

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035301

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.05.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/7072* (2006.01)  
*A61K 31/7076* (2006.01)  
*C07H 19/04* (2006.01)

(21) Номер заявки  
201592184

(22) Дата подачи заявки  
2014.05.15

## (54) 4'-ФТОР-2'-МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 61/824,030

(32) 2013.05.16

(33) US

(43) 2016.04.29

(86) PCT/US2014/038287

(87) WO 2014/186637 2014.11.20

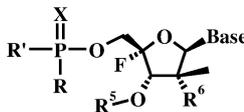
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РИБОСАЙЕНС ЛЛК (US)

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

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

(56) US-A1-20120316327  
WO-A1-2004099241  
WO-A1-2012040127  
US-A1-20070042988  
US-A1-20120232029

(57) Изобретение относится к 4'-фтор-2'-метилзамещенным производным нуклеозидов, содержащим их фармацевтическим композициям и способам применения этих соединений и/или содержащих их композиций для лечения вируса гепатита С (HCV)



I

B1

035301

035301

B1

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной патентной заявки US 61/824030 того же заявителя, поданной 16 мая 2013 г., содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

### Область техники

Изобретение относится к производным нуклеозидов, представляющим собой ингибиторы репликации репликона РНК вируса гепатита С (англ. Hepatitis C Virus, сокращенно HCV). В частности, изобретение относится к применению пуриновых и пиримидиновых производных нуклеозидов в качестве ингибиторов репликации субгеномной РНК вируса гепатита С (HCV) и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

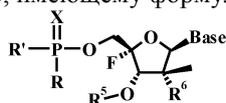
Вирус гепатита С является основной причиной хронических заболеваний печени в мире. У пациентов, инфицированных HCV, высока вероятность развития цирроза печени и впоследствии гепатоклеточной карциномы, то есть HCV является основным показанием для трансплантации печени. В настоящее время доступны всего два вида одобренной терапии для лечения HCV инфекции (R.G. Gish, Sem. Liver Dis., 1999, 19, 35). Это монотерапия с применением интерферона- $\alpha$  и применявшаяся несколько ранее комбинированная терапия с применением аналога нуклеозида, а именно рибавирина (виразола, англ. Virazone), и интерферона- $\alpha$ .

Множество лекарственных средств, одобренных для применения в терапии вирусных инфекций, представляют собой нуклеозиды или аналоги нуклеозидов, и большинство этих лекарственных средств, полученных на основе аналогов нуклеозидов, после превращения в соответствующие трифосфаты ингибируют репликацию вирусов посредством ингибирования таких ферментов, как вирусные полимеразы. Медиаторами превращения в трифосфат обычно являются клеточные киназы, и, таким образом, непосредственная оценка влияния нуклеозидов как ингибиторов репликации HCV может быть успешно проведена лишь с использованием клеточного анализа. В настоящее время для HCV не существует достоверного способа клеточного анализа репликации вируса или экспериментальной модели инфекции для исследований на животных.

Вирус гепатита С относится к семейству Flaviviridae. Он представляет собой РНК вирус, в котором геном РНК кодирует крупный полипротеин, который после процессинга создает необходимые средства для репликации, позволяющие осуществлять синтез дочерней РНК. Полагают, что большая часть неструктурных белков, кодируемых РНК геномом HCV, участвует в репликации РНК. Lohmann с соавт. [V. Lohmann с соавт., Science, 1999, 285, 110-113] описали конструкцию клеточной линии гепатомы человека (англ. Human Hepatoma, сокращенно Huh7), в которую были введены молекулы субгеномной РНК HCV, и было показано, что эти молекулы подвергаются репликации с высокой эффективностью. Полагают, что механизм репликации РНК в описанных клеточных линиях идентичен репликации генома РНК HCV полной длины в инфицированных гепатоцитах. Клоны субгеномной кДНК HCV, использованные для выделения этих клеточных линий, формируют базу для создания способа клеточного анализа для идентификации ингибиторов на основе аналогов нуклеозидов, способных ингибировать репликацию HCV.

### Сущность изобретения

Изобретение относится к соединению, имеющему формулу I



I

в которой

R представляет собой O-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)C(=O)OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или нафтил;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> независимо представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H;

R<sup>6</sup> представляет собой F;

X представляет собой O; и

основание (обозначаемое Base в формуле I) представляет собой цитозин; или к фармакологически приемлемой соли этого соединения.

Соединения, имеющие формулу I, пригодны для лечения заболеваний, вызываемых вирусом гепатита С (HCV), и для получения фармацевтических композиций, включающих эти соединения.

Изобретение относится к соединению, представляющему собой 2'-дезоксидефтор-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N-бис-[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]фосфородиамидат.

Изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), который включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества

соединения, имеющего формулу I.

Изобретение относится к способу ингибирования репликации HCV в клетках, который включает введение соединения, имеющего формулу I.

Изобретение относится к композиции для лечения или профилактики инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), содержащей соединение, имеющее формулу I, смешанное по меньшей мере с одним носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Было показано, что соединения, имеющие формулу I, являются ингибиторами субгеномной репликации вируса гепатита С в клеточной линии гепатомы. Эти соединения представляют собой потенциально эффективные противовирусные лекарственные средства для лечения HCV инфекций у человека.

Упомянутый в настоящем описании термин "алкил" обозначает углеводородный остаток с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, содержащий от 1 до 12 атомов углерода. Предпочтительно термин "алкил" обозначает углеводородный остаток с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, содержащий от 1 до 7 атомов углерода. Наиболее предпочтительными алкилами являются метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил или пентил. Алкил может быть как незамещенным, так и замещенным. Заместители выбирают из одной или более следующих групп: циклоалкила, нитро-, amino-, алкиламино-, диалкиламиногруппы, алкилкарбонила и циклоалкилкарбонила.

Упомянутый в настоящем описании термин "циклоалкил" обозначает необязательно замещенную циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 7 атомов углерода, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

Упомянутый в настоящем описании термин "алкокси" обозначает необязательно замещенную алкилоксигруппу с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, в которой "алкильная" часть представляет собой фрагмент, определение которого дано выше; примеры таких групп включают метокси-, этокси-, н-пропилокси-, изопропилокси-, н-бутилокси-, изобутилокси-, трет-бутилокси-, пентилокси-, гексилокси-, гептилоксигруппу, включая их изомеры.

Упомянутый в настоящем описании термин "алкоксиалкил" обозначает алкоксигруппу, определение которой дано выше, связанную с алкильной группой, определение которой дано выше. Их примеры включают метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, пропилоксипропил, метоксибутил, этоксибутил, пропилоксибутил, бутилоксибутил, трет-бутилоксибутил, метоксипентил, этоксипентил, пропилоксипентил, включая их изомеры.

Упомянутый в настоящем описании термин "алкенил" обозначает радикал с незамещенной или замещенной углеводородной цепочкой, содержащий от 2 до 7 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода, и также содержащий одну или две олефиновые двойные связи, предпочтительно одну олефиновую двойную связь. Их примеры включают винил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил) или 2-бутенил (кротил).

