.

Фиг. 1

Схема 1

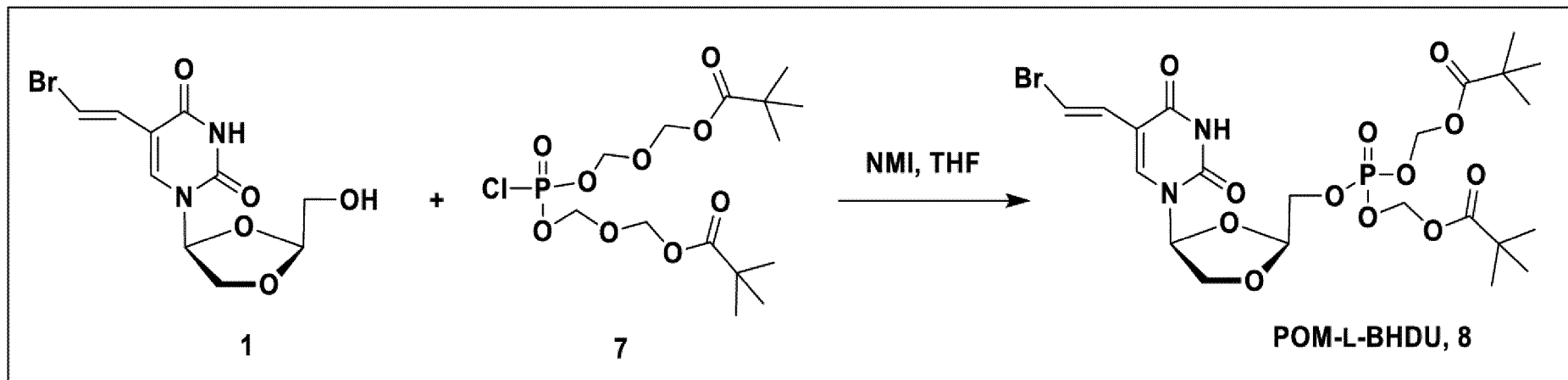
Синтез фосфата длинноцепочечного липида L-BHDU



