

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033866**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/7052* (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201691554

(22) Дата подачи заявки
2015.02.06

(54) **4'-ДИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕОЗИДОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ РНК ВИРУСА ГРИППА**

(31) **61/936,569**

(56) US-A-5192749
US-A1-20130243725
US-A1-20100003213
US-A1-20030087873

(32) **2014.02.06**

(33) **US**

(43) **2016.12.30**

(86) **PCT/US2015/014762**

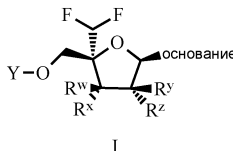
(87) **WO 2015/120237 2015.08.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИБОСАЙЕНС ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
Смит Марк, Клампп Клаус Г. (US)

(74) Представитель:
**Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С., Хмара М.В., Дощечкина В.В.,
Новоселова С.В., Липатова И.И. (RU)**

(57) В изобретении представлены соединения формулы I, где Y представляет собой H, R^w, R^y и R^z каждый независимо представляет собой H, OH или F, R^x представляет собой OH, основание представляет собой урацил, цитозин, гуанин или аденин, каждый из которых может необязательно содержать в качестве заместителя галоген, и их фармацевтически приемлемые соли в качестве ингибиторов репликации РНК вируса гриппа, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, а также применение соединений формулы I и указанных фармацевтических композиций для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа

**B1****033866****033866****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным нуклеозидов в качестве ингибиторов репликации РНК вируса гриппа. В частности, настоящее изобретение относится к применению производных нуклеозидов пурина и пиримидина в качестве ингибиторов репликации РНК вируса гриппа и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

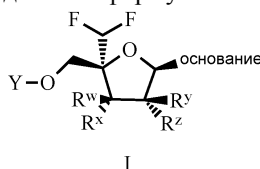
Вирус гриппа является причиной сезонных эпидемий респираторного заболевания по всему миру. Одобренные варианты лечения инфекции, вызываемой вирусом гриппа, делятся на два класса: ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) и ингибиторы М2 (амантадин, римантадин). Тем не менее, эпидемии гриппа все еще сопровождаются значительным числом избыточных смертей ежегодно. Ежегодная смертность, обусловленная гриппом и пневмонией, коррелирует с циркулирующим вирусом гриппа и с относительной патогенностью циркулирующего штамма вируса гриппа. Кроме того, в результате рекомбинации генов с вирусами из обширного резервуара, представленного животными, могут возникать новые штаммы вируса, устойчивость к которым в популяции низка или отсутствует, которые представляют собой серьезную глобальную угрозу общественному здоровью. Эффективность доступных средств лечения инфекции, вызываемой вирусом гриппа, ограничивается широко распространенной устойчивостью (амантадин, римантадин) или необходимостью начинать лечение на ранней стадии (ингибиторы нейраминидазы). Кроме того, появились вирусы, обладающие природной устойчивостью, которые устойчивы к обоим классам ингибиторов.

Многие лекарственные средства, одобренные для лечения вирусных инфекций, представляют собой аналоги нуклеозидов, и большинство этих лекарственных средств-аналогов нуклеозидов ингибируют репликацию вируса после превращения в соответствующие трифосфаты путем ингибирования вирусных ферментов-полимераз. Полимераза вируса гриппа необходима для репликации вируса, и ингибирование ее аналогами трифосфатов нуклеозидов приводит к блокированию образования вируса. К настоящему моменту обнаружено лишь небольшое количество аналогов нуклеозидов, способных ингибировать полимеразу вируса гриппа.

Вирус гриппа принадлежит к семейству ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae). Вирус гриппа представляет собой РНК вирус с сегментированным геномом, представленным отрицательной смысловой РНК. Синтез вирусной информационной РНК и вирусной геномной РНК в инфицированных клетках осуществляется тримерной полимеразой вируса гриппа. Три кодируемые вирусом субъединицы полимеразы (PA, PB1, PB2) и кодируемый вирусом белок (NP), связывающий однонитевую РНК, необходимы и достаточны для осуществления репликации РНК.

Краткое описание изобретения

В настоящей заявке предложено соединение формулы I



где

Y представляет собой H;

R^w, R^y и R^z каждый независимо представляет собой H, OH или F;

R^x представляет собой OH;

основание представляет собой урацил, цитозин, гуанин или аденин, каждый из которых может необязательно содержать в качестве заместителя галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящей заявке предложены соединения формулы I, которые можно применять в качестве терапевтически активных веществ, являющихся ингибиторами репликации РНК вируса гриппа.

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция для ингибирования репликации РНК вируса гриппа, содержащая соединение формулы I и терапевтически инертный носитель.

В настоящей заявке предложено применение соединений формулы I и содержащих их фармацевтических композиций для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа.

Подробное описание изобретения



Было показано, что соединения формулы I являются ингибиторами РНК-полимеразы вируса гриппа или приводят к образованию ингибиторов полимеразы вируса гриппа после метаболического превращения в клетках человека.

Термин "H" в настоящем документе относится к водороду.

Термин "галоген" или "гало" обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор, бром.

Термин "ацил" в настоящем документе обозначает группу формулы C(=O)R, где R представляет собой водород, незамещенный или замещенный углеводородный остаток с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 7 атомов углерода, или фенильную группу. Наиболее предпочтительные

ацильные группы - это группы, в которых R представляет собой водород, незамещенный углеводородный остаток с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, или фенильную группу.

В графическом представлении соединений, приведенных в настоящей заявке, утолщенная клиновидная линия () указывает на заместитель, находящийся над плоскостью кольца, к которому принадлежат асимметричные атомы углерода, а штриховая линия () указывает на заместитель, который находится ниже плоскости кольца, к которому принадлежит асимметричный атом углерода.

Соединения формулы I могут проявлять стереоизомерию. Эти соединения могут представлять собой любой изомер соединения формулы I или смесь этих изомеров. Соединения и промежуточные соединения, содержащие один или больше асимметричных атом углерода, могут быть получены в виде рацемических смесей стереоизомеров, которые можно разделить.

Соединения формулы I могут проявлять таутомерию, существовать в виде двух или более соединений, способных к легкому взаимопревращению. Во многих случаях это просто означает обмен атомом водорода между двумя атомами, с каждым из которых он образует ковалентную связь. Таутомерные соединения существуют в состоянии подвижного равновесия друг с другом, поэтому попытки получить отдельные соединения обычно приводят к образованию смеси, которая демонстрирует все химические и физические свойства, ожидаемые исходя из структур компонентов.

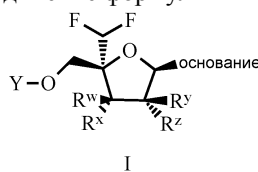
Самый распространенный тип таутомерии - это таутомерия карбонильных или кетосоединений и ненасыщенных гидроксильных соединений или енолов.

Структурное изменение представляет собой перемещение атома водорода между углеродом и кислородом с перегруппировкой связей. Например, во многих алифатических альдегидах и кетонах, таких как ацетальдегид, преобладающей является кетоформа; в фенолах основным компонентом является енольная форма.

Соединения формулы I, являющиеся основными, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с неорганическими кислотами, такими как галогенводородные кислоты (например, хлороводородная кислота и бромоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота и т.п., и с органическими кислотами (например, с уксусной кислотой, винной кислотой, янтарной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, яблочной кислотой, салициловой кислотой, лимонной кислотой, метансульфоновой кислотой и п-толуолсульфоновой кислотой и т.п.). Образование и получение таких кислот может быть осуществлено способами, известными в данной области.