Упомянутый в настоящем описании термин "алкинил" обозначает радикал с незамещенной или замещенной углеводородной цепочкой, содержащий от 2 до 7 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода, и также содержащий одну или, если это возможно, две тройные связи, предпочтительно одну тройную связь. Их примеры включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил или 3-бутинил.

Упомянутый в настоящем описании термин "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, определение которой дано выше, в которой 1, 2, 3 или более атомов водорода замещены гидроксильной группой. Их примеры включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, гидроксизопропил, гидроксibuтил и подобные группы.

Упомянутый в настоящем описании термин "галогеналкил" обозначает алкильную группу с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, определение которой дано выше, в которой 1, 2, 3 или более атомов водорода замещены галогеном. Их примеры включают 1-фторметил, 1-хлорметил, 1-бромметил, 1-йодметил, трифторметил, трихлорметил, трибромметил, трийодметил, 1-фторэтил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-йодэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 2-йодэтил, 2,2-дихлорэтил, 3-бромпропил или 2,2,2-трифторэтил и подобные группы.

Упомянутый в настоящем описании термин "алкилтио" обозначает (алкил)S-группу с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, в которой "алкильная" часть представляет собой фрагмент, определение которого дано выше. Примеры алкилтиогрупп включают метилтио-, этилтио-, н-пропилтио-, изопропилтио-, н-бутилтио-, изобутилтио- или трет-бутилтиогруппу.

Упомянутый в настоящем описании термин "арил" обозначает необязательно замещенный фенил и нафтил (например, 1-нафтил, 2-нафтил или 3-нафтил). Подходящие для арила заместители могут быть выбраны из заместителей, указанных для алкила, к которым также могут быть добавлены следующие заместители: галоген, гидроксигруппа и необязательно замещенный алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил и арилоксигруппа.

Упомянутый в настоящем описании термин "гетероцикл" обозначает необязательно замещен-

ные насыщенные, частично ненасыщенные или ароматические моноциклические, бициклические или трициклические гетероциклические системы, которые содержат один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, которые также могут быть сконденсированы с необязательно замещенным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим моноциклическим карбоциклическим или гетероциклическим фрагментом.

Примеры подходящих гетероциклов включают оксазолил, изоксазолил, фурил, тетрагидрофурил, 1,3-диоксоланил, дигидропиранил, 2-тиенил, 3-тиенил, пиазинил, изотиазолил, дигидрооксазолил, пиримидинил, тетразолил, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, пирролидинонил, (N-оксид)-пиридинил, 1-пирролил, 2-пирролил, триазолил, например 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил, 1-пиразолил, 2-пиразолил, 4-пиразолил, пиперидинил, морфолинил (например, 4-морфолинил), тиоморфолинил (например, 4-тиоморфолинил), тиазолил, пиридинил, дигидротиазолил, имидазолидинил, пиразолинил, пиперазинил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, тиадиазолил, например 1,2,3-тиадиазолил, 4-метилпиперазинил, 4-гидроксипиперидин-1-ил.

Подходящие для гетероциклила заместители могут быть выбраны из заместителей, указанных для алкила, к которым необязательно могут быть добавлены следующие заместители: замещенный алкил, алкенил, алкинил, оксогруппа (=O) или аминсульфонил.

Упомянутый в настоящем описании термин "ацил" ("алкилкарбонил") обозначает группу, имеющую формулу C(=O)R, в которой R представляет собой водород, незамещенный или замещенный углеводородный остаток с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, содержащий от 1 до 7 атомов углерода, или фенильную группу. Наиболее предпочтительными ацильными группами являются группы, в которых R представляет собой водород, незамещенный углеводородный остаток с неразветвленной или разветвленной углеродной цепочкой, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, или фенильная группа.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор, бром.

В графических изображениях соединений, представленных в настоящем описании, утолщенная сужающаяся линия (—) означает заместитель, расположенный выше плоскости цикла, в котором находится асимметричный атом углерода, а штриховая линия (.....) означает заместитель, расположенный ниже плоскости цикла, в котором находится асимметричный атом углерода.

Соединения, имеющие формулу I, проявляют стереоизмерию. Эти соединения могут включать любой изомер соединения, имеющего формулу I, или смеси таких изомеров. Соединения и промежуточные соединения согласно настоящему изобретению, содержащие один или более асимметричных атомов углерода, могут быть получены в виде рацемических смесей стереоизомеров, которые могут быть разделены.

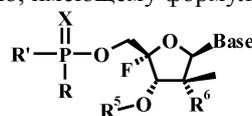
Соединения, имеющие формулу I, проявляют таутомерию; это означает, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде двух или более химических соединений, которые могут легко превращаться друг в друга. Во многих случаях это просто означает обмен атома водорода между двумя другими атомами, с каждым из которых он образует ковалентную связь. Таутомерные соединения существуют в подвижном равновесии друг с другом, и, таким образом, попытки получить отдельные вещества обычно приводят к образованию смеси, имеющей все химические и физические свойства, которые следует ожидать исходя из структур компонентов.

Наиболее распространенный тип таутомерии включает наличие карбонильных или кетосоединений и ненасыщенных гидроксильных соединений или енолов. Структурное изменение состоит в перемещении атома водорода между атомами углерода и кислорода, сопровождаемом перегруппировкой связей. Например, у множества алифатических альдегидов и кетонов, например у ацетальдегида, преобладающей является кето-форма; у фенолов, напротив, основным компонентом является енольная форма.

Имеющие основной характер соединения, отвечающие формуле I, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с неорганическими кислотами, таким как галогеноводородные кислоты (например, соляная кислота и бромоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные кислоты, и с органическими кислотами (например, с уксусной кислотой, винной кислотой, янтарной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, яблочной кислотой, салициловой кислотой, лимонной кислотой, метансульфоновой кислотой, паратолуолсульфоновой кислотой и подобными кислотами). Образование и выделение таких солей может быть выполнено способами, известными в данной области техники.

Ингибиторы HCV.

Изобретение относится к соединению, имеющему формулу I



I

в которой

R представляет собой O-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)C(=O)OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или нафтил;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> независимо представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

R<sup>6</sup> представляет собой F;

X представляет собой O; и

основание (обозначаемое Base в формуле I) представляет собой цитозин;

или к фармакологически приемлемой соли этого соединения.

Изобретение относится к названному выше соединению, имеющему формулу I, в котором R<sup>2a</sup> представляет собой H.

Изобретение относится к названному выше соединению, имеющему формулу I, в котором R<sup>2b</sup> представляет собой метил.

Изобретение относится к названному выше соединению, имеющему формулу I, в котором R<sup>3</sup> представляет собой изопропил.

Изобретение относится к соединению, представляющему собой 2'-дезоксидефтор-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N-бис-[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]фосфородиамидат.

Изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита C (HCV), который включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу I.

Изобретение относится к названному выше способу, дополнительно включающему введение иммуномодулятора или противовирусного агента, который ингибирует репликацию HCV, или комбинацию указанных средств.

Изобретение относится к названному выше способу, в котором иммуномодулятор представляет собой интерферон или химически преобразованный интерферон.