Фиг. 2

Схема 2

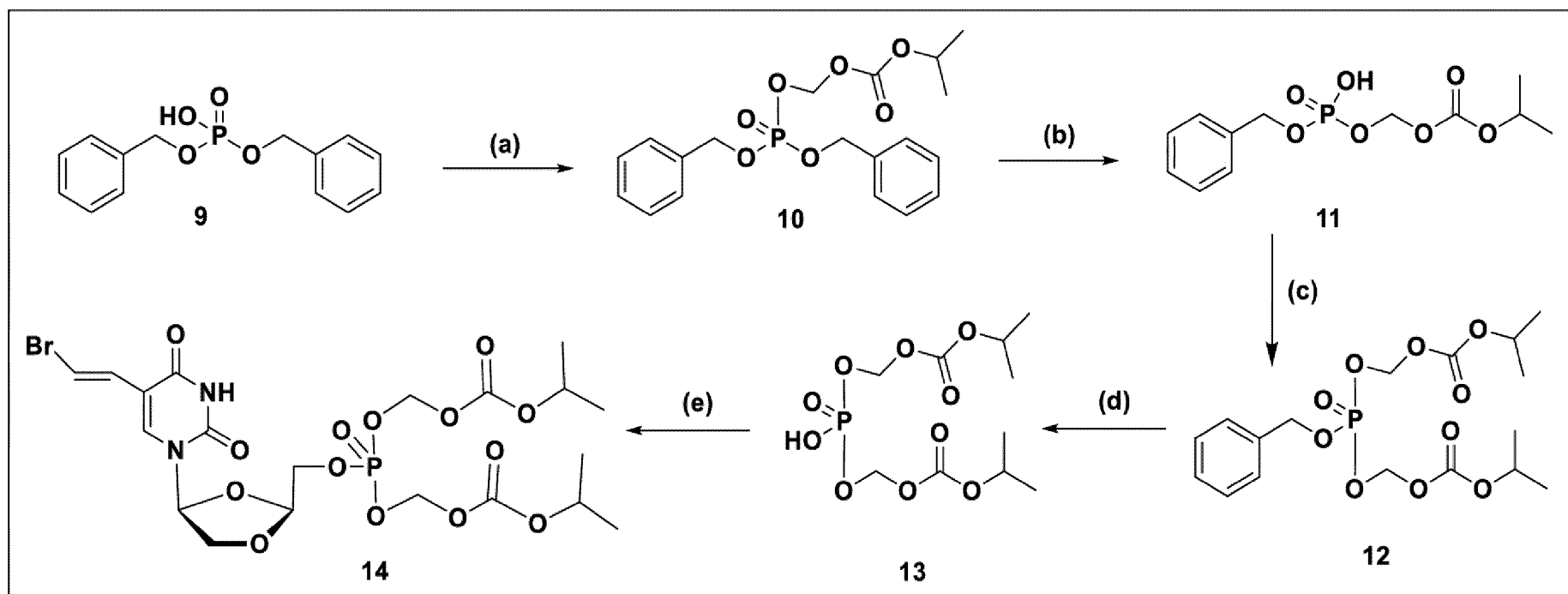
Синтез POM-L-BH DU



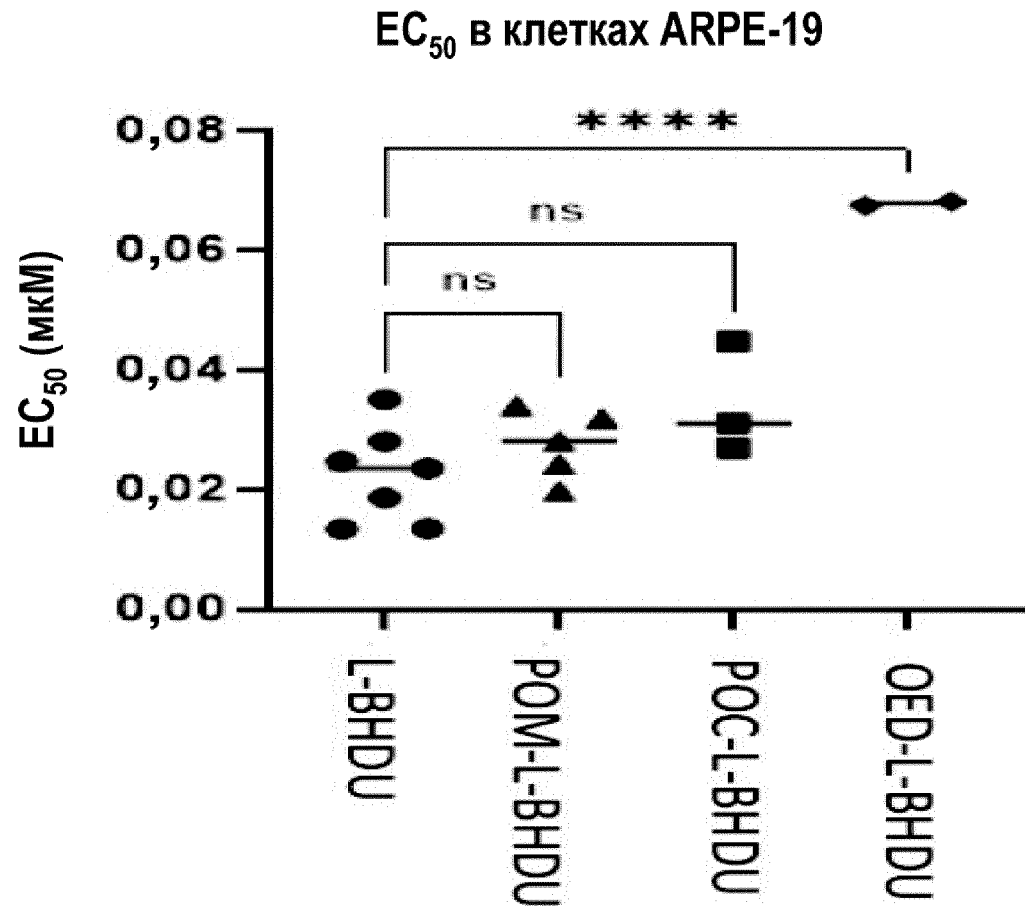
Фиг. 3

Схема 3

Синтез пролекарства бис-РОС-L-BDHU



Фиг. 4



Фиг. 5

Таблица 1. Активность в отношении VZV в клетках ARPE-19

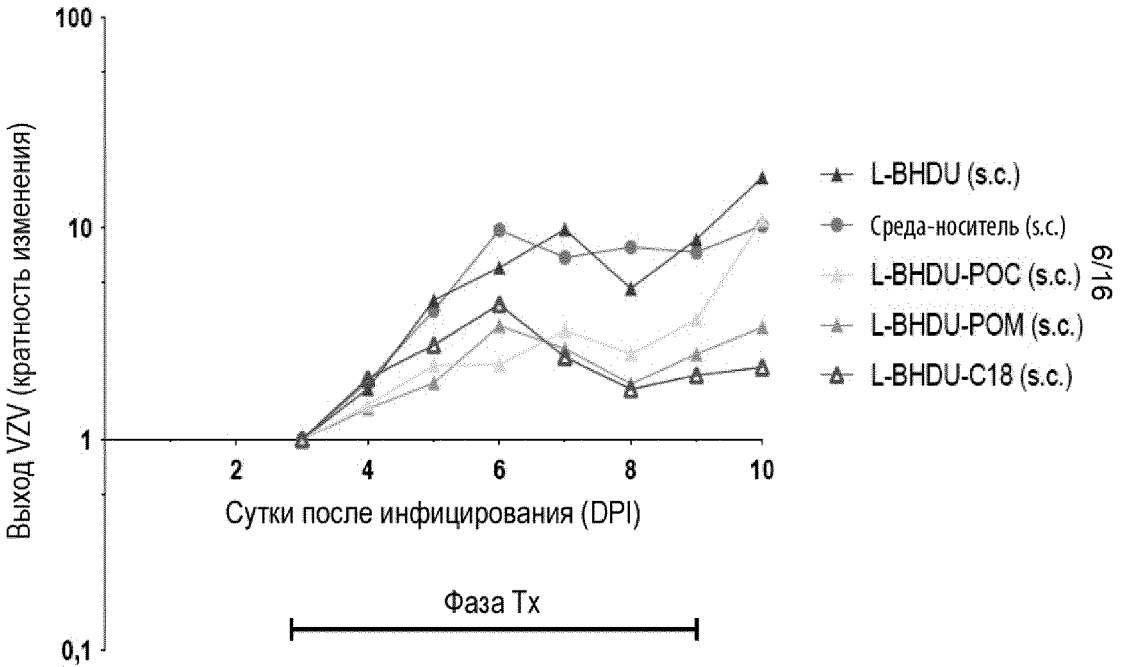
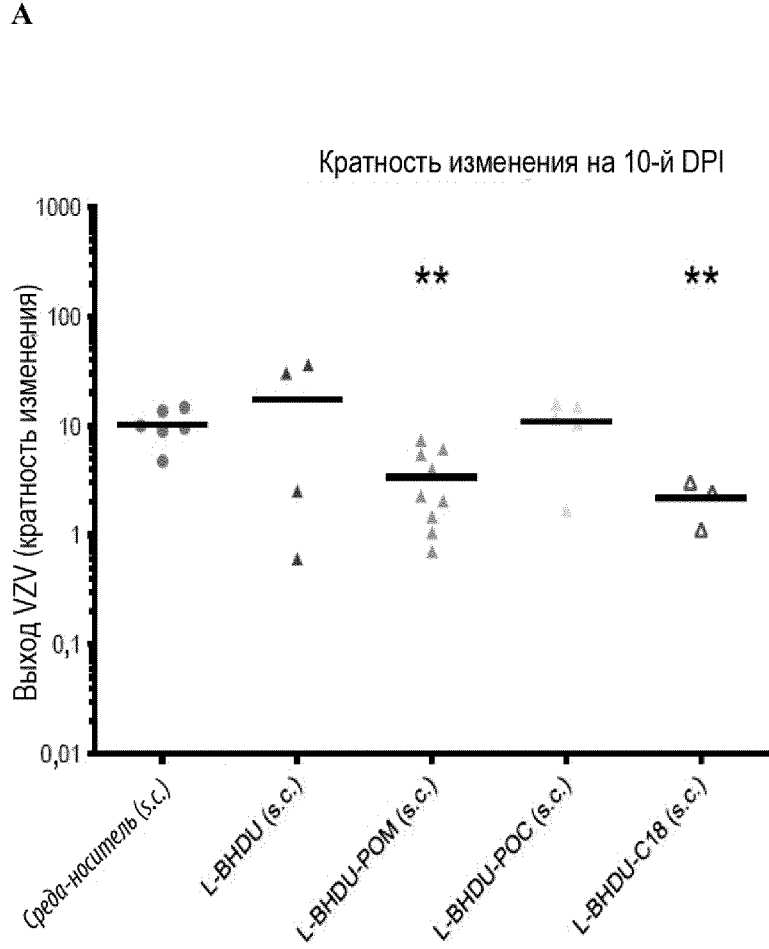
| Соединения | EC ₅₀ (мкМ) ^a (среднее±SD) | CC ₅₀ (мкМ) ^b | SI (CC ₅₀ /EC ₅₀) ^c |
|-----------------|---|-------------------------------------|---|
| L-BHDU | 0,022 ± 0,008 | >100 | >4456 |
| OED-L-BHDU (5) | 0,068 ± 0,0005 | 32,5 | 479 |
| HDP-L-BHDU (6) | 0,090 ± 0,0006 | 10 | 111 |
| POM-L-BHDU (8) | 0,028 ± 0,006 | >100 | >3619 |
| POC-L-BDHU (14) | 0,034 ± 0,009 | >100 | >2915 |