Ингибиторы вируса гриппа.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I



где

Y представляет собой H;

R^w , R^y и R^z каждый независимо представляет собой H, OH или F;

R^x представляет собой OH;

основание представляет собой урацил, цитозин, гуанин или аденин, каждый из которых может необязательно содержать в качестве заместителя галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящей заявке предложено описанное выше соединение формулы I, в котором R^w представляет собой H, R^y представляет собой H, R^x представляет собой OH, и R^z представляет собой OH.

В настоящей заявке в качестве альтернативы предложено описанное выше соединение формулы I, отличающееся тем, что R^w представляет собой H, R^y представляет собой OH, R^x представляет собой OH, и R^z представляет собой H.

В настоящей заявке в качестве альтернативы предложено описанное выше соединение формулы I, отличающееся тем, что R^w представляет собой OH, R^y представляет собой H, R^x представляет собой H, и R^z представляет собой OH.

В настоящей заявке в качестве альтернативы предложено описанное выше соединение формулы I, отличающееся тем, что R^w представляет собой H, R^y представляет собой H, R^x представляет собой OH, и R^z представляет собой F.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^z представляет собой H.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^y представляет собой OH.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^w представляет собой H.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^x представляет собой OH.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что "основание" представляет собой цитозин, необязательно содержащий в качестве заместителя галоген.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что "основание" представляет собой урацил, необязательно содержащий в качестве заместителя галоген.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что "основание" представляет собой гуанин, необязательно содержащий в качестве заместителя галоген.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что "основание" представляет собой аденин, необязательно содержащий в качестве заместителя галоген.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^w представляет собой F, если R^w не является H или OH.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^y представляет собой F, если R^y не является H или OH.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^z представляет собой F, если R^z не является H или OH.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^y и R^z представляют собой F, если оба R^y и R^z не являются H или OH.

В настоящей заявке предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что R^y представляет собой H, и R^z представляет собой OH, если R^y не является OH или F, и R^z не является H или F.

В настоящей заявке предложено соединение, выбранное из списка, состоящего из

- 4'-дифторметилуридина,
- 4'-дифторметил-5-фторуридина,
- 4'-дифторметил-5-хлоруридина,
- 4'-дифторметилцитидина,
- 4'-дифторметил-5-фторцитидина,
- 4'-дифторметил-5-хлорцитидина,
- 4'-дифторметиладенозина,
- 4'-дифторметилгуанозина,
- 2'-дезоксидифтор-4'-дифторметилуридина,
- 2'-дезоксидифтор-4'-дифторметилцитидина,
- 2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиладенозина,
- 4'-дифторметиларауридина,
- 4'-дифторметиларацитидина,
- 4'-дифторметиларааденозина,
- 4'-дифторметиларагуанозина.

В настоящей заявке предложено применение соединения формулы I в качестве терапевтически активного вещества, являющегося ингибитором репликации РНК вируса гриппа.

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция для ингибирования репликации РНК вируса гриппа, содержащая соединение, соответствующее формуле I, и терапевтически инертный носитель.

В настоящей заявке предложено применение соединения формулы I для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа.

В настоящей заявке предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение, соответствующее формуле I, для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа.

В настоящей заявке предложено применение соединения формулы I для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гриппа.

Примеры представительных соединений согласно настоящему изобретению и включенных в объем настоящего изобретения приведены в таблицах ниже. Эти примеры и описанные далее способы получения приведены для того, чтобы дать возможность специалистам более ясно понять и осуществить настоящее изобретение. Их следует рассматривать не как ограничение объема изобретения, а в качестве его иллюстрации и примеров.

В целом, номенклатура, используемая в настоящей заявке, основана на стандартной номенклатуре нуклеиновых кислот, знакомой обычно специалисту в данной области. Предполагается, что в случае несоответствия между показанной структурой и присвоенным ей названием, структура будет иметь больший вес. Кроме того, если стереохимия какой-либо структуры или части структуры не показана, например, жирными или штрихованными линиями, это следует понимать в том смысле, что показанная структура или часть структуры включает все ее стереоизомеры.

Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-1		4-дифторметилуридин
I-16		4-дифторметил-5-фторуридин
I-31		4-дифторметил-5-хлоруридин
I-46		4-дифторметилцитидин
I-62		4-дифторметил-5-фторцитидин
I-77		4-дифторметил-5-хлорцитидин
I-92		4-дифторметиладенозин
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-107		4-дифторметил-7-аденозин
I-122		4-дифторметилгуанозин
I-137		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметилуридин
I-152		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметил-5-фторуридин
I-167		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметил-5-хлоруридин
I-182		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметилцитидин
I-197		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметил-5-фторцитидин
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-212		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметил-5-хлорцитидин
I-227		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиладенозин
I-242		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиладенозин
I-257		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиларауридин
I-272		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиларауридин
I-287		4-хлор-2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиларауридин
I-302		2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиларауридин

Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-317		2'-дезоксид-2',5'-дифтор-4'-дифторметиларацитидин
I-332		4-хлор-2'-дезоксид-2'-фтор-4'-дифторметиларацитидин
I-347		2'-дезоксид-2'-фтор-4'-дифторметиларадеозин
I-362		2'-дезоксид-2'-фтор-4'-дифторметиларагуанозин
I-377		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметилуридин
I-392		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметил-5-фторуридин
I-407		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметил-5-хлоруридин
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-422		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметилцитидин
I-437		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметил-5-фторцитидин
I-452		5-хлор-2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметилцитидин
I-467		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметиладеозин
I-482		2'-дезоксид-2',2'-дифтор-4'-дифторметилгуанозин
I-497		4'-дифторметиларауридин
I-512		4'-дифторметил-5-фторарауридин
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-527		5-хлор-4'-дифторметиларауридин
I-542		4'-дифторметиларацитидин
I-557		4'-дифторметил-5-фторарацитидин
I-572		5-хлор-4'-дифторметиларацитидин
I-588		4'-дифторметиларадеозин
I-603		4'-дифторметиларагуанозин
I-618		3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилуридин

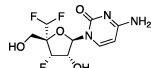
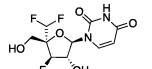
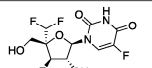
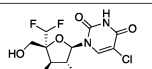
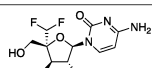
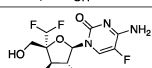
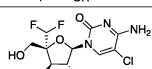
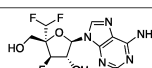
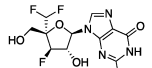
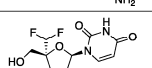
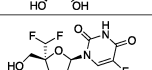
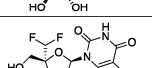
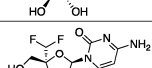
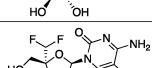
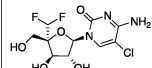
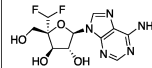
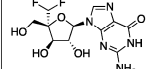
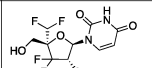
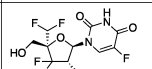
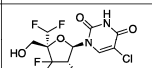
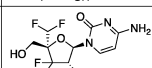
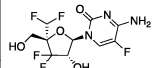
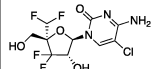
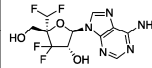
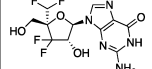
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-631		3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилцитидин
I-644		3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилсилуридин
I-657		3'-дезоксид-3'-5-дифтор-4'-дифторметилсилуридин
I-670		5-хлор-3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилсилуридин
I-683		3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилцитозин
I-696		3'-дезоксид-3'-5-дифтор-4'-дифторметилцитозин
I-709		5-хлор-3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилцитозин
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-722		3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилсилуаденозин
I-735		3'-дезоксид-3'-фтор-4'-дифторметилсилугуанозин
I-748		4'-дифторметилсилуридин
I-763		4'-дифторметил-5-фторсилуридин
I-778		5-хлор-4'-дифторметилсилуридин
I-793		4'-дифторметилцитозин
I-808		4'-дифторметил-5-фторсилуцитидин
Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-823		5-хлор-4'-дифторметилцитозин
I-838		4'-дифторметилсилуаденозин
I-853		4'-дифторметилсилугуанозин
I-868		3'-дезоксид-3',3'-дифтор-4'-дифторметилуридин
I-881		3'-дезоксид-3',3'-дифтор-4'-дифторметил-5-фторуридин
I-894		5-хлор-3'-дезоксид-3',3'-дифтор-4'-дифторметилуридин
I-907		3'-дезоксид-3',3'-дифтор-4'-дифторметилцитозин