В альтернативном примере осуществления изобретение относится к названному выше способу, в котором противовирусный агент выбран из группы, состоящей из ингибитора HCV протеазы, ингибитора HCV полимеразы, ингибитора HCV геликазы, ингибитора HCV праймазы, ингибитора слияния HCV и их комбинации.

Изобретение относится к способу ингибирования репликации HCV в клетках, который включает введение соединения, имеющего формулу I.

Изобретение относится к композиции для лечения или профилактики инфекции, вызываемой вирусом гепатита C (HCV), содержащей соединение, имеющее формулу I, смешанное по меньшей мере с одним носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу I, для получения медикамента для лечения HCV.

Репрезентативные примеры соединений, включаемых в объем настоящего изобретения, приведены в нижеследующих таблицах. Эти примеры и последующие примеры синтезов позволят специалистам в данной области техники яснее понять и воплотить на практике настоящее изобретение. Эти примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, поскольку они являются репрезентативными и приведены для иллюстрации изобретения.

В целом, номенклатура, используемая в настоящей заявке, основана на стандартной номенклатуре нуклеиновых кислот, хорошо известной специалисту в данной области техники. Если между изображенной структурой и наименованием, приведенным для этой структуры, имеется несоответствие, то более правильной следует считать изображенную структуру. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не указана, например, жирными или штриховыми линиями, то следует считать, что структура или часть структуры включает все возможные для нее стереоизомеры.

I-5		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-(О-1-нафтил- <i>N</i> -(S)-1-(изопропоксикарбонил)этилтио)фосфорамидат
I-6		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-(О-2-нафтил- <i>N</i> -(S)-1-(изопропоксикарбонил)этилтио)фосфорамидат
I-7		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилуридин-3',5'-циклической фосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-8		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-3',5'-циклической фосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-9		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилуридин-3',5'-циклической тиофосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-10		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-3',5'-циклической тиофосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-11		4'-Фтор-2'-метилуридин-5'-(О-фенил- <i>N</i> -(S)-1-(изопропоксикарбонил)этилфосфорамидат
I-12		4'-Фтор-2'-метилуридин-5'-(О-1-нафтил- <i>N</i> -(S)-1-(изопропоксикарбонил)этилфосфорамидат
I-13		4'-Фтор-2'-метилуридин-5'-(О-1-нафтил- <i>N</i> -(S)-2-(изопропоксикарбонил)этилфосфорамидат
I-14		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-(О-фенил- <i>N</i> -(S)-1-(изопропоксикарбонил)этилфосфорамидат
I-15		4'-Фтор-2'-цитидин-5'-(О-1-нафтил- <i>N</i> -(S)-1-(изопропоксикарбонил)этилфосфорамидат

I-16		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-(O-1-нафтил-N-(S)-2-(изопропоксикарбонил) этилфосфорамидат
I-17		4'-Фтор-2'-метиуридин-5'-(O-фенил-N-(S)-1-(изопропоксикарбонил) этилтиофосфорамидат
I-18		4'-Фтор-2'-метиуридин-5'-(O-1-нафтил-N-(S)-1-(изопропоксикарбонил) этилтиофосфорамидат
I-19		4'-Фтор-2'-метиуридин-5'-(O-1-нафтил-N-(S)-2-(изопропоксикарбонил) этилтиофосфорамидат
I-20		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-(O-фенил-N-(S)-1-(изопропоксикарбонил) этилтиофосфорамидат
I-21		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-(O-1-нафтил-N-(S)-1-(изопропоксикарбонил) этилтиофосфорамидат
I-22		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-(O-1-нафтил-N-(S)-2-(изопропоксикарбонил) этилтиофосфорамидат
I-23		4'-Фтор-2'-метиуридин-3',5'-циклической фосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-24		4'-Фтор-2'-метилцитидин-3',5'-циклической фосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-25		4'-Фтор-2'-метиуридин-3',5'-циклической тиофосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир
I-26		4'-Фтор-2'-метилцитидин-3',5'-циклической тиофосфорной кислоты сложный изопропиловый эфир

I-27		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилуридин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) фосфородиамидат}
I-28		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) фосфородиамидат}
I-29		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилуридин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) тиофосфородиамидат}
I-30		2'-Дезокси-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) тиофосфородиамидат}
I-31		4'-Фтор-2'-метилуридин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) фосфородиамидат}
I-32		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) фосфородиамидат}
I-33		4'-Фтор-2'-метилуридин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) тиофосфородиамидат}
I-34		4'-Фтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N'-бис((S)-1-(изопропоксикарбонил)этил) тиофосфородиамидат}

### Описание примеров осуществления изобретения

Используемые в настоящем описании обозначения и сокращения включают следующие: ацетил (Ac), уксусная кислота (HOAc), азо-бис-изобутирилнитрил (англ. azo-bis-isobutyronitrile, AIBN), 1-N-гидроксибензотриазол (англ. 1-N-hydroxybenzotriazole, HOBT), атмосферы (Atm), жидкостная хроматография высокого разрешения (ЖХВР), 9-борабицикло[3.3.1]нонан (англ. 9-borabicyclo[3.3.1]nonane, 9-BBN или BBN), метил (Me), трет-бутоксикарбонил (англ. tert-butoxycarbonyl, Boc), ацетонитрил (MeCN), ди-трет-бутилпироксикарбонат или бос ангидрид (BOC<sub>2</sub>O), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (англ. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, EDCI), бензоил (Bz), бензил (Bn), метаклорпербензойная кислота (англ. m-chloroperbenzoic acid, MCPBA), бутил (Bu), метанол (MeOH), бензилоксикарбонил (англ. benzyloxycarbonyl, cbz или Z), температура плавления (т.пл.), карбонилдимидазол (англ. carbonyl diimidazole, CDI), MeSO<sub>2</sub>- (mesyl или Ms), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (англ. 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, DABCO), масс-спектр (ms) диэтиламиносеры трифторид (англ. diethylaminosulfur trifluoride, DAST), простой метил-трет-бутиловый эфир (англ. methyl t-butyl ether, MTBE), дибензилиденацетон (англ. dibenzylideneacetone, Dba), N-карбоксиангидрид (англ. N-carboxyanhydride, NCA), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (англ. 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, DBN), N-бромсукцинимид (англ. N-bromosuccinimide, NBS), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (англ. 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DBU), N-метилморфолин (англ. N-methylmorpholine, NMM), N-метилпирролидон (англ. N-methylpyrrolidone, NMP), 1,2-дихлорэтан (англ. 1,2-dichloroethane, DCE),