^a 50% ингибирующая концентрация 48 hpi, определенная с помощью биолюминесцентной визуализации, среднее ± стандартное отклонение из по меньшей мере 3 экспериментов.

^b 50% цитотоксическая концентрация к 72 ч, определенная с помощью анализа с применением нейтрального красного, из 3 экспериментов.

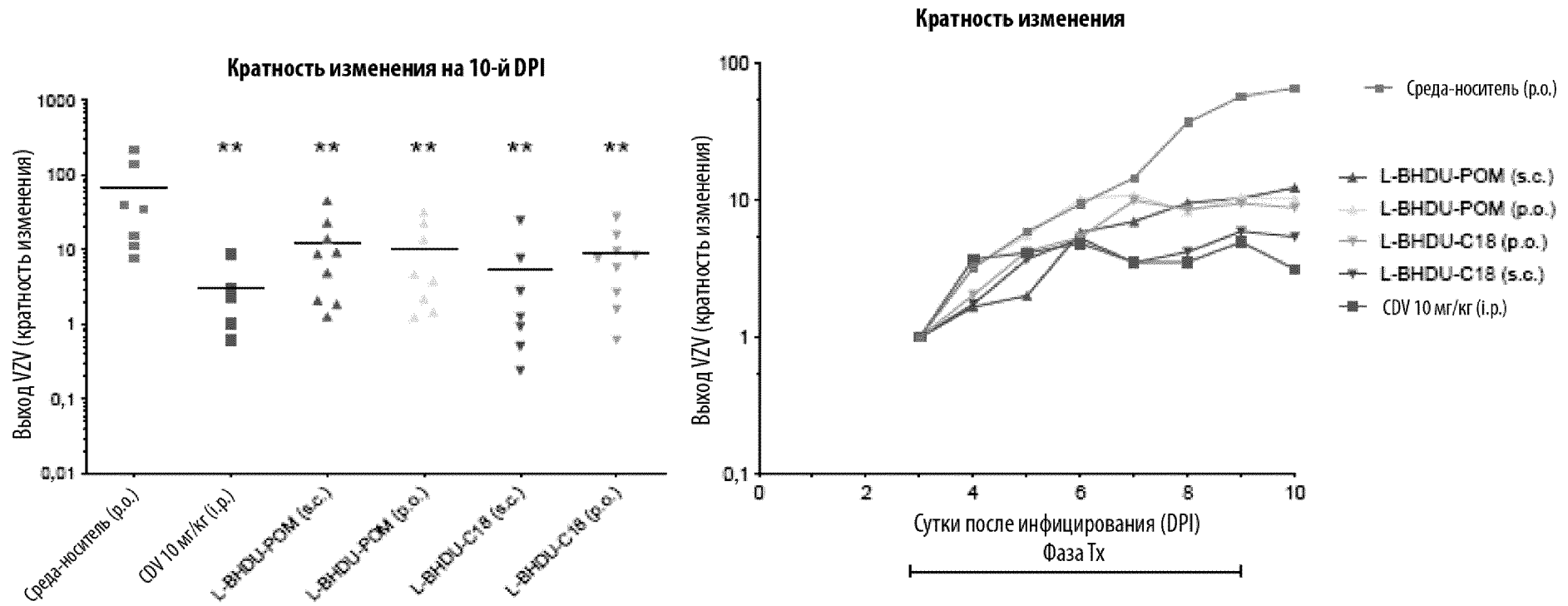
^c Индекс селективности.