Таблица 1. Примеры соединений согласно настоящему изобретению общей формулы I.		
Номер соединения	Структура	Название
I-920		3'-дезоксидеокси-3',3'-дифтор-4'-дифторметил-5-фторцитидин
I-933		5-хлор-3'-дезоксидеокси-3',3'-дифтор-4'-дифторметилцитидин
I-946		3'-дезоксидеокси-3',3'-дифтор-4'-дифторметиладенозин
I-959		3'-дезоксидеокси-3',3'-дифтор-4'-дифторметилгуанозин

Примеры

В настоящей заявке применяются следующие сокращения: ацетил (Ac), уксусная кислоты (HOAc), азо-бис-изобутирилнитрил (AIBN), 1-N-гидроксibenзотриазол (HOBT), атмосферы (атм.), жидкостная хроматография высокого давления (ЖХВД), 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN или BBN), метил (Me), трет-бутоксикарбонил (Boc), ацетонитрил (MeCN), ди-трет-бутилпирирокарбонат или boc-ангидрид (Boc₂O), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (EDCI), бензиол (Bz), бензил (Bn), м-хлорпербензойная кислота (MCPBA), бутил (Bu), метанол (MeOH), бензилоксикарбонил (cbz или Z), температура плавления (mp, т.п.), карбонилдиимидазол (CDI), MeSO₂⁻ (мезил или Ms), 1,4-диазабиицикло[2.2.2]октан (DABCO), масс-спектр (МС) диэтиламиносеры трифторид (трифторид диметиламиносеры (DAST)), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), дибензилиденацетон (Dba), N-карбоксиянгидрид (NCA), 1,5-диазабиицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), N-бромсукцинимид (NBS), 1,8-диазабиицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), N-метилморфолин (NMM), N-метилпирролидон (NMP), 1,2-дихлорэтан (DCE, ДХЭ), хлорхромат пиридиния (PCC), N,N'-дициклогексилкарбодимид (DCC), дихромат пиридиния (PDC), дихлорметан (DXM), пропил (Pr), диэтилодикарбоксилат (DEAD), фенил (Ph), ди-изо-пропилазодикарбоксилат, DIAD, фунтов на квадратный дюйм (psi), ди-изо-пропилэтиламин (DIPEA), пиридин (pyr, пир), ди-изо-бутилалюмогидрид, DIBAL-H, комнатная температура (к.т. или КТ), N,N-диметилацетамид (DMA), трет-бутилдиметилсиллил или t-BuMe₂Si (TBDMs), 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP), триэтиламин (Et₃N или TEA(ТЭА)), N,N-диметилформамид (DMFA), трифлат или CF₃SO₂⁻ (Tf), диметилсульфоксид (DMCO), трифторукусная кислота (TFA, ТФУК), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)этан (dppf), 2,2,6,6-тетраметилгептан-2,6-дион (TMHD), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (dppf), тонкослойная хроматография (ТСХ), этилацетат (EtOAc), тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир (Et₂O), триметилсиллил или Me₃Si (TMS), этил (Et), моногидрат p-толуолсульфоновой кислоты (TsOH или pTsOH), гексаметилдисилазан лития (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂-или тозил (Ts), изопропил (i-Pr), N-уретан-N-карбоксиянгидрид (UNCA), этанол (EtOH). Обычные номенклатурные названия, включая приставки нормальный (н), изо (и-), вторичный (сек-), третичный (трет-) и нео при использовании применительно к алкильному фрагменту имеют свое обычное значение. (J. Rigaudy, D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford).

Общие условия.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены различными способами, отраженными в иллюстративных реакциях синтеза, описанных в разделе "Примеры".

Исходные материалы и реагенты, применяемые в получении этих соединений, обычно либо легко приобрести у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., либо их можно получить способами, известными специалисту в данной области, в соответствии с процедурами, приведенными в таких источниках, как "Reagents for Organic Synthesis", Fieser и Fieser, изд. Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1991, т. 1-15, "Chemistry of Carbon Compounds", Rodd, изд. Elsevier Science Publishers, 1989, т. 1-5 и приложения "Organic Reactions", изд. Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1991, т. 1-40. Следует понимать, что схемы реакций синтеза, приведенные в разделе "Примеры", лишь иллюстрируют некоторые способы, которыми можно синтезировать соединения согласно настоящему изобретению, и что возможны различные модификации этих схем реакций синтеза; специалист в данной области сможет предложить такие модификации, ознакомившись с описанием, приведенным в настоящей заявке.

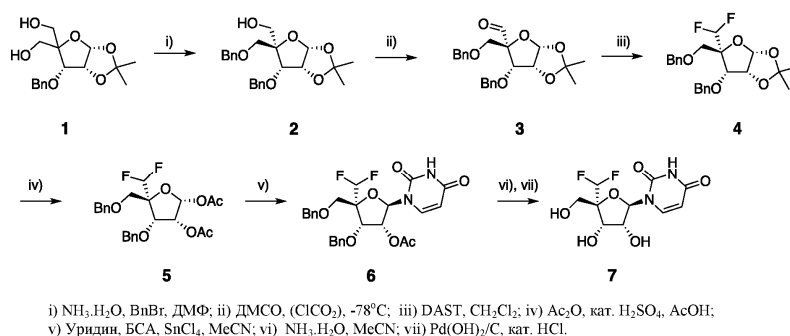
Исходные материалы и промежуточные соединения схем реакций синтеза могут быть при необходимости выделены и очищены с использованием обычных методик, включая фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п., но не ограничиваясь ими. Такие материалы могут характеризоваться обычными параметрами, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано обратное, описанные в настоящем документе реакции проводят в инертной атмосфере при атмосферном давлении и при температуре реакции в диапазоне от приблизительно -78 до приблизительно 150°C, часто от приблизительно 0 до приблизительно 125°C, в наиболее распространенном и удобном варианте реакции проводят при комнатной температуре (или температуре окружающей среды), например при приблизительно 20°C.

Различные заместители на соединениях согласно настоящему изобретению могут присутствовать в исходных соединениях, могут быть присоединены к любому из промежуточных соединений или введены после образования конечных продуктов известными способами осуществления реакций замещения или превращения. Если заместители сами по себе обладают реакционной способностью, заместители в эти заместители могут быть введены в соответствии с методиками, известными в данной области. Можно применять различные защитные группы, множество которых известно в данной области. Примеры многих защитных групп можно найти в книге "Protective Groups in Organic Synthesis", Green с соавт., изд. John Wiley and Sons, 1999. Например, можно добавлять нитрогруппы путем нитрования, и эти нитрогруппы можно преобразовывать в другие группы, такие как аминогруппы, путем восстановления, и в галоген путем диазотирования аминогруппы и замещения диазогруппы галогеном. Ацильные группы могут быть добавлены путем ацилирования по Фриделю-Крафтсу. Затем ацильные группы могут быть преобразованы в соответствующие алкильные группы различными способами, включая восстановление Вольфа-Кижнера и восстановление Клемменсена. Аминогруппы могут быть алкилированы с образованием моно- и диалкиламиногрупп; а меркапто- и гидроксигруппы могут быть алкилированы с образованием соответствующих эфиров. Первичные спирты могут быть окислены под действием окислителей, известных в данной области, с образованием карбоновых кислот или альдегидов, а вторичные спирты могут быть окислены до кетонов. Таким образом, можно применять реакции замещения или перестройки для получения различных заместителей в любых положениях молекулы исходного материала, промежуточных соединений или конечного продукта, включая выделенные продукты.