хлорхромат пиридиния (англ. pyridinium chlorochromate, PCC), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (англ. N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, DCC), дихромат пиридиния (англ. pyridinium dichromate, PDC), дихлорметан (англ. dichloromethane, DCM), пропил (Pr), диэтилазодикарбоксилат (англ. diethyl azodicarboxylate, DEAD), фенил (Ph), ди-изо-пропилазодикарбоксилат (англ. di-iso-propylazodicarboxylate, DIAD), фунты на квадратный дюйм (англ. pounds per square inch, psi), ди-изо-пропилэтиламин (англ. di-iso-propylethylamine, DIPEA), пиридин (англ. pyridine, pyr), ди-изо-бутилалюминийгидрид (англ. di-iso-butylaluminumhydride, DIBAL-H), комнатная температура (англ. room temperature, rt или RT), N,N-диметилацетамид (ДМА, англ. DMA), трет-бутилдиметилсилил или t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), 4-N,N-диметиламинопиридин (ДМАП, англ. DMAP), триэтиламин (Et<sub>3</sub>N или ТЭА), N,N-диметилформамид (ДМФА, англ. DMF), трифлат или CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), диметилсульфоксид (ДМСО, англ. DMSO), трифторуксусная кислота (ТФУК, англ. TFA), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)этан (англ. 1,1'-bis-(diphenylphosphino)ethane, dppe), 2,2,6,6-тетраметилгептан-2,6-дион (англ. 2,2,6,6-tetramethylheptan-2,6-dione, TMHD), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocene, dppf), тонкослойная хроматография (ТСХ), этилацетат (EtOAc), тетрагидрофуран (ТГФ, англ. THF), диэтиловый эфир (Et<sub>2</sub>O), триметилсилил или Me<sub>3</sub>Si (TMS), этил (Et), моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (TsOH или pTsOH), литийгескаметилдисилазан (англ. lithium hexamethyl disilazane, LiHMDS), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-илитозил (Ts), изопропил (i-Pr), N-уретан-N-карбоксиангидрид (N-urethane-N-carboxyanhydride, UNCA), этанол (EtOH). Традиционная номенклатура, включающая приставки нормальный (н), изо- (i-), вторичный (втор-), третичный (трет-) и нео- (нео-), имеет традиционное значение при использовании с алкильными фрагментами. (J. Rigaudy, D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)

Общие условия.

Соединения согласно изобретению могут быть получены множеством способов, представленных в иллюстративных реакциях синтеза, представленных ниже в разделе примеры.

Исходные материалы и реагенты, используемые для получения названных соединений, обычно были коммерчески доступны и предоставлялись такими поставщиками, как, например, Aldrich Chemical Co., или были получены способами, известными специалистам в данной области техники, в соответствии с процедурами, рассмотренными в литературе, например в изданиях Fieser and Fieser, Reactants for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, т. 1-15; Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, т. 1-5 и дополнения; и Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, т. 1-40. Следует понимать, что схемы реакций синтеза, представленные в разделе Примеры, лишь иллюстрируют некоторые способы, которые могут быть применены для синтеза соединений согласно изобретению, и в показанные схемы реакций синтеза могут быть внесены различные изменения, понятные специалисту в данной области техники после прочтения настоящего описания.

Исходные материалы и промежуточные соединения, полученные согласно схемам реакций синтеза, могут быть выделены и при необходимости очищены с помощью традиционных методик, примеры которых включают, без ограничений, фильтрацию, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и подобные способы. Эти материалы могут быть охарактеризованы с помощью традиционных средств, включая физические константы и спектральные данные.

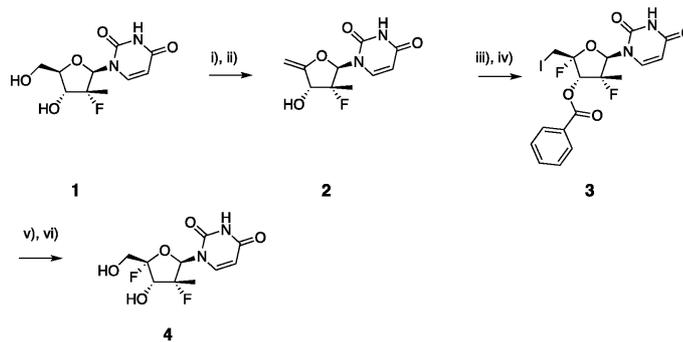
Если не указано иное, рассмотренные в настоящем описании реакции обычно проводят в инертной атмосфере при атмосферном давлении и при температуре реакции, составляющей от приблизительно -78 до приблизительно 150°C, часто от приблизительно 0 до приблизительно 125°C и чаще всего и предпочтительно при приблизительно комнатной (или обычной) температуре, например приблизительно при 20°C.

Различные заместители на соединениях согласно изобретению могут присутствовать в исходных соединениях, могут быть введены в любое из промежуточных соединений или могут быть введены после образования готовых продуктов известными способами замещения или с помощью трансформирующих реакций. Если сами по себе заместители являются реакционноспособными, то такие заместители могут быть защищены в соответствии с методиками, известными в данной области техники. В данной области техники известно множество защитных групп, которые могут быть применены. Примеры множества пригодных для этой цели групп имеются в публикации "Protective Groups in Organic Synthesis", Green с соавт., John Wiley and Sons, 1999. Например, при нитровании могут быть введены нитрогруппы, и полученная нитрогруппа может быть превращена в другие группы, например аминогруппу, восстановлением, а галоген может быть введен через диазотирование аминогруппы и замещение диазогруппы галогеном. Ацилирование по Фриделю-Крафтсу позволяет вводить ацильные группы. Ацильные группы затем могут быть превращены в соответствующие алкильные группы различными способами, включая восстановление Кижнера-Вольфа и восстановление по Клемменсену. Аминогруппы могут быть подвергнуты алкилированию с образованием моно- и диалкиламиногрупп; меркапто- и гидроксигруппы могут быть подвергнуты алкилированию с образованием соответствующих простых эфиров. Первичные спирты могут быть окислены окислителями, известными в данной области техники, с образованием карбоновых кислот или альдегидов, а вторичные спирты могут быть окислены с образованием кетонов. Таким образом, для вве-

дения различных заместителей в молекулу исходного материала, промежуточных соединений или готового продукта, включая выделенные продукты, могут быть применены реакции замещения или преобразования.

Исходный материал 1 может быть получен в соответствии с процедурами, описанными Sofia, M.J. с соавт., J. Med. Спет. (2010), 53(19), 7202-7218, и Clark, J.L. с соавт., J. Med. Спет. (2005), 48(17), 5504-5508. Йодирование с последующим отщеплением йодида в щелочных условиях может приводить к образованию промежуточного соединения 2, из которого после защиты 3'-гидроксигруппы бензоильной группой и последующего ключевого стереоспецифического фторирования образуется промежуточное соединение 4. Аналогичное превращение с целью введения фторида в положение 4'a было ранее описано Ajmera, S. с соавт., J. Med. Спет. (1988), 31(6), 1094-1098 и Moffatt, J.G. с соавт., J. Am. Спет. Soc. (1971), 93(17), 4323-4324. Замещение йодида в положении 5' в присутствии бензоата натрия с последующим отщеплением защитных 3', 5' бензоильных групп приводит к получению промежуточного нуклеозида 4 (схема 1).