Фиг. 6

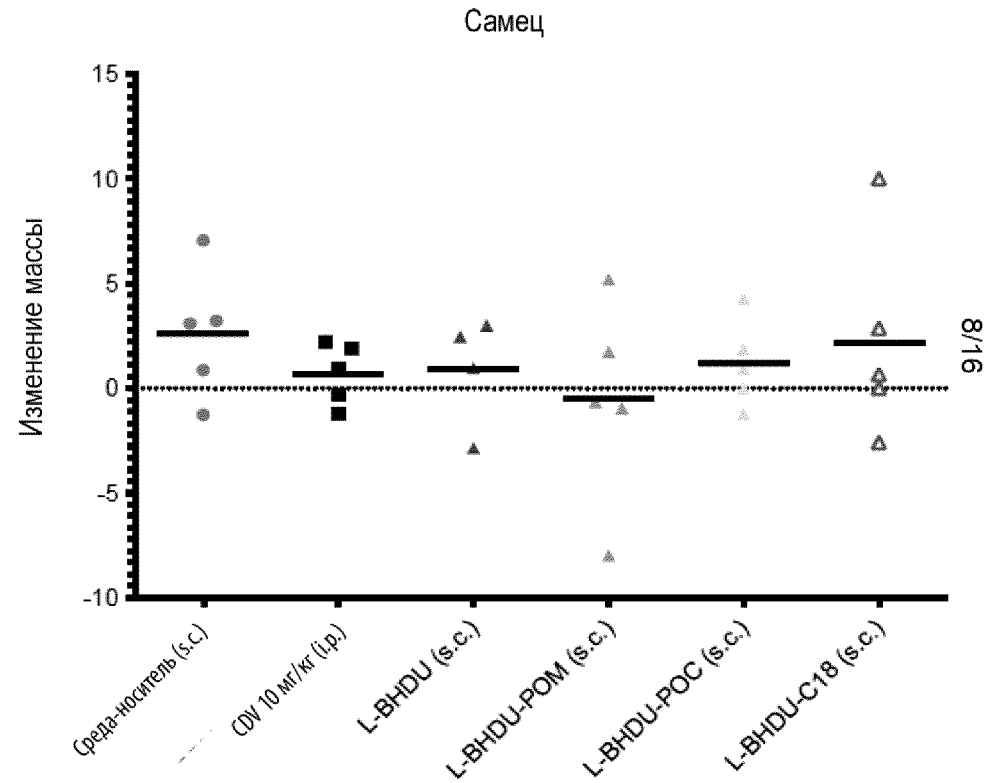
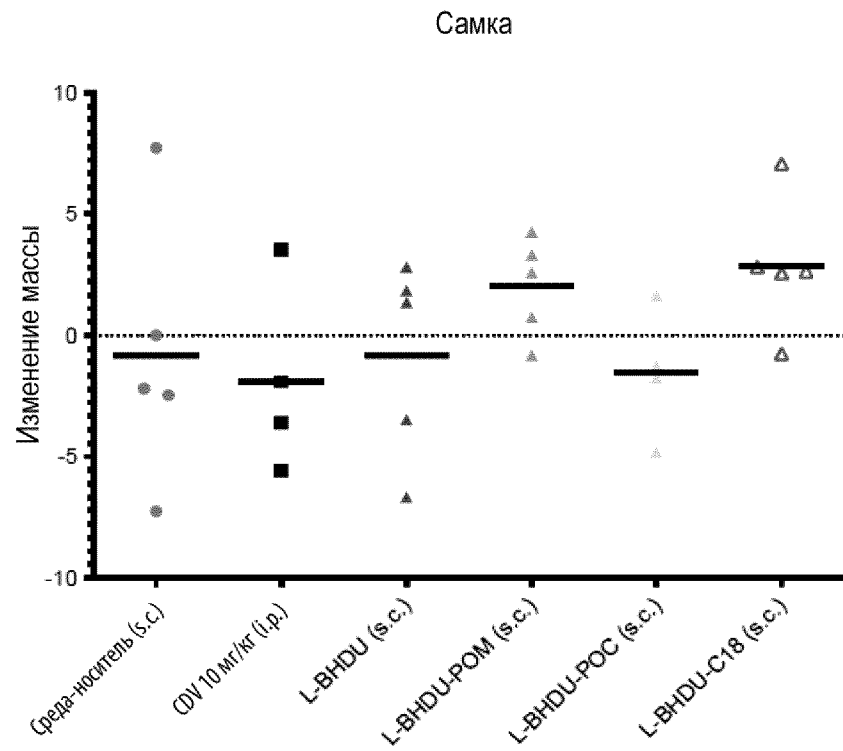


Фиг. 6 (Продолжение)