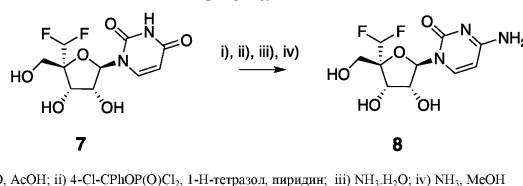
Исходный материал 1 можно приобрести у разнообразных поставщиков (CAS: 63593-03-3). Селективная защита бензильной группой с последующим окислением в условиях Сверна давала промежуточный альдегид 3. Фторирование трифторидом диметиламосеры (DAST) с последующей обработкой уксусным ангидридом в кислой среде давала промежуточный диацетат 5. Реакция Форбрюггена с последующим удалением защиты в стандартных условиях давала 4'-дифторметилуридин 7 (схема 1).

Схема 1



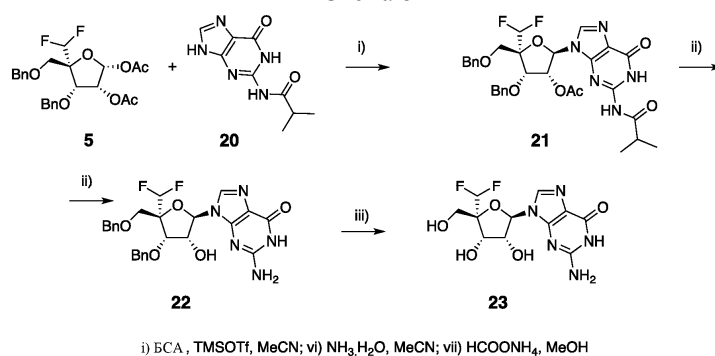
Специалист в области органического синтеза сможет получить соединение 8 из аналога уридина 7, следуя процедуре синтеза, показанной ниже (схема 2).

Схема 2



Синтез 4'-дифторметилгуанидина показан на схеме 8. В этом случае содержащее рибозу промежуточное соединение 5 подвергают реакции Форбрюггена с соединением 20, в результате чего получают после удаления защиты производное гуанидина 23.

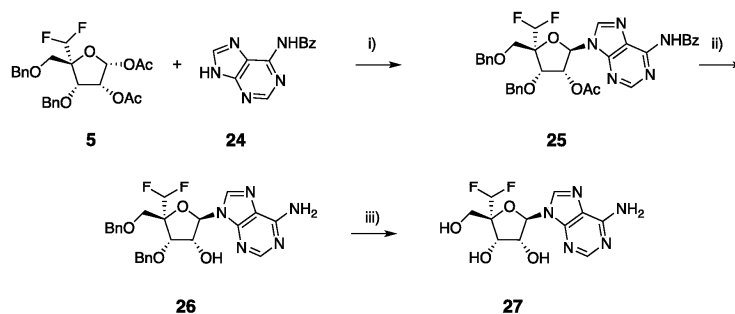
Схема 8



Синтез 4'-дифторметиладенозина показан на схеме 9. В этом случае содержащее рибозу промежу-

точное соединение 5 подвергают реакции Форбрюггена с соединением 24, в результате чего получают производное аденозина 27 после удаления защиты.

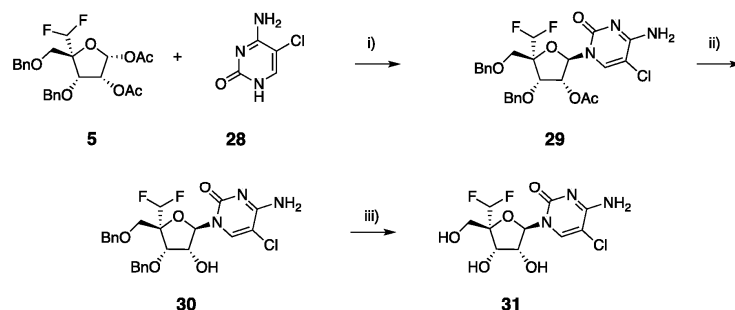
Схема 9



i) BSA, SnCl₄MeCN; vi) NH₃·H₂O, MeCN; vii) Pd(OH)₂/C, MeOH

Синтез 4'-дифторметил-5-хлорцитидина показан на схеме 10. В этом случае производное рибозы 5 подвергают реакции Форбрюггена с соединением 28, в результате чего после удаления защиты получают производное цитидина 31.

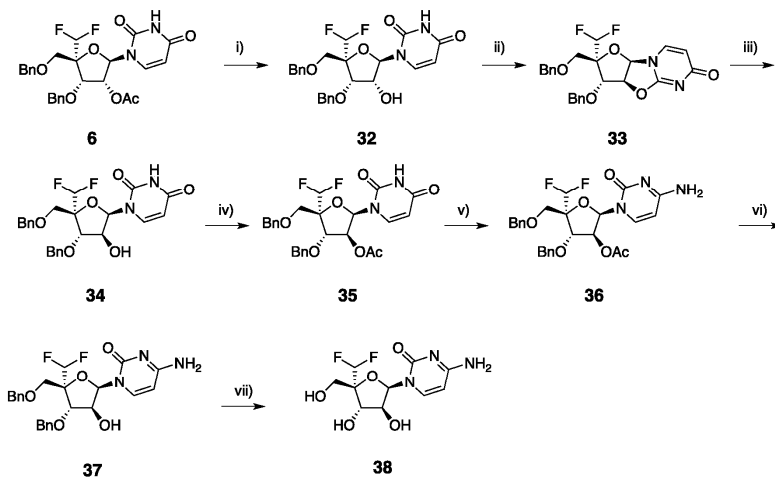
Схема 10



i) BSA, SnCl₄MeCN; ii) NH₃, MeOH; iii) BCl₃; CH₂Cl₂, -78 °C

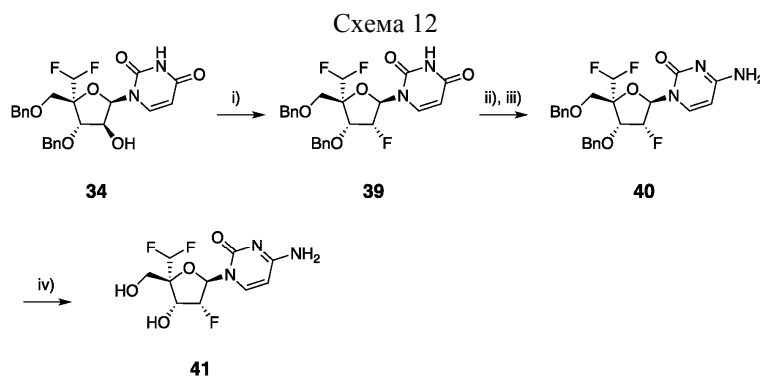
Синтез 4'-дифторметиларацитидина показан на схеме 11. В этом случае проводят реакцию уридин-содержащего промежуточного соединения 6 с дифенилкарбонатом с получением ангидросоединения 33. Гидролиз и удаление защиты дает арабиноцитидин 38 после удаления защиты.