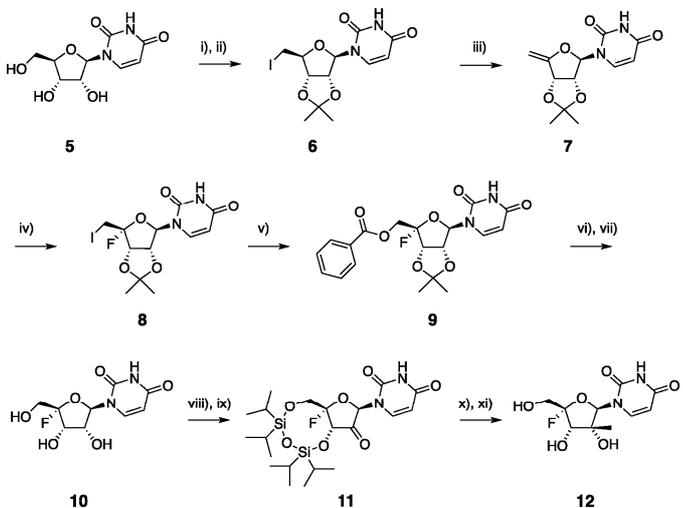
Схема 1



i)  $I_2$ ,  $PPh_3$ , THF; ii)  $NaOMe$ ,  $MeOH$ ; iii)  $BzCl$ ,  $DMAP$ , THF; iv)  $I_2$ ,  $AgF$ ,  $CH_2Cl_2$ ; v)  $PhCO_2Na$ ,  $DMSO$ ; vi)  $NH_3$ ,  $MeOH$

Соединение 12 может быть получено специалистами в области органического синтеза в соответствии с последовательностью синтеза, приведенной ниже. Таким образом, защита, йодирование и последующее отщепление в щелочных условиях приводят к получению промежуточного соединения 7. Фторирование по положению 4' ранее было описано Ajmera, S. с соавт., J. Med. Chem. (1988), 31(6), 1094-1098 и Moffatt, J.G. с соавт., J. Am. Chem. Soc. (1971), 93(17), 4323-4324. Замещение йодида 8 в положении 5' в присутствии бензоата натрия должно приводить к образованию промежуточного соединения 9. Снятие защиты и последующее образование селективной защиты 3'- и 5'-гидроксигрупп с помощью 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана (DIPSCI) и затем окисление в условиях реакции Десса-Мартина должно приводить к получению кетона 11 в соответствии с аналогичным способом, описанным Науакэва, Н. с соавт., Chem. Pharm. Bull., (1987), 35(6), 2605-2608. Снятие защиты в виде силильной защитной группы в стандартных условиях должно приводить к получению требуемого продукта 12 (схема 2).

Схема 2

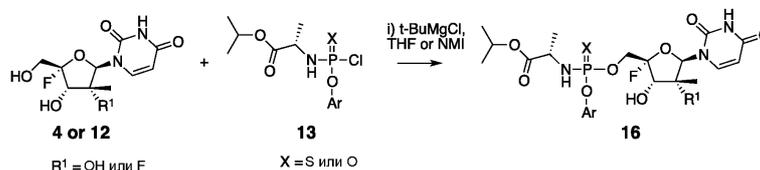


i) Ацетон, PTSA; ii)  $I_2$ ,  $PPh_3$ , THF; iii)  $NaOMe$ ,  $MeOH$ ; iv)  $I_2$ ,  $AgF$ ,  $CH_2Cl_2$ ; v)  $PhCO_2Na$ ,  $DMSO$ ; vi)  $NH_3$ ,  $MeOH$ ; vii) Мурав. кислот.; viii)  $DIPSCI$ , Пиридин; ix) Dess-Martin,  $CH_2Cl_2$ ; x)  $AlCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ; xi) TBAF, THF.

Фосфорамидатные соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены конденсацией нуклеозида 4 или 12 с подходящим образом замещенным фосфохлоридатом или его серосодержа-

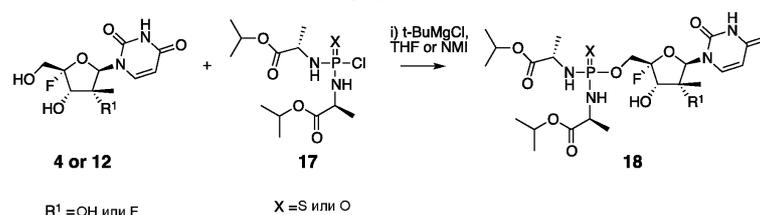
шим аналогом типа 13 в присутствии сильного основания (схема 3). Продукт 16 присоединения, имеющий формулу I, изначально полученный в реакции присоединения в виде смеси двух диастереомеров, может быть разделен на соответствующие хиральные энантиомеры с помощью хиральной колонки, хиральной ЖХВР или хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (англ. supercritical fluid chromatography, сокращенно SFC).

Схема 3



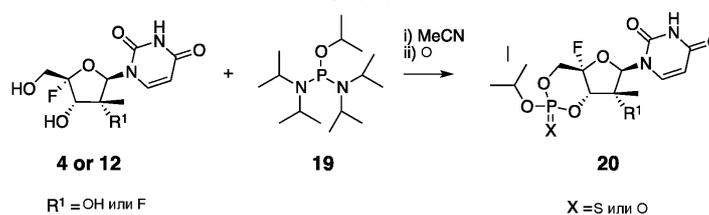
Фосфородиамидатные соединения, имеющие формулу I, согласно настоящему изобретению могут быть получены конденсацией нуклеозида 4 или 12 с подходящим образом замещенным хлоридом фосфородиамида или фосфородиамидотиохлоридом типа 17 в присутствии сильного основания (схема 4).

Схема 4



Фосфаты согласно настоящему изобретению могут быть получены конденсацией нуклеозида 4 или 12 с изопропил-N,N,N,N-тетраизопропилфосфородиамидитом 19 (схема 5). Превращение в тиопроизводное может быть выполнено нагреванием неочищенной реакционной смеси с бис-(3-триэтоксисилил)пропилтетрасульфидом (англ. bis(3-triethoxysilyl)propyl-tetrasulfide, сокращенно TEST).

Схема 5



### Биологические примеры

#### Анализ репликаона HCV.

С помощью этого анализа определяют способность соединений, имеющих формулу I, к ингибированию репликаона РНК HCV и, таким образом, их потенциальную применимость для лечения HCV инфекций. В анализе для простого считывания внутриклеточного уровня репликаона РНК HCV используют репортерный ген. Ген Renilla-люциферазы вводят в первую открытую рамку считывания конструктора репликаона NK5.1 генотипа 1b (N. Krieger с соавт., J. Virol. 2001 75(10):4614), непосредственно после последовательности участка внутренней посадки рибосомы (англ. internal ribosome entry site, сокращенно IRES), и сплавляют с геном неомифосфотрансферазы (англ. neomycin phosphotransferase, сокращенно NPTII) через саморасщепляющийся пептид 2A вируса ящура (M.D. Ryan & J. Drew, EMBO 1994 13(4):928-933). После транскрипции *in vitro* РНК вводили с помощью электропорации в клетки гепатомы Huh7 человека, и выделяли и размножали С418-устойчивые колонии. Стабильно отобранная клеточная линия 2209-23 содержит репликативную субгеномную РНК HCV, и активность Renilla-люциферазы, экспрессируемой репликаоном, отражает уровень его РНК в клетках. Каждый анализ выполняли по два раза на планшетах, один - на белых непрозрачных и один - на прозрачных планшетах, для параллельного определения противовирусной активности и цитотоксичности химического соединения, что позволяло убедиться в том, что наблюдаемая активность не обусловлена замедлением пролиферации клеток или гибелью клеток.