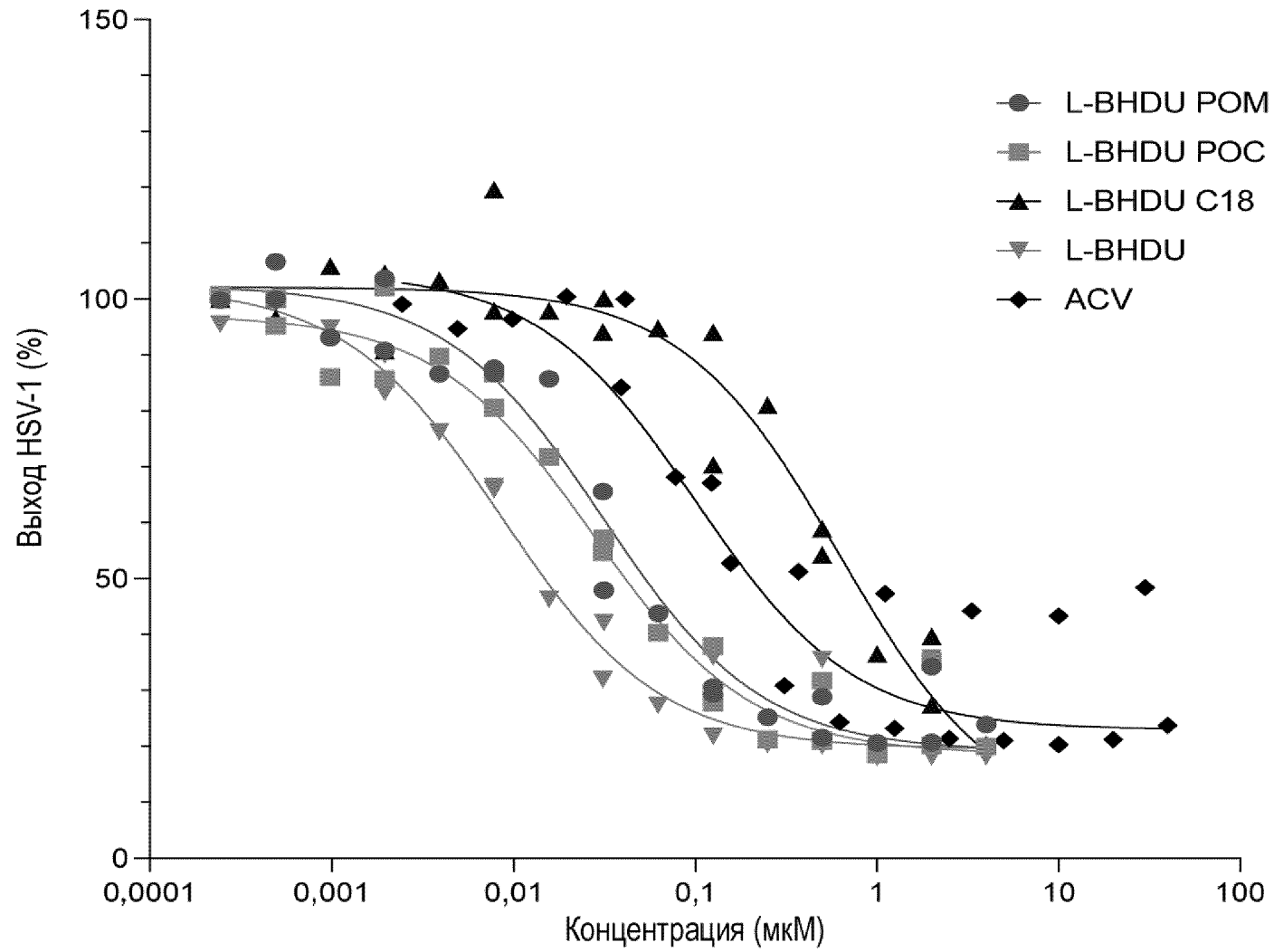
В



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

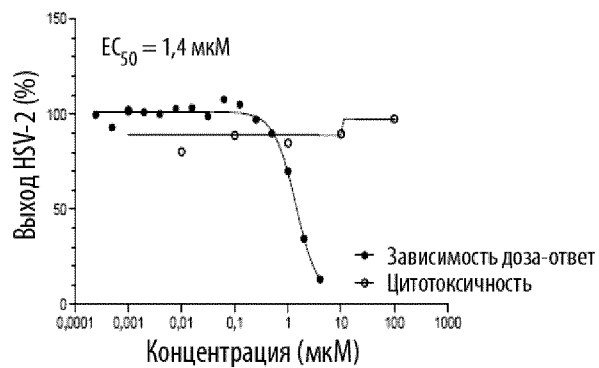
Таблица 2. Активность в отношении HSV-1 пролекарств L-BHDU в клетках Vero.

| Соединения | EC ₅₀ (мкМ) (среднее±SD) | CC ₅₀ (мкМ) | SI (CC ₅₀ /EC ₅₀) |
|-----------------|--|------------------------|--|
| L-BHDU | 0,007 | >100 | >12 903 |
| OED-L-BHDU | 0,7553 | 20 | 26 |
| POM-L-BHDU | 0,0282 | >100 | >3 546 |
| POC-L-BHDU | 0,0260 | >100 | >3 846 |
| Ацикловир (ACV) | 0,0736 | ND | ND |

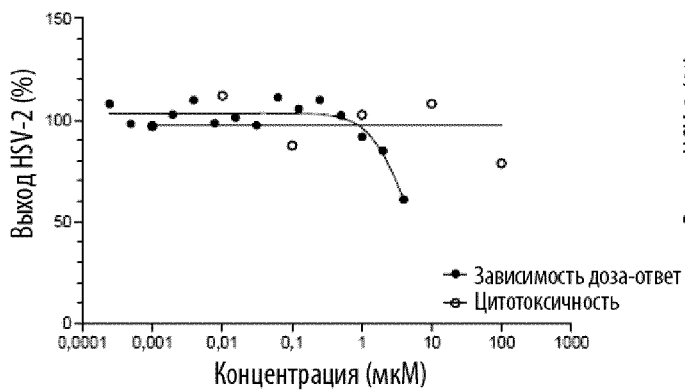
ND: Не определено.