Схема 11



i) NH₃·H₂O, диоксан; ii) (Ph₂O)CO, NaHCO₃, ДМФ; iii) NaOH, EtOH; iv) Ac₂O, пиридин.; v) 1H-тетразол, пиридин, POCl₃, NH₃·H₂O, диоксан; vi) NH₃·H₂O, диоксан, 60 °C; vii) BCl₃; CH₂Cl₂, -78 °C

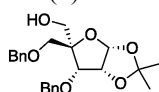
Промежуточный арабиноуридин 34 превращали в его 2'-дезоксид-2'-фтор-производное 39 посредством реакции с трифторидом диметиламиносеры (DAST). Последующее превращение основания и удаление защиты дает 2'-дезоксид-2'-фторцитидин 41.



i) DAST, ТГФ, 25-60°C; NH₃·H₂O, диоксан ii) 1H-тетразол, 1H-Cl-PhOP(O)Cl₂, пиридин;
iii) NH₃·H₂O, диоксан; iv) Pd(OH)₂/C, MeOH, H₂.

Общие способы получения.

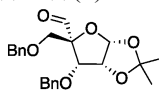
Синтез соединения ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанол (**2**)



2

К раствору соединения 1 (0,5 г, 1,61 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли NaN (77,6 мг, 1,94 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч добавляли по каплям BnBr (355 мг, 2,09 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 4 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 1:3) показала завершение реакции. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили на Na₂SO₄, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [этилацетат:петролейный эфир (от 1:10 до 1:3)] давала продукт **2** (0,42 г, 65%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (M+H)⁺=401,0.

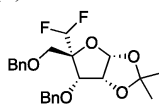
Синтез соединения (3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегид (**3**)



3

DMCO (1,65 мл, 23,6 ммоль) добавляли по каплям к холодному (-78°C) раствору оксалилхлорида (1,05 мл, 12,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл). После перемешивания в течение 30 мин к реакционной смеси добавляли раствор **2** (3 г, 7,5 ммоль) в дихлорметане (25 мл). Перемешивание продолжали в течение 45 мин при -78°C и добавляли к реакционной смеси триэтиламин (3,5 мл, 25,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, после чего ледяную ванну удаляли, и давали реакционной смеси постепенно нагреться в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, органическую фазу последовательно промывали 5%-ным водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение **3** (2,2 г, неочищенного), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺=399,1.

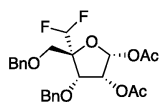
Синтез соединения (3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(диформетил)-2,2-диметил-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол (**4**)



4

К раствору соединения **3** (2,2 г, 5,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторид диметиламиносеры (DAST) (4,45 г, 27,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, а затем нейтрализовали путем добавления насыщенного NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом, сушили (Na₂SO₄) и очищали хроматографией на силикагеле [этилацетат:петролейный эфир (1:10)], в результате чего получали соединение **4** (1,0 г, 43%) в виде масла. ЖХ-МС (M+H)⁺=421,1.

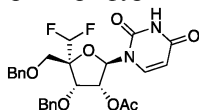
Синтез (3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(диформетил)-тетрагидрофуран-2,3-диилдиацетата (**5**)



5

К раствору соединения (3aR,5R,6S,6aR)-6-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-2,2-диметил-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол (1,0 г, 6,3 ммоль) в Ac_2O (2,5 мл) и AcOH (10 мл) добавляли H_2SO_4 (3 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили (Na_2SO_4) и очищали хроматографией на силикагеле [этилацетат:петролейный эфир (1:3)], в результате чего получали соединение 5 (1,0 г, неочищ.) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺=465,1.

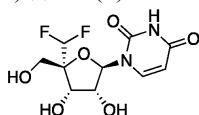
Синтез соединения (2R,3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-2-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-тетрагидрофуран-3-илацетат (6)



6

Смесь урацила (482 мг, 4,32 ммоль) и БСА (1,75 г, 8,64 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли соединение 5 (1,0 г, 2,16 ммоль) и SnCl_4 (2,4 г, 9,3 ммоль) соответственно, затем перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали этилацетатом (200 мл×3), сушили на Na_2SO_4 и очищали хроматографией на силикагеле [этилацетат:петролейный эфир (1:10)], в результате чего получали указанный продукт (450 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺=517,1.

Синтез соединения 1-((2R,3R,4S,5R)-5-(дифторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7)

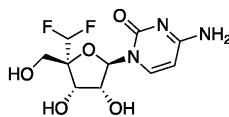


7

К смеси соединения 1-((2R,3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)дион (450 мг, 0,87 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и концентрировали и растворяли в метаноле (30 мл). К этому раствору добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,0 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода и при комнатной температуре в течение ночи, смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХВД, в результате чего получали соединение 7 (100 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺=295,0.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,42 (s, 1H), 7,89-7,86 (дублет, 1H, J=8,1 Гц), 6,30-5,94 (мультиплет, 2H), 5,78-5,64 (мультиплет, 2H), 5,56-5,51 (мультиплет, 2H), 4,31-4,25 (мультиплет, 1H), 4,21-4,18 (мультиплет, 1H), 3,75-3,71 (мультиплет, 1H), 3,62-3,57 (мультиплет, 1H).

Синтез соединения 4-амино-1-((2R,3R,4S,5R)-5-(дифторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-он (8)



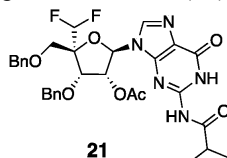
8

К раствору соединения 7 (0,1 г, 0,34 ммоль) в сухом пиридине (15 мл) добавляли Ac_2O (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [этилацетат:петролейный эфир (1:10)] давала ацелированное промежуточное соединение (0,12 г, 84%) в виде белого твердого вещества. МС [$\text{M}+\text{H}$]⁺=420,1. Это ацелированное промежуточное соединение (0,12 г, 0,286 ммоль) и 1H-тетразол (0,02 г, 0,429 ммоль) азеотропировали с пиридином, а затем растворяли в безводном пиридине (20 мл). Раствор охлаждали с использованием ванны со смесью воды и льда и добавляли 4-хлорфенилфосфордихлоридат (84 мг, 0,343 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 5 мин, а затем давали нагреться до комнатной температуры. Через 5 ч реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток разделяли между CH_2Cl_2 и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мл) в 1,4-диоксане (20 мл) в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в NH_3 в MeOH (7N, 30 мл) и перемешивали смесь в течение 18 ч при комнатной температуре, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка колоночной ЖХВД давала соединение 8 (51 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+ = 294,0$.

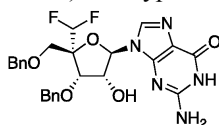
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,78 (дублет, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,24 (ушир. синглет, 2H), 6,28-5,92 (мультиплет, 2H), 5,81-5,78 (дублет, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,53-5,38 (мультиплет, 3H), 4,30-4,19 (мультиплет, 2H), 3,68-3,60 (мультиплет, 2H).

Синтез (2R,3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-2-(2-изобутирамидо-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-илацетат (21)



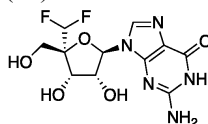
К раствору соединения N-(6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамин (0,57 г, 2,58 ммоль) в безводном CH_3CN (50 мл) порциями добавляли БСА (1,26 мл, 5,17 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне 25°C . Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч до получения устойчиво прозрачного раствора. В смесь при 0°C добавляли соединение 5 (0,6 г, 1,29 ммоль) в CH_3CN (5 мл), а затем TMSOTf (0,94 мл, 5,17 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, а затем вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) при температуре 0°C , экстрагировали этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили на Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле [петролейный эфир:этилацетат (от 5:1 до 1:1)], в результате чего получали указанный продукт 21 в виде белой пены (0,5 г, 60%). ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 626$.