Клетки HCV репликаона (2209-23), которые экспрессируют репортерный ген Renilla-люциферазы, культивировали в минимальной питательной среде Игла в модификации Дульбекко (англ. Dulbecco's MEM, Invitrogen, номер по каталогу 10569-010), содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки (англ. fetal bovine serum, сокращенно FBS, Invitrogen, номер по каталогу 10082-147), помещали на 96-луночный планшет при плотности 5000 клеток на лунку и инкубировали в течение ночи. Спустя 24 ч к клеткам добавляли химические соединения в питательной среде в разных отношениях разбавления и затем дополнительно инкубировали при 37°C в течение трех суток. По завершении инкубации клетки в белых планшетах собирали и определяли активность люциферазы с помощью Системы анализа R.-люциферазы (Promega, номер по каталогу E2820). Все реагенты, упоминаемые в следующем разделе, включены в на-

бор, поставляемый изготовителем, в котором также имеются инструкции изготовителя, которым следовали при приготовлении реагентов. Клетки один раз промывали 100 мкл (микролитрами) фосфатно-буферного солевого раствора (pH 7,0) (ФБСР) на лунку и лизировали 20 мкл 1× лизирующего буфера для анализа R-люциферазы, после чего инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем планшет помещали в люцинометр Centra LB 960 (Berthold Technologies) для считывания микропланшетов, в каждую лунку помещали 100 мкл аналитического буфера для R-люциферазы, и считывали сигнал с задержкой 2 с с помощью программы 2-секундных измерений. Концентрация лекарственного средства IC<sub>50</sub>, необходимая для снижения уровня реплика на 50% относительно его уровня в необработанных контрольных клетках, может быть вычислена из графика зависимости процентного снижения активности люциферазы от концентрации лекарственного средства, полученного как описано выше.

Для проведения анализа цитотоксичности использовали реагент WST-1, предоставленный Roche Diagnostic (номер по каталогу 1644807). 10 мкл реагента WST-1 добавляли в каждую лунку прозрачных планшетов, включая лунки холостых опытов, содержащие только среду. Затем клетки инкубировали в течение 2 ч при 37°C, и величину оптической плотности (OD) определяли с помощью считывателя микротитрационных планшетов MRX Revelation (Lab System) при 450 нм (эталонный фильтр при 650 нм). В этом случае также концентрация лекарственного средства CC<sub>50</sub>, необходимая для снижения клеточной пролиферации на 50% относительно величины в необработанных контрольных клетках, может быть вычислена из графика зависимости процентного снижения величины WST-1 от концентрации лекарственного средства, полученного как описано выше.

Дозировки и введение.

Представленные выше в таблице соединения, имеющие формулу I, обладают потенциальной эффективностью как противовирусные лекарственные средства для лечения HCV инфекций человека или подвергаются метаболизму, превращаясь в соединения, обладающие такой активностью.

В другом примере осуществления изобретения активное соединение или его пролекарственное производное или соль может быть введено в комбинации с другим противовирусным агентом, например антигепатитным средством, включая вещества, имеющие формулу I. Если активное соединение или его производное или соль введены в комбинации с другим противовирусным агентом, то активность может повышаться по сравнению с активностью исходного соединения. Это можно с легкостью проверить, приготовив соответствующие производные и испытав их против-HCV активность рассмотренным выше способом.

Введение активного соединения может варьироваться от непрерывного (внутривенное вливание) до нескольких пероральных введений в сутки (например, четыре раза в сутки) и может включать пероральное, топическое парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, трансдермальное (которое может включать применение агента, улучшающего проникновение), буккальное введение и введение в виде суппозитория, а также другие пути введения.

4'-замещенные производные нуклеозидов, а также их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в качестве медикаментов в виде любой фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может быть введена энтерально или перорально, например в виде таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий, сиропов или суспензий, или ректально, например в виде суппозитория. Они также могут быть введены парентерально (внутримышечно, внутривенно, подкожно или в виде интрастернальных (надчревных) инъекций или в виде инфузии (вливания)), например, в виде инъекционных растворов, через носовую полость, например, в виде назальных спреев или ингаляционных спреев, топически и т.д.

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

Соединения, имеющие формулу I, могут быть смешаны с фармацевтически приемлемым носителем. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в виде фармакологически приемлемых солей. Поскольку соединения согласно настоящему изобретению в большинстве своем растворимы в воде, они могут быть введены внутривенно в физиологическом солевом растворе (например, содержащем буфер для получения pH, составляющего приблизительно от 7,2 до 7,5). Для этой цели могут быть использованы традиционные буферные вещества, например фосфаты, бикарбонаты или цитраты. Разумеется, специалисты в данной области техники могут модифицировать композиции в пределах объема настоящего изобретения, получая множество композиций для конкретного способа введения и не снижая при этом стабильность композиций согласно настоящему изобретению или их терапевтическую активность. В частности, модификация соединений согласно настоящему изобретению для придания им большей растворимости в воде или другом носителе, например, может быть с легкостью произведена посредством незначительных изменений (получение солевой композиции, этерификация и т.д.), хорошо известных специалистам в данной области техники. Специалистам в данной области техники также хорошо известны способы модификации путей введения и режимов дозирования

конкретного соединения для извлечения максимальной пользы для пациентов с учетом фармакокинетики соединений согласно изобретению.

Носитель для парентеральных композиций обычно включает стерильную воду или водный раствор хлорида натрия, хотя также может содержать другие ингредиенты, включая ингредиенты, способствующие диспергированию. Разумеется, в том случае, если необходимо использование стерильной воды и поддержание стерильности, композиции и носители также должны быть стерилизованными. Также могут быть получены суспензии для инъекций, и в этом случае могут быть применены подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и подобные вещества.

Вспомогательные вещества, подходящие для получения таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул, включают, например, лактозу, кукурузный крахмал и его производные, тальк и стеариновую кислоту или ее соли.

При необходимости на таблетки или капсулы может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие или они могут быть обработаны стандартными способами для обеспечения пролонгированного высвобождения.

Подходящими вспомогательными веществами для получения мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы.

Подходящими вспомогательными веществами для получения инъекционных растворов являются, например, вода, солевой раствор, спирты, полиолы, глицерин или растительные масла.

Подходящими вспомогательными веществами для получения суппозиторий являются, например, натуральные и отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие и жидкие полиолы.

Подходящими вспомогательными веществами для получения растворов и сиропов для энтерального применения являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар и глюкоза.

Фармацевтические препараты согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены в виде композиций с пролонгированным высвобождением или композиций других подходящих типов.

Фармацевтические препараты также могут содержать консерванты, солюбилизующие вещества, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, окрашивающие вещества, вкусовые добавки, соли для регулирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты.