Фиг. 10

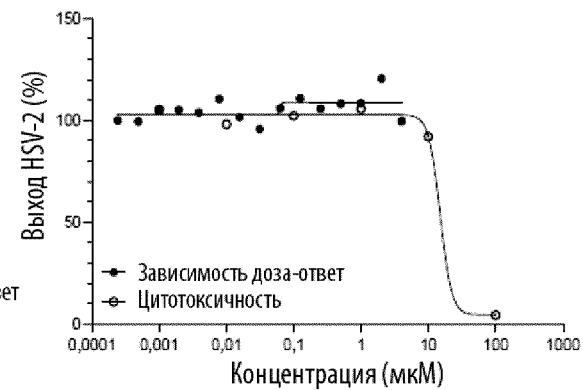
POM-L-BH DU



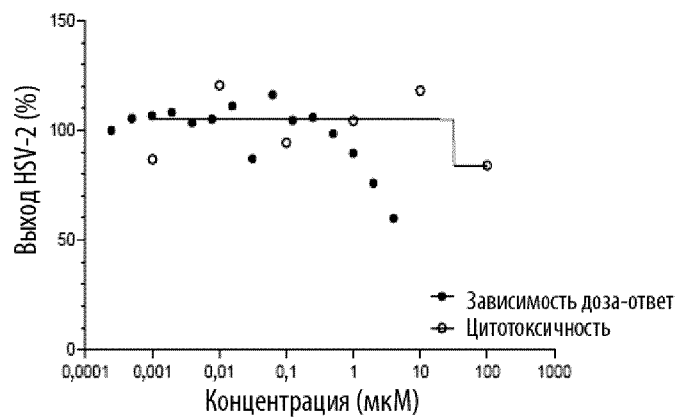
POC-L-BH DU



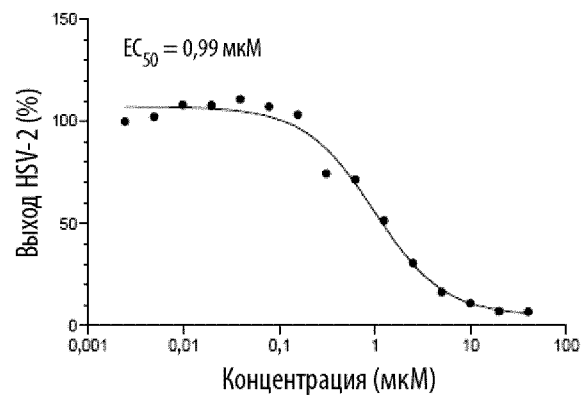
OED-L-BH DU



L-BH DU



Ацикловир



Фиг. 11

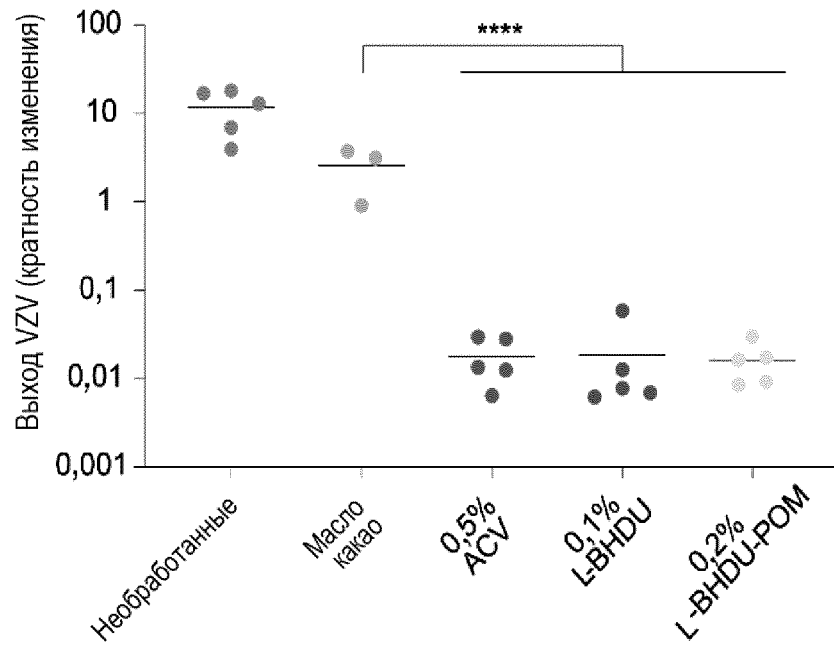
Таблица 3. Активность в отношении HSV-2 в клетках Vero.

| Соединения | EC ₅₀ (мкМ) (среднее±SD) | CC ₅₀ (мкМ) | SI (CC ₅₀ /EC ₅₀) |
|------------|--|------------------------|--|
| L-BHDU | n/a | >100 | -- |
| OED-L-BHDU | n/a | 20 | -- |
| POM-L-BHDU | 1,4 | >100 | >71 |
| POC-L-BDHU | n/a | >100 | -- |
| Ацикловир | 0,99 | ND | ND |

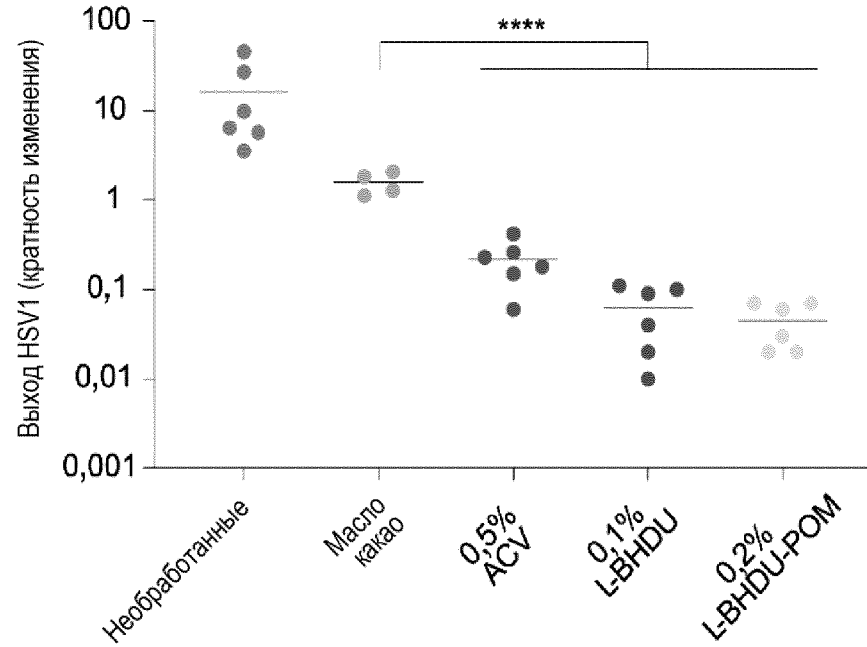
n/a: активность отсутствует; ND: не определено