Синтез соединения 2-амино-9-((2R,3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (22)



Смесь соединения 21 (0,5 г, неочищенного) в NH_3/MeOH (7 N, 40 мл) перемешивали при 35°C в течение 16 ч, а затем выпаривали досуха. Очистка хроматографией на силикагеле [дихлорметан:метанол (от 100:1 до 20:1)] давала продукт 22 в виде белой пены (0,22 г, 53%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 514$.

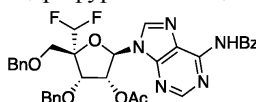
Синтез соединения 2-амино-9-((2R,3R,4S,5R)-5-(дифторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пурин-6(9H)-он (23)



К раствору соединения 22 (0,22 г, 0,42 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли HCO_2NH_4 (600 мг, 9,52 ммоль), а затем $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (500 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч, затем охлаждали до 25°C , фильтровали, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [дихлорметан:метанол (от 20:1 до 5:1)] и препаративной ЖХВД давала продукт 23 (0,046 г, 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 334,1$.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 - DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,28-5,92 (dd, $J=52,8, 56,4$ Гц, 1H), 5,87-5,83 (дублет, $J=14,7$ Гц, 1H), 5,62-5,45 (мультиплет, 3H), 4,73-4,67 (мультиплет, 1H), 4,27-4,24 (мультиплет, 1H), 3,72-3,58 (мультиплет, 2H).

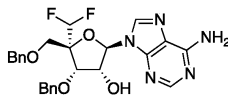
Синтез соединения (2R,3R,4S,5R)-2-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-илацетат (25)



К раствору соединения 5 (1,44 г, 6,02 ммоль) в безводном CH_3CN (15 мл) порциями добавляли БСА (7,2 мл, 30,1 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне 25°C . После того как реакционная смесь становилась прозрачной, в смесь добавляли соединение 1 (0,4 г, 0,86 ммоль) в CH_3CN (5

мл) и SnCl_4 (0,42 мл, 3,5 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 85°C в течение 20 ч, затем ее вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) при 0°C , экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили на Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем [дихлорметан:метанол (30:1)] давала продукт 25 в виде бесцветного масла (0,225 г, 25%). ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+=393$.

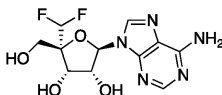
Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ола (26)



26

Смесь соединения 25 (0,225 г, 0,35 ммоль) в NH_3MeOH (40 мл) перемешивали в герметизированной пробирке при 65°C в течение 16 ч, нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции, реакционный раствор концентрировали, и очищали неочищенное соединение хроматографией на колонке с силикагелем [дихлорметан:метанол (30:1)], в результате чего получали продукт 26 в виде бесцветного масла (0,16 г, 92%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+=469$.

Синтез (2R,3S,4R,5R)-5-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2-(дифторметил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (27)

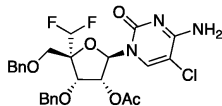


27

Одну каплю концентрированной HCl (37%) добавляли в смесь соединения 3 (0,048 г, 0,1 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,8 г) в MeOH (5 мл), после добавления всю смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка препаративной ЖХВД давала соединение 27 (0,024 г, 85%) в виде белого твердого вещества. Ж-МС $(\text{M}+\text{H})^+=318$.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,94 (ушир. синглет, 2H), 6,47-6,11 (мультиплет, 1H), 5,99 (дублет, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,81-5,79 (мультиплет, 2H), 5,59 (ушир. синглет, 1H), 4,46 (ушир. синглет, 1H), 4,32 (ушир. синглет, 1H), 3,74 (ушир. синглет, 1H) и 3,65 (ушир. синглет, 1H).

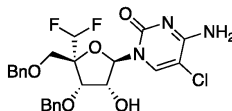
Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-хлор-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-тетрагидрофуран-3-илацетата (29)



29

К раствору 4-амино-5-хлорпиримидин-2(1H)-она 28 (0,336 г, 2,33 ммоль) в безводном CH_3CN (10 мл) порциями добавляли БСА (0,945 г, 4,64 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне 25°C . После того как реакционная смесь становилась прозрачной, в эту смесь добавляли соединение 5 (0,54 г, 1,16 ммоль) в CH_3CN (2 мл) и SnCl_4 (1,2 г, 4,64 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали и вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (20 мл). Органическую фазу экстрагировали этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле [дихлорметан:метанол (40:1)] давала соединение 29 в виде белого твердого вещества (0,24 г, 31%). ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+=550,1$.

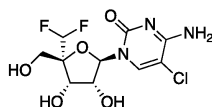
Синтез 4-Амино-1-((2R,3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-5-хлорпиримидин-2(1H)-она (30)



30

Смесь соединения 29 (0,235 г, 0,43 ммоль) в NH_3MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем [дихлорметан:метанол (40:1)] давала соединение 30 в виде белого твердого вещества (0,135 г, 62%). ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+=508,1$.

Синтез 4-Амино-5-хлор-1-((2R,3R,4S,5R)-5-(дифторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (31)

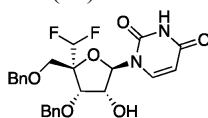


31

BCl_3 (2,46 мл, 2,46 ммоль) добавляли к охлажденному (-78°C) раствору соединения 30 (0,125 г, 0,246 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли пиридин (0,5 мл) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка препаративной ЖХВД давала соединение 31 (0,035 г, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ =328,1.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,27-5,91 (мультиплет, 2H), 5,57 (мультиплет, 2H), 5,44-5,42 (дублет, $\text{J}=6,3$ Гц, 1H), 4,25-4,16 (мультиплет, 2H), 3,62 (мультиплет, 2H).

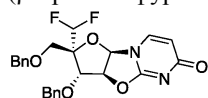
Синтез 1-((2R,3R,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (32)



32

Раствор соединения 6 (0,52 г, 1 ммоль) в смеси NH_3/MeOH /диоксан (6 мл/6 мл) перемешивали при 20°C . Через 18 ч реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [петролейный эфир:этилацетат (от 4:1 до 1,5:1)] давала соединение 32 (0,314 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ =475,1.

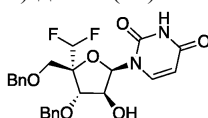
Синтез 2,2'-дегидро-4'-дифторметил-1-(β -арабинофуранозил)урацила (33)



33

Дифенилкарбонат (0,258 г, 1,2 ммоль) и гидрокарбонат натрия (0,184 г, 2,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 32 (0,52 г, 1,1 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, затем охлаждали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли дихлорметаном и промывали водой, соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), а затем выпаривали досуха при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт 33 (0,45 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС:($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ =457,2.

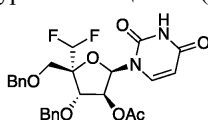
Синтез 1-((2R,3S,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (34)



34

Водный раствор NaOH (1 н., 5 мл) добавляли к раствору соединения 33 (0,45 г) в этаноле (10 мл). После перемешивания при 20°C в течение 3 ч pH реакционную смесь доводили до pH 7 с использованием сильной катионообменной смолы, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [дихлорметан:метанол (40:1)] давала соединение 34 (0,12 г, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ =475,2.

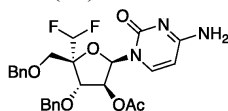
Синтез (2R,3S,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-2-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-тетрагидрофуран-3-илацетата (35)



35

As_2O (0,5 мл) добавляли в раствор соединения 34 (0,114 г, 0,24 ммоль) в сухом пиридине (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч, а затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 мл). Органическую фазу экстрагировали дихлорметаном, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [петролейный эфир:этилацетат (4:1)] давала соединение 35 (0,12 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ =517,2.