Фармацевтические препараты также могут содержать другие терапевтически активные агенты, известные в данной области техники.

Дозировка может варьироваться в широких пределах, и, разумеется, в каждом конкретном случае она должна соответствовать индивидуальным требованиям. Для перорального введения при монотерапии и/или комбинированной терапии подходящая суточная дозировка должна составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. Предпочтительная суточная дозировка составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до приблизительно 100 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от 1,0 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. Типичный препарат содержит от приблизительно 5 до приблизительно 95% активного соединения (мас.%). Суточная доза может быть введена в виде однократной дозировки или в виде разделенных доз, число которых обычно составляет от 1 до 5 в сутки.

В некоторые фармацевтические стандартные лекарственные формы предпочтительнее вводить пролекарства соединений согласно изобретению, в особенности ацилированные (ацелированные или другие) производные, сложные эфиры пиридина и различные солевые формы. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, каким образом следует модифицировать соединения согласно изобретению для получения формы пролекарства, облегчающей доставку активных соединений к целевому участку организма-хозяина или организма пациента. Специалисты в данной области техники также должны учитывать, если это возможно, благоприятные фармакокинетические параметры пролекарственных форм, способствующие доставке соединений согласно изобретению к целевому участку организма-хозяина или организма пациента, чтобы предполагаемый эффект от воздействия соединения был максимальным.

Показания и способ лечения.

Соединения согласно изобретению, их изомерные формы и фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения и профилактики HCV инфекции.

Изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), который включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего любую из формул I.

Изобретение относится к способу ингибирования репликации HCV в клетках, который включает введение соединения, имеющего любую из формул I.

Комбинированная терапия.

Соединения согласно изобретению, их изомерные формы и их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения и профилактики HCV инфекции при использовании их как таковых или в комбинации с другими соединениями, направленными на вирусные или клеточные элементы или функции, участвующие в жизненном цикле HCV. Классы соединений, подходящих для применения в комбинации

с изобретением, включают, без ограничений, все классы противовирусных препаратов, воздействующих на HCV.

Классы агентов, имеющих определенный механизм воздействия, которые могут быть применены при комбинированной терапии в комбинации с соединениями согласно изобретению, включают, например, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы полимеразы, ингибиторы протеазы, ингибиторы геликазы, ингибиторы NS4В вируса гепатита С (HCV) и медицинские агенты, которые функционально ингибируют сайт внутренней посадки рибосомы (IRES), и другие медикаменты, которые ингибируют прикрепление HCV к клетке или проникновение вируса в клетку, которые ингибируют трансляцию РНК HCV, транскрипцию РНК HCV, репликацию или созревание HCV, сборку или высвобождение вируса. Конкретные соединения этих классов, подходящие для применения согласно изобретению, включают, без ограничений, макроциклические, гетероциклические и линейные ингибиторы HCV протеазы, такие как телупревив (VX-950), боцепревив (SCH-503034), нарлапревив (SCH-9005 18), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (также называемый TMC-435), МК-7009, BI-201335, BI-2061 (цилупревив, англ. ciluprevir), BMS-650032, АСН-1625, АСН-1095 (HCV NS4А ингибитор кофактора протеазы), VX-500, VX-813, РНХ-1766, РНХ2054, IDX-136, IDX-316, АВТ-450 EP-013420 (и родственные соединения) и VBY-376; нуклеозидные ингибиторы полимеразы HCV (репликазы), подходящие для применения согласно изобретению, включают, без ограничений, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 и PSI-879 и различные другие нуклеозидные и нуклеотидные аналоги и ингибиторы HCV, включая (без ограничений) аналоги, полученные как 2'-С-метил-модифицированные нуклеозиды (нуклеотиды), 4'-азамодифицированные нуклеозиды (нуклеотиды) и 7'-деза-модифицированные нуклеозиды (нуклеотиды). Ненуклеозидные ингибиторы HCV полимеразы (репликазы), подходящие для применения согласно изобретению, включают, без ограничений, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, МК-3281, АВТ-333, АВТ-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, А- 837093, JKT-109, GL-59728 и GL-60667.

Кроме того, соединения согласно изобретению могут быть применены в комбинации с антагонистами циклофилина и иммунофилина (примеры которых включают, без ограничений, соединения DEBIO, NM-811, а также циклоспорин и его производные), ингибиторы киназы, ингибиторы белков теплового шока (например, HSP90 и HSP70), другие иммуномодулирующие агенты, примеры которых могут включать, без ограничений, интерфероны (-альфа, -бета, -омега, -гамма, -лямбда или синтетические интерфероны), например Интрон А, Роферон-А, Канферон-А300, Адваферон (англ. Advafeiron), Инферген, Гумоферон (англ. Humoferon), Сумиферон МР (англ. Sumiferon MP), Альфаферон, IFN-β, Ферон и подобные средства; производные, полученные из интерферонов и полиэтиленгликоля (пэгилированные интерфероны), например ПЭГ-интерферон-α-2а (Pegasys), ПЭГ-интерферон-α-2b (PEGIntron), пэгилированный IFN-α-con1 и подобные соединения; композиции и производные интерферонных соединений, отличающиеся длительностью действия, например сплавленный с альбумином интерферон, Альбуферон, Локтерон и подобные средства; интерфероны с системами контролируемой доставки различных типов (например, ITCA-638, омега-интерферон, доставляемый с помощью системы подкожной доставки DUROROS); соединения, которые стимулируют синтез интерферона в клетках, например резиквимод и подобные средства; интерлейкины; соединения, усиливающие развитие ответной реакции Т-клеток-помощников 1 типа, например SCV-07 и подобные соединения; агонисты TOLL-подобных рецепторов, например СрG-10101 (актилон, англ. actilon), изоторабин (англ. isotorabine), ANA773 и подобные средства; тимозин α-1; ANA-245 и ANA-246; гистамина дигидрохлорид; пропагерманий; тетрахлордекаоксид; амплиген; IMP-321; KRN-7000; антителиа, например цивацир (англ. cívacir), XTL-6865 и подобные средства; и профилактические и терапевтические вакцины, например InnoVac С, HCV E1E2/MF59 и подобные вакцины. Кроме того, любой из описанных выше способов, включающих введение ингибитора NS5А, агониста рецепторов интерферона типа I (например, IFN-α) и агониста рецепторов интерферона типа II (например, IFN-γ), может быть улучшен за счет введения эффективного количества антагониста TNF-α. Неограничивающие примеры TNF-α антагонистов, подходящих для применения в таких видах комбинированной терапии, включают энбрел (англ. ENBREL), ремикейд (англ. REMICADE) и хумиру (англ. HUMIRA).

Кроме того, соединения согласно изобретению могут быть применены в комбинации с противотозойными средствами и другими противовирусными средствами, которые считаются эффективными при лечении HCV инфекции, примеры которых включают, без ограничений, пролекарственное средство нитазоксанид. Нитазоксанид может быть использован как средство, применяемое в комбинации с соединениями, рассмотренными в настоящей заявке, а также в комбинации с другими средствами, применяемыми при лечении HCV инфекции, например ПЭГ-интерфероном α-2а и рибавирином.