Фиг. 12

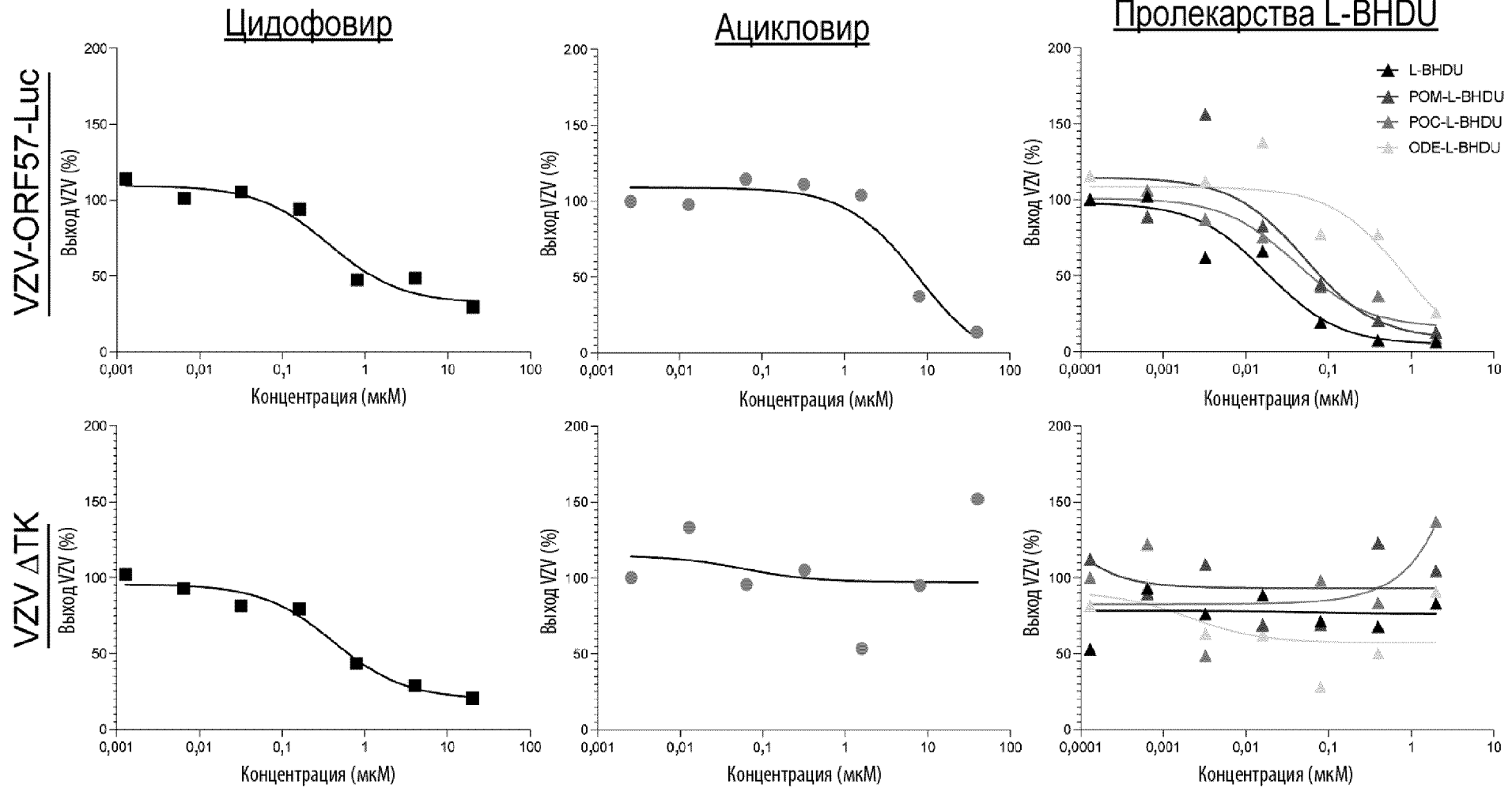
А



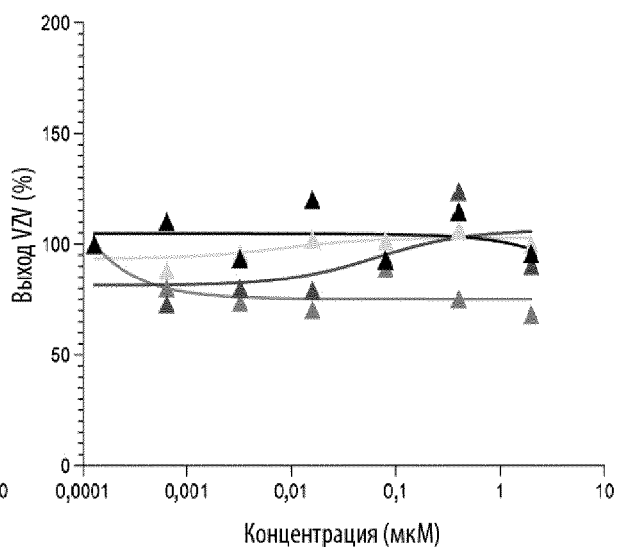
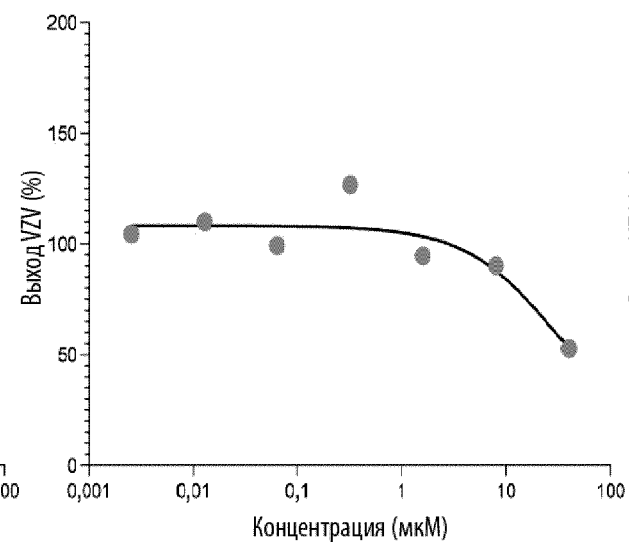
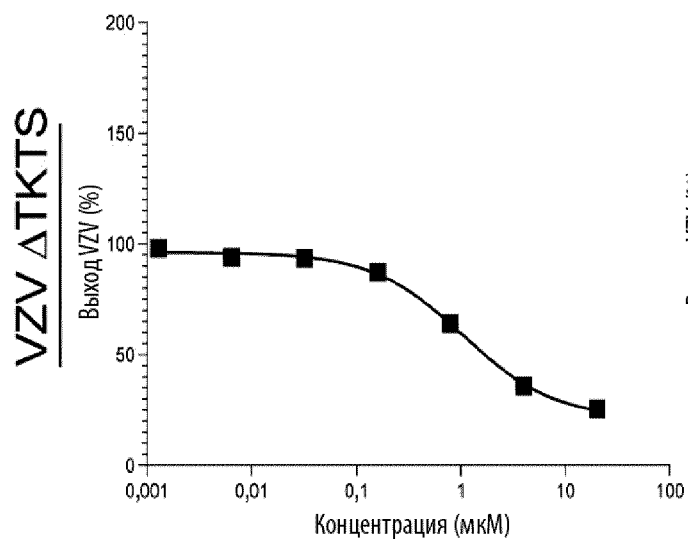
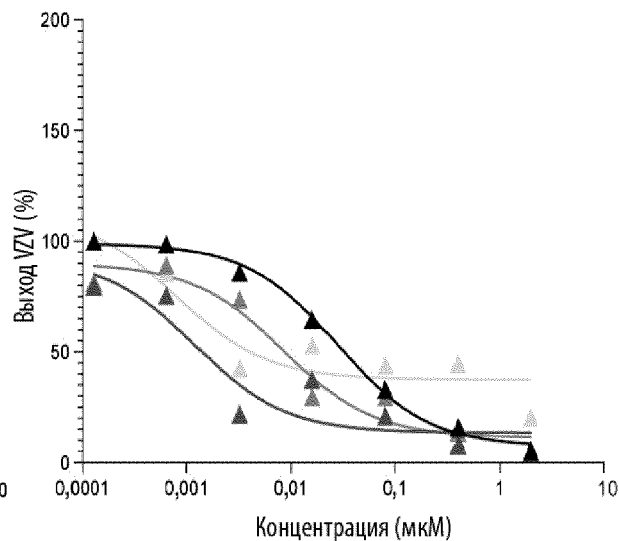
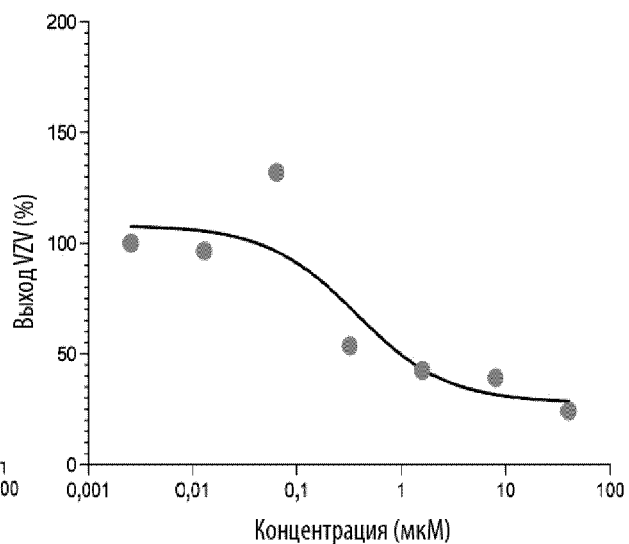
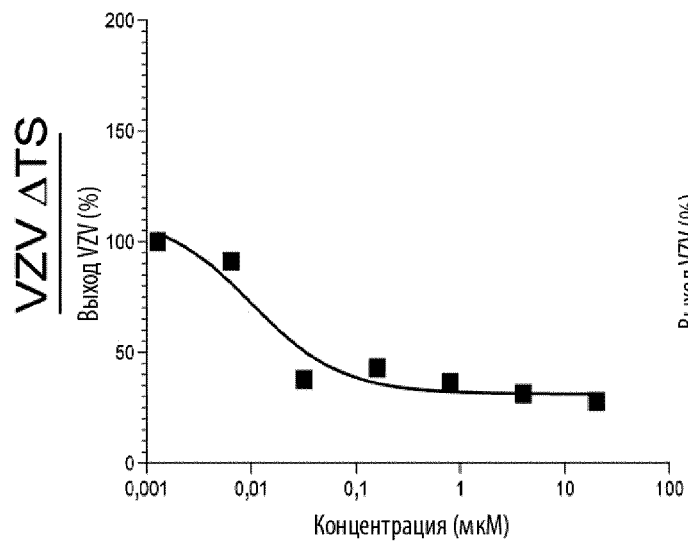
В



Фиг. 13



Фиг. 13 (Продолжение)



Фиг. 14

Таблица 4. Противовирусная активность L-BHDU и нескольких пролекарств в отношении ассоциированных с клетками мутантных вирусов VZV и таковых дикого типа в клетках ARPE-19.

| Штаммы вирусов | EC ₅₀ (мкМ) | | | | | |
|-----------------|------------------------|------|--------|------------|------------|------------|
| | CDV | ACV | L-BHDU | POM-L-BHDU | POC-L-BHDU | ODE-L-BHDU |
| VZV-ORF57-Luc | 0,37 | 7,75 | 0,18 | 0,051 | 0,040 | 0,82 |
| VZV-ORF57-ΔTK | 0,42 | >20 | >2,0 | >2,0 | >2,0 | >2,0 |
| VZV-ORF57-ΔTS | 0,01 | 0,37 | 0,028 | 0,0012 | 0,0084 | 0,0008 |
| VZV-ORF57-ΔTKTS | 1,05 | >20 | >2,0 | >2,0 | >2,0 | >2,0 |