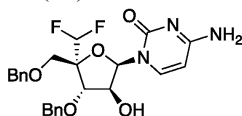
Синтез (2R,3S,4S,5R)-2-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-илацетата (36)



36

4-Хлорфенилфосфоновый дихлорид (0,4 г, 0,81 ммоль) добавляли к охлажденному (0°C) раствору 1-Н-тетразола (0,056 г, 0,81 ммоль) и соединения 35 (0,113 г, 0,22 ммоль) в сухом пиридине (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере азота при 20°C в течение 3 ч, а затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане и добавляли NH₃H₂O (5 мл). После перемешивания в течение 5 ч при 20°C реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 36 (0,2 г, неочищенного).

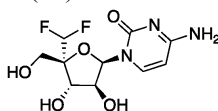
Синтез 4-амино-1-((2R,3S,4S,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (37)



37

Раствор соединения 36 (0,112 г, 0,21 ммоль) в NH₃MeOH (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч, а затем охлаждали и выпаривали досуха при пониженном давлении, в результате чего получали соединение 37 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:(M+H)⁺=474,2.

Синтез 4-амино-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(дифторметил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (38)

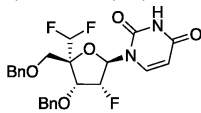


38

BCl₃ (3,7 мл, 3,7 ммоль) добавляли к раствору соединения 37 (0,175 г, 0,37 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденному до -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем добавляли в смесь пиридин, а затем метанол. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка препаративной ЖХВД давала указанный продукт 38 (0,052 г, 41 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺=294,1.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59-7,56 (дублет, J=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,06 (дублет, J=21,3 Гц, 2H), 6,24-6,23 (дублет, J=5,7 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,92-5,90 (дублет, J=5,1 Гц, 1H), 5,67-5,62 (мультиплет, 2H), 5,41-5,38 (мультиплет, 1H), 4,30-4,28 (мультиплет, 1H), 4,15-4,14 (мультиплет, 1H), 3,64-3,59 (мультиплет, 2H).

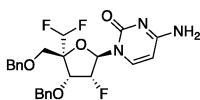
Синтез 1-((2R,3R,4R,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-фтор-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (39)



39

Трифторид диэтиламиносеры (7,6 г, 47,4 ммоль) добавляли к суспензии соединения 34 (1,5 г, 3,16 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [петролейный эфир:этилацетат (4:1)] давала соединение 39 в виде коричневого твердого вещества (700 мг, 46%). ЖХ-МС (M+H)⁺=477,4.

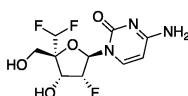
Синтез 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-4-(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-5-(дифторметил)-3-фтор-тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (40)



40

4-Хлорфенилфосфордихлоридат (0,68 г, 2,77 ммоль) добавляли к раствору соединения 39 (0,22 г, 0,462 ммоль) и 1-Н-тетразола (0,485 г, 6,93 ммоль) в сухом пиридине (100 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (4:1)) давала промежуточное соединение в виде красного масла. Промежуточное соединение растворяли в диоксане (40 мл) и добавляли NH₃·H₂O (2 мл). После перемешивания в течение 30 мин выпаривали реакционную смесь досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле [дихлорметан:метанол (10:1)] давала соединение 40 в виде коричневого твердого вещества (180 мг, 81%). ЖХ-МС (M+H)⁺=476,1.

Синтез 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(диформетил)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (41)



41

Смесь соединения 40 (160 мг, 0,34 ммоль), Pd(OH)₂/C (0,8 г) и концентрированной водной HCl (2 капли, 37%) в метаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 10 мин, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Очистка препаративной ЖХВД давала соединение 41 в виде белого твердого вещества (26 мг, 25%). ЖХ-МС (M+H)⁺=296,1.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO) δ 7,79 (дублет, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (дублет, J=10,4 Гц, 2H), 6,26-5,99 (мультиплет, 3H), 5,77 (дублет, J=7,6 Гц, 1H), 5,44 (t, J=5,2 Гц, 1H), 5,15 (dt, J₁=53,6 Гц, J₂=5,2 Гц, 1H), 4,58-4,53 (мультиплет, 1H), 3,70-3,58 (мультиплет, 2H).

Биологические примеры.

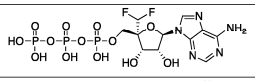
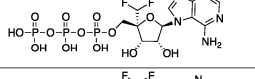
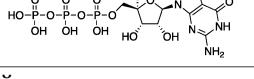
Анализ с вирусом гриппа.

В этом анализе измеряется способность активных соединений - производных соединений формулы I ингибировать обязательную РНК-полимеразу вируса гриппа. Получали полимеразу вируса гриппа из вирусных частиц гриппа, и измеряли степень включения нуклеотидов на основании количественного анализа радиомеченого нуклеотида - метки в ходе полимеразной реакции.

Анализ метаболизма.

В этом анализе измеряют способность клеток человека образовывать активные соединения из соединений формулы I. Активные соединения представляют собой трифосфатные (ТФ) производные аналогов нуклеозидов. В этом анализе определяют концентрацию трифосфатов конкретных нуклеозидов в клетках человека, обработанных соединениями формулы I после экстракции клеток метанолом и анализа растворимых трифосфатов нуклеозидов методом ЖХ-МС.

Номер соединения	Структура	Активность: IC ₅₀ в мМ
TRP-1		B
TRP-2		B
TRP-3		B
TRP-4		A
TRP-5		B
TRP-6		A
TRP-7		C

Номер соединения	Структура	Активность IC ₅₀ в мкМ
TRP-8		A
TRP-9		A
TRP-10		A

Активность в анализе с полимеразой вируса гриппа представлена следующим образом: A=IC₅₀<10 мкМ; B=IC₅₀ 10-100 мкМ; C=IC₅₀>100 мкМ.

Дозировка и введение.

Как показано в приведенной выше таблице, соединения формулы I обладают потенциалом как эффективные противовирусные лекарственные средства для инфекций, вызываемых вирусом гриппа, у человека, или метаболизируются до соединений, обладающих такой активностью.

Введение активного соединения может варьировать от непрерывного (внутривенная капельница) до нескольких или единственного приема в день (например, четыре раза в день) или более редкого введения и может включать пероральное, топическое парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, трансдермальное (в котором может использоваться средства для улучшения проникновения), буккальное введение или введение с использованием суппозитория, а также другие пути введения.

4'-Дифторметилзамещенные производные нуклеозидов, а также их соли, подходящие для фармацевтического применения, можно применять в качестве лекарственных средств в форме любых фармацевтических препаратов. Фармацевтический препарат можно вводить энтеральным путем, либо перорально, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий, сиропов или суспензий, либо ректально, например, в форме суппозитория. Их также можно вводить парентеральным путем (путем внутримышечной, внутривенной, подкожной или внутригрудной инъекции или путем инфузии), например, в форме инъекционных растворов, назальным путем, например, в форме назальных спреев, топическим путем и т.д.

Для изготовления фармацевтических препаратов 4'-замещенные производные нуклеозидов, а также их соли, могут быть объединены с терапевтически инертным, неорганическим или органическим вспомогательным веществом для получения таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий.