Соединения согласно изобретению также могут быть использованы с альтернативными формами интерферонов и пэгилированных интерферонов, рибавирином или его аналогами (например, тарабаварином (англ. tarabavarin), левовирином (англ. levoviron)), микроРНК, короткими интерферирующими РНК (например, SIRPLEX-140-N и подобными соединениями), аналогами нуклеотидов или нуклеозидов, иммуноглобулинами, гепатопротекторами (средствами, защищающими печень), противовоспалительными

средствами и другими ингибиторами NS5A. Ингибиторы других целевых молекул, участвующих в жизненном цикле HCV, включают NS3 ингибиторы геликазы; ингибиторы кофактора NS4A; ингибиторы антисмысловых олигонуклеотидов, например ISIS-14803, AVI-4065 и подобные средства; кодируемые вектором короткие шпилечные РНК (англ. shRNA); HCV-специфичные рибозимы, например гептазим, RPI, 13919 и подобные вещества; ингибиторы проникновения в клетку, например НереХ-С, НуMax-НерС и подобные ингибиторы; ингибиторы альфа-глюкозидазы, например целгозивир (англ. Celgosivir), UT-231В и подобные ингибиторы; ингибиторы КРЕ-02003002 и ВIVN 401 и IMPDH. Другие иллюстративные примеры соединений-ингибиторов HCV включают соединения, рассмотренные в следующих публикациях: в патентах US 5807876, US 6498178, US 6344465 и US 6054472 и в опубликованных патентных заявках РСТ WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010141, WO 03/000254, WO 01/32153, WO 00/06529, WO 00/18231, WO 00/10573, WO 00/13708, WO 01/85172, WO 03/037893, WO 03/037894, WO 03/037895, WO 02/100851, WO 02/100846, WO 99/01582, WO 00/09543, WO 02/18369, WO 98/17679, WO 00/056331, WO 98/22496, WO 99/07734, WO 05/073216, WO 05/073195 и WO 08/021927.

Кроме того, может быть проведена комбинированная терапия, включающая введение множества средств, которые могут включать комбинации из, например, рибавирина и интерферона, и по меньшей мере одного из соединений согласно изобретению. Настоящее изобретение не ограничено указанными выше классами или соединениями и включает применение известных и новых соединений и комбинаций биологически активных средств. Предполагается, что виды комбинированной терапии согласно настоящему изобретению включают любую химически совместимую комбинацию соединения из группы соединений согласно изобретению с другими соединениями из группы соединений согласно изобретению или другими соединениями, не принадлежащими к группе соединений согласно изобретению, при условии, что в этой комбинации не исчезает противовирусная активность соединения из группы соединений согласно изобретению или противовирусная активность всей фармацевтической композиции.

Комбинированная терапия может быть последовательной, при которой сначала проводят лечение одним агентом, а затем - вторым агентом (например, так, что каждый этап лечения включает применение отличного от других соединения согласно изобретению, или один этап лечения включает применение соединения согласно изобретению, а другой - применение одного или более биологически активных агентов), или она может включать лечение обоими агентами в одно и то же время (одновременно). Последовательная терапия может включать протекание разумного периода времени после завершения первого лечения до начала второго лечения. Лечение обоими агентами в одно и то же время может быть произведено при вводе этих агентов в виде одной и той же суточной дозы или в виде отдельных доз. Комбинированная терапия не обязательно должна быть ограничена двумя агентами и может включать введение трех или более агентов. Дозировки при одновременной и последовательной комбинированной терапии зависят от скоростей абсорбции, распределения, метаболизма и выведения компонентов комбинированной терапии, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Величины дозировок также могут быть различными в зависимости от тяжести состояния, подвергаемого лечению. Также следует понимать, что по прошествии времени конкретные режимы и схемы дозирования для лечения конкретного индивидуума, подвергаемого лечению, могут быть уточнены в соответствии с нуждами индивидуума и решениями специалиста в области лечения или специалиста, наблюдающего за проведением комбинированной терапии.

Изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), который включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего любую из представленных формул I.

Изобретение относится к названному выше способу, дополнительно включающему введение иммуномодулятора или противовирусного агента, который ингибирует репликацию HCV, или комбинацию названных средств.

Изобретение относится к названному выше способу, в котором иммуномодулятор представляет собой интерферон или химически преобразованный интерферон.

Изобретение относится к названным выше способам, в которых противовирусный агент выбран из группы, состоящей из ингибитора HCV протеазы, ингибитора HCV полимеразы, ингибитора HCV геликазы, ингибитора HCV праймазы, ингибитора слияния HCV и комбинации названных средств.

Следует понимать, что все рассмотренное в настоящей заявке при описании лечения также распространяется на профилактику и лечение существующих состояний, и что лечение животных включает лечение человека и других млекопитающих. Дополнительно, лечение инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), рассматриваемое в настоящем описании, также включает лечение или профилактику заболевания или состояния, связанного с или опосредуемого инфекцией, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), или его клинических симптомов.

Признаки, рассмотренные в приведенном выше описании или нижеследующей формуле изобретения или сопроводительных графических материалах, выраженные в своих конкретных формах или в виде средств, подходящих для выполнения указанной функции или способа для достижения рассматриваемого результата, если это возможно, могут быть применены по отдельности или в любой комбинации

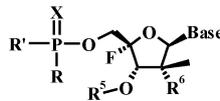
таких признаков для реализации изобретения во всех его разнообразных формах.

Для ясности и лучшего понимания настоящее изобретение было подробно рассмотрено с помощью иллюстраций и примеров. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что изобретение может включать изменения и модификации, не выходящие за пределы объема, определяемого формулой изобретения. Таким образом, следует понимать, что приведенное выше описание является иллюстративным и неограничивающим. Таким образом, объем изобретения должен определяться не приведенным выше описанием, а прилагаемыми пунктами формулы изобретения и всеми эквивалентами, соответствующими объему этих пунктов.

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей патентной заявке, полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей таким же образом, как если бы каждый отдельный патент, патентная заявка и публикация были процитированы индивидуально.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы I



I

в которой

R представляет собой O-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)C(=O)OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или нафтил;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> независимо представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

R<sup>6</sup> представляет собой F;

X представляет собой O; и

основание (обозначаемое Base в формуле I) представляет собой цитозин;

или его фармакологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, в котором R<sup>2a</sup> представляет собой H.

3. Соединение по п.2, в котором R<sup>2b</sup> представляет собой метил.

4. Соединение по п.3, в котором R<sup>3</sup> представляет собой изопропил.

5. Соединение, представляющее собой

2'-дезоксидифтор-2',4'-дифтор-2'-метилцитидин-5'-{N,N'-бис[(S)-1-изопропоксикарбонил]этил}-фосфородиамидат.

6. Способ лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

7. Способ ингибирования репликации HCV в клетках, который включает введение соединения по п.1.

8. Композиция для лечения или профилактики инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), содержащая соединение по п.1, смешанное по меньшей мере с одним носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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