Соединения формулы I могут быть смешаны с фармацевтически приемлемым носителем. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в виде фармацевтически приемлемых солей. Поскольку большинство соединений согласно настоящему изобретению растворимо в воде, их можно вводить в физиологическом растворе (например, забуференном до pH приблизительно от 7,2 до 7,5). Для этой цели можно использовать обычные буферы, такие как фосфаты, бикарбонаты. Средний специалист в данной области, безусловно, сможет модифицировать составы в рамках концепции настоящего описания и получить многочисленные составы для конкретного пути введения таким образом, чтобы композиции согласно настоящему изобретению не утратили стабильность и чтобы их терапевтическая активность не снизилась. В частности, модификация соединений согласно настоящему изобретению, направленная, например, на повышение их растворимости в воде или другой среде, может быть легко выполнена за счет небольших модификаций (образование соли, этерификация и т.д.), которые вполне доступны среднему специалисту в данной области. Также средние навыки в данной области позволяют модифицировать путь введения и режим дозирования конкретного соединения для обеспечения фармакокинетики соединений согласно настоящему изобретению, которая обеспечила бы максимально благоприятный для пациента эффект.

Для составов для парентерального введения носитель обычно включает стерильную воду или водный раствор хлорида натрия, хотя возможно содержание и других ингредиентов, включая ингредиенты, способствующие формированию дисперсии. Безусловно, в тех случаях, когда используется стерильная вода и поддерживается ее стерильность, композиции и носители также необходимо стерилизовать. Также могут быть приготовлены суспензии для инъекций, в этом случае могут применяться подходящие жидкие носители, суспендирующие вещества и т.п.

Подходящими вспомогательными веществами для таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул являются, например, лактоза, кукурузный крахмал и их производные, тальк и стеариновая кислота или ее соли.

При желании таблетки или капсулы могут быть снабжены растворяющимся в кишечнике покрытием или выполнены с возможностью замедленного высвобождения. Это может быть осуществлено стандартными методиками.

Подходящими вспомогательными веществами для мягких желатиновых капсул являются, напри-

мер, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие многоатомные спирты.

Подходящими вспомогательными веществами для инъекционных растворов являются, например, вода, физиологический раствор, спирты, многоатомные спирты, глицерин или растительные масла.

Подходящими вспомогательными веществами для суппозиториев являются, например, природные и гидрогенизированные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие многоатомные спирты.

Подходящими вспомогательными веществами для растворов и сиропов для энтерального применения являются, например, вода, многоатомные спирты, сахароза, инвертный сахар и глюкоза.

Фармацевтические препараты согласно настоящему изобретению могут также быть выполнены в виде составов с замедленным высвобождением или других подходящих составов.

Фармацевтические препараты могут также содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, подсластители, красители, вкусоароматические вещества, соли для регуляции осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты.

Дозировка может варьировать в широких пределах и, безусловно, будет корректироваться в зависимости от индивидуальных требований в каждом конкретном случае. Для перорального введения ежедневная дозировка в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг/день в расчете на массу тела должна быть подходящей для монотерапии и/или комбинированной терапии. Предпочтительная ежедневная дозировка лежит в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг/день в расчете на массу тела, в более предпочтительном случае от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг/день в расчете на массу тела и в наиболее предпочтительном случае приблизительно от 1,0 до 100 мг/кг/день в расчете на массу тела в день. Типичный препарат будет содержать от приблизительно 5 до приблизительно 95% активного соединения (мас./мас.). Ежедневную дозировку можно вводить одной дозой или дробными дозами, обычно от 1 до 5 доз в день.

В некоторых фармацевтических лекарственных формах предпочтительны пролекарственные формы соединений, особенно ацилированные (ацетилированные или другие) производные, сложные эфиры с пиридином и различные соли соединений согласно настоящему изобретению. Специалист в данной области знает, как можно модифицировать соединения согласно настоящему изобретению, чтобы получить пролекарственные формы, облегчающие доставку лекарственных соединений в целевой сайт в организме хозяина или пациента. Специалист в данной области также сможет извлечь пользу из благоприятных фармакокинетических параметров пролекарственных форм, где это возможно, в доставке соединений согласно настоящему изобретению в целевой сайт в организме хозяина или пациента для максимизации желаемого эффекта соединения.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики инфекций, вызванных вирусом гриппа, самостоятельно или в комбинации с другими соединениями, мишенью которых являются компоненты вируса или клетки или функции, связанные с жизненным циклом вируса гриппа.

Следует понимать, что упоминание лечения в настоящем документе равно распространяется на профилактику и лечение существующих состояний, и что лечение животных включает лечение людей, а также других млекопитающих. Кроме того, лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа, в настоящем документе включает также лечение или профилактику заболевания или состояния, связанного с инфекцией вируса гриппа или опосредуемого ею, или их клинических симптомов.

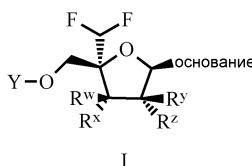
Признаки, раскрытые в описании выше, или в следующей ниже формуле изобретения, или в прилагающихся чертежах, описанные как их конкретные формы или в терминах средств для реализации раскрытой функции или способа или процесса для достижения раскрытого результата могут по мере необходимости по отдельности или в любой комбинации применяться для реализации изобретения в его различных формах.

Выше настоящее изобретение было описано с некоторой степенью детализации посредством иллюстраций и примеров для обеспечения ясности и понимания. Для специалиста в данной области очевидно, что возможны изменения и модификации в пределах объема прилагающейся формулы изобретения. Соответственно следует понимать, что все описание, приведенное выше, является иллюстративным, а не ограничивающим. Следовательно, объем изобретения должен определяться не на основании приведенного выше описания, а на основании прилагающейся формулы изобретения, а также должен включать полный объем эквивалентов, возможных для этой формулы изобретения.

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данной заявке, полностью включены в настоящий текст путем ссылки для любых целей, так же как если бы каждый отдельный патент, патентная заявка или публикация были бы указаны индивидуально.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где Y представляет собой H;

R^w , R^y и R^z каждый независимо представляет собой H, OH или F;

R^x представляет собой OH;

основание представляет собой урацил, цитозин, гуанин или аденин, каждый из которых может обязательно содержать в качестве заместителя галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^w представляет собой H, R^y представляет собой H, R^x представляет собой OH, и R^z представляет собой OH.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^w представляет собой H, R^y представляет собой OH, R^x представляет собой OH, и R^z представляет собой H.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^w представляет собой H, R^y представляет собой H, R^x представляет собой OH, и R^z представляет собой F.

5. Соединение, выбранное из списка, состоящего из

4'-дифторметилуридина,

4'-дифторметил-5-фторуридина,

4'-дифторметил-5-хлоруридина,

4'-дифторметилцитидина,

4'-дифторметил-5-фторцитидина,

4'-дифторметил-5-хлорцитидина,

4'-дифторметиладенозина,

4'-дифторметилгуанозина,

2'-дезоксидифтор-4'-дифторметилуридина,

2'-дезоксидифтор-4'-дифторметилцитидина,

2'-дезоксидифтор-4'-дифторметиладенозина,

4'-дифторметиларауридина,

4'-дифторметиларацитидина,

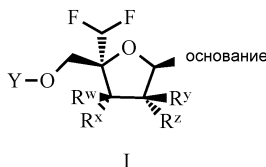
4'-дифторметиларааденозина,

4'-дифторметиларагуанозина.

6. Применение соединения по любому из пп.1-5 в качестве терапевтически активного вещества, являющегося ингибитором репликации РНК вируса гриппа.

7. Фармацевтическая композиция для ингибирования репликации РНК вируса гриппа, содержащая соединение по любому из пп.1-5 и терапевтически инертный носитель.

8. Применение соединения формулы I для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа



где Y представляет собой H;

R^w , R^y и R^z каждый независимо представляет собой H, OH или F;

R^x представляет собой OH;

основание представляет собой урацил, цитозин, гуанин или аденин, каждый из которых может обязательно содержать в качестве заместителя галоген;

или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Применение фармацевтической композиции по п.7 для